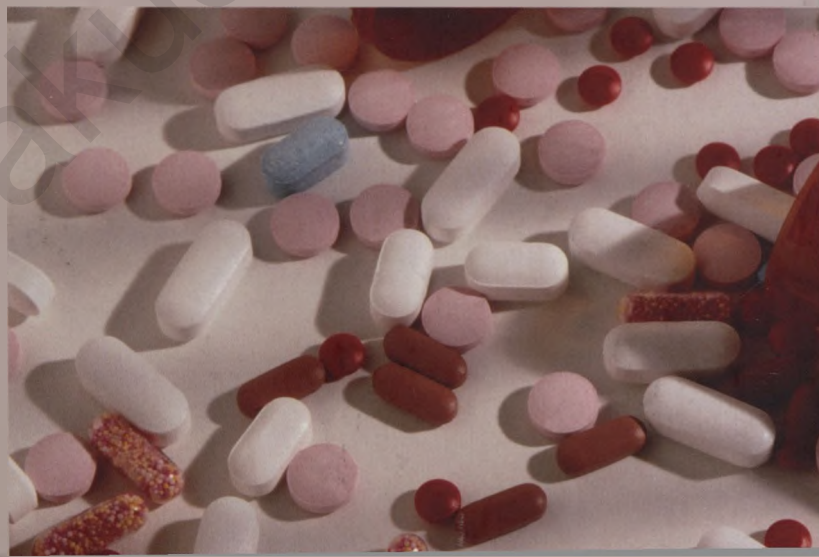




К. Шефер, Х. Шпильманн, К. Феттер

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

в период беременности и лактации



Кристоф Шефер Хорст Шпильманн Клаус Феттер

Лекарственная терапия в период беременности и лактации

Перевод с немецкого



Москва
Издательство «Логосфера»
2010

*Посвящаем нашим женам, которые
как матери и наши коллеги знают
о беременности и вскармливании больше,
чем об этом может узнать врач*

akusher-lib.ru

Предисловие

Вышедшее в свет пять лет назад 6-е издание переиздавалось дважды, поскольку в немецкоязычных странах книга нашла признание как основополагающее руководство. Его используют не только врачи различных специальностей, но и фармацевты, акушерки и консультанты по грудному вскармливанию. Специалисты и пациентки часто получают неполную информацию о побочном действии лекарственных средств во время беременности из инструкций, прилагаемых к препаратам, Красного списка или руководств по фармакологии и токсикологии. Данная книга должна восполнить этот пробел и помочь выбрать нужный препарат для применения в столь ответственный для матери и ребенка период или помочь оценить реальный риск, если беременная еще до родов начала принимать лекарственное средство. Нам хотелось бы избавить беременных и молодых матерей от необоснованного страха перед необходимостью применения лекарственных препаратов, а также придать нашим коллегам уверенность при проведении лекарственной терапии беременных и кормящих матерей.

Новое издание полностью переработано, структура глав изменена таким образом, чтобы сделать материал более доступным для восприятия. В книге представлено описание препаратов, которые находят все большее применение в повседневной клинической практике. В основу книги положен многолетний опыт, накопленный крупнейшим немецким консультативным центром по вопросам риска применения лекарственных средств в период беременности. Помимо новейших научных публикаций, данных неопубликованных исследований, материалов, полученных в результате регулярного обмена опытом с различными отделениями берлинских университетских клиник и в дискуссиях на заседаниях тератологических научных обществ, при написании 7-го издания мы учитывали также сведения, присланные нашими читательницами, а также рекомендации, полученные нами во время чтения докладов.

Кроме того, в новом издании более подробно изложены данные о таких факторах риска, как радиоактивное излучение, вредные вещества во внешней среде и на рабочем месте, прививки, наркотики, а также инфекции во время лактации. Лечебным средствам растительного происхождения посвящена отдельная глава, особое место уделено вопросам все более актуальной лекарственной терапии отцов.

Хотелось бы еще раз выразить благодарность руководству издательства *Gustav Fischer* в лице господина *Bernd von Breitenbuch* и господина *Kleinsorge* за их поддержку выхода в свет первых изданий книги.

Благодарности

Мы приносим особую благодарность за редактирование рукописи, а также за дополнения и пожелания профессору *Anke Rohde* [Отделение гинекологической психосоматики университетской клиники женских болезней, Бонн (психофармакология)], профессору *Bettina Schmitz* [Отделение неврологии клиники Шарите, Берлин (антиэпилептики)], доктору *Gudula Kirtschig* [Кожная клиника Свободного Университета, Амстердам (дерматология)] и приват-доценту, доктору *Ute Schäfer-Graf* [Клиника акушерства клиники Вивантес, Берлин-Нойкёльн (диабет)].

Созданию книги во многом способствовали своей непрерывной работой в области эмбриотоксикологии наши берлинские коллеги *Dagmar Gregorszewski*, доктор *Ludmila von Stackelberg*, *Stephanie Padberg*, *Mirjam Broennecke*, а также *Sabine Warnstedt*, *Sandra Zinke*, *Sigrun Gundl*, *Sabine Karstädt* и *Mary Panse*.

Выражаем также нашу благодарность доктору *Sabine Kubuschok* за редакционную обработку и *Ursula Jahn*, сотруднику медицинского издательства Elsevier, Urban & Fischer Verlages.

Берлин, июнь 2006

Кристоф Шефер
Хорст Шпильманн
Клаус Феттер

Список сокращений

AZA	азатиоприн
BfArM	Федеральный институт лекарственных средств и медицинских продуктов
BfR	Федеральный институт оценки риска
DDT	дихлордифенилтрихлорэтан
DFG	Немецкое научно-исследовательское объединение
ENTIS	Европейская сеть тератологической информационной службы
FAS	фетальный алкогольный синдром
FASD	спектр фетальных алкогольных расстройств
FMF	семейная средиземноморская (мальтийская) лихорадка
GDM	диабет, впервые возникший во время беременности
GHRH	рилизинг-гормон гормона роста
GnRH	рилизинг-гормон гонадотропина
HCMV	цитомегаловирус человека
Ig	иммуноглобулины
IGF-1	инсулиноподобный фактор роста 1
MMF	микофенолат мофетил
PCB	полихлорированные бифенилы
PCOS	поликистозный овариальный синдром
PG	простагландины
PUGA-терапия	фотохимиотерапия
PCOG	Королевская коллегия акушеров и гинекологов
SSRI	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
TCDD	2,3,7,8-тетрахлор-р-дибензодиоксин
TGF β	трансформирующий фактор роста
TSH	тиреотропин, или тиреостимулирующий гормон
VPA	валпроевая кислота
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
КС	контрастные средства
КТ	компьютерная томография
ЛСД	диэтиламид лизергиновой кислоты
МТХ	метотрексат
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
РА	ревматоидный артрит
СКВ	системная красная волчанка
Тл	тесла
УЗИ	ультразвуковое исследование
Ха	синтетический ингибитор активированного фактора X
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ-2	циклооксигеназа 2

Содержание

ГЛАВА 1

Принципы лекарственной терапии в период беременности

1.1	Развитие и здоровье эмбриона	26
1.2	Токсикология развития	27
1.3	Закономерности действия лекарственных препаратов в период беременности	30
1.4	Кинетика лекарственных препаратов в период беременности	35
1.5	Фармакокинетика лекарственных препаратов в организме матери	35
1.6	Кинетика поступления лекарственных средств в плаценту и плод	36
1.7	Молекулярно-биологические основы тератогенного действия	38
1.8	Важнейшие причины возникновения врожденных пороков развития	40
1.9	Риск эмбриотоксичности у человека	42
1.10	Классификация форм риска при лекарственной терапии	43
1.11	Использование лекарственных средств, не разрешенных для применения («off label»)	44
1.12	Лекарственная терапия отца	46
1.13	Консультирование беременных по поводу риска, связанного с лекарственной терапией	48
1.14	Планирование лекарственной терапии в период беременности	48
1.15	Оценка риска лекарственной терапии в период беременности	50
1.16	Пренатальная диагностика после лекарственной терапии: что можно диагностировать?	51
	Литература	53

ГЛАВА 2

Лекарственная терапия в период беременности

2.1	Анальгетики, противоревматические средства, миорелаксанты и средства от подагры	56
2.1.1	Парацетамол	56
2.1.2	Ацетилсалициловая кислота	56
2.1.3	Соединения пиразолона и фенилбутазона	59
2.1.4	Применение комбинаций анальгетиков	61
2.1.5	Марфин, гидроморфон и другие опиоидные анальгетики	62
2.1.6	Петидин	62
2.1.7	Кодеин и оксикодон	63
2.1.8	Фентанил, альфентанил, ремифентанил и суфентанил	64
2.1.9	Другие наркотические анальгетики и анальгетики центрального действия	66
2.1.10	Налоксон	67
2.1.11	Классические нестероидные противовоспалительные средства	68
2.1.12	Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2	72
2.1.13	Лечение мигрени	73
2.1.14	Миорелаксанты и другие анальгетики	77
2.1.15	Лечение подагры в интервале между приступами	78
2.1.16	Лечение приступов подагры с помощью колхицина.....	79
	Литература	81
2.2	Антиаллергические и гипосенсибилизирующие препараты	87
2.2.1	Антигистаминные препараты (H ₁ -блокаторы)	88
2.2.2	Глюкокортикоиды	90
2.2.3	Гипосенсибилизация	91
	Литература	91
2.3	Антиастматические и отхаркивающие средства	92
2.3.1	Избирательно действующие β ₂ -симпатомиметики	93
2.3.2	Глюкокортикоиды	95
2.3.3	Стабилизаторы мембран тучных клеток	96
2.3.4	Теофиллин	97
2.3.5	Антихолинергические средства	98
2.3.6	Антилейкотриены	98
2.3.7	Моноклональные антитела и другие антиастматические средства	99
2.3.8	Отхаркивающие средства	100
2.3.9	Противокашлевые средства	101
2.3.10	Неспецифически действующие симпатомиметики	102
	Литература	104
2.4	Противорвотные средства и неукротимая рвота беременных	105
2.4.1	Немедикаментозная (альтернативная) терапия	106
2.4.2	Дименгидринат	106
2.4.3	Дифенгидрамин	107
2.4.4	Доксиламин	107

2.4.5	Меклозин	108
2.4.6	Метаклопрамид	109
2.4.7	Производные фенотиазина как противорвотные средства	109
2.4.8	Антагонисты серотонина	110
2.4.9	Другие противорвотные средства	111
	Литература	112
2.5	Средства для лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, средства, понижающие уровень липидов в крови, и спазмолитики	115
2.5.1	Антациды и сукральфат	115
2.5.2	Антагонисты H ₂ -рецепторов	116
2.5.3	Ингибиторы протонного насоса	117
2.5.4	Соли висмута	118
2.5.5	Другие средства для лечения язвенной болезни	118
2.5.6	Лечение заболеваний, вызываемых <i>Helicobacter pylori</i>	119
2.5.7	Кислоты	119
2.5.8	Атропин и антихолинергические спазмолитики	120
2.5.9	Холинергические средства	121
2.5.10	Другие стимуляторы перистальтики	122
2.5.11	Запоры в период беременности	122
2.5.12	Наполнители и средства, вызывающие увеличение объема содержимого кишечника	123
2.5.13	Осмотические и солевые слабительные средства	123
2.5.14	Дифенилметаны	124
2.5.15	Производные антрахинона	124
2.5.16	Касторовое масло	125
2.5.17	Смазывающие (размягчающие) средства	125
2.5.18	Другие средства для лечения запора	126
2.5.19	Антидиарейные препараты	126
2.5.20	Средства для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника	127
2.5.21	Симетикон и растительные ветрогонные средства	128
2.5.22	Хенодезоксихолевая кислота и урсодезоксихолевая кислота	129
2.5.23	Производные и аналоги клофибриновой кислоты	130
2.5.24	Ингибиторы фермента, необходимого для синтеза холестерина	131
2.5.25	Колестирамин и другие средства, понижающие уровень липидов в крови	132
2.5.26	Средства, снижающие аппетит, средства для похудения и препараты, назначаемые при нарушениях питания	133
	Литература	135
2.6	Противоинфекционные лекарственные средства	137
2.6.1	Пенициллины	137
2.6.2	Цефалоспорины	138
2.6.3	Другие антибиотики группы β-лактамов и ингибиторы β-лактамаз	139
2.6.4	Эритромицин и другие антибиотики-макролиды	140
2.6.5	Клиндамицин и линкомицин	141
2.6.6	Тетрациклины	142
2.6.7	Сульфонамиды, триметоприм, котримоксазол	143

2.6.8	Ингибиторы ДНК-гиразы	145
2.6.9	Нитрофурантоин и другие средства для лечения заболеваний мочевыводящих путей	146
2.6.10	Производные нитроимидазола	147
2.6.11	Аминогликозиды	148
2.6.12	Хлорамфеникол	149
2.6.13	Полипептидные антибиотики	150
2.6.14	Лечение туберкулеза во время беременности	150
2.6.15	Изониазид	151
2.6.16	Рифампицин	151
2.6.17	Этамбутол	152
2.6.18	Пиразинамид	152
2.6.19	Аминосалициловая кислота	152
2.6.20	Дапсон	153
2.6.21	Стрептомицин	153
2.6.22	Другие антибиотики	153
2.6.23	Профилактика и лечение малярии во время беременности	154
2.6.24	Производные артемизинина	155
2.6.25	Атовахон	156
2.6.26	Хинин	156
2.6.27	Хлорохин	157
2.6.28	Галофантрин	158
2.6.29	Мефлохин	158
2.6.30	Примахин	159
2.6.31	Прогуанил	159
2.6.32	Приметамин/сульфадоксин	160
2.6.33	Другие противомалярийные препараты	160
2.6.34	Антимикотические средства (общие сведения)	161
2.6.35	Клотримазол	161
2.6.36	Нистатин	161
2.6.37	Антимикотические средства группы коназола для местного применения	162
2.6.38	Другие антимикотические средства для местного применения	162
2.6.39	Антимикотические средства группы коназола для системного применения	163
2.6.40	Амфотерицин В	164
2.6.41	Флуцитозин	165
2.6.42	Гризеофульвин	166
2.6.43	Тербинафин	166
2.6.44	Противоглистные (глистогонные) препараты	167
2.6.45	Альбендазол	167
2.6.46	Мебендазол	167
2.6.47	Никлозамид	168
2.6.48	Празиквантел	168
2.6.49	Пирантел	169
2.6.50	Пирвиния эмбонат	169
2.6.51	Ивермектин	170
2.6.52	Ацикловир и другие противогерпетические средства	170
2.6.53	Амантадин	171
2.6.54	Рибавирин	171
2.6.55	Другие противовирусные средства	172

2.6.56	Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции во время беременности	173
2.6.57	Антиретровирусные препараты (обзор)	173
2.6.58	Ингибиторы обратной транскриптазы — аналоги нуклеотидов и нуклеозидов	175
2.6.59	Ингибиторы обратной транскриптазы, не относящиеся к аналогам нуклеотидов и нуклеозидов	177
2.6.60	Ингибиторы протеаз и ингибиторы слияния	178
2.6.61	Гипертермия	179
2.6.62	Поездки и перелеты на значительные расстояния	180
	Литература	181
2.7	Вакцины и иммуноглобулины	189
2.7.1	Вакцинация против холеры	189
2.7.2	Вакцинация против дифтерии и столбняка	190
2.7.3	Вакцинация против весенне-летнего менингоэнцефалита	191
2.7.4	Вакцинация против желтой лихорадки	191
2.7.5	Вакцинация против гриппа	191
2.7.6	Вакцинация против инфекции, вызываемой <i>Haemophilus influenzae B</i>	192
2.7.7	Вакцинация против гепатитов А и В	192
2.7.8	Вакцинация против кори и эпидемического паротита	192
2.7.9	Вакцинация против менингококковой инфекции	193
2.7.10	Вакцинация против коклюша	193
2.7.11	Вакцинация против пневмококковой инфекции	193
2.7.12	Вакцинация против полиомиелита	194
2.7.13	Вакцинация против краснухи	194
2.7.14	Вакцинация против бешенства	195
2.7.15	Вакцинация против тифа	196
2.7.16	Вакцинация против ветряной оспы	196
2.7.17	Иммуноглобулины	196
2.7.18	Вакцины, содержащие тиомерсал	197
	Литература	197
2.8	Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему	199
2.8.1	Гипертония и беременность	200
2.8.2	Блокаторы β -рецепторов	201
2.8.3	α -Метилдофа	204
2.8.4	Дигидралазин	204
2.8.5	Антагонисты кальция	205
2.8.6	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	207
2.8.7	Антагонисты рецептора ангиотензина II	209
2.8.8	Клонидин	210
2.8.9	Диазоксид	211
2.8.10	Нитропруссид натрия	211
2.8.11	Резерпин	212
2.8.12	Другие антигипертензивные и сердечные средства	212
2.8.13	Гипотония и антигипотоники	214
2.8.14	Дигидроэрготамин	214
2.8.15	Адренергические средства	214
2.8.16	Сердечные гликозиды	215
2.8.17	Лечение аритмий у беременной и плода	216

2.8.18	Нитраты и другие вазодилататоры	221
2.8.19	Средства, улучшающие кровоснабжение	222
2.8.20	Диуретики	222
2.8.21	Тиазидные диуретики	223
2.8.22	Петлевые диуретики	223
2.8.23	Антагонисты альдостерона	224
2.8.24	Амилорид и триамтерен	225
2.8.25	Маннит	225
	Литература	226
2.9	Антикоагулянты, фибринолитики и кровезаменители	230
2.9.1	Показания для применения антикоагулянтов	230
2.9.2	Гепарины	231
2.9.3	Ингибиторы тромбина и агрегации тромбоцитов	233
2.9.4	Производные кумарина	234
2.9.5	Витамин К	238
2.9.6	Протамин	239
2.9.7	Фибринолиз	239
2.9.8	Стрептокиназа	240
2.9.9	Другие фибринолитики	240
2.9.10	Антифибринолитики	241
2.9.11	Кровезаменители	241
	Литература	243
2.10	Эпилепсия и антиэпилептические препараты	246
2.10.1	Эпилепсия, антиэпилептики и репродукция	246
2.10.2	Способы оценки риска	247
2.10.3	Большие и малые аномалии при лечении классическими антиэпилептиками	248
2.10.4	Нарушения умственного развития	248
2.10.5	Специфичность действия отдельных антиэпилептиков	249
2.10.6	Механизмы тератогенного действия	249
2.10.7	Является ли эпилепсия тератогенным фактором?	250
2.10.8	Фолиевая кислота и антиэпилептики	251
2.10.9	Витамин К и антиэпилептики	252
2.10.10	Новые антиэпилептические препараты	252
2.10.11	Общие рекомендации по терапии эпилепсии во время беременности	253
2.10.12	Карбамазепин	254
2.10.13	Клобазам и клоназепам	257
2.10.14	Этосуксимид и другие сукцинимиды	258
2.10.15	Фенобарбитал и примидон	258
2.10.16	Фенитоин	261
2.10.17	Сультам	263
2.10.18	Вальпроевая кислота	263
2.10.19	Фелбамат	268
2.10.20	Габапентин	269
2.10.21	Ламотригин	270
2.10.22	Леветирацетам	271
2.10.23	Окскарбазепин	272
2.10.24	Прегабалин	273

2.10.25	Тиагабин	274
2.10.26	Топирамат	274
2.10.27	Вигабатрин	275
2.10.28	Зонисамид	276
	Литература	277
2.11	Психофармакологические средства	282
2.11.1	Общие принципы терапии в период беременности	282
2.11.2	Три- и тетрациклические антидепрессанты	284
2.11.3	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	285
2.11.4	Ингибиторы моноаминоксидазы	292
2.11.5	Другие антидепрессанты	293
2.11.6	Антипсихотическое лечение	295
2.11.7	Фенотиазины и тioxсантины	296
2.11.8	Галоперидол и другие производные бутирофенона	297
2.11.9	Атипичные нейролептики	299
2.11.10	Другие нейролептики	304
2.11.11	Соли лития	304
2.11.12	Другие антиманиакальные психофармакологические средства	306
2.11.13	Анксиолитики (транквилизаторы)	307
2.11.14	Снотворные средства	308
2.11.15	Барбитураты	308
2.11.16	Бензодиазепины	308
2.11.17	Залеплон, золпидем и зопиклон	311
2.11.18	Хлоралгидрат	312
2.11.19	Другие снотворные средства	312
2.11.20	Психоаналептики	313
2.11.21	Средства для лечения паркинсонизма	314
	Литература	315
2.12	Иммуномодуляторы и лечение ревматических заболеваний	321
2.12.1	Общие сведения об иммуномодуляторах	321
2.12.2	Азатиоприн	322
2.12.3	Циклоспорин А	323
2.12.4	Другие иммуносупрессивные средства	323
2.12.5	Моноклональные антитела (биологические иммуномодуляторы)	325
2.12.6	Интерфероны	326
2.12.7	Антиревматическая терапия и болезнь Вильсона	327
2.12.8	Талидомид	331
2.12.9	Другие иммуномодуляторы	332
	Литература	333
2.13	Противоопухолевые средства	336
2.13.1	Злокачественные опухоли и беременность	336
2.13.2	Классификация противоопухолевых химиотерапевтических средств	338
2.13.3	Алкалоиды Vinca и их аналоги	339
2.13.4	Производные подофиллотоксина	340
2.13.5	Алкилирующие препараты нитрозомочевины	340
2.13.6	Алкилирующие препараты группы азотипритов	341
2.13.7	Другие алкилирующие препараты	342

2.13.8	Цитотоксические антибиотики группы антрациклинов	343
2.13.9	Другие цитотоксические антибиотики	345
2.13.10	Антиметаболиты — аналоги фолиевой кислоты	345
2.13.11	Антиметаболиты — аналоги пуриновых оснований	348
2.13.12	Антиметаболиты — аналоги пиримидиновых оснований	349
2.13.13	Таксаны	351
2.13.14	Соединения платины	351
2.13.15	Другие противоопухолевые средства	352
2.13.16	Ферменты и антитела, обладающие противоопухолевыми свойствами	353
2.13.17	Противоопухолевые средства, действующие на эндокринную систему	354
2.13.18	Цитостатики растительного происхождения	355
2.13.19	Цитостатики как факторы профессионального риска	355
	Литература	355
2.14	Средства, вызывающие сокращение матки, токолитики, вагинальные терапевтические средства и местные контрацептивы	363
2.14.1	Простагландины	363
2.14.2	Окситоцин	365
2.14.3	Алкалоиды спорыньи	366
2.14.4	Общие сведения о токолитиках	367
2.14.5	β_2 -Симпатомиметики	367
2.14.6	Антагонисты кальция	368
2.14.7	Препараты магния	369
2.14.8	Антагонисты простагландинов	369
2.14.9	Антагонисты окситоцина	370
2.14.10	Другие токолитики	370
2.14.11	Вагинальные терапевтические средства	371
2.14.12	Спермицидные контрацептивы	371
2.14.13	Внутриматочные приспособления	372
	Литература	372
2.15	Гормоны	375
2.15.1	Релизинг-гормоны гипоталамуса	375
2.15.2	Гормоны передней доли гипофиза	376
2.15.3	Антагонисты пролактина/агонисты дофамина	378
2.15.4	Гормоны задней доли гипофиза	379
2.15.5	Функция щитовидной железы и прием йода во время беременности	380
2.15.6	Гипотиреоз, трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4)	380
2.15.7	Гипертиреоз и тиреостатики	381
2.15.8	Гипертиреоз и лечение радиоактивным йодом	383
2.15.9	Глюкокортикоиды	383
2.15.10	Гормоны мозгового слоя надпочечников	387
2.15.11	Сахарный диабет и беременность	387
2.15.12	Инсулин	388
2.15.13	Пероральные противодиабетические средства	390
2.15.14	Эстрогены	393
2.15.15	Гестагены	394

2.15.16	Диэтилстильбэстрол	396
2.15.17	Андрогены и анаболики	397
2.15.18	Антиандрогены, антиэстрогены и даназол	397
2.15.19	Мифепристон	399
2.15.20	Кломифен	400
2.15.21	Эритропозитин	401
	Литература	401
2.16	Наркотические средства, местные анестетики и миорелаксанты	408
2.16.1	Галогенированные ингаляционные наркотические средства	408
2.16.2	Эфир для наркоза	411
2.16.3	«Веселящий» газ	411
2.16.4	Ингаляционные наркотические средства как профессиональные факторы риска	412
2.16.5	Средства для инъекционного наркоза	413
2.16.6	Местные анестетики	415
2.16.7	Миорелаксанты	418
	Литература	419
2.17	Средства для лечения кожных заболеваний и другие препараты местного применения	422
2.17.1	Изменения кожи, типичные для беременности	422
2.17.2	Противоинфекционные лекарственные средства	423
2.17.3	Антисептики и дезинфектанты	425
2.17.4	Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства	427
2.17.5	Вяжущие средства	428
2.17.6	Средства для лечения зуда и эфирные масла	428
2.17.7	Препараты каменноугольного дегтя и сланцевого масла	429
2.17.8	Иммуномодуляторы для местного лечения нейродермита	430
2.17.9	Кератолитики	430
2.17.10	Ретиноиды для лечения угрей и псориаза	432
2.17.11	Фотохимиотерапия и препараты фумаровой кислоты	436
2.17.12	Половые гормоны и ципротеронацетат	437
2.17.13	5-Флуороурацил	438
2.17.14	Литий	438
2.17.15	Средства для лечения чесотки и педикулеза	438
2.17.16	Репелленты	440
2.17.17	Капли для закапывания в глаза, нос и уши	440
2.17.18	Средства для лечения геморроя	443
2.17.19	Средства для лечения венозных расстройств	443
2.17.20	Средства от потливости	443
2.17.21	Миноксидил	444
2.17.22	Косметические средства	444
	Литература	444
2.18	Витамины, минеральные вещества и микроэлементы	447
2.18.1	Витамин А	448
2.18.2	Витамин В ₁	450

2.18.3	Витамин В ₂	450
2.18.4	Витамин В ₆	451
2.18.5	Витамин В ₁₂	451
2.18.6	Фолиевая кислота	452
2.18.7	Никотиновая кислота и пантотеновая кислота	454
2.18.8	Никотинамид	454
2.18.9	Пантенол	455
2.18.10	Витамин С	455
2.18.11	Витамин D и родственные вещества	455
2.18.12	Парикальцитол	456
2.18.13	Витамин Е	457
2.18.14	Биотин	457
2.18.15	Витамин К	458
2.18.16	Поливитаминные препараты	458
2.18.17	Железо	458
2.18.18	Кальций	459
2.18.19	Фтор	460
2.18.20	Стронций	460
2.18.21	Бифосфонаты	461
2.18.22	Другие средства для лечения остеопороза	461
2.18.23	Йодид	462
2.18.24	Микроэлементы	462
2.18.25	Жиры из печени рыб (рыбий жир, жирные кислоты омега-3)	463
	Литература	463
2.19	Гомеопатические и фитотерапевтические средства	467
2.19.1	Гомеопатические средства	467
2.19.2	Общие сведения о фитотерапии	468
2.19.3	Алоэ настоящее	469
2.19.4	Листья толокнянки	469
2.19.5	Валериана лекарственная	469
2.19.6	Бромелин	470
2.19.7	Эхинацея	470
2.19.8	Стеблелист	470
2.19.9	Гинкго двулопастный	471
2.19.10	Женьшень	471
2.19.11	Глицирризин	472
2.19.12	Листья малины	473
2.19.13	Имбирь (цингибер)	473
2.19.14	Зверобой	474
2.19.15	Камфора	474
2.19.16	Омела	475
2.19.17	Перечное (авраамово) дерево	475
2.19.18	Масло ослинника	475
2.19.19	Конский каштан	476
2.19.20	Шалфей	476
2.19.21	Корица	476
2.19.22	Растительные ветрогонные средства	477
2.19.23	Другие фитотерапевтические средства и комбинированные препараты	477

2.19.24	Пирролизидиновые алкалоиды	478
	Литература	478
2.20	Диагностические средства	480
2.20.1	Рентгенологические исследования	480
2.20.2	Радиоактивные изотопы	483
2.20.3	Ультразвуковое исследование	485
2.20.4	Магнитно-резонансная томография	486
2.20.5	Сульфат бария как контрастное средство	487
2.20.6	Йодсодержащие контрастные средства	487
2.20.7	Контрастные средства для ультразвуковых и магнитно-резонансных исследований	488
2.20.8	Устойчивые (нерадиоактивные) изотопы	488
2.20.9	Красители	488
2.20.10	Другие диагностические средства	489
	Литература	490
2.21	Пищевые добавки и наркотические средства	492
2.21.1	Алкоголь	492
2.21.2	Кофеин	495
2.21.3	Табак и курение	497
2.21.4	Общие сведения о наркотиках (кроме алкоголя)	500
2.21.5	Амфетамин	501
2.21.6	Конопля	502
2.21.7	Кокаин	503
2.21.8	ЛСД	505
2.21.9	Мескалин	506
2.21.10	Опиаты	506
2.21.11	Фенциклидинпиперидин	508
2.21.12	Псилоцибин	508
2.21.13	Нюхательные вещества	509
	Литература	509
2.22	Отравления и токсины	515
2.22.1	Течение беременности после отравлений	515
2.22.2	Лечение отравлений во время беременности	515
2.22.3	Химические вещества	516
2.22.4	Лекарственные средства	520
2.22.5	Яды животного происхождения	525
2.22.6	Грибы	526
2.22.7	Другие растительные яды	526
2.22.8	Бактериальные эндотоксины	527
	Литература	527
2.23	Промышленные химические вещества и загрязнители окружающей среды	531
2.23.1	Вредные вещества в окружающей среде	531
2.23.2	Ртуть	532
2.23.3	Свинец	534

2.23.4	Галогенированные углеводороды, длительно персистирующие в окружающей среде	536
2.23.5	Органические растворители	538
2.23.6	Другие вредные вещества	540
2.23.7	Предельно допустимые концентрации вредных веществ на рабочем месте	541
2.23.8	Воздействие излучения в окружающей среде	549
2.23.9	Электромагнитное поле	550
	Литература	551

ГЛАВА 3

Принципы лекарственной терапии в период лактации

3.1	Преимущества грудного вскармливания и опасности, связанные с лекарственной терапией кормящей матери	556
3.2	Переход лекарственных средств в материнское молоко	558
3.3	Токсичность лекарственных средств, присутствующих в материнском молоке	562
3.4	Лекарственные средства, влияющие на продукцию молока	564
	Литература	566

ГЛАВА 4

Лекарственная терапия в период лактации

4.1	Анальгетики, опиаты и анестетики	568
4.1.1	Парацетамол	568
4.1.2	Ацетилсалициловая кислота	569
4.1.3	Опиаты и их производные	570
4.1.4	Антиревматические и противовоспалительные средства	572
4.1.5	Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2	574
4.1.6	Производные пиразолона и фенилбутазона	574
4.1.7	Другие антиревматические средства	575
4.1.8	Средства от мигрени	576
4.1.9	Местные анестетики	577
4.1.10	Другие средства, применяемые для анестезии	578
4.1.11	Миорелаксанты и другие анальгетики	579
4.1.12	Средства от подагры	580
	Литература	581
4.2	Антиастматические, антиаллергические и противокашлевые средства	584

4.2.1	Антигистаминные препараты (H ₁ -блокаторы)	584
4.2.2	β ₂ -Симпатомиметики для лечения астмы	585
4.2.3	Другие симпатомиметики	586
4.2.4	Антихолинергические средства для лечения астмы	586
4.2.5	Теofilлин	587
4.2.6	Кромоглициновая кислота и недокромил	587
4.2.7	Глюкокортикоиды	588
4.2.8	Антилейкотриены	588
4.2.9	Муколитики и отхаркивающие средства	588
4.2.10	Противокашлевые средства	589
	Литература	590
4.3	Средства для лечения расстройств желудочно-кишечного тракта	591
4.3.1	Антациды	591
4.3.2	Антагонисты H ₂ -рецепторов, ингибиторы протонного насоса и другие средства для лечения язвенной болезни	591
4.3.3	Стимуляторы перистальтики	593
4.3.4	Холинергические средства	594
4.3.5	Антихолинергические спазмолитики	594
4.3.6	Слабительные средства	595
4.3.7	Средства для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника	596
4.3.8	Средства для лечения острой диареи	597
4.3.9	Ветрогонные средства	597
4.3.10	Средства, понижающие уровень липидов в крови	597
4.3.11	Хенодезоксихолевая и урсодезоксихолевая кислоты	598
4.3.12	Средства, снижающие аппетит	598
4.3.13	Противорвотные средства	599
	Литература	599
4.4	Противоинфекционные лекарственные средства	601
4.4.1	Общие сведения об антибиотиках	601
4.4.2	Пенициллины, цефалоспорины и другие антибиотики группы β-лактамов	601
4.4.3	Эритромицин и другие макролиды	602
4.4.4	Тетрациклины	603
4.4.5	Нитрофурантоин, сульфонамиды, триметоприм и дапсон	603
4.4.6	Ингибиторы ДНК-гиразы	604
4.4.7	Другие антибиотики и антисептики для лечения заболеваний мочевыводящих путей	605
4.4.8	Производные нитроимидазола	606
4.4.9	Аминогликозидные антибиотики	607
4.4.10	Туберкулостатики	607
4.4.11	Средства для лечения малярии	608
4.4.12	Антимикотические средства для местного применения	609
4.4.13	Антимикотические средства для системного применения	610
4.4.14	Противоглистные (глистогонные) препараты	611
4.4.15	Ацикловир, антиретровирусные препараты и другие противовирусные лекарственные средства	611
	Литература	613

4.5	Вакцинация и грудное вскармливание	615
4.5.1	Вакцинация против полиомиелита	615
4.5.2	Вакцинация против краснухи	616
	Литература	616
4.6	Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, и диуретики	616
4.6.1	Блокаторы β -рецепторов	616
4.6.2	Гидралазин	618
4.6.3	α -Метилдофа	619
4.6.4	Антагонисты кальция	619
4.6.5	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	620
4.6.6	Антагонисты рецептора ангиотензина II	621
4.6.7	Другие антигипертензивные средства	621
4.6.8	Дигидроэрготамин и другие антигипотоники	622
4.6.9	Дигиталис	623
4.6.10	Антиаритмические средства	623
4.6.11	Диуретики	626
4.6.12	Средства, улучшающие кровоснабжение, и вазодилататоры	627
	Литература	628
4.7	Антикоагулянты и фибринолитики	630
4.7.1	Гепарины	630
4.7.2	Производные кумарина	631
4.7.3	Ингибиторы тромбина и агрегации тромбоцитов	631
4.7.4	Фибринолитики	632
	Литература	632
4.8	Антиэпилептики	633
4.8.1	Классические антиэпилептики	633
4.8.2	Новые (дополнительные) антиэпилептики	636
	Литература	638
4.9	Психофармакологические средства	639
4.9.1	Общие сведения об антидепрессантах	639
4.9.2	Три- и тетрациклические антидепрессанты	640
4.9.3	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	644
4.9.4	Другие антидепрессанты	648
4.9.5	Фенотиазиновые и тиоксантиновые нейролептики	650
4.9.6	Галоперидол и другие производные бутирофенона	653
4.9.7	Атипичные и другие нейролептики	654
4.9.8	Антиманиакальные психофармакологические средства	656
4.9.9	Бензодиазепины	657
4.9.10	Другие анксиолитики	660
4.9.11	Другие снотворные средства	660
4.9.12	Психоаналептики	661
4.9.13	Средства для лечения паркинсонизма	661
	Литература	662
4.10	Иммунодепрессанты, иммуномодуляторы и цитостатики	666

4.10.1	Иммunosupрессивные и иммуномодулирующие средства	666
4.10.2	Цитостатики	668
	Литература	668
4.11	Гормоны, средства для лечения диабета и заболеваний щитовидной железы	669
4.11.1	Гормоны гипофиза и гипоталамуса	669
4.11.2	Метилэргометрин	670
4.11.3	Бромокриптин и другие ингибиторы пролактина	671
4.11.4	Гормоны щитовидной железы	672
4.11.5	Тиреостатики	672
4.11.6	Йод	674
4.11.7	Кортикостероиды	675
4.11.8	Инсулин и пероральные противодиабетические средства	676
4.11.9	Эстрогены, гестагены и гормональные контрацептивы	677
4.11.10	Андрогены и анаболики	679
4.11.11	Ципротеронацетат и другие ингибиторы половых функций	680
4.11.12	Простагландины	680
	Литература	681
4.12	Средства для лечения кожных заболеваний и другие препараты для местного применения	683
4.12.1	Наружное применение лекарственных и косметических средств	683
4.12.2	Эфирные масла	683
4.12.3	Иммуномодуляторы для местного применения при лечении нейродермита	684
4.12.4	Ретиноиды и псориаз	684
4.12.5	Фотохимиотерапия и препараты фумаровой кислоты	685
4.12.6	Литий	685
4.12.7	Средства для лечения чесотки и педикулеза	685
4.12.8	Капли для закапывания в глаза, нос и уши	686
4.12.9	Средства для лечения венозных расстройств и другие препараты для местного применения	687
4.12.10	Вагинальные терапевтические средства	688
	Литература	688
4.13	Гомеопатические и фитотерапевтические лечебные средства, витамины, минеральные вещества и другие факторы	689
4.13.1	Гомеопатические и фитотерапевтические средства	689
4.13.2	Витамины, минеральные вещества	690
4.13.3	Бифосфонаты	691
4.13.4	Спорт	691
4.13.5	Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	692
	Литература	692
4.14	Рентгенологические исследования, диагностические средства и радиоактивные изотопы	693
4.14.1	Рентгенологическое и ультразвуковое исследования, магнитно-резонансная томография	693

4.14.2	Йодсодержащие контрастные средства	693
4.14.3	Радионуклиды	694
4.14.4	Контрастные средства для магнитно-резонансных исследований	695
4.14.5	Флуоресцеин	696
4.14.6	Другие диагностические средства	696
	Литература	697
4.15	Инфекции в период лактации	697
4.15.1	Банальные инфекции	698
4.15.2	Гепатит А	698
4.15.3	Гепатит В	698
4.15.4	Гепатит С	699
4.15.5	Гепатит Е	700
4.15.6	ВИЧ-инфекция	700
4.15.7	Простой герпес	702
4.15.8	Инфекции, вызываемые герпесвирусом ветряной оспы	702
4.15.9	Цитомегаловирусная инфекция	702
4.15.10	Туберкулез	703
4.15.11	Другие инфекционные заболевания	703
	Литература	704
4.16	Пищевые добавки и наркотики	705
4.16.1	Алкоголь	705
4.16.2	Конопля	706
4.16.3	Кофеин	706
4.16.4	Кокаин	707
4.16.5	Никотин	707
4.16.6	Опиаты	709
4.16.7	Другие наркотики	711
	Литература	711
4.17	Растительные яды	714
	Литература	714
4.18	Промышленные химические вещества и загрязнители окружающей среды	715
4.18.1	Хлорорганические соединения, длительно персистирующие в окружающей среде, и полибромированный дифениловый эфир	715
4.18.2	Ртуть	720
4.18.3	Свинец	722
4.18.4	Кадмий	724
4.18.5	Другие чужеродные вещества	724
4.18.6	Следует ли проводить грудное вскармливание при загрязнении окружающей среды?	726
4.18.7	Грудное вскармливание и рабочее место	727
	Литература	728

Принципы лекарственной терапии в период беременности

1

акusher-lib.ru

1.1 Развитие и здоровье эмбриона

Защита еще не родившегося ребенка обеспечивается организмом матери. Как правило, под этим понимают только сохранение жизни ребенка, однако уже во время беременности необходимо создание условий для его нормального развития. В настоящее время очевидно, что и здоровье, и вероятная продолжительность жизни человека зависят не только от его генетической предрасположенности, условий и образа жизни в детстве и зрелом возрасте, но и от состояния здоровья матери во время беременности.

В целях сохранения здоровья на должном уровне беременной необходимо:

- достаточное и сбалансированное питание;
- предотвращение воздействия вредных веществ и других факторов окружающей среды (дома и на работе) на организм женщины;
- правильное лечение заболеваний.

Несоблюдение этих правил может привести к возникновению пороков или дефектов развития плода, а также осложнений беременности. В свою очередь, дефекты внутриутробного развития плода предрасполагают к появлению у ребенка в будущем нарушений жирового обмена, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижению ожидаемой продолжительности жизни, нарушений фертильности и даже шизофрении, как это показано недавно [Elias, 2005; Painter, 2005; St Clair, 2005; Barker, 1998].

По сравнению с другими заболеваниями, такими как рак или СПИД, внутриутробные нарушения развития плода, сохраняющиеся на всю жизнь или связанные с угрозой для жизни, имеют второстепенное значение при оценке риска в масштабах общества. В парламентских кругах не существует сколько-нибудь значительного лобби, отстаивающего право еще не родившихся детей на создание оптимальных условий для их развития. Это нельзя объяснить тем, что лечение рака или СПИДа обходится дороже или данные заболевания вызывают большие страдания, чем последствия нарушений развития, возникающих у плода.

Для здоровья будущего поколения материальное благосостояние матери, эффективная охрана ее здоровья, в том числе на рабочем месте, и соответствующее питание важнее, чем впечатляющий научный проект «Геном человека». Не только в развивающихся странах, но и в богатых индустриальных державах, к числу которых относится Германия, в этом отношении предстоит еще многое сделать.

1.2 Токсикология развития

В отличие от общей токсикологии, имеющей дело с острыми и хроническими отравлениями, предметом исследования *токсикологии развития* служат нарушения развивающегося и растущего организма. Если срок наблюдения ограничивают периодом беременности, говорят о *пренатальной токсикологии*, или *дородовой токсикологии развития*. Лекарственные средства, различные химические вещества, инфекции и физические воздействия могут вызывать нарушения развития эмбриона или плода. Термином «*тератология*» (терαζ — греч. «судьба, знак божий, чудо, необычайное явление») называют учение о морфологических нарушениях развития (пороках развития), вызываемых действием внешних факторов во время эмбриогенеза.

Долгое время полагали, что развивающийся в матке эмбрион надежно защищен от внешних влияний. Возникновение современной тератологии связано с двумя наблюдениями, сделанными около 65 лет назад. В экспериментах на животных Warkany и Nelson (1940) показали, что под влиянием внешних факторов, например при недостаточном питании беременных крыс, у потомства могут возникать пороки развития. Другим наблюдением, описанным австралийским врачом-окулистом Gregg (1941), была эмбриопатия человека, вызванная вирусом краснухи. В последующие годы тератология развивалась медленно, и лишь после того, как Lenz в Германии и McBride в Австралии одновременно описали эмбриопатию, вызванную талидомидом [Lenz, 1961], тератология стала самостоятельной наукой.

В настоящее время, почти через 50 лет после скандала по поводу талидомида (Contergan®), можно достаточно хорошо очертить круг пороков развития, индуцируемых лекарственными препаратами.

- Не найден лекарственный препарат, который по своему тератогенному действию превосходил бы талидомид. Эмбриотоксические свойства ретиноидов были выявлены в опытах на животных еще до того, как вещества этой группы нашли применение в лечебной практике.
- Частота возникновения пороков развития за последние 40 лет существенно не увеличилась, несмотря на возросшее количество новых лекарственных препаратов.
- Специфические нарушения развития возникают в связи с применением отдельных лекарственных средств (см. табл. 1.1, 1.2). Однако для беременных, получавших эти препараты, общий риск возникновения грубых дефектов развития у детей всегда заметно ниже 10% (распространенность 2–3%). Исключение составляют женщины, принимающие талидомид, ретиноиды, злоупотребляющие алкоголем, страдающие политоксикоманией, а также получающие комбинированное лечение по поводу тяжелой эпилепсии. В этих случаях риск более высокий.

Таблица 1.1 Важнейшие лекарственные препараты, вызывающие тератогенный эффект.

Монотерапия с применением одного из перечисленных лекарственных средств в I триместре беременности не обязательно ведет к повреждению эмбриона. Риск возникновения дефектов развития составляет менее 10% (за исключением талидомида и ретиноидов). Однако невозможно привести точные эпидемиологические данные о тератогенном эффекте даже наиболее изученных препаратов, например нередко назначаемых беременным классических антиэпилептиков [Schaefer, 2004]. Нельзя считать доказанным, что лекарственные средства, не приведенные в таблице, являются безвредными. Для большинства лекарственных средств недостаточно данных, чтобы обоснованно оценить риск, связанный с их применением.

Препарат

Андрогены

Антиметаболиты

Вальпроевая кислота

Витамин А (> 25 000 МЕ/сут)

Диэтилстильбэстрол

Карбамазепин

Литий

Мизопроустол (при попытке вызвать аборт)

Пеницилламин

Производные кумарина

Ретиноиды

Талидомид

Триметадиион (противосудорожное средство)

Фенитоин

Фенобарбитал/примидон

(антиэпилептическая терапия)

Подлежат обсуждению в качестве так называемых «слабых» тератогенов**(риск для плода $\leq 1 : 1000$)****Препарат**

Глюкокортикоиды (системное применение)

Метамизол

Триметоприм/Котримоксазол

Преимущественно поражаемые органы и соответствующие основные симптомы

Маскулинизация

Множественные пороки развития

Расщелина позвоночника, сердце, нёбо, мочеполовая система, конечности, дисморфогенез лица

Как при употреблении ретиноидов

Рак влагалища

Расщелина позвоночника, пороки сердца, дефекты нёба, мочеполовой системы, конечностей, дисморфогенез лица

Сердце (аномалия Эбштейна, очень редко)

Синдром Мёбиуса, конечности

Дряблая кожа (редко)

Нос, конечности

Ухо, ЦНС, сердце, скелет

Конечности

Сердце, нёбо, мочеполовая система, конечности, дисморфогенез лица

Сердце, нёбо, мочеполовая система, конечности, дисморфогенез лица

Сердце, нёбо, мочеполовая система, конечности, дисморфогенез лица

Преимущественно поражаемые органы и соответствующие основные симптомы

Расщелина нёба

Атрезия хоан, трахео-эзофагальные свищи, аплазия кожи

Дефект нервной трубки

Таблица 1.2 Важнейшие лекарственные препараты, токсичные для плода.

Эти средства могут оказать вредное действие на плод при их применении во время I триместра беременности, на ее поздних сроках или при родах. Список таких препаратов не претендует на полноту. Не доказано, что препараты, не приведенные в этом списке, безвредны. Действие перечисленных лекарственных препаратов не обязательно приводит к возникновению указанных симптомов. Наряду с индивидуальными фармакокинетическими особенностями важнейшее значение имеют доза и длительность применения препарата.

Препарат	Преимущественно поражаемые органы и соответствующие опасные симптомы
Аминогликозиды (парентерально)	Внутреннее ухо, почки
Андрогены	Маскулинизация
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Почки, олигогидрамнион, контрактуры, гипоплазия черепа
Бензодиазепины (длительное лечение или <i>sub partu</i>)	Угнетение дыхания, нарушение адаптации, синдром «вялого младенца»
Иммуносупрессивные средства	Угнетение костного мозга
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Почки, олигогидрамнион, анурия, контрактуры суставов, гипоплазия черепа
Литий	Синдром «вялого младенца», гипотиреоз
Опиоиды/опиаты (длительное лечение или <i>sub partu</i>)	Симптомы отмены
Производные кумарина	Кровоизлияния в мозг
Психотропные агенты	Нарушения адаптации при симптоматике, обусловленной действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI)
Радиоактивный йод (в терапевтических дозах)	Гипоплазия или аплазия щитовидной железы
Тетрациклин (после 15 недель беременности)	Желтая окраска зубов
Цитостатики	Угнетение костного мозга
Эрготамин (при родах)	Гипоксия плода

Более сложным вопросом, чем оценка токсичности лекарств, является оценка риска, связанного с действием вредных химических и физических факторов на женщин в связи с их профессиональной деятельностью (см. раздел 2.23). В списке приведены предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ [DFG, 2005], однако имеющихся данных для оценки индивидуального риска, как правило, недостаточно. Кроме того, немало женщин не решаются настаивать на соблюдении установленных законодательством предписаний, боясь потерять работу.

1.3 Закономерности действия лекарственных препаратов в период беременности

В настоящее время потенциальная способность лекарственных препаратов нарушать репродуктивную функцию может быть выявлена в экспериментах на животных еще до поступления этих препаратов в продажу. Но вредное действие лекарственных препаратов в диапазоне терапевтических доз удается определить лишь после их введения в медицинскую практику (по данным эпидемиологических исследований).

На основании результатов, полученных в опытах на животных, Wilson (1977) сформулировал несколько правил действия лекарственных препаратов во время беременности, которые оказались справедливыми и для человека. Повреждение эмбриона или плода зависит от следующих факторов: (1) использования лекарственного средства в определенной дозе; (2) вида организма, т.е. его генотипа; (3) стадии развития эмбриона к началу лечения; (4) механизма действия эмбриотоксических веществ; (5) характера повреждения, который может быть различным.

Правило 1. Соотношение доза–эффект в пренатальной токсикологии подчиняется тем же закономерностям, что и в токсикологии и фармакологии в целом (см. рис. 1.1).

Низкие дозы не оказывают вредное действие на эмбрион или мать. Тератогенный эффект возникает лишь после превышения пороговой дозы данного вещества. При более высоких дозах могут наступить гибель плода, а также токсические явления у матери. На практике важно определить, следует ли ожидать появления эмбриотоксического эффекта при использовании лекарства в диапазоне терапевтических доз.

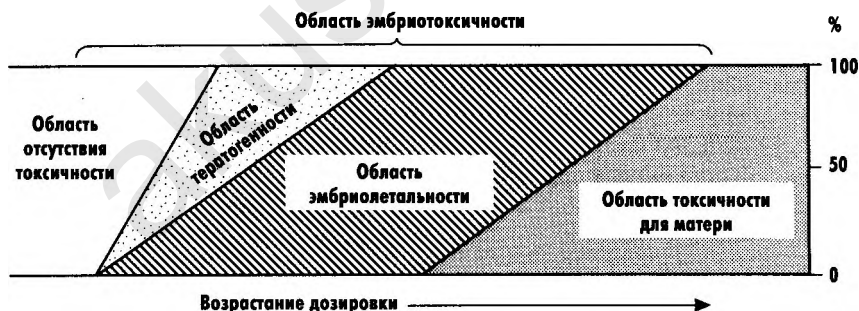


Рис. 1.1 Соотношение доза–эффект в пренатальной токсикологии. Эмбриотоксический или тератогенный эффект возникает лишь после того, как дозировка превысит пороговую. Данные, полученные в опытах на животных, показывают число пораженных эмбрионов (в %) в расчете на самку [Wilson, 1977].

Талидомид (Contergan®) в случае приема всего 1 таблетки между 21 и 40 днями развития эмбриона вызывает типичные пороки развития конечностей. До сих пор не известен ни один препарат, пороговая доза которого находилась бы в области рекомендуемых терапевтических дозировок, т.е. при снижении этой дозы на 1 таблетку в день происходил бы ее переход в область безусловно безопасных значений.

Создание потенциально повреждающей концентрации лекарственно-го препарата в организме эмбриона зависит не только от величины суточной дозы, но также от способа ее введения (см. табл. 1.3). Появление пороков развития наблюдают в случаях, когда концентрация препарата в сыворотке на пике достаточно высока или же средняя концентрация (соответственно, площадь под кривой концентрация–время) превышает критическое значение.

Таблица 1.3 Важнейшие параметры, определяющие тератогенный эффект.

Путь введения	Пероральный, ректальный, конъюнктивальный, внутривенный, вагинальный
Частота введений	Суточную дозу вводят однократно или дробно
Галеновые средства, ретардация	Характеристика выведения

Правило 2. Чувствительность эмбриона к токсическим влияниям зависит от его *генотипа*.

Различное действие лекарственных средств на организм человека и животных (видоспецифичность) определяется генотипом (наследственными свойствами) данного вида. Генетически обусловленная чувствительность к тератогенам у разных людей различна. Подобная генетическая предрасположенность в первую очередь стала предметом обсуждения в отношении антиэпилептика фенитоина. Одним из возможных тератогенных механизмов считается недостаточность микросомального фермента эпоксидгидролазы у пораженных эмбрионов (плодов), способствующая накоплению тератогенных метаболитов ареноксида, которые, связываясь с макромолекулами, нарушают функции клеток вплоть до их гибели.

С помощью молекулярного генотипирования можно обнаружить мутации (соответственно, полиморфизмы), создающие предрасположенность эмбриона к тератогенному действию препаратов [Rasmussen, 2002]. Это позволяет избежать тератогенного действия соответствующих лекарств на организм «чувствительных» пациенток, назначая им другие препараты, если необходимо сохранить беременность.

Правило 3. Чувствительность эмбриона к токсическим влияниям зависит от его *стадии развития* (см. рис. 1.2, 1.3).

До имплантации в матку (*фаза преимплантации*) риск возникновения пороков развития незначителен. В первые 2 недели после зачатия действует закон «все или ничего». Он гласит, что еще существующие

к этому времени полипотентные клетки могут замещать поврежденные клетки, что обеспечивает возможность дальнейшего нормального развития эмбриона, или же токсическое действие столь значительно, что при последующей менструации плод abortируется (соответственно, дальнейшее развитие поврежденного на этой стадии плода исключается). Однако результаты экспериментов на животных заставляют усомниться в универсальности этого правила. Кроме того, эмбриотоксическая концентрация лекарственных средств, обладающих более длительным периодом полувыведения, например ретиноидов, может сохраняться более 2 недель.

Во время *органогенеза (фаза эмбрионального развития)* наблюдается особенно повышенная чувствительность к токсическим действиям. В этот период, который у человека длится 15–60 дней после оплодотворения, пороки развития возникают наиболее часто.

В течение *фазы развития плода*, когда происходит развитие тканей (гистогенез) и становление функций органов, чувствительность к токсическим действиям вновь падает. В этот период (II и III триместры беременности) такие токсические агенты, как алкоголь, свинец, метилртуть, органические хлорсодержащие соединения, приводят в дальнейшем к функциональным нарушениям у ребенка, например снижению интеллекта и отклонениям поведения. Другие агенты, которые действуют подобно кокаину, снижая перфузию, могут вызывать пороки развития, обусловленные разрывами. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), как и антагонисты рецептора ангиотензина II, могут вызывать у плода расстройства функции почек и дефекты других органов.

Правило 4. Различные эмбриотоксические агенты действуют посредством специфических молекулярных механизмов на морфологическое развитие эмбриона.

Когда Wilson 30 лет назад (1977) сформулировал описываемые здесь правила, молекулярные механизмы действия в токсикологии еще не были известны. Между тем у животных всех видов были идентифицированы ответственные за развитие гены и рецепторы. Воздействуя на них, гормоны и другие агенты регулируют активность этих генов. Однако даже для талидомида (Contergan®) механизмы эмбриотоксичности окончательно не выяснены.

Правило 5. Повреждение эмбриона во время беременности обуславливает следующие варианты его дальнейшего развития.

- **Нормальное развитие.** Дефекты репарируются в основном в первые 2 недели после оплодотворения, однако это возможно и на более поздних стадиях развития эмбриона.
- **Гибель плода.** Abort — у человека, резорбция — у животных.
- **Дефекты развития органов.**
- **Торможение роста.** Внутриутробная задержка роста, микроцефалия.

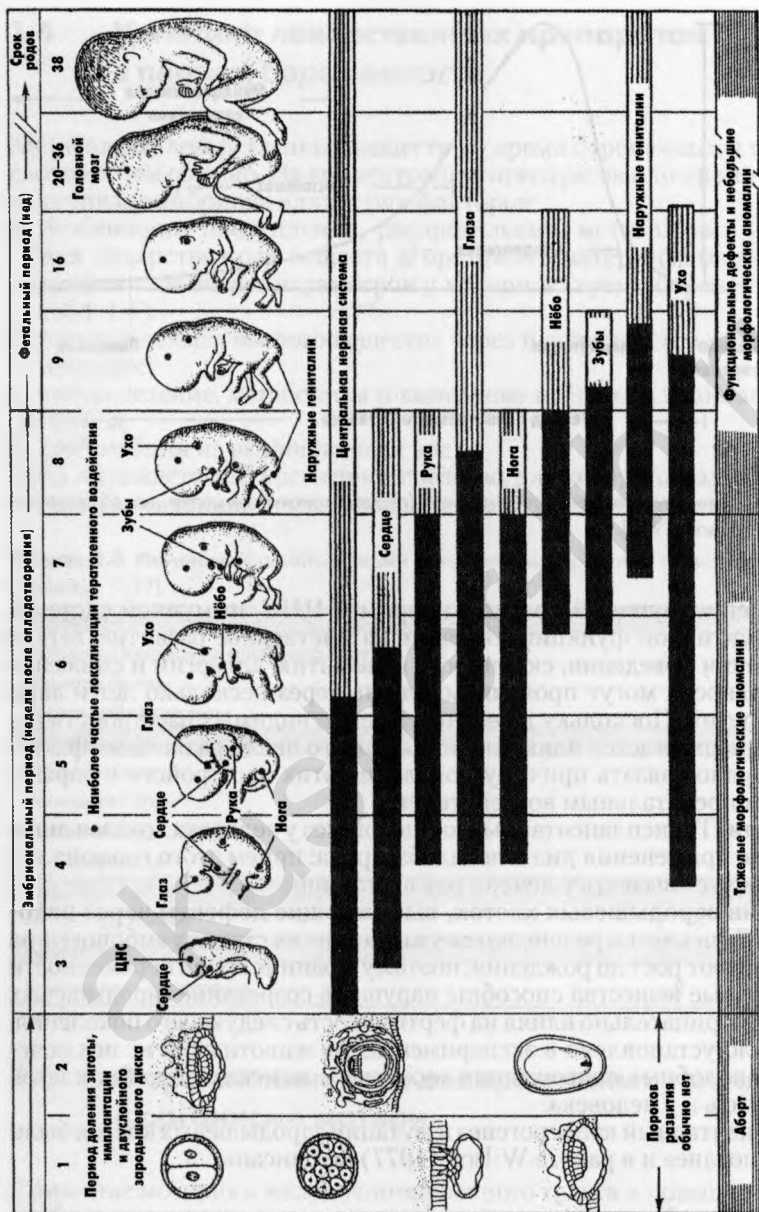


Рис. 1.2 Критические фазы внутриутробного развития человека. Изменение чувствительности важнейших систем органов эмбриона к токсическим влияниям [Schardein, 2000].

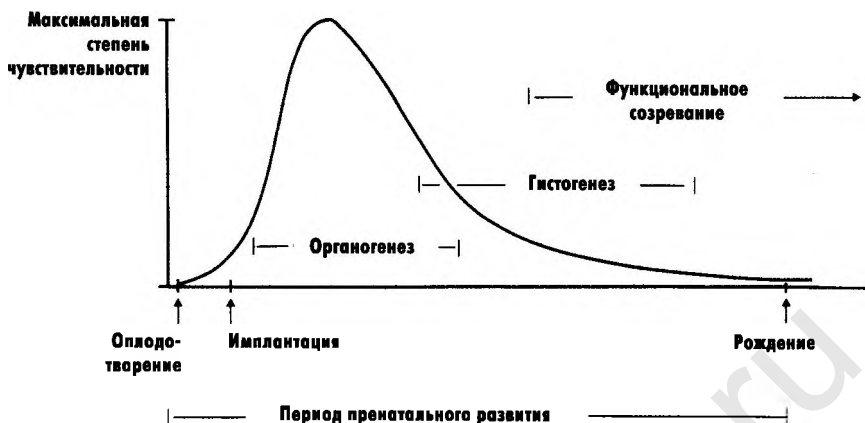


Рис. 1.3 Изменение чувствительности эмбриона/плода к токсическим влияниям во время беременности [Wilson, 1977].

- **Нарушение функций органов**, например ЦНС, иммунной системы, репродуктивной функции. Влияние на умственное развитие, легкие нарушения поведения, склонность к развитию аллергии и снижение фертильности могут проявляться лишь через несколько лет и даже десятилетий. Поскольку до возникновения видимых расстройств организм подвергается влиянию все большего числа различных факторов, трудно связать причину появления этих расстройств с определенным пренатальным воздействием.
- **Опухоли**. Трансплацентарный канцерогенез у человека доказан лишь в случае применения диэтилстильбэстрола: прием этого гормона матерью может вызвать у дочери рак влагалища.
- **Мутации зародышевых клеток, вызывающие дефекты через поколение**. Яйцеклетки развиваются уже на ранних стадиях эмбриогенеза и завершают рост до рождения, поэтому в ранние сроки беременности чужеродные вещества способны нарушить созревание зародышевых клеток, отрицательно влияя на фертильность следующего поколения. Это было установлено в экспериментах на животных, и не исключено, что подобные повреждения мужских и женских половых клеток могут быть и у человека.

Трансплацентарный канцерогенез и мутации зародышевых клеток были открыты позднее и в работе Wilson (1977) не описаны.

1.4 Кинетика лекарственных препаратов в период беременности

Метаболизм лекарственных веществ во время беременности протекает сложнее, чем обычно. На концентрацию препаратов или их метаболитов в организме эмбриона влияет ряд факторов:

- особенности поступления, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ в организме матери (изменения фармакокинетических параметров у матери во время беременности *см. табл. 1.4*);
- переход лекарственного вещества через плаценту и его метаболизм в плаценте;
- распределение, метаболизм и выведение препарата из организма эмбриона;
- реабсорбция из околоплодных вод.

Вряд ли найдется лекарственное средство, для которого были бы известны все фармакокинетические параметры в период беременности.

Таблица 1.4 Изменения фармакокинетики лекарственных средств в период беременности [Loebstein, 1997].

Абсорбция	
Моторика желудочно-кишечного тракта	↓
Функции легких	↑
Кровоснабжение кожи	↑
Распределение	
Объем плазмы	↑
Количество воды	↑
Белки плазмы	↓
Жировая масса	↑
Метаболизм	
Активность печени	↑ ↓
Экскреция	
Клубочковая фильтрация	↑

1.5 Фармакокинетика лекарственных препаратов в организме матери

Снижение моторики желудочно-кишечного тракта и повышение кровоснабжения кожи и легких в период беременности способствуют, по крайней мере теоретически, поступлению чужеродных веществ в организм матери через кишечник, кожу и легкие (*см. табл. 1.4*). Однако всасывание большинства лекарственных препаратов из желудочно-кишечного

тракта может иметь существенные последствия. Увеличение объема интерстициальной жидкости может повлиять на распределение чужеродных веществ в организме матери, в частности снизить их концентрацию. В случае преэклампсии количество жидкости может возрасти на 100%. Связывание препаратов с белками крови во время беременности изменяется. Так, при введении некоторых противосудорожных средств содержание в организме матери не связанного с белками препарата, способного к трансплацентарному переходу, может быть повышено вследствие относительной гипопроотеинемии.

Увеличение продукции женских половых гормонов обуславливает активацию ферментов, метаболизирующих чужеродные вещества в печени матери. Это может привести к ускоренной инаktivации введенных лекарственных средств, однако в целом не имеет существенного значения. Выделение лекарств через почки, жёлчные пути и кишечник во время беременности изменяется мало — в соответствии с тенденцией к повышению кровоснабжения почек и скорости фильтрации. Можно сделать вывод, что изменения метаболизма большинства лекарственных средств в период беременности не столь существенны, в связи с чем коррекция дозировок обычно не требуется [Loebstein, 1997]. Однако в некоторых случаях, когда выведение вещества значительно повышено (например, при использовании противосудорожного препарата ламотригина), требуется увеличение дозы при регулярном определении концентрации лекарственного средства в сыворотке.

1.6 Кинетика поступления лекарственных средств в плаценту и плод

Концентрация большинства препаратов на фетальной стороне плаценты достигает 20–80% концентрации их в организме матери. Этот градиент мать–плод создается в результате плацентарного переноса лекарственного средства и его метаболизма в плаценте и плоде. Перенос, в свою очередь, зависит от перфузии вещества через плаценту, различий рН в организме матери и плода и химических свойств лекарственного средства [Loebstein, 1997; Juchau, 1989]. Однако имеется не так много данных, характеризующих ситуацию на ранних сроках беременности, поскольку почти все кинетические исследования проведены на зрелых плодах или во время родов. Данные, полученные в экспериментах на крысах и кроликах, показывают, что перенос веществ через плаценту и физиология *желточного мешка* видоспецифичны и существенно различаются у разных видов. Развитие эмбриона в ранние и поздние стадии и развитие плода в более поздние сроки беременности отличаются по этим показателям [Carney, 2004]. Это влияет на количественную оценку действия лекарственных препаратов на ранних сроках беременности, если исходить лишь из фармакокинетических данных, полученных при изучении зрелой плаценты. Кроме того, не ясно, в какой мере можно

экстраполировать на человека результаты исследования тератогенных эффектов у животных.

По отношению к чужеродным веществам плацента ведет себя подобно липидным мембранам желудочно-кишечного тракта, через которые жирорастворимые вещества проникают лучше, чем водорастворимые. Это означает, что лекарственные средства, хорошо всасывающиеся после введения через рот, так же легко проникают через плаценту. Однако и водорастворимые неполярные вещества, особенно при внутривенном введении, также способны проникать в эмбрион в значительном количестве, и благодаря эффекту, сходному с болюсным, их концентрация на пике достигает высокого уровня.

Для перехода чужеродных веществ через плаценту решающую роль играет их низкая молекулярная масса (менее 600–800), характерная для большинства лекарственных средств.

Переход через плаценту возможен лишь для веществ, не связанных с белками. Плацента непроницаема для конъюгированных стероидных и пептидных гормонов, инсулина человека и гормона роста.

Уже на третьем месяце беременности печень эмбриона в состоянии активировать или инактивировать чужеродные вещества путем окисления [Juchau, 1989]. Однако метаболизм лекарственных средств в пределах фетоплацентарного комплекса играет второстепенную роль вследствие более низкой активности ферментов по сравнению с метаболизмом препарата в организме матери.

Лекарственные препараты и другие чужеродные вещества могут нарушать в плаценте синтез гормонов и других компонентов, необходимых для развития эмбриона. Ферменты плаценты и плода способны катализировать синтез токсичных продуктов обмена. Если эти продукты, обладающие полярными свойствами, не могут проникать через плаценту, они накапливаются в организме плода.

Особую роль играет целостность систем кровообращения и выделения плода. Так, выделяемые почками плода лекарственные препараты, например антибиотики (пенициллин или цефалоспорины), а также зидовудин, назначаемые с целью предупреждения вертикальной передачи ВИЧ, могут в значительных количествах накапливаться в околоплодной жидкости. Такое депонирование повышает терапевтический эффект этих средств в пределах фетального компартмента, однако это преимущество утрачивается в случае преждевременного разрыва плодного пузыря [Gonser, 2005].

Лекарственное вещество, содержащееся в околоплодных водах, может поступать в кровоток матери лишь непрямым путем, а именно от плода, постоянно заглатывающего околоплодные воды.

Решающими факторами, определяющими токсическое действие различных веществ на ЦНС плода, служат особенно интенсивное кровоснабжение головного мозга и недостаточное развитие гематоэнцефалического барьера. При ухудшении состояния плода с централизацией и перераспределением тока крови препараты вследствие изменения гемодинамики не подвергаются первичному метаболизму в печени пло-

да и, минуя венозный проток, попадают в повышенной концентрации непосредственно в систему кровообращения головного мозга плода. Это относится, в частности, к глюкокортикоидам, назначаемым для стимуляции развития легких плода и вызывающим усиленное затухание осцилляций на кардиотокограмме (СТГ) в течение обоих дней обработки, или петидину, который вводят при родах как болеутоляющее средство, что сопряжено с риском усиления состояния угнетения у новорожденных.

Трансплацентарная дигитализация, предпринимаемая с целью лечения фетальных аритмий, иллюстрирует многие важные фармакокинетические принципы. Речь идет не только об адекватном повышении дозы для создания терапевтического уровня дигиталиса в организме плода, но также о времени насыщения до установления стационарного состояния при длительной терапии. Согласно положениям фармакокинетики, для создания этого состояния необходимо время, равное примерно 5 периодам полувыведения. Для дигоксина этот период во время беременности составляет около 36 час (1,5 сут), т.е. стационарное состояние устанавливается лишь через 7,5 сут. Внутривенное введение препарата матери не сокращает этот срок, т.е. такой способ введения не способствует ускорению трансплацентарной дигитализации. Однако сочетание путей введения способно уменьшить время, необходимое для достижения трансплацентарного насыщения при участии плаценты, за счет перорального поступления лекарственного средства в плод из амниотической жидкости, особенно при водянке плода. При проведении только внутриматочной или фетальной терапии (т.е. когда насыщения организма матери не происходит) наблюдается лишь кратковременный эффект, поскольку при обратном трансплацентарном перераспределении препарат переходит из фетального компартмента в компартмент матери, в 30 раз больший по объему распределения [Gonser, 1995].

1.7 Молекулярно-биологические основы тератогенного действия

Известно, что эмбриональное развитие всех видов позвоночных и даже дрозофил детерминировано группой родственных специфических генов. Отсюда следует сходство симметричного, сегментарного строения горла и туловища всех позвоночных, и любой повреждающий фактор, оказывающий влияние на активность генов во время ранней фазы развития, способен вызвать тяжелые нарушения.

Запрограммированная клеточная гибель (так называемый апоптоз, когда в здоровом организме погибают лишь отдельные клетки) является существенным элементом эмбрионального развития. Так, в зачатках конечностей отмирают определенные группы клеток, а из оставшихся развиваются пальцы рук и ног. При апоптозе активируются ферменты эндонуклеазы, которые фрагментируют хроматин, вызывая гибель кле-

ток. Образующиеся в организме глюкокортикоиды и факторы роста, специфичные для развития, способны стимулировать или ингибировать активность эндонуклеаз, оказывая существенное влияние на апоптоз. В связи с этим вещества, воздействующие на процессы, связанные с апоптозом, могут нарушать эмбриональное развитие.

Активность генов опосредована в первую очередь специфическими рецепторными молекулами, присутствующими в растворимой форме в клетке и клеточном ядре. Эти рецепторные молекулы могут быть активированы или инактивированы при взаимодействии как с собственными, так и с чужеродными веществами. Рецепторы регулируют транскрипцию ДНК и в итоге ведут к изменениям синтеза специфических белков, оказывая влияние на рост и дифференцировку клеток и тканей. Эффект важнейших гормонов обусловлен их воздействием на эти растворимые внутриклеточные рецепторы, которые непосредственно влияют на активность генов.

Кроме того, существует большое число поверхностных, связанных с мембраной клеток рецепторов, которые реагируют с собственными и чужеродными молекулами, генерируя сигналы, быстро инициирующие цепь специфических внутриклеточных реакций. Фармакологическое влияние на нервную систему и межклеточный обмен опосредуют, прежде всего, эти мембраносвязанные, индуцирующие сигнал рецепторы.

Для нормального эмбрионального развития необходимо поддержание тонко сбалансированного равновесия активности всех рецепторов. В последние 10 лет было установлено, что ряд известных эмбриотоксических агентов связываются в тканях эмбриона с рецепторами, регулирующими транскрипцию, и таким образом нарушают синтез специфических для активации белков. В настоящее время такое anomальное течение реакций рассматривают как причину следующих нарушений развития [The National Academy of Sciences, 2000]:

- чужеродные вещества с андрогенными и антиандрогенными свойствами при взаимодействии с рецепторами андрогенов могут вызвать нарушения развития мужских и женских половых органов;
- чужеродные вещества с эстрогенными и антиэстрогенными свойствами при взаимодействии с рецепторами эстрогенов могут вызывать нарушения развития мужских и женских половых органов;
- чужеродные вещества, обладающие свойствами глюкокортикоидов, при взаимодействии с рецепторами глюкокортикоидов способны вызывать дефекты полости рта;
- производные витамина А (ретиноиды) реагируют с рецепторами ретиноидов RAR и RXR и могут вызывать дефекты развития всех важных систем органов;
- полихлорированные диоксины реагируют с рецепторами арилуглеводородов и в экспериментах на животных приводят к возникновению расщелин челюсти, нёба и глотки, а также гидронефроза.

Несмотря на достигнутые успехи, к настоящему времени молекулярно-биологические механизмы эмбриотоксического действия изучены лишь у сравнительно небольшой группы веществ, вызывающих нару-

шения развития эмбриона/плода. Однако, учитывая стремительный прогресс в области молекулярной биологии и молекулярной генетики, можно надеяться, что в скором времени будут выяснены молекулярные механизмы действия лекарственных веществ других групп. Это создаст основу рациональной лекарственной терапии в период беременности.

1.8 Важнейшие причины возникновения врожденных пороков развития

Причины возникновения врожденных пороков развития впервые были рассмотрены Wilson (1977). Однако и до настоящего времени этиология многих врожденных аномалий недостаточно выяснена (см. табл. 1.5). Тем не менее, нет сомнения в том, что лекарственные средства, пищевые добавки и факторы окружающей среды ответственны лишь за небольшую часть внутриутробных дефектов. Столь же незначительна доля пороков развития, обусловленных заболеваниями матери. В частности, в настоящее время у пациенток с сахарным диабетом беременность протекает нормально, а всего несколько десятилетий назад такие женщины страдали бесплодием или имели высокий риск рождения детей с пороками развития.

Как и в прежние времена, гораздо больше детей с пороками развития появляются в результате употребления женщиной алкоголя во время беременности, а не по причине введения тератогенных лекарственных средств. По оценке специалистов, в Германии ежегодно рождаются примерно 500–800 детей, страдающих фетальным алкогольным синдромом (FAS) и 4000–5000 — с «более легким» фетальным алкогольным эффектом (FAE). Детей с FAE не всегда удается определить, так как при рождении они могут отличаться лишь отставанием в росте, а на вопрос об употреблении матерью спиртного во время беременности не всегда можно получить правдивый ответ (см. раздел 2.21.1).

Из многочисленных новых лекарственных средств, появившихся в последние десятилетия, лишь немногие оказались эмбрио- или фетотоксическими для человека; важнейшие из них представлены в табл. 1.1 и 1.2. Действие большого количества предлагаемых в настоящее время лекарственных препаратов изучено недостаточно. Не исключено, что многие тератогены еще не обнаружены, особенно среди редко назначаемых препаратов и тех лекарственных средств, тератогенный потенциал которых проявляется только у беременных с редко встречающейся генетической предрасположенностью.

Таблица 1.5 Факторы, влияющие на развитие плода [Rosch, 2003; Schardein, 2000; Enders, 1991; Wilson, 1977]. От 3 до 6 детей из 100 рождаются с дефектами развития. Данные различных исследований иногда значительно варьируют, однако дают примерное представление о частоте тех или иных причин возникновения дефектов.

Этиология	Доля (%)
Моногенные заболевания	8–20
Хромосомные аномалии	3–10
Анатомические факторы	до 3
Аномалии матки	
Многоплодная беременность	
Химические и физические факторы	2–4
Алкоголь	
Гипертермия	
Ионизирующее излучение	
Курение	
Лекарственные вещества	
Наркотики	
Яды	
Болезни матери (включая инфекции)	до 3
Ветряная оспа	
Гипотиреоз эндемический	
Краснуха	
Листериоз	
Острая инфекционная эритема	
Сахарный диабет (не нормогликемический)	
Сифилис	
Токсоплазмоз	
Фенилкетонурия	
Цитомегалия	
Эпилепсия (?)	
Полигенные заболевания	до 49
Комбинация и взаимодействие экзогенных и эндогенных факторов	
Неизвестные причины	
Спонтанные нарушения развития	33–70

1.9 Риск эмбриотоксичности у человека

До введения в практику нового лекарственного средства невозможно однозначно судить о его эмбриотоксическом потенциале для человека на основании опытов, проведенных на животных. Тератогенные для человека вещества вызывают у животных соответствующие повреждения, однако это не означает, что тератогенное действие вещества, обнаруженное в экспериментах на животных, обязательно проявится и у человека.

Регистрируемые в отдельных случаях нарушения развития позволяют предположить, что используемый препарат оказывает тератогенный эффект. О причинной связи между применением лекарственного средства и возникновением эмбрионального повреждения можно судить лишь на основании информации о биологических свойствах данного вещества и результатов эпидемиологических исследований. Должно быть установлено соответствие следующим критериям [Shepard, 1994; Wilson, 1977].

- Неожиданное повышение частоты специфических пороков развития.
- Достоверная временная и пространственная связь между повышением частоты возникновения данного дефекта и более распространенным применением данного лекарственного средства беременными (т.е. одновременное, ограниченное одним и тем же регионом повышение частоты возникновения специфических аномалий и более частое назначение препарата во время беременности).
- Прием лекарственного средства в период беременности по времени должен соответствовать фазе эмбрионального развития органа, в котором возникает повреждение (см. рис. 1.2).
- Подозреваемый препарат действительно должен резорбироваться в достаточном количестве и поступать в организм плода.
- Необходимо исключить случаи, когда беременная одновременно подвергается другому эмбриотоксическому влиянию, например заболеванию, в связи с которым было предпринято лечение.
- Необходимо проведение по меньшей мере двух независимых исследований, которые должны дать совпадающие результаты, свидетельствующие о повышении величины относительного риска: контролируемые проспективные когортные исследования либо ретроспективные исследования по методу «случай–контроль»;
- Результаты опытов на животных могут подтвердить эпидемиологические данные.

Эпидемиологические исследования проводят с помощью двух методических подходов: проспективное когортное исследование и ретроспективное исследование по методу «случай–контроль». При проспективном исследовании наблюдают за течением беременности и состоянием здоровья новорожденных после приема препарата, регистрируя возможные аномалии. Выборку беременных формируют до того, как становится известным исход беременности. Чтобы собрать как можно больше проспективных случаев при назначении редко применяемых

лекарственных средств, проводят многоцентровые исследования. В частности, с 1990 г. такая кооперация осуществляется между тератологическими консультативными центрами в рамках Европейской сети тератологической информационной службы (ENTIS). Полученные данные сопоставляют с результатами контрольных исследований (беременные, не получавшие данный препарат), проведенных одновременно во многих центрах.

В табл. 1.6 приведен пример 2 когортных исследований, результаты которых позволяют определить повышение величины риска по сравнению с контрольной группой. Чем больше объем выборки и спонтанный риск (частота) исследуемого дефекта, тем точнее показатель риска.

Таблица 1.6 Величина выборки и показатель риска.

Число беременных, получавших препарат	Показатель относительного риска для грубых пороков развития [*]	Показатель относительного риска для врожденных пороков сердца ^{**}
300	2,7	5,1
1000	1,9	2,9

Статистическая мощность — 80%, доверительный интервал — 5%, отношение числа беременных, получавших препарат, к числу беременных, не получавших препарат, равно 1.

* Частота грубых пороков развития — 3%.

** Частота врожденных пороков сердца — 0,8%.

В ретроспективных исследованиях устанавливают, действительно ли матери, дети которых имеют специфический порок развития, принимали изучаемый препарат во время беременности чаще, чем матери здоровых детей или детей, имеющих другой дефект развития. Основу для проведения таких исследований составляют данные регистров пороков развития и учета родов, имеющиеся в Европейском регистре врожденных аномалий и близнецов (EUROCAT) или Международном просветительском центре по контролю и исследованию врожденных пороков (ICBDSR).

1.10 Классификация форм риска при лекарственной терапии

Классификация форм риска и краткая информация, относящаяся к беременности и содержащаяся в Красном списке, инструкциях, прилагаемых к препаратам, и специальных изданиях, часто являются устаревшими, слишком общими и поэтому могут ввести в заблуждение. Так, указание на то, что препарат «противопоказан», в одних случаях означает предупреждение о риске для развивающегося эмбриона/плода, а в других — лишь то, что опыт применения препарата недостаточен для определения риска в период беременности. Данная проблема является предметом обсуждения и в других странах, например в связи с класси-

фикацией, предлагаемой Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) [Briggs, 2003].

В Красном списке используют 11 кодовых обозначений с пометкой «Gr» (беременность). Например, кодами с Gr4 по Gr6 обозначают препараты с достаточным опытом применения у людей, поэтому для оценки риска использованы данные, полученные в экспериментах на животных. К этой группе относится большая часть лекарственных средств. Очевидно, подавляющее большинство этих веществ не обладают эмбриотоксическим потенциалом для человека.

Лекарственные средства, способные вызвать послеродовые функциональные нарушения, например симптомы отмены, в Красном списке обозначены Gr9. В таблице, размещенной на форзаце данной книги, они помечены буквой «Т» в столбце «Перинатальный период».

Уже более 15 лет в странах Европейского Союза продолжают попытки создать единую классификацию выпускаемых лекарственных средств по группам риска для беременных.

1.11 Использование лекарственных средств, не разрешенных для применения («off label»)

Выпуск фармацевтической продукции сопровождается, прежде всего, информацией о гарантийных обязательствах. Однако эта информация означает, что в случае возникновения нежелательных эффектов при использовании данного продукта ответственность должен нести врач, а не фирма-изготовитель или официальные органы, выдавшие разрешение на выпуск лекарственного препарата. Понятно, что и фирма, и официальные органы рассматривают потенциальный риск с иных позиций, чем врач, который имеет дело с конкретными пациентами: при величине относительного риска (RR), равной, например, 1,2, индивидуальным риском для конкретной беременной можно пренебречь. Однако если речь идет о 100 000 беременных, получавших препарат, то при $RR = 1,2$ и распространенности грубых пороков развития, равной 3% (фоновый риск для всех беременных), следует ожидать, что на свет появятся 600 больших детей ($3\% \text{ от } 100\,000 = 3000; 1,2 \times 3000 = 3600; 3600 - 3000 = 600$).

Поскольку лечение беременной также преследует цель воспрепятствовать действию заболевания на эмбрион, необходимо обратиться к тем предупредительным указаниям в информации о препарате, которые относятся к отдельным случаям. Это соответствует понятию «off label», т.е. назначению лекарственного средства, которое не показано для беременных. Согласно законодательству Германии, применение такого лекарства не нарушает закон в случае, если не разрешенный для беременных препарат с научной точки зрения на данный момент является достаточно действенным и надежным, а равнозначного терапевтического средства нет. Надежность в данном случае относительна, так как

при отсутствии другого эффективного и более безопасного препарата возникает дилемма польза–риск, если иметь в виду, что отказ от лечения может быть сопряжен с тяжелыми последствиями (по данным д-ра юриспруденции Сöben, Федеральный институт лекарственных средств и медицинских продуктов). Юридическим основанием для применения лекарственных средств «off label» служит «приговор по делу с ацикловиром»: отказ от применения ацикловира привел к развитию у плода герпетического энцефалита (в то время использование ацикловира не было разрешено). Исходя из этого, применение лекарственного препарата «off label» в аналогичных ситуациях можно рассматривать как врачебный долг, если для обязательного лечения заболевания в распоряжении врача нет официально разрешенных лекарственных средств [Schwarz, 1999]. Естественно, пациентка должна быть осведомлена о пользе и возможном риске препарата. При выборе подходящих лекарственных средств необходимо учитывать величину установленного для них риска и выбирать препарат, который на основании имеющихся научных данных и накопленного опыта не вызывает или почти не вызывает нежелательных эффектов. Для большинства заболеваний в репродуктивном возрасте существует достаточное количество апробированных и приемлемых лекарственных препаратов.

У врачей и беременных при ознакомлении с весьма кратким описанием на упаковке того или иного лекарственного средства риска его применения постоянно возникает чувство неуверенности, поэтому целесообразно отказаться от формальной классификации форм риска. Вместо этого следует использовать сравнительную оценку «пренатальной переносимости» (данные исследований токсичности препарата у человека и животных, а также других фармакологических и токсикологических свойств), учитывая при этом признанные терапевтические рекомендации специально для беременных, которые имеют значение для всех женщин репродуктивного возраста. Такие терапевтические рекомендации относятся ко всем лекарственным средствам, предназначенным для лечения определенного заболевания (средства первого, второго и третьего выбора), с учетом постоянно обновляющегося арсенала лечебных препаратов.

Такой подход наряду с помощью в практической работе имеет еще одно преимущество: он способен устранить разногласия, существующие между врачом, назначающим препарат, и фирмой, его выпускающей. До настоящего времени врач часто пытается найти «абсолютно безопасное» лекарство, которое изготовитель (несмотря на отсутствие точных данных) не хочет классифицировать как «допустимое» в период беременности или лактации и обозначает его как «противопоказанное».

1.12 Лекарственная терапия отца

Систематические исследования воздействия на будущего ребенка лекарственной терапии отца не проведены. Однако данные о применении различных препаратов (см. соответствующие разделы), прежде всего *иммунодепрессантов*, например *азатиоприна* [Weber-Schöndorfer, 2005], *цитостатиков*, *рибавирина* (собственные наблюдения 17 нормальных беременностей) и *колхицина*, показали, что в настоящее время нет серьезных оснований подозревать повышение частоты развития врожденных пороков у детей, если их отцы принимали эти препараты. Предпринятое лечение отцов цитостатиками до наступления беременности у женщин также не повышало риск появления у детей врожденных дефектов. Однако действие некоторых агентов нарушает фертильность у мужчин. К таким агентам относятся *радиоактивное излучение*, *циклофосфамид* и другие цитостатики, а также *дисульфид углерода*, *дибромхлорпропан* и *свинец* [Friedman, 2003; Sallmén, 2003]. Имеются указания о вредном действии антиандрогенов (соответственно, эстрогеноподобных веществ), таких как *полихлорированный бифенил* (PCB), *диоксины* и *фталатен* [Storgaard, 2006]. Приводятся отдельные данные о подобном действии лекарственных препаратов, например месалазина при язвенном колите [Chermesh, 2004; Fisher, 2004]. Предметом обсуждения было также повышение риска спонтанных аборт, пороков развития и опухолей у детей, отцы которых подвергались воздействию производственных вредностей (*пестициды*, *тяжелые металлы*, *органические растворители*, *радиоактивное излучение*, см. также раздел 2.23) или *курили* [Aitken, 2003].

Теоретически можно допустить генотоксическое (в результате изменения наследственной информации, заключенной в зрелых сперматозоидах) или тератогенное повреждение эмбриона, исходящее от отца. Кроме того, можно предположить нарушения мейоза, способствующие возникновению хромосомных aberrаций.

Тератогенное действие со стороны отца может быть опосредовано тремя механизмами: (1) лекарственный препарат, содержащийся в сперме, резорбируется из влагалища и поступает в кровотоки матери; (2) «контаминированная» сперма (соответственно, лекарственное средство в семенной жидкости) непосредственно попадает в организм эмбриона; (3) сам сперматозоид служит переносчиком препарата и транспортирует его в яйцеклетку при оплодотворении.

В большинстве случаев концентрация лекарственных веществ в сперме мужчины ниже, чем в крови. Однако иногда при введении некоторых антибиотиков, например *ингибиторов ДНК-гиразы* и особенно *клиндамицина*, их концентрация в сперме в 10 раз выше, чем в крови. В отличие от фармацевтических препаратов, предназначенных для вагинального применения, во влагалище не происходит значительной резорбции препаратов из спермы. После зачатия шейка матки закрывается слизистой пробкой, и matka становится недосягаемой для спермы. Опыты *in vitro* показали, что некоторые лекарственные средства, например *кокаин* и

тетрациклин, могут транспортироваться, связываясь со сперматоцитами или проникая в них.

Таким образом, даже при самых неблагоприятных условиях концентрация вещества, попадающего в эмбрион из семенной жидкости через кровотоки матери или содержащегося в сперматозоидах при оплодотворении, на 3–5 порядков ниже, чем концентрация того же вещества, проникающего в эмбрион, после приема матерью препарата в терапевтических дозах [Klemmt, 2005]. У 2 мужчин, получивших в течение 8 недель по 100 мг *талидомида* (препарата, обладающего наиболее сильным тератогенным действием), определяли его содержание в плазме и сперме. Концентрация талидомида составила 10–350 нг/мл и 10–250 нг/мл соответственно. Если допустить, что 1000 нг (1 мкг) резорбируются полностью, то максимальная концентрация была бы на 5 порядков ниже терапевтической дозы [Тео, 2001]. Таким образом тератогенный эффект, опосредуемый отцом, крайне маловероятен, и ни талидомид, ни ретиноид ацитретин (тоже сильный тератоген) [Geiger, 2002] в этих условиях вряд ли способны оказывать эмбриотоксическое действие. Однако в случае лечения талидомидом отца ему следует использовать презервативы в течение I триместра беременности жены, так как при эмбриопатии, вызываемой талидомидом, его пороговая доза неизвестна.

В клинической практике до сих пор нет данных о проявлениях, которые оправдывали бы прерывание беременности, если отца считают возможным источником эмбриотоксического эффекта. Остается нерешенным вопрос: следует ли проводить хромосомный анализ у отца после цитотоксической терапии. В настоящее время большинство авторов не видят оснований для этого, поскольку имеющиеся данные не свидетельствуют о существенном повышении частоты хромосомных аномалий. Недавно это было подтверждено на примере лечения семейной средиземноморской лихорадки (FMF) с помощью *колхицина* [Kallinich, 2006]. Однако вынести обоснованное суждение о риске, связанном с отцом, в настоящее время невозможно.

Вопрос о повышенном риске поражения плода через сперму отца возникает также в связи с практикой оплодотворения *in vitro* (IVF) и интрацитоплазматического введения сперматозоидов (ICSI). При этом важно, что в данных методах обходят барьер для поврежденных сперматозоидов, предполагаемый при естественном оплодотворении. Однако обнаруженное в некоторых исследованиях повышение частоты осложнений или дефектов развития скорее следует объяснить нарушениями фертильности матери или отца, а не приемом лекарственных средств отцом.

1.13 Консультирование беременных по поводу риска, связанного с лекарственной терапией

Во время беременности женщина принимает в среднем от 3 до 8 различных лекарственных средств, частично — по собственному усмотрению, частично — по назначению врача. Эти цифры едва ли отличаются от числа препаратов, принимаемых небеременными женщинами. В связи с этим теоретически перед каждой беременной многократно встает вопрос о переносимости или вреде препарата для будущего ребенка.

Консультирование необходимо в следующих основных ситуациях.

1. Выбор лекарственной терапии в период беременности или планирование беременности при проводимом лечении.

2. Консультация по поводу риска уже начатой или завершенной лекарственной терапии в период беременности.

3. Оценка причинной связи между проводимой во время беременности лекарственной терапией и рождением ребенка с аномалией.

Во втором случае основным часто является вопрос о прерывании беременности. В третьем случае речь может идти о постоянном чувстве вины и правовом рассмотрении создавшегося положения, поэтому консультирование является чрезвычайно деликатным и ответственным делом, и его следует проводить с учетом конкретной ситуации. Подробнее этот вопрос будет рассмотрен далее.

1.14 Планирование лекарственной терапии в период беременности

При лекарственной терапии во время беременности эмбрион является «дополнительным пациентом», что требует строгого выбора показаний для лечения матери. Главный принцип состоит в том, чтобы восстановить здоровье матери, не нарушая при этом условий развития эмбриона.

Лекарственную терапию при серьезных заболеваниях, таких как бронхиальная астма, сахарный диабет, эпилепсия и тяжелые инфекции, необходимо проводить и во время беременности. Однако следует избегать назначения многих средств от простуды, так называемых «поддерживающих беременность» препаратов и других нерациональных терапевтических веществ, поскольку риск их применения нередко превосходит приносимую ими пользу.

При назначении лекарственных средств необходимо соблюдать следующие правила.

- Перед назначением препарата женщинам детородного возраста следует выяснить, беременны ли они. Именно в ранний период своего развития (когда беременность еще не заметна) эмбрион особенно чувствителен к повреждающим воздействиям.

- При длительном лечении пациенток детородного возраста всегда следует думать о возможной беременности. В зависимости от лекарственного вещества женщина должна либо надежно предохраняться, либо внимательно следить за периодичностью менструаций, чтобы после наступления беременности внести в лечение необходимые коррективы. Для длительного лечения оптимальными являются препараты, применение которых не связано с риском, поэтому их прием можно продолжать во время беременности.
- Известно, что при лечении некоторыми лекарственными средствами нередко наступает незапланированная беременность. Так, антиэпилептики ослабляют действие гормональных контрацептивов за счет индукции фермента (см. раздел 2.10). В таких случаях следует прежде всего отказаться от системных контрацептивов, а также применяемых перорально, имея в виду, что даже рекомендуемое удвоенное дозы не гарантирует безопасности. В этом случае лучше использовать местно внутриматочный гестагенный гормон (Mirena®) или внутриматочную спираль (IUD). Другая ситуация складывается при замене классических нейролептиков атипичным нейролептиком, и сопутствующий «контрацептивный» эффект, основанный на пролактинемическом действии старых средств, исчезает, и неожиданно возникает беременность. Например, при лечении тяжелой угревой сыпи эмбриотоксическими ретиноидами после улучшения состояния случайно наступила беременность, когда женщина не принимала предписанные противозачаточные средства ввиду отсутствия постоянного сексуального партнера, а при новом знакомстве женщина о них забыла.
- Беременная должна использовать только те лекарственные средства, которые испытаны многолетней практикой. Естественно, что предпосылкой являются данные об отсутствии эмбриотоксических свойств у этих средств. Применение нового лекарственного средства несет элемент риска, и во многих случаях речь идет о псевдоинновациях без доказанного терапевтического преимущества.
- Следует стремиться к проведению монотерапии.
- Выбранная доза лекарственного средства должна быть минимально терапевтической.
- Необходимо подумать о возможности проведения немедикаментозной терапии.
- Заболевание может явиться фактором риска для нормального развития плода. Тяжелые стрессовые ситуации (боль, психические конфликты) также могут угрожать нормальному течению беременности. Отсутствие лечения может быть сопряжено с более высоким риском для будущего ребенка, чем само лечение.

1.15 Оценка риска лекарственной терапии в период беременности

После проведенной во время беременности лекарственной терапии необходимо предложить беременным провести индивидуальную оценку риска, в трудных случаях привлекая для консультирования квалифицированных специалистов из соответствующих учреждений. Вопрос о потенциальном риске лекарственной терапии так же важен, как и вопрос о генетической предрасположенности в данной семье. Обоснованная оценка индивидуального риска может предотвратить излишнюю боязнь, ненужные диагностические процедуры и даже прерывание желанной нормальной беременности. Не следует также забывать о существенной экономической выгоде рациональной оценки риска.

Консультирование после лечения требуется как при интерпретации соответствующих данных литературы, так и при обсуждении с пациенткой дальнейших действий, в частности планирования терапии. Последнее проще, так как есть возможность не спеша выбрать подходящий лекарственный препарат. Однако если лечение уже было начато, беременные часто беспокоятся и даже испытывают сильный страх по поводу возможного нарушения здоровья ребенка. Это важное различие между двумя ситуациями обязательно следует иметь в виду, так как непонятная профессиональная информация скорее усилит страх у будущей матери, вместо того чтобы успокоить ее. В беседе с ней нельзя обсуждать результаты опытов на животных или отдельные неподтвержденные наблюдения других беременностей, поскольку женщина станет еще более беспокойной.

Классификация лекарственных средств на «недостаточно изученные», «внушающие подозрения в опытах на животных» или «противопоказанные в период беременности» может стать поводом для принятия неверного, а возможно и трагического решения прервать желанную беременность.

Отмечены случаи, когда беременные после поступления в клинику для прерывания беременности по собственной инициативе задавали вопрос, действительно ли это необходимо. Чтобы предупредить возможные недоразумения, в своих рекомендациях, касающихся описанных в данной книге лекарственных препаратов, мы руководствовались двумя главными задачами индивидуального консультирования: выбором подходящего лекарственного средства перед лечением и оценкой риска после проведенного лечения. При оценке риска в большинстве случаев оказывается, что он не является основанием для прерывания неосложненной и желанной беременности. По существующему законодательству Германии эмбриопатия уже не является показанием к прерыванию беременности. В настоящее время такие показания определяются психическим

и физическим состоянием матери. В отдельных случаях целесообразно проведение дополнительных исследований, например ультразвуковой диагностики (см. раздел 1.16).

Можно сделать вывод, что вряд ли имеется лекарственный препарат, риск эмбриотоксичности которого в терапевтических дозах, установленный в эпидемиологических исследованиях, оправдывал бы прерывание желанной нормальной беременности. Это относится также к большому числу лекарственных средств, перечисленных в табл. 1.1 и 1.2.

После того как у матери, получавшей лекарственную терапию во время беременности, ребенок родился с аномалией, необходимо крайне осторожно интерпретировать возможную причинную связь между приемом лекарственного средства и возникновением порока развития. Нередко ошибочное заключение о предполагаемой связи приводит к неисчезающему чувству вины и безнадежным правовым разбирательствам, а при ретроспективном анализе часто оказывается, что причиной наблюдаемой аномалии у ребенка с высокой степенью вероятности явился противопоказанный препарат.

1.16 Пренатальная диагностика после лекарственной терапии: что можно диагностировать?

Вопросы пренатальной диагностики после проведения лекарственной терапии матери касаются нарушений внутриутробного развития плода, которые могут быть определены визуально или на основании биохимических изменений.

Для этой цели существуют следующие технические возможности:

- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- функциональная сонография, в частности доплеровская эхография;
- другие методы визуализации, такие как рентгенография, компьютерная томография, метод магнитного резонанса;
- биохимическое исследование крови матери;
- инвазивная диагностика, применяемая, например, для генетического анализа, биохимических или серологических исследований крови плода или околоплодных вод.

На первом месте стоит УЗИ, с помощью которого можно установить изменения внешней формы плода и внутренних органов. Среди диагностических признаков дефектов развития особое значение имеют количественные отклонения роста.

Наиболее выраженные качественные изменения относятся к форме тела, особенно конечностей, как это происходит после приема талидо-

мида (Contergan®), однако подобные аномалии описаны также в связи с диабетом как гипергликемический (обусловленный питанием) тератогенез (синдром каудальной регрессии вплоть до сиреномелии). Изменения пропорций лица, величины черепа и тела наблюдаются, например, в связи с алкогольным синдромом. Нарушения развития отдельных органов или систем органов обнаружить труднее, если не проводится целенаправленный поиск. В первую очередь это относится к сердцу с видимыми нарушениями его развития, отличающимися многообразием форм и проявлений. Оценка функции почек возможна на основании легко определяемого количества околоплодных вод.

Также можно обнаружить функциональные неврологические изменения, например по характеру движений плода. Эта область исследований доступна лишь специалистам.

Изменения кровообращения, в частности сужение боталлова протока при терапии нестероидными противоревматическими препаратами, диагностируют с помощью доплеровской эхографии. В распоряжении клиницистов имеются методы цветной и спектральной доплеровской эхографии. При нарушениях развития все большее значение приобретает исследование процесса перераспределения крови у плода.

Усовершенствованная ультразвуковая диагностика, обозначаемая также как диагностика II ступени, является составной частью программы материнства. Данный вид исследования включает визуализацию внешней формы тела, внутренних органов и функциональную диагностику системы кровообращения, в том числе и сердца. В отдельных случаях прибегают к специальным методам сонографической диагностики.

Тип предполагаемой аномалии развития определяет выбор соответствующего метода диагностики для исключения или подтверждения существования дефекта. Если предполагают возможность повреждения гамет облучением или лекарственными препаратами, целесообразно проведение генетического исследования плода. Для этого нужно располагать маркером генетических особенностей, который может быть визуализирован с помощью ультразвука.

После воздействия тератогена, например талидомида (Contergan®) или ретиноида (Roaccutan®), существует повышенный риск возникновения внешне видимых дефектов развития. Такие аномалии можно обнаружить с помощью УЗИ.

В случаях, когда речь идет о пороках развития сердца, показано применение эхокардиографии. Необходимо использовать визуализирующую эхографию, а также спектральную и цветовую доплеровскую сонографию. Плацентацию можно визуализировать с помощью спектральной доплеровской сонографии маточных артерий.

Определить снижение функции щитовидной железы под влиянием тиреостатиков можно различными способами. Увеличение объема щитовидной железы или образование зоба обнаруживают на эхограмме; супрессию развития ткани щитовидной железы в отдельных случаях удается количественно определить по параметрам фетальной железы, исследуя кровь из пуповины после кордоцентеза.

Литература

- Aitken RJ, Sawyer D. The human spermatozoon — not waving but drowning. *Adv Exp Med Biol* 2003; 518: 85–98.
- Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2. Aufl. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling: a reply to Merlob and Stahl. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 207–8.
- Carney EW, Scialli AR, Watson RE et al. Mechanisms regulating toxicant disposition to the embryo during early pregnancy: an interspecies comparison. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004; 72: 345–60.
- Chermesh I, Eliakim R. Mesalazine-induced reversible infertility in a young male. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 551–2.
- DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*): Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 2005.
- Elias SG, van Noord PA, Peeters PH et al. Childhood exposure to the 1944–1945 Dutch famine and subsequent female reproductive function. *Hum Reprod* 2005; 20: 2483–8.
- Enders G. Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft, 2. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg, 1991.
- Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 2004; 127: 305–15.
- Friedman JM. Implications of research in male-mediated developmental toxicity to clinical counsellors, regulators, and occupational safety officers. *Adv Exp Med Biol* 2003; 518: 219–26.
- Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane)? *Dermatology* 2002; 205: 105–7.
- Gonser M. Prinzipien der medikamentösen Behandlung in der Schwangerschaft. Vortrag Kongress für Perinatalmedizin, Berlin 3.12.05.
- Gonser M, Stoll P, Kahle P. Clearance prediction and drug dosage in pregnancy. A clinical study on metildigoxin, and application to other drugs with predominant renal elimination. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 197–205.
- Gregg NM. Congenital cataract following German measles in mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941; 3: 35–46.
- Juchau MR. Bioactivation in chemical teratogenesis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1989; 29: 165–87.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T et al. Colchicine use in children and adolescents with Familial Mediterranean fever: A proposal for evidence based treatment guidelines. A Turkish-German consensus. *Pediatrics* 2006 (Manuskript eingereicht).
- Klemm L, Scialli AR. The transport of chemicals in semen. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 119–31.
- Lenz W. Kindliche Fehlbildungen nach Medikament während der Gravidität? *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86: 2555–6.
- Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 328–43.
- Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 345–52.
- Rasmussen SA, Lammer EJ, Shaw GM et al. National Birth Defects Prevention Study. Integration of DNA sample collection into a multi-site birth defects, case-control study. *Teratology* 2002; 66: 177–84.
- Rösch C, Steinbicker V. Aetiology of congenital malformations — analysis of malforma-

tion registry data compared with the Kalter & Warkany study [abstract]. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 503.

Sallmen M, Liesivuori J, Taskinen H et al. Time to pregnancy among the wives of Finnish greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29: 85–93.

Schaefer C. Major birth defects and classical anticonvulsants – How to resume the risk? [abstract] *Reprod Toxicol* 2004; 19: 244–5.

Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy – 15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 331–43.

Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects*, 3. Aufl. New York: Marcel Dekker, 2000.

Schwarz JA, Bass R, Holz-Slomczyk M et al. Therapieversuche mit nicht zugelassenen Prüfsubstanzen (Compassionate Use) und zugelassenen Arzneimitteln (Off-Label Use). *Pharm Ind* 1999; 61: 309–14.

Shepard TH. Letter: „proof“ of teratogenicity. *Teratology* 1994; 50: 97.

St Clair D, Xu M, Wang P et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. *JAMA* 2005; 294: 557–62.

Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 4–15.

Teo SK, Harden JL, Burke AB et al. Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1355–7.

The National Academy of Sciences – National Research Council (USA). *Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment*, National Academy Press, Washington DC (USA), 2000.

Warkany J, Nelson RC. Appearance of skeletal abnormalities in the offspring of rats retarded on a deficient diet. *Science* 1940; 92: 383–4.

Weber-Schöndorfer C. Missbildungsrisiko bei Kindern unter Azathioprin-Behandlung des Vaters. *Arzneimittelbrief* 2005; 39: 7–8.

Wilson JD. Embryotoxicity of drugs to man. In: *Wilson JD, Frazer FC (Hrg.). Handbook of teratology*, Vol. 1, pp. 309–55. New York: Plenum Press, 1977.

Лекарственная терапия в период беременности

2

акusher-lib.ru

2.1 Анальгетики, противоревматические средства, миорелаксанты и средства от подагры

▶ 2.1.1 Парацетамол

Фармакология и токсикология. *Парацетамол* (например, ben-u-ron®, Enefa®) 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®, ASS ratiopharm®) в зависимости от дозы угнетает синтез тромбксана, 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 тромбосана 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 аборт после приема салицилатов в комбинации с преднизолом (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 аборт не снижался, но риск преждевременных родов был значительно ниже [Kozler, 2003, 2002 A]. Благодаря комбинированной терапии преднизолом 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 [Heyboege, 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 [Kozler, 2002 B]. 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 абортов, 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, Novalgин®, Novaminsulfon®), *феназон* (например, Migräne-Kranit®) 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 [Var-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, *Capros®*) 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 недоношенными, 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 [Кореску, 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. Спазмоанальгетик 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 самых 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 недавно 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 сердцебиений 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 имеющих 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 петидина *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*, *флупиртин* (Katadolon®), *меттазиол* (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[®], Voltaren[®]), *ибупрофен* (например, Dolgit[®]), *индометацин* (например, Indo-CT[®]), *кетопрофен* (например, Arthrum[®], Orudis[®]), *кеторолак*, *лорноксикам* (Telos[®]), *мефенамовая кислота* (например, Ponalar[®], Parkemed[®]), *мелоксикам* (Mobec[®]), *набуметон*, *напроксен* (например, Прохеп[®]), *нимесулид*, *пироксикам* (например, Felden[®]), *сулидак*, *супрофен*, *теносикам* и *тиапрофеновая кислота* (например, Surgam[®]). 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 ингаляции 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 женщины 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 *сулиндака* у 10 беременных в сроки 28–32 недель [Sawdy, 2003]. Активные (сульфидные) метаболиты *сулиндака* проникают через плаценту в значительном 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* (Агсохиа®), *лумиракоксиб*, *парекоксиб* (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 гоколиза и выраженность 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 запоздалая 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.

Общепотребительные 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. Рекомендуются для профилактики мигрени дозы блокаторов β -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, амитриптилин, напроксен (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-top*[®], *Enefa*[®]) (см. раздел 2.1.1) отдельно при мигрени часто не помогает. Может оказаться эффективной его комбинация с *кофеином* или *кодеином* (например, *Prontorugin*[®] plus, *talvosilen*[®]). *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*[®], *Dihydergot*[®]), 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 желчью. 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).

Негидрированные алкалоиды, в частности *эрготамин 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; Eldridge, 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* (Relra®) и *фроватриптана* (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 общепотребительных 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 недели. 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 эрготамина 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, Liorsesal[®]), *каризопродол*, *хининэтилкарбонат*, *хлормезанон*, токсин *Clostridium botulinum* (например, BOTOX[®], Dysport[®]; см. раздел 2.16.7), *дантролен* (например, Dantamacrin[®]), *фенирамадол*, *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; Mupoz, 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 [Mogan, 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, косолапость).

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*[®]) 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 AL*[®]) и *пробенецид* (*Probenecid Weimer*[®]) — тормозят почечную реабсорбцию мочевой кислоты.

Аллопуринол (например, *Zylogic*[®]) представляет собой *урикостатик*, 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 неба. 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 [Amoaga, 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, мужья 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 иммуотоксические 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.
- Backos 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 Gianantonio 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, LeTreur 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. Oligohydramnions associated with the use of magnesium dipyron. *Med Clin (Baerc)* 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, Jaumiaux 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, Fraunzsa 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.

Hongslo JK, 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 coffee. 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.

Kariniemi 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-Irastorza 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.

Laskin 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, Menaheem 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 und 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 nimesulide, 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 Arztebl* 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, Nancy 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- α 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_1 -блокаторы)

Фармакология. Антигистаминные препараты конкурентно ингибируют действие гистамина на специфические рецепторы. Высвобождаемый гистамин взаимодействует с H_1 -рецепторами гладких мышц многих органов, вызывая их сокращение, и с H_2 -рецепторами слизистой оболочки желудка, стимулируя желудочную секрецию. Главную роль в лечении аллергии играет подавление функции H_1 -рецепторов.

Антигистаминные средства, блокирующие H_1 -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®), *бамиптин* (Soventol®), *бромфенирамин*, *карбиноксамин*, *хлорфенамин* (например, в составе Grippostad® C), *хлорфеноксамин* (Systral®), *клемастин* (Tavegil®), *ципрогептадин* (Peritol®), *дексхлорфенирамин* (Polaronil®), *диметинден* (Fenistil®), *гидроксизин*, *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®), *дезлоратадин* (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 *олопатадин* (Oratanol®).

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*, *гидроксизин*, *мебгидролин* и *фенирамин* [Källén, 2002] (обзор см. Schardein, 2000; Lione, 1996).

Лечение в ранние сроки беременности *акривастином* (66 случаев) и *алимемазином* (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 *ципрогентадин* (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, *дифенгидраминол* и *гидроксизин*) 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_1 -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 насекомыми, 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

- Diau-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.
- Einarson A, Bailey B, Jung G et al.* Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 183–6.
- 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 meclizine 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, Komaha M, Blanc F et al. Neonatal seizures with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. *Reproduct 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 β_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 кортикостероиды или (при аллергической астме) кромоглициновую кислоту. При необходимости дополнительно назначают ингаляции кратковременно действующих β_2 -симпатомиметиков.

Степень тяжести 3. *Персистирующая астма средней тяжести*. Симптомы возникают днем и ночью 1 раз в неделю или чаще. Следует использовать длительно действующие β_2 -симпатомиметики в дополнение к ингаляции кортикостероидов (при необходимости повысив их дозу по сравнению с дозировкой при астме степени тяжести 2!). Можно также вновь применить кратковременно действующие β_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 кортикостероиды (например, преднизолон) или сочетают их с комбинацией из трех и более препаратов, применяемых при астме степени тяжести 3. Изредка приходится прибегать к пероральному приему кортикостероидов в комбинации с другими лекарственными средствами.

▶ 2.3.1 Избирательно действующие β_2 -симпатомиметики

Фармакология. Существуют α - и β -рецепторы симпатической вегетативной нервной системы, причем среди последних различают β_1 - и β_2 -рецепторы. Стимуляция β_1 -рецепторов усиливает сердечную деятельность, тогда как активация β_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, β_2 -агонисты активируют функцию реснитчатого эпителия бронхов (клиренс) и уменьшают проницаемость сосудов.

До настоящего времени нет симпатомиметика, который обладал бы исключительно β_2 -симпатомиметическим действием, не активируя одновременно другие адренергические рецепторы. Однако при лечении астмы симпатомиметики, обладающие преимущественно β_2 -активностью, замещают такие средства, которые обнаруживают отчетливую β_1 -активность.

После ингаляции β_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 ингаляциях выражены в меньшей степени, чем после системного применения.

После перорального приема β_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, Verotec®), *ренпротерол* (в составе Bronchospasmin®), *сальбутамол* (например, Sultanol®) и *тербуталин* (например, Bricanyl®) представляют собой фармакологические средства, обладающие благоприятным соотношением между β_2 - и β_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®) и *салметерол* (например, Serevent®) 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 β_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]. β_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, Spirgrent®), *пирбутерол*, *тулобутерол* (например, Brelomax®) и *бамбутерол* (Vambec®), 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 β_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 β -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 *флунизолида* (около 25 наблюдений) до сих пор нет свидетельств повышенного риска возникновения дефектов развития или нежелательного действия на плод [Namazy, 2004; Norjavaara, 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 непереносимости 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 β_2 -симпатомиметиков.

Теофиллин оказывает слабое положительное инотропное действие на сердце и стимулирует различные отделы центральной нервной системы. Он повышает чувствительность дыхательного центра к CO_2 и поэтому увеличивает частоту и глубину дыхания. Это свойство используют 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 [Arwood, 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 [Aranda, 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 β_2 -симпатомиметиков, ингаляций кортикостероидов 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

Иpratропия 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 β_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 Антилейкотриены

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 закладки 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 общеупотребительные 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 PDEH-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, Fluimucil[®], Mucret[®]), *амброксол* (например, Ambrohexal[®], Mucosolvan[®]) и *бромгексин* (например, Bisolvon[®], Bromhexin-ratiopharm[®]), 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[®]), *гвайфенезин* (например, Fagusan[®]), *гваякол* и *месна* (например, Uromitexan[®]), 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[®]), 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, Codipar[®], Codipront[®]) представляет собой производное морфина, сильно подавляющее активность 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[®]) 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[®]), *клобутинол* (например, Silomat[®]), *дропропизин* (Larylin[®]), *эпразинон* (Eftaran[®]), *изоаминил*, *носкапин* (например, Carval[®]), *пентоксиверин* (Sedotussin[®]) и *типазетат* — 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 нереконмендованное 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 β -рецепторы, но не так избирательно, как β_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 β_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, Supragenin®) представляет собой естественный катехоламин, присутствующий в организме и обладающий как α -, так и β -адренергическим действием. При бронхиальной астме адреналин вызывает некоторое сужение сосудов, действуя на α -рецепторы, что приводит к уменьшению отека слизистой оболочки бронхов, однако его α -симпатомиметическое влияние на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, экстрасистолия, гипертония) выражено настолько сильно, что следует предпочесть применение избирательно действующих β_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 α -симпатомиметическим действием, но обнаруживает примерно одинаковую β_1 - и β_2 -активность. Вследствие β_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 α -, так и β -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-Barness, 2000].



Практические рекомендации. Эфедрин не относится к стандартным средствам лечения астмы. Не следует применять противогриппозные средства, содержащие эфедрин и другие симпатомиметики. Однако их случайный или неосторожный прием не служит основанием для прерывания беременности по показанию 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 antagonist 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.
- Heimonen 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.

Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330: 230–3.

Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E. Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: no evidence of human teratogenicity. *Teratology* 2001; 63: 38–41.

Merck. Fifth annual report on exposure during pregnancy from Merck Pregnancy Registry for SINGULAIR® (montelukast sodium) covering the period from U.S. approval (Febr 20, 1998) through July 31, 2003.

Morgan CD, Sandler M, Panigel M. Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol.* 1972; 112: 1068–75.

Namazy E, Schatz M, Long, L et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113; 3: 427–32.

Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a populationbased study including 2968 pregnant exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111; 4: 736–42.

Olesen C, Thrane N, Nielson GL et al. A population-based prescription study of asthma drugs during pregnancy: changing the intensity of asthma therapy and perinatal outcome. *Respiration* 2001; 68: 256–61.

Reynolds EF (ed.). Martindale. The Extra Pharmacopoeia. London: The pharmaceutical press, 1989.

Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects, 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 2000.

Schatz M, Dombrowski MP, Wise R et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1040–5.

Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker Inc, 1993.

Sutton PL, Koup JR, Rose JQ. The pharmacokinetics of theophylline in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 174–82.

Zanardo V, Trevisanuto D, Cagdas S et al. Prenatal theophylline and necrotizing enterocolitis in premature newborn infants. *Ped Med Chir* 1996; 18: 153–5.

2.4 Противорвотные средства и неукротимая рвота беременных

Тошнота и рвота по утрам относятся к неприятным явлениям, сопровождающим многие беременности. Подсчитано, что 50–70% всех беременных в первые недели страдают утром от тошноты, а у 50% из них присоединяется и рвота («рвота беременных»). Лишь в очень редких случаях (0,3–2%) рвота становится настолько сильной, что женщину приходится госпитализировать вследствие нарушений энергетического обмена и баланса электролитов («неукротимая рвота беременных»).

Ранее шли дискуссии о том, являются ли тошнота и рвота неблагоприятными факторами для беременности, но в настоящее время обсуждается вопрос об утренней тошноте как прогностически неблагоприятном признаке для развития ребенка. Этот вопрос изучал Boskovic (2004) в контролируемом проспективном исследовании, сравнивая

детей, родившихся у женщин при отсутствии тошноты и рвоты во время беременности, с детьми, матери которых страдали и тем и другим и получали стандартную дозу доксиламина/пиридоксина (контрольная группа 1) или тот же препарат в более высокой дозе (контрольная группа 2). Различия между детьми сравниваемых групп не обнаружены.

По данным Källén (2003), повышенный риск тошноты и рвоты встречается у молодых первородящих женщин, у беременных, уже имеющих ребенка, а также у женщин, остающихся во время беременности дома.

Вопрос о значении противорвотных средств бурно дискутировался. Первоначально существовало предположение, что лекарственные вещества этой группы могут обладать эмбриотоксическим потенциалом, вместе с тем оспаривалась их терапевтическая эффективность. Крупномасштабные исследования показали отсутствие повышенного риска дефектов развития при использовании классических противорвотных средств [Asker, 2005; Mazotta, 2000; Seto, 1997; Brent, 1995; Heinonen, 1977]. Описанная одной из исследовательских групп связь между ретролентальной фиброплазией у недоношенных детей и применением антигистаминных препаратов в последние 2 недели беременности [Zierler, 1986] не нашла подтверждения в работах других авторов.

▶ 2.4.1 Немедикаментозная (альтернативная) терапия

Утренняя тошнота и рвота беременных не являются заболеванием, требующим обязательного медикаментозного лечения. Нужно объяснять беременным, что это нормальные, типичные для беременности явления. Как правило, тошнота по утрам исчезает сама по себе. При редко возникающей рвоте беременным рекомендуется принимать пищу чаще и небольшими порциями и обращать внимание на положение тела после еды (не ложиться). В других случаях полезно перед вставанием немного поесть, например сухой кекс или кусочек белого хлеба. Во многих случаях помогают *акупрессура* или *акупунктура*. Fugh-Berman (2003) отметил положительный результат применения этих методов в 10 из 14 исследований. *Имбирь* (цингибер), старое домашнее средство против тошноты, по данным разных авторов, вызывал такой же эффект, как и *тиридоксин* [Smith, 2004], и не обладал тератогенностью [Portnoi, 2003] (см. также раздел 2.19).

▶ 2.4.2 Дименгидринат

Фармакология и токсикология. *Дименгидринат* (например, Vomex А®) представляет собой производное антигистаминного препарата *дифенгидрамина* и *8-хлортеофиллина*. При употреблении на ранних сроках беременности препарат не оказывает эмбриотоксического действия [Mazotta, 2000; Seto, 1997; Lione, 1996]. Сообщается об улучшении симптоматики у 45% женщин, в 25% случаев эффект был полным (обзор см. Broussard,

1998). Дименгидринат подобно дифенгидрамину способствует родовым схваткам [Broussard, 1998]. Свидетельства риска тератогенного эффекта на организм человека отсутствуют, что было подтверждено в ретроспективном исследовании по методу «случай–контроль» [Czeizel, 2005].



Практические рекомендации. Дименгидринат является приемлемым лекарственным средством при отсутствии риска преждевременных родов. Однако средством выбора во время беременности служит противорвотный препарат меклозин.

▶ 2.4.3 Дифенгидрамин

Фармакология и токсикология. Дифенгидрамин (например, Emesan®) – антигистаминный препарат с четко выраженными седативными свойствами. В настоящее время его применяют как успокаивающее средство и при нарушении сна. В 1970-х гг. высказывалось мнение, что наряду с другими антигистаминными препаратами дифенгидрамин обладает тератогенным потенциалом. В более поздних исследованиях это не подтверждено [Mazotta, 2000; Seto, 1997; Lione, 1996]. При наблюдении 150 беременных, получавших препарат в I триместре, выявлено, что число детей с пороками развития составило 1,1% [Asker, 2005]. Дифенгидрамин, как и дименгидринат, вызывает эффект, подобный окситоцину, стимулируя родовую активность, поэтому в 1950–1960 гг. препарат использовали при родах [Broussard, 1998; Brost, 1996]. Известен казуистический случай, когда передозировка этого препарата на 26 неделе беременности привела к сокращению матки, и состояние улучшилось только после внутривенного введения магнезии [Brost, 1996].

Описан случай мертворождения зрелого, органически здорового ребенка непосредственно после приема дифенгидрамина в комбинации с темазепамом [Kargas, 1985]. Сообщается о появлении у новорожденно-го симптомов отмены с тремором после длительного приема препарата матерью до родов [Lione, 1996].



Практические рекомендации. Дифенгидрамин можно применять при отсутствии риска преждевременных родов. Однако средством выбора во время беременности служит противорвотный препарат меклозин.

▶ 2.4.4 Доксиламин

Фармакология и токсикология. Lenotan® и Bendectin® представляют собой комбинированные препараты, в состав которых входят доксиламина суццинат, витамин B₆ (пиридоксин) и средство, оказывающие антихолинэргическое действие, – дицикловерин. Около 20 лет эти препараты во всем мире получали миллионы беременных, страдающих утренней рвотой и неукротимой рвотой беременных. В 1977–1978 гг. в США и

Великобритании предположили, что существует связь между приемом этих препаратов и повышением частоты возникновения врожденных дефектов конечностей, скелета и желудочно-кишечного тракта [Donnai, 1978; Smithells, 1978], однако детальные проспективные и ретроспективные исследования этого не подтвердили (краткий обзор см. Brent, 1995; McKeigue, 1994). На основании критики со стороны союзов потребителей различных стран Lenotan® в 1984 г. был изъят из продажи и в Германии. Несколько лет назад вопрос о тератогенности этих лекарственных средств был вновь подвергнут анализу, и оказалось, что мнение об их тератогенном эффекте безосновательно [Brent, 2003; Kutcher, 2003]. В сравнительных исследованиях было показано также, что применение препаратов в повышенных дозах не оказывает отрицательного влияния на беременность [Atanackovic, 2001].

В настоящее время в Германии доксиламин используют преимущественно в снотворных препаратах (например, Sedaplus®), а также как антиаллергическое средство (например, Megerpine®). В Северной Америке доксиламин вновь широко применяют в качестве важнейшего средства борьбы с тошнотой в период беременности.



Практические рекомендации. Доксиламин разрешается использовать во время беременности.

▶ 2.4.5 Меклозин

Фармакология. Меклозин (например, Postadoxin®) представляет собой антигистаминный препарат с антихолинергической активностью, снижающий возбудимость лабиринта и мозжечка и оказывающий центральное (как тормозящее, так и возбуждающее) действие. Он хорошо всасывается при пероральном приеме. Меклозин быстро распределяется в организме, проникая также в эмбрион. Период полувыведения у меклозина составляет 3 час, однако его действие сохраняется до 24 час. Уже в 1962 г. в исследовании, проведенном двойным слепым методом, была установлена эффективность меклозина при тошноте и рвоте беременных [Diggory, 1962]. Последующие работы показали, что ослабление симптоматики наступает в 98% случаев, а в 82% — она полностью исчезает [Broussard, 1998].

Пиперазиновое производное *циклизин* сходен с меклозином. Период полувыведения циклизина существенно больше, однако его действие длится лишь 4 час.

Токсикология. В опытах на животных (крысах) меклозин и циклизин вызывали тератогенный эффект, но многие исследования, включавшие выборку из большого количества беременных, не дали свидетельств повышенного риска возникновения пороков развития у человека [Källén, 2003; Seto, 1997; Lione, 1996; Heinonen, 1977]. В исследованиях, проведенных в Швеции и включавших более 18 000 беременных, которые получали меклозин в I триместре, и более 1200 беременных, получавших

циклизин, не обнаружено повышение частоты возникновения пороков развития [Asker, 2005]. В связи с этим Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) после временного запрета в 1979 г. разрешило применение меклозина в период беременности.



Практические рекомендации. Меклозин представляет собой хорошо изученный лекарственный препарат и служит средством выбора для лечения тошноты и рвоты во время беременности.

▶ 2.4.6 Метоклопрамид

Фармакология. Метоклопрамид (например, MCP®, Paspertin®) стимулирует перистальтику верхних отделов желудочно-кишечного тракта (см. раздел 2.5) и блокирует дофаминовые рецепторы. Он вызывает центральный противорвотный эффект благодаря влиянию на *Area postrema* и способствует опорожнению желудка, действуя на нервные центры. К нежелательным явлениям относятся экстрапирамидные симптомы. Метоклопрамид хорошо всасывается после приема внутрь и быстро проникает в плод.

Токсикология. Противорвотное действие метоклопрамида при рвоте беременных исследовано сравнительно мало. Однако во многих странах его используют именно для этой цели [Bsat, 2003; Einarson, 1998]. Эмбриотоксический эффект до сих пор не наблюдали (обзор см. Broussard, 1998). В двух исследованиях 884 и 175 беременных, которые получали препарат в I триместре, какие-либо нежелательные эффекты не обнаружены [Asker, 2005; Berkovitch, 2002]. Другие исследования, основанные на данных протоколов применения препарата и регистра родов, также не выявили токсического влияния на развитие плода [Sorensen, 2000]. Дети, пренатально подвергшиеся действию метоклопрамида, до 4-летнего возраста развивались нормально [Martynshin, 1981].

Метоклопрамид стимулирует секрецию пролактина, но нежелательных действий как на мать, так и на плод не зарегистрировано. Повышенного высвобождения фетального пролактина не происходит.



Практические рекомендации. Метоклопрамид считается средством выбора при тошноте и рвоте и особенно эффективен в случаях сопутствующего гастроэзофагального рефлюкса — главным образом во второй половине беременности. Метоклопрамид как противорвотный препарат представляет собой средство первого выбора во время беременности.

▶ 2.4.7 Производные фенотиазина как противорвотные средства

См. также раздел 2.11.

Фармакология и токсикология. *Фенотиазины* подавляют активность рвотного центра. Их отдаленное угнетающее действие может быть желательным при неукротимой рвоте. *Хлорпромазин* (Prographen[®]), *прометазин* (например, Atosil[®]) и другие оказались эффективными при тяжелой неукротимой рвоте беременных, вызывающей нарушения энергетического обмена и баланса электролитов [Mazotta, 2000].

Многолетний опыт показал, что ни *хлорпромазин*, ни *прометазин* или другие редко применяемые фенотиазины не обладают тератогенным действием [Mazotta, 2000; Broussard, 1998; Heinonen, 1977]. Этот факт подтверждают и недавно проведенные в Швеции исследования, включавшие 4740 беременных, которые получали в I триместре *прометазин* [Asker, 2005]. *Трифлупромазин* (ранее называвшийся Psyquil[®]) также не обладает эмбриотоксическими свойствами [McElhatton, 1992].

Тиэтилперазин используют в качестве противорвотного средства главным образом в Швейцарии и странах Восточной Европы, и до настоящего времени нет сообщений о риске, связанном с его применением, для плода [Einaron, 1998]. Czeizel (2003) в ретроспективном исследовании по методу «случай–контроль» также не обнаружил повышения риска возникновения дефектов развития, хотя указал на наличие слабой корреляции между приемом тиэтилперазина в период беременности и повышением частоты расщелин губы/неба у детей. В отличие от этого шведские авторы, обследуя 137 детей, матери которых получали препарат в I триместре, не обнаружили повышения частоты пороков развития, составляющей 1,1% [Asker, 2005]. Если беременные принимают фенотиазины вплоть до родов, необходимо считаться с нежелательным действием препаратов, в частности с экстрапирамидной симптоматикой. Такие симптомы в основном незначительны и не требуют лечения.



Практические рекомендации. Фенотиазины, особенно хлорпромазин и прометазин, можно применять при рвоте беременных. Прием других фенотиазинов в I триместре не служит основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения дополнительной пренатальной диагностики (см. раздел 1.15). Из всех противорвотных препаратов во время беременности средством выбора служит меклозин.

▶ 2.4.8 Антагонисты серотонина

Фармакология и токсикология. *Доласетрон* (Anemet[®]), *гранисетрон* (Kevatril[®]), *ондансетрон* (Zofran[®]), *палонсетрон* (Aloxi[®]) и *трописетрон* (Navoban[®]) представляют собой антагонисты серотонина (5-HT₃), которые применяют в онкологии при рвоте после облучения или лечения цитостатиками.

Ондансетрон используют также при неукротимой рвоте беременных [Sullivan, 1996]. Описаны случаи успешного внутривенного применения (при отсутствии эффекта других препаратов) при тяжелой неукротимой рвоте в сроки от 6 до 30 недель беременности. Новорожденные

при этом не пострадали [Siu, 2002; World, 1993; Guikontes, 1992]. В проспективном исследовании 176 беременных, получавших ондансетрон, сравнивали с беременными двух разных контрольных групп [Einarson, 2004]. Женщины первой контрольной группы получали другие противорвотные средства, преимущественно доксиламин + пиридоксин или метоклопрамид, фенотиазин или имбирь. У беременных второй контрольной группы тошноты не было, лекарственные средства они не принимали, или им назначали безвредные, хорошо изученные препараты. Различия в исходе беременности и состоянии новорожденных между тремя группами оказались статистически не значимыми.



Практические рекомендации. Антагонисты серотонина (5-НТ₃) следует использовать только в случаях тяжелой симптоматики и отсутствия эффекта от применения других, лучше изученных противорвотных средств.

При этом следует предпочесть ондансетрон, введенный в практику лечения раньше, чем другие препараты этой группы. При обычной рвоте можно и не прибегать к помощи антагонистов серотонина ввиду их высокой стоимости. Использование антагонистов серотонина в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска и не требует проведения инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Однако учитывая недостаточный опыт применения препаратов этой группы, в случае их использования (за исключением ондансетрона) следует проводить УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.4.9 Другие противорвотные средства

Фармакология и токсикология. Опыт применения в период беременности *ализаприда* (Vergentan®) еще недостаточен.

Апрепитант (Emend®) представляет собой новое противорвотное средство, используемое при лечении опухолей, и относится к группе антагонистов рецептора нейрокина-1. Опыт применения апрепитанта недостаточен для оценки риска.

Известно, что такие препараты, как *бетагистин* (например, Aequamen®), уже давно используемое производное гистамина, а также антигистаминные препараты *циннаризин* (например, Cinnarizin forte R.A.N.®) и *флунаризин* (например, Flunavert®) обладают незначительным тератогенным потенциалом для человека, хотя систематические исследования этих лекарственных средств не проведены. Препараты используют преимущественно при головокружении, обусловленном вестибулярными расстройствами, в частности при болезни Меньера.

Дроперидол, бутирофенон (см. также раздел 2.11), в настоящее время применяют в Северной Америке в стационарных условиях при неконтролируемой рвоте беременных. Исследование 81 беременной показало хороший эффект длительного капельного введения дроперидола + одномоментного внутривенного введения дифенгидрамина [Nageotte, 1996]. Для дифференцированной оценки риска опыт применения этого препарата недостаточен.

Имеются отдельные сообщения о терапевтическом эффекте глюкокортикоидов (см. также раздел 2.15) при рвоте, обусловленной центральными механизмами (обзор см. Broussard, 1998). Сравнительные исследования показали, что кратковременный прием внутрь *метилпреднизолона* имеет преимущество по сравнению с прометазиним при неукротимой рвоте беременных [Safari, 1998]. Yost (2003) сравнивал течение беременности и развитие новорожденных у 2 групп пациенток в стационаре, страдающих неукротимой рвотой беременных. Всем 112 женщинам проводили регидратацию, и они получали прометазин и метоклопрамид. В 50% случаев беременным вводили внутривенно 250 мг метилпреднизолона, затем препарат продолжали вводить перорально в нарастающих дозах, тогда как остальные женщины (контрольная группа) получали плацебо. Какие-либо различия между обеими группами не обнаружены.

О *миртазапине* (Remergil®) см. раздел 2.11.

Пиридоксин (см. также раздел 2.18), в основном в комбинации с *доксиламином*, в США уже много десятилетий служит средством выбора в качестве противорвотного средства. В монотерапии 342 женщин он оказался эффективным при тошноте беременных, однако при рвоте не давал улучшений [Vutyavanich, 1995]. В другом исследовании благоприятное действие пиридоксина было отмечено лишь при сильной тошноте, а при симптоматике легкой и средней степени тяжести его эффект не превосходил плацебо [Sahakian, 1991].

Скополамин (Scopoderm® TTS) является парасимпатолитиком, который в качестве наружного средства (в виде пластыря) используют как противорвотное средство. В исследовании, включавшем 309 беременных, установлено, что применение скополамина в I триместре не повышает число пороков развития плода [Heinonen, 1977]. Другие авторы также не наблюдали возникновения тератогенного эффекта при применении этого препарата (обзор см. Briggs, 2005). Поскольку скополамин проходит через плаценту, он может вызывать у плода антихолинергические симптомы, например тахикардию, и, по крайней мере теоретически, утяжелить брадикардию, обусловленную гипоксией.

В одной из работ было выдвинуто предположение, что причиной рвоты беременных, не прекращающейся и во II триместре, может быть язва, ассоциированная с *Helicobacter pylori* [Jacoby, 1999].



Практические рекомендации. Перечисленные в данном разделе противорвотные средства следует применять только в случаях, когда не дают эффекта препараты, рекомендуемые в предыдущих разделах. В период беременности средством выбора служит меклозин. Прием других противорвотных препаратов не является основанием ни для инвазивной диагностики, ни для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

Литература

Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 899–906.

Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 842–5.

Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. *Am J Perinatol* 2002; 19: 311–6.

Boskovic R, Rudic N, Danieliewska-Nikiel B et al. Is lack of morning sickness teratogenic? A prospective controlled study. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 528–30.

Brent RL. Bendectin. Review of the medical literature of a comprehensively-studied human non-teratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol* 1995; 59: 337–49.

Brent R. Bendectin and birth defects: hopefully, the final chapter. *Birth Defects Res A*. 2003; 67: 79–87.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation, 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2005.

Brost BC, Scardo JA, Newman RB. Diphenhydramine overdose during pregnancy: Lessons from the past. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1376–7.

Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 123–51.

Bsat FA, Hoffman DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol*. 2003; 23: 531–5.

Czeizel AE, Vargha P. A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 113–8.

Czeizel AE, Vargha P. Case-control study of teratogenic potential of thiethylperazine, an anti-emetic drug. *BJOG*. 2003; 110: 497–9.

Diggory PLC, Tomkinson JS. Nausea and vomiting in pregnancy. A trial of meclozine dihydrochloride with and without pyridoxine. *Lancet* 1962; 2: 370–92.

Donnai D, Harris K. Unusual fetal malformations after antiemetics in early pregnancy. *Br Med J* 1978; 1: 691–2.

Einarson A, Koren G, Bergman U. Nausea and vomiting in pregnancy: A comparative European study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 1–3.

Einarson A, Maltepe C, Navioz Y et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004; 111: 940–3.

Fugh-Berman A, Kronenberg F. Complementary and alternative medicine (CAM) in reproductive-age women: a review of randomized controlled trials. *Reprod Toxicol*. 2003; 17: 137–52.

Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1992; 340: 1223.

Heinonen OPI, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton/USA: Publishing Sciences Group, 1977.

Jacoby EB, Porter KB. Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 1999; 16: 85–88.

Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 916–20.

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

Kargas GA, Kargas SA, Bruyere HJ Jr et al. Perinatal mortality due to interaction of diphenhydramine and temazepam. *N Engl J Med* 1985; 313: 1417.

Kutcher JS, Engle A, Firth J et al. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 88–97.

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

Martynshin MYA, Arkhengelskii AE. Experience in treating early toxicoses of pregnancy with metoclopramide. *Akush Ginekol* 1981; 57: 44–5.

Mazotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781–800.

McElhatton PR. The use of phenothiazines during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 475–90.

McKeigue PM, Lamm SH, Linn S et al. Bendectin and birth defects: A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994; 50: 27–37.

Nageotte M, Briggs GG, Towers CV et al. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1801–6.

Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L et al. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1374–7.

Safari H, Fasset MJ, Souter IC et al. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: A randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 921–4.

Sahakian V, Rouse D, Sipes SL et al. Vitamin B₆ is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 33–6.

Seto A, Einaronson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 119–24.

Siu SS, Yip SK, Cheung CW et al. Treatment of intractable hyperemesis gravidarum by ondansetron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 73–4.

Smith C, Crowther C, Willson K et al. A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 639–45.

Smithells RW, Shepard S. Fetal malformation after debendox in early pregnancy. *Br Med J* 1978; 1: 1055–6.

Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 264–8.

Sullivan CA, Johnson CA, Roach H et al. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1565–8.

Vutyavanich T, Wongtrangan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 881–4.

World MJ. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1993; 341: 185.

Yost NP, McIntire DD, Wians FH Jr et al. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1250–4.

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

2.5 Средства для лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, средства, понижающие уровень липидов в крови, и спазмолитики

▶ 2.5.1 Антациды и сукральфат

Фармакология. К химическим антацидам (средствам, нейтрализующим кислоту) относятся *гидрокарбонат натрия* (Alkala®), *гидроксид алюминия* (например, Acidrine neu®), *фосфат алюминия* (например, Phosphalugel®), *карбонат кальция* (например, Calcium-dura®), комбинированные препараты, состоящие из *алюминия* и *магния* или *карбоната кальция* (например, Solugastril®), или комбинации, не содержащие алюминия (например, Rennie®), а также структурно новые соединения алюминия и магния *алгельдрат* (например, Aludrox®, Maalox®), *алмазилат* (например, Simagel®), *гидроталцит* (например, Talcid®), *магальдрат* (например, Riopan®), соединение алюминия и сахарозы *сукральфат* (например, Ulcogant®) и комбинации, содержащие *альгиновые кислоты* (например, Gaviscon® Advance).

Гидроксид алюминия и *фосфат алюминия* нейтрализуют соляную кислоту желудка с образованием хлорида алюминия. При пероральном применении возможно всасывание до 20% принятой дозы препарата. Он выводится из организма преимущественно почками. Повторный прием высоких доз может вызвать запор. В опытах на животных показано, что резорбированные соли алюминия проникают в плод.

Альгиновая кислота, или *альгинат*, в присутствии соляной кислоты желудка образуют вязкий гель, который обволакивает содержимое желудка и, действуя как механический барьер, ослабляет гастроэзофагальный рефлюкс. Недавно были опубликованы результаты исследования 150 беременных, в котором изучали эффективность и безопасность применения во II–III триместрах новых препаратов, подавляющих рефлюкс [Lindow, 2003].

Карбонат кальция нейтрализует соляную кислоту с образованием хлорида кальция, двуокси углерода и воды. При пероральном применении резорбируются 15–30% принятой дозы. У пациенток с нормальной функцией почек после приема в терапевтических дозах препаратов, содержащих карбонат кальция, не возникает опасность гиперкальциемии. Однако избыточное поступление кальция в организм беременных может привести к возникновению крайне редкого молочно-щелочного синдрома [Gordon, 2005], поэтому не следует принимать более 1,5 г/сут элементарного кальция (соответственно, 3,75 г карбоната кальция). У новорожденного ребенка, мать которого во время беременности принимала ежедневно в течение месяца по 10 таблеток «Ренниз» и около 600 мл молока, была зарегистрирована переходящая гиперкальциемия. Другой казуистический случай: у новорожденных, матери которых при-

нимали на протяжении всей беременности антациды в избыточных дозах, возникали судороги вследствие гипокальциемии [Robertson, 2002]. В отличие от наблюдений, описанных Gordon (2005), в последнем случае речь шла о длительном приеме антацидов, вследствие этого предположительно направленные гормональные регуляторные механизмы с возникновением гипопаратиреоза и гипокальциемии.

Силикаты магния реагируют с соляной кислотой желудка, в результате образуются диоксид кремния и хлорид магния. До 5–10% магния резорбируется. Повторный прием высоких доз оказывает слабительное действие.

Из *гидроталцита* в присутствии соляной кислоты образуются углекислота и хлорид магния (алюминия).

Связанный алюминий, присутствующий в составе новых препаратов (например, в *магальдрате*), в силу своей молекулярной структуры резорбируется хуже по сравнению с классическими антацидами.

Сукральфат, не растворимая в воде алюминиевая соль сульфата сахарозы, откладывается на поверхности язв и таким способом защищает слизистую оболочку. Препарат практически не всасывается.

Токсикология. Теоретически алюминий, резорбируемый из антацидов, может вызывать функциональные нарушения центральной нервной системы и почек, но в клинике такие специфические дефекты развития не наблюдали.



Практические рекомендации. Антациды и сукральфат можно использовать в течение всей беременности. В случае приема препаратов, содержащих алюминий, следует предпочесть те, которые всасываются в меньшей степени, например магальдрат и сукральфат.

▶ 2.5.2 Антагонисты H₂-рецепторов

Фармакология и токсикология. *Циметидин* (например, Tagamet®), *фамотидин* (например, Pepdul®), *низатидин* (Nizat®), *ранитидин* (например, Raniberl®, Sostril®, Zantic®) и *роксатидин* способствуют заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, блокируя H₂-рецепторы гистамина в слизистой оболочке желудка, индуцирующие секрецию соляной кислоты. В опытах на животных некоторых видов *циметидин* оказывает слабый антиандрогенный эффект. Однако сообщения о нарушении половой дифференцировки у детей, подвергшихся действию циметидина в пренатальный период, отсутствуют.

Опубликованные в последние годы данные о применении *ранитидина* и *циметидина*, полученные в исследованиях 1500 и 800 беременных соответственно, получавших препараты в I триместре, свидетельствуют об отсутствии их тератогенного эффекта у человека [Ruigomez, 1999; Källén, 1998; Magee, 1996; Kogen, 1991]. Частота возникновения и типы дефектов развития не отличались от таковых в контрольной группе.

Число преждевременных родов также не было повышено, и задержку внутриутробного развития плода не наблюдали. В сопоставимых результатах многоцентрового проспективного исследования 553 беременных, недавно проведенного Европейской сетью тератологической информационной службы (ENTIS), 501 женщина получала препараты в I триместре. Применение *ранитидина* ($n = 335$), *циметидина* ($n = 113$), *фамотидина* ($n = 75$), *низатидина* ($n = 15$) и *роксатидина* ($n = 15$) не повышало частоту возникновения пороков развития у плода. Правда, число преждевременных родов у женщин, получавших препараты, оказалось выше, что не нашло объяснения. Обнаруженные у 2 детей дефекты нервной трубки при использовании фамотидина скорее всего случайны и не связаны с действием препарата [Gabris, 2005].

Накоплен большой опыт лечения в поздние сроки беременности: *циметидин*, введенный с целью снижения риска аспирации при кесаревом сечении, хорошо переносили и мать, и плод.



Практические рекомендации. Антагонисты H_2 -рецепторов можно применять во время беременности в случаях, когда антациды оказываются неэффективными. Ранитидин как лучше всего изученный препарат следует предпочесть циметидину, учитывая теоретически возможные антиандрогенные свойства циметидина. Применение других антагонистов H_2 -рецепторов не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.5.3 Ингибиторы протонного насоса

Фармакология и токсикология. Ингибиторы протонного насоса — *омепразол* (например, Antra MUPS®), *эзомеразол* (Nexium®), изомер омепразола *лансопразол* (Agopton®), *пантопразол* (Pantozol®, Rifun®) и *рабепразол* (Pariet®) — блокируют активность фермента H^+/K^+ -АТФ-азы, необходимого для секреции кислоты в желудке. Действие лекарственных средств этой группы документировано в ряде исследований, главным образом проспективных, в которые были включены примерно 2000 беременных [Nikfar, 2002]. Более чем в 90% случаев применяли *омепразол* в I триместре [Källén, 2001] и гораздо реже — *пантопразол* и *лансопразол* [Diav-Citrin, 2005]. Ни в одном из исследований повышенный риск возникновения дефектов развития не отмечен, и другие неблагоприятные пренатальные эффекты до настоящего времени также не описаны.

Опыт применения других ингибиторов протонного насоса, особенно в I триместре, невелик и не позволяет дифференцированно оценить риск. Свидетельства их тератогенного потенциала для человека отсутствуют.



Практические рекомендации. Омепразол представляет собой средство первого выбора для терапии гастроэзофагального рефлюкса во время беременности. В случае иных показаний препараты, ингибирующие протонный насос, переходят в категорию лекарственных средств второ-

го выбора, если антациды или ранитидин не дают желаемый эффект. Применение других ингибиторов протонного насоса не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.5.4 Соли висмута

Фармакология и токсикология. После выявления связи между возникновением язв желудка и двенадцатиперстной кишки и инфицированием *Helicobacter pylori* вновь появился интерес к солям висмута, которые ранее применяли в качестве неспецифического антидиарейного средства. Соединения висмута обладают антибактериальными свойствами в отношении *Helicobacter pylori*. В распоряжении врачей имеется лишь *основной нитрат висмута* (например, Angass® S) с возможностью образования нитрита. Небольшой опыт лечения беременных не позволяет дать дифференцированную оценку риска. Сведения о специфическом тератогенном действии у человека отсутствуют.



Практические рекомендации. Соли висмута во время беременности относительно противопоказаны. В случае необходимости антибактериальной терапии (против *Helicobacter pylori*) лучше использовать макролиды (см. раздел 2.5.6).

▶ 2.5.5 Другие средства для лечения язвенной болезни

Фармакология и токсикология. *Пирензепин* (например, Gastrozepin®) является антихолинергическим средством (так называемым блокатором M₁-рецепторов), который, как предполагают, избирательно действует на желудок. При пероральном применении всасывается примерно 25% препарата. Недостаточный опыт лечения беременных пока не позволяет дать дифференцированную оценку риска препарата. Сведения о специфическом тератогенном действии на организм человека отсутствуют.

Проглумид, антагонист рецепторов гастрина, снижает секрецию желудочного сока. Недостаточный опыт лечения беременных пока не позволяет дать дифференцированную оценку риска. Сведения о специфическом тератогенном действии на организм человека отсутствуют.

Мизопростол (Cytotec®) как производное простагландинов может вызывать сокращение матки и снижение кровоснабжения плода (подробнее см. раздел 2.14.1).

Карбеноксолон является гастропротектором и защищает клетки слизистой оболочки желудка, способствуя секреции защитной муциновой слизи. Прямое влияние на продукцию соляной кислоты он не оказывает. Нежелательные эффекты состоят в задержке натрия и воды, развитии гипокалиемии и гипертонии. Однако сведений о тератогенном действии этого препарата на человека до настоящего времени нет.



Практические рекомендации. Пирензепин, проглумид, мизопростол и карбеноксолон назначать во время беременности не следует. Однако прием этих препаратов не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Если лечение мизопростолом все же проводят, то по меньшей мере необходимо выполнить УЗИ.

▶ 2.5.6 Лечение заболеваний, вызываемых *Helicobacter pylori*

В последние десятилетия антибиотикотерапия, направленная против *Helicobacter pylori*, коренным образом изменила подходы к лечению язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и атрофического гастрита. Стандартом остается так называемая тройная терапия, которая приводит к уничтожению бактерий более чем на 90%. В качестве первичной терапии, по меньшей мере в течение 7 дней, применяют 2×20 мг *омепразола* вместе с 2×500 мг *кларитромицина* и 2×1000 мг *амоксциллина* («французская» тройная терапия) или комбинируют *омепразол* с 2×250 мг *кларитромицина* и 2×400 мг *метронидазола* («итальянская» тройная терапия). Следует предпочесть первый вариант, так как в случае неэффективности лечения риск развития резистентности бактерий при нем менее высок. При вторичной терапии, если бактерии резистентны, рекомендуется применять блокатор протонного насоса, *висмут*, *тетрациклин* и *метронидазол*. Преимущество других ингибиторов протонного насоса, таких как *лансопразол* и *пантопразол*, по сравнению с *омепразолом* достоверно не доказано.



Практические рекомендации. Уничтожение *Helicobacter pylori* может быть предпринято и во время беременности. Как указано в разделе 2.6 «Противоинфекционные лекарственные средства», нет противопоказаний для применения в период беременности *амоксциллина* и *кларитромицина*. На основании результатов экспериментальных исследований к *метронидазолу* следует относиться более сдержанно, лучше предпочесть «французский» вариант тройной терапии, по крайней мере в I триместре беременности. Из числа ингибиторов протонного насоса целесообразно использовать *омепразол* как наиболее изученный препарат. В отдельных случаях вторичная терапия требует критического подхода, так как *тетрациклин* не следует использовать после 16 недели беременности, а опыт применения солей висмута для оценки риска недостаточен.

▶ 2.5.7 Кислоты

Фармакология и токсикология. Для лечения расстройств пищеварения, обусловленных недостаточной продукцией соляной кислоты в желудке, предложены такие лекарственные препараты, как *глутаминовая*

кислота-HCl (Pepsaletten® N) и *лимонная кислота с пепсинпротеиназой* (например, Perzitrat®). Детальные исследования, относящиеся к применению этих кислот во время беременности, не проводили. Эмбриотоксические эффекты до настоящего времени не выявлены.



Практические рекомендации. При соответствующих показаниях кислоты можно применять во время беременности.

▶ 2.5.8 Атропин и антихолинергические спазмолитики

Фармакология и токсикология. *Атропин* (например, Atropinsulfat Braun) является классическим парасимпатолитиком, который отменяет мускариноподобное действие ацетилхолина, вытесняя его из связи с рецепторами. Концентрация атропина, проникшего в плод, через несколько минут достигает уровня, одинакового с концентрацией атропина в крови матери [Kivado, 1977]. После системного применения атропина частота сердцебиений у ребенка может повышаться.

При местной аппликации атропина (в офтальмологии) его поступлением в кровь можно пренебречь.

Атропиноподобные алкалоиды белладонны и их четвертичные аммонийные производные (соответственно, и их синтетические аналоги) применяют по различным показаниям, например в качестве спазмолитиков, ингибиторов секреции, средств для лечения паркинсонизма и как мидриатики. Механизм действия всех этих средств такой же, как у атропина. При их системном применении не исключено их атропиноподобное действие на плод.

Бутилскополамин относится к широко распространенным спазмолитикам (например, Buscoran®). В случае приема внутрь он резорбируется плохо. Описаны 2 казуистических случая, когда после внутривенного введения бутилскополамина возникли эclamптические судороги у беременных, которые уже находились в состоянии преэclamпсии [Kobayashi, 2002].

Скополамин используют в качестве мидриатика (Boro-Scopol®) и в виде пластыря (Scoroderm TTS®) для предупреждения укачивания (морской болезни). К мидриатикам относятся также *циклопентолат* (Zyklolat®), *тропикамид* (Mydriaticum Stulln®) и *гоматропин*. Последний в настоящее время не применяют.

Метилскополамин используют при спазмах жёлчных путей, *метантелин* — при расстройствах желудочно-кишечного тракта. Систематические исследования токсического действия этих средств и родственных спазмолитиков на развитие плода не проведены. Это относится к таким препаратам, как *бутинолин*, *квидиний*, *денаверин* (Spasmalgan®), *бромид гликопиррония* (Robinul®), *гимекромон* (например, Cholspasmin®), *мебеверин* (например, Duspatal®), *оксибутинин* (например, Dridase®), *напаверин*, *фенамазид*, *пипензолат* (ila-med®), *пипоксолан*, *пропантелин*, *пропиверин* (например, Mictonorm®), *тиропрамид*, *тольтеродин* (Detru-

sitol®), *хлорид тростия* (например, Spasmex®), *флавоксат* (Spasuret®), *солифенацин* (Vesikur®) и *бромид валамата*.

В одном сообщении из Канады приведены данные о применении *пи-наверия* у 10 беременных. В 9 случаях родились здоровые дети, в 1 случае произошел спонтанный аборт; 5 женщин принимали препарат в I триместре, 5 — между 12 и 16 неделями беременности. Во всех этих случаях прием лекарства был непреднамеренным: препарат принимали вместо противорвотного средства диклектина [Einarson, 1999].

Дарифенацин (Emselex®) представляет собой селективный антагонист М₃-рецепторов, используемый для лечения гиперактивности мочевого пузыря. Сведения о его применении в период беременности отсутствуют.

Специфические эмбриотоксические эффекты у человека при использовании названных алкалоидов белладонны до настоящего времени не наблюдали. Применение этих препаратов в родах (в частности, антихолинергического средства *гликопиррония*), насколько известно, плод переносит хорошо [Ure, 1999].



Практические рекомендации. Антихолинергические средства при строгих показаниях можно использовать в течение всей беременности. Это относится и к самому атропину. Необходимо учитывать, что при систематическом применении могут возникнуть функциональные изменения, например изменение частоты сердечных сокращений у плода. Среди препаратов этой группы спазмолитиком выбора служит бутилскополамин. При определенных видах недержания мочи полезным оказывается также широко применяемый оксибутинин. Использование антихолинергических средств для целей диагностики (инстилляций в глаз для расширения зрачка) не создает никаких проблем, но их нельзя применять как рутинное антидиарейное средство.

2.5.9 Холинергические средства

Фармакология и токсикология. За последние 30 лет в литературе появилось множество публикаций о терапевтическом применении во время беременности *пиридостигмина* (например, Mestinon®) и *неостигмина* (Prostigmin®). В особенности это относится к пиридостигмину, когда речь заходит о лечении миастении — аутоиммунного заболевания. Накопленные данные показывают, что холинергические препараты не обладают тератогенным потенциалом для человека.

Нет необходимости подробно рассматривать действие указанных лекарственных средств на собственно аутоиммунное заболевание, в частности влияние на плаценту и феномены, индуцированные антителами в неонатальном периоде. Примерно у 30% новорожденных после родов обнаруживают кратковременные симптомы миастении, вызванные проникающими через плаценту аутоантителами матери [Djelmis, 2002].

О применении других холинергических средств, таких как *амбенионий*, *анетолтритион* (Mucinol®), *бетанехол* (Myocholine-Glenwood®), *карбахол* (Carbamap®), глазные капли, *церулетид* (Takus®), *дистигмин*

(Ubretid®), *эдрофоний* и антидот *физостигмин* (Anticholium®), данных для оценки риска недостаточно. Однако их тератогенное действие маловероятно; в особенности это относится к широко используемым препаратам — карбахолу, дистигмину и физостигмину.



Практические рекомендации. При соответствующих показаниях, например атонии кишечника (послеоперационной) или мочевого пузыря и мистении, можно применять неостигмин, пиридистигмин, карбахол, дистигмин и физостигмин. Случайное (по неосторожности) употребление других препаратов этой группы не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.5.10 Другие стимуляторы перистальтики

Фармакология и токсикология. При расстройствах моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта можно применять *метоклопрамид* (например, *Raspertin*®) и *домперидон* (например, *Motilium*®). *Бромоприд* и *цизаприд* в настоящее время в продаже отсутствуют, по крайней мере в Германии. Цизаприд снят с продажи вследствие своего нежелательного действия (нарушения сердечного ритма типа трепетания–мерцания желудочков). Описание метоклопрамида см. раздел 2.4.6.

Исследование 128 беременных, получавших *цизаприд*, в том числе 88 женщин — в I триместре, показало отсутствие повышения частоты возникновения пороков развития у детей или нарушений течения беременности по сравнению с контрольной группой [Bailey, 1997]. Опыт применения других препаратов недостаточен, однако указания на специфические тератогенные эффекты у человека отсутствуют.



Практические рекомендации. Метоклопрамид можно назначать при тошноте или нарушениях моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта. По имеющимся к настоящему времени данным использование других лекарственных средств не сопряжено с риском для плода.

▶ 2.5.11 Запоры в период беременности

Беременные пациентки часто жалуются на постоянные запоры, что можно объяснить действием прогестеронов, расслабляющих мышцы толстого кишечника, и повышенной резорбцией воды и электролитов во время беременности. Разумеется, также играет роль индивидуальная чувствительность женщины (чувство переполнения в результате роста матки), поэтому перед назначением слабительных средств необходимо выяснить, имеет ли место запор (сухой и плотный стул; реже, чем 3 раза в неделю; болезненность при дефекации).

В начале лечения следует попытаться достичь улучшения назначением богатой балластными веществами пищи, достаточного количества

жидкости (примерно 2 л/сут), тренировкой рефлексов дефекации и повышением двигательной активности. Если эти меры не помогают, можно назначить слабительные средства, чтобы повысить скорость продвижения содержимого кишечника.

Необходимо предупреждать развитие привыкания к этим средствам, поскольку это влечет за собой применение все более высоких доз, вызывающих потерю воды, нарушение баланса электролитов, а также сокращения матки в ходе беременности, что может быть опасно для плода.

Слабительные во время беременности следует назначать в случаях, когда диетические и физикальные меры не приносят успеха. Тогда средствами первого выбора становятся наполнители и средства, вызывающие увеличение объема содержимого кишечника.

▶ 2.5.12 Наполнители и средства, вызывающие увеличение объема содержимого кишечника

Фармакология и токсикология. Нерезорбируемые вещества, которые, поглощая воду, набухают и увеличивают объем содержимого кишечника, стимулируют его перистальтику. К слабительным этой группы относятся пищевые вещества с высоким содержанием целлюлозы, такие как *льняное семя*, *пшеничные отруби* и *проростки*, а также *агар-агар*, *гуаровая камедь* (*Cyatopsis tetragonolobus*), *карбоксиметилцеллюлоза* (метилцеллюлоза) и *семена индийского подорожника яйцевидного* (*Plantago ovata*).



Практические рекомендации. Все наполнители и средства, вызывающие увеличение объема содержимого кишечника, следует считать для беременных безвредными и назначать при запорах в качестве слабительных средств в первую очередь.

▶ 2.5.13 Осмотические и солевые слабительные средства

Фармакология и токсикология. *Лактулозу* (например, Lactocur®, Bifiteral®), представляющую собой трудно расщепляемый дисахарид с осмотическим действием, и ее аналог *лактитол* (Importal®) широко применяют, и при умеренном употреблении пациенты хорошо их переносят. Таким же действием обладают плохо резорбируемые спирты — *маннит* и *сорбит*. Соли, вызывающие слабительный эффект, также плохо всасываются и связывают в кишечнике большое количество воды, стимулируя таким образом рефлекс расширения кишечника. Следует рекомендовать прием изотонических растворов, так как гипертонические растворы вызывают потерю значительного количества воды.

В качестве слабительных лучше принимать такие соли, как *сульфат натрия* (глауберова соль) и *сульфат магния* (горькая соль), а также *тартрат калия/натрия*, *битартрат калия* и *цитраты*. Соли магния способны тормозить родовую деятельность, но после их перорального

приема в качестве слабительных средств этот эффект едва ли можно заметить.

О применении *макрогола* (например, в составе Klean-Prep®, Endofalk®) опубликованные данные отсутствуют. Однако из-за незначительного всасывания препарата его тератогенное действие или другие токсические эффекты маловероятны.



Практические рекомендации. После наполнителей и средств, вызывающих увеличение объема содержимого кишечника, средством выбора во время беременности является лактулоза. Лактитол, маннит и сорбит, как и солевые слабительные, также можно использовать в этот период. Сульфат магния противопоказан для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек, так как всасывание ионов магния может создать дополнительную нагрузку. В случае приема сульфата натрия в обычных дозах всасыванием ионов натрия можно пренебречь. Другие соли использовать нельзя.

▶ 2.5.14 Дифенилметаны

Фармакология и токсикология. Дифенилметаны *фенолфталеин* и его производное *бисакодил* (например, Dulcolax®), а также *пикосульфат натрия* (например, Agiolax® Pico) оказывают слабительное действие, стимулируя перистальтику толстого кишечника.

При пероральном приеме всасывается 15% фенолфталеина, после связывания с глюкуроновой кислотой препарат выводится с мочой (она приобретает красноватую окраску). Бисакодил всасывается меньше — всего 5% принятой дозы. Тератогенное или специфическое фетотоксическое действие дифениламинов не наблюдали.



Практические рекомендации. Бисакодил в течение всей беременности является средством выбора, если запор приходится лечить с помощью лекарственных препаратов, а средства, вызывающие увеличение объема содержимого кишечника, и осмотические слабительные оказываются недостаточно эффективными.

▶ 2.5.15 Производные антрахинона

Фармакология и токсикология. Производные антрахинона, обладающие слабительным эффектом, содержатся в ряде растений: *листья сенны* (например, таблетки Neda), *корень ревеня*, *кора крушины*, *кора крушины персидской* (*Cascara sagrada*) и *алоэ* (например, Kräuterlax®). Слабительный эффект этих веществ обусловлен прямой стимуляцией мышц толстого кишечника. Производные антрахинона представляют собой гликозиды. После отщепления углеводного компонента в кишечнике они частично всасываются и выводятся с мочой (моча меняет цвет). Эти препараты не обладают явными тератогенными свойствами.

Вопрос о стимулирующем действии на мышцы матки и риске отхождения мекония у плода в результате действия активного компонента алоэ (алоина) является спорным.



Практические рекомендации. Приема производных антрахинона во время беременности следует избегать. Однако их применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.5.16 Касторовое масло

Фармакология и токсикология. Касторовое масло (*Oleum Ricini*) при приеме внутрь расщепляется липазами тонкого кишечника с образованием рициноловой кислоты. Эта кислота, раздражая слизистую оболочку кишечника, вызывает сильный слабительный эффект. Касторовое масло не подходит для длительного употребления. Эмбриотоксический эффект у человека при применении касторового масла не наблюдали. Некоторые авторы указывают, что под влиянием касторового масла стимулируется родовая деятельность. При естественном начале родов его можно применять в смеси с апельсиновым соком.



Практические рекомендации. В период беременности допустимо однократное применение касторового масла, если это действительно необходимо. Однако в III триместре употреблять его не следует, учитывая возможное влияние на родовую деятельность.

▶ 2.5.17 Смазывающие (размягчающие) средства

Фармакология и токсикология. Полужидкий парафин тормозит всасывание жирорастворимых витаминов из кишечника, например витамина К, поэтому может нарушить развитие плода. Поскольку незначительное количество парафина всасывается и может привести к возникновению гранулематозной реакции, а также с учетом возможного риска повреждения легких после его аспирации (липоидная пневмония) терапевтическое применение полужидкого парафина нужно ограничить.

Докузат (в составе Norgalax® для мини-клизм) представляет собой слабительное, облегчающее продвижение каловых масс из кишечника в прямую кишку. Докузат нарушает функцию слизистой оболочки кишечника и обуславливает повышение всасывания других лекарственных средств. Описана клинически проявляющаяся гипомagneмия у новорожденных, матери которых принимали докузат в высоких дозах [Schindler, 1984]. Vonarase (1998) не обнаружил повышенный риск возникновения дефектов развития при использовании этого препарата во время беременности.



Практические рекомендации. Применение полужидкого парафина во время беременности противопоказано. В случае его использования какие-либо меры принимать не требуется, необходимо лишь прекратить прием и в дальнейшем использовать другие средства. Докузат можно применять в период беременности в низких дозах при соответствующих показаниях. Тем не менее, ему следует предпочесть наполнители и средства, вызывающие увеличение объема содержимого кишечника, а также лактулозу и бисакодил.

▶ 2.5.18 Другие средства для лечения запора

Стадию изучения проходит *альвимопан* — препарат, избирательно блокирующий опиоидные рецепторы, который выпускают в продажу под названием *Entrareg®*. Препарат предназначен для борьбы с запорами, вызванными опиоидами. По понятным причинам данные о его применении в период беременности отсутствуют.

▶ 2.5.19 Антидиарейные препараты

Фармакология и токсикология. При лечении диареи во время беременности главное — симптоматическая терапия, направленная на возмещение потери жидкости и сохранение баланса электролитов. При инфекционном энтерите (стул с кровью, высокая температура) может понадобиться антибиотикотерапия.

Дифеноксилат предложен в качестве препарата для подавления двигательной активности кишечника. Он представляет собой производное петидина и взаимодействует с опиатными рецепторами, однако не обладает анальгетическими свойствами. Не исключено, что при его применении в течение всего срока беременности могут возникнуть опиатоподобные симптомы отмены. Указания на эмбриотоксическое действие дифеноксилата отсутствуют, однако документированный опыт его применения еще недостаточен для оценки риска.

Лоперамид (например, *Imodium®*) по структуре и действию сходен с дифеноксилатом. При приеме внутрь резорбируется лишь незначительная его часть. По имеющимся данным, центральное опиатоподобное действие лоперамида выражено значительно слабее, чем у *дифеноксилата*. В проспективном исследовании, включавшем 105 беременных, получавших лоперамид (из них 89 — в I триместре), тератогенный эффект не выявлен. Необычным оказался факт, что вес новорожденных в среднем был на 200 г меньше, чем у детей из контрольной группы [Einarson, 2000].

Сведения о применении в период беременности *рацекадотрила* (*Tiogarfan®*) отсутствуют. При использовании *таннинальбумата* (например, *Tannalbin®*) не получены свидетельства его эмбриотоксического действия, однако объем документированной информации невелик.

Применение во время беременности *медицинского угля*, *яблочного пектина* и сходных средств не связано с каким-либо риском.



Практические рекомендации. Лечение острой диареи лишь в редких случаях требует принятия мер, выходящих за рамки диетотерапии. При необходимости медикаментозного подавления двигательной активности кишечника следует использовать лоперамид.

▶ 2.5.20 Средства для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника

Хронические воспалительные заболевания кишечника, особенно при высокой активности патологического процесса, служат причиной повышенной частоты аборт, преждевременных родов, снижения веса новорожденных, а также чаще возникающих перинатальных осложнений. Нередко встречаются сообщения о повышенном риске возникновения дефектов развития [Dominitz, 2002], соответственно, о более высоком риске особых аномалий, например дефектов конечностей и обструктивных аномалий мочевыводящих путей [Norgard, 2003]. Эти данные до настоящего времени не подтверждены другими авторами.

Фармакология и токсикология. Для лечения таких хронических заболеваний кишечника, как язвенный колит и болезнь Крона, используют сульфонамиды, 5-аминосалициловую кислоту (5-ASA), глюкокортикоиды (системно преднизолон или ректально будезонид), иммуносупрессивные средства, например азатиоприн, цитостатики в иммуносупрессивных дозах — метотрексат, 6-меркаптопурин, тиогаунин, а с недавнего времени также моноклональные антитела (например, *инфликсимаб*). Новыми, еще не изученными во время беременности терапевтическими препаратами при болезни Крона являются также *сарграмостим* (Leukine®), *антитела к интерлейкину-12* и *антитела к интегринам* (NLN2), при язвенном колите — *фосфатидилхолин*. Сведения об иммуномодулирующих средствах см. раздел 2.12, о цитостатиках — раздел 2.13, о глюкокортикоидах — раздел 2.15.

Салазосульфатиридин, или *сульфасалазин* (Azulfidine®, Colo-Pleon®), — комбинированный препарат, состоящий из сульфонамидного компонента и 5-ASA, — долгое время считали средством выбора при язвенном колите. Различные исследования показали, что этот препарат не оказывает тератогенное действие у человека. Высказывалось опасение, что пренатальное воздействие сульфонамидного компонента препарата может способствовать развитию ядерной желтухи у новорожденных, однако, хотя теоретически это возможно, на практике с этим можно не считаться.

Поскольку в большинстве случаев противовоспалительный эффект вызывает один из компонентов сульфасалазина — 5-аминосалициловая кислота, ее используют как средство монотерапии хронических воспалительных заболеваний кишечника в виде препарата *месалазина* (например, Azulfidine®, Colo-Pleon®).

Месалазин очень часто назначают во время беременности, и пока нет свидетельств его тератогенного действия [Habel, 1993]. Известен случай расстройства функции почек у новорожденного, мать которого с 3 по

5 месяц беременности принимала месалазин в дозе 2–4 г/сут [Colombel, 1994]. Возможной причиной авторы считают антагонистическое действие 5-ASA по отношению к простагландинам, однако другие исследователи в этом сомневаются. При пероральном применении месалазина всасывается до 50% принятой дозы, однако лишь незначительное его количество проникает через плаценту в плод. Это может также объяснить, почему до сих пор не наблюдали влияния месалазина на артериальный проток плода (преждевременное закрытие), когда препарат назначали после 30 недели беременности. С другой стороны, в одной из публикаций указано, что концентрация месалазина в крови матери и крови из пуповины была одинаковой [Chritensen, 1994].

До настоящего времени наиболее крупномасштабное многоцентровое исследование пренатальной переносимости месалазина (318 беременностей) проведено Европейской сетью тератологической информационной службы (ENTIS). В нем также не получены свидетельства пренатальной или перинатальной токсичности этого препарата [Rost van Tonningen, 2003, личное сообщение]. Такой же результат дали три других исследования 148, 165 и 123 беременных соответственно [Norgard, 2003; Diav-Citrin, 1998; Marteau, 1998]. Однако выяснилось, что для обеспечения неосложненного течения беременности месалазин следует применять в достаточно высоких дозах, чтобы снизить риск обострения, которое может стать причиной вышеупомянутых осложнений.

Ольсалазин (Dipentum®), используемый для профилактики рецидивов язвенного колита, состоит из двух молекул месалазина. Переносимость препарата плодом такая же, как у месалазина.

Бальсалазид расщепляется в толстом кишечнике с образованием 5-ASA.



Практические рекомендации. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника средством выбора служит месалазин. Его следует использовать в достаточно высоких дозах для достижения терапевтического эффекта. При этом беременность не должна быть основанием для снижения дозировки. Также можно применять олсалазин. В случае необходимости антибиотикотерапии допустимо применение классического средства — сульфалазина. Кортикоиды во время беременности можно использовать как местно (т.е. ректально), так и парентерально (системно). Введение азатиоприна в период беременности не противопоказано. То же относится и к δ -меркаптопурину. Назначения δ -тиогуанина и моноклональных антител (инфликсимаб) следует избегать. Метотрексат во время беременности противопоказан. О применении иммуномодуляторов см. раздел 2.12, цитостатиков — раздел 2.13, глюкокортикоидов — раздел 2.15.

▶ 2.5.21 Симетикон и растительные ветрогонные средства

Фармакология и токсикология. Некоторые растения содержат вещества, способствующие отхождению газов при метеоризме. К таким

средствам растительного происхождения относятся *тмин*, *анис* и *мята* (*Mentha piperita*), активным началом которых являются эфирные масла. Эти средства во время беременности безопасны.

Симетикон (например, *sab simplex® Suspension*, *Lefax®*), активная форма *диметикона* (например, *sab simplex®*, жевательные таблетки), удаляет пену из смеси газ–жидкость, ответственной за метеоризм, и таким образом облегчают дальнейший транспорт содержимого кишечника. Эти препараты не всасываются, и беременные их хорошо переносят.



Практические рекомендации. Симетикон, диметикон и средства растительного происхождения, содержащие анис, тмин или мята, можно использовать в качестве ветрогонных средств в течение беременности.

▶ 2.5.22 Хенодезоксихолевая кислота и урсодезоксихолевая кислота

Фармакология и токсикология. Холестериновые жёлчные камни образуются у беременных, вероятно, вследствие снижения сократимости жёлчного пузыря. Однако наблюдаемое во время беременности повышение концентрации холестерина в жёлчи не оказывает влияния на этот процесс [Braverman, 1980].

Для растворения содержащих холестерин камней жёлчного пузыря пациенткам назначают вещества, естественно присутствующие в организме, — жёлчные кислоты или их метаболиты. *Хенодезоксихолевая кислота* (например, *Chenofalk®*), *урсодезоксихолевая кислота* (например, *Ursofalk®*) или комбинация этих препаратов (например, *Lithofalk®*) в результате изменения соотношения холестерин/жёлчные кислоты приводят к растворению жёлчных камней.

Урсодезоксихолевая кислота положительно действует при поражении клеток печени, которое вызывают жёлчные кислоты, и прежде всего в случае холестатических заболеваний, например при первичном билиарном циррозе. Поскольку ее действие является симптоматическим, требуется длительное применение.

Убедительные данные получены лишь в результате исследования действия урсодезоксихолевой кислоты во второй половине беременности. Хорошие результаты отмечены прежде всего при лечении холестаза беременности [Roncaglia, 2004; Mazella, 2001] — расстройства, сопровождаемого зудом, желтухой, а также повышением уровня щелочной фосфатазы (AP) и γ -глутамилтранспептидазы (γ -GT). При этом не только улучшалась симптоматика и лабораторные показатели у матери, но также снижалось количество преждевременных родов, обусловленных заболеванием [Palma, 1997]. Увеличение содержания токсических метаболитов урсодезоксихолевой кислоты в меконии не найдено. Причиной изменения количества жёлчных кислот в меконии могло быть заболевание матери, но не прием препарата [Rodrigues, 1999]. Сравнительное исследование 84 женщин с холестазом беременности, получа-

ших либо урсодезоксихолевую кислоту, либо колестирамин, показало явное преимущество применения урсодезоксихолевой кислоты. Зуд устранялся более эффективно, число преждевременных родов снижалось в большей степени, а показатели функций печени нормализовались более отчетливо [Kondrackiene, 2005].

Сведений об эмбриотоксических поражениях при лечении жёлчными кислотами до настоящего времени нет. В нашей базе данных зарегистрированы 24 беременные, получавшие препараты в I триместре. Дефекты развития плода отсутствовали. Эти данные не соответствуют результатам, полученным на животных, у которых введение данных средств вызывало дефекты развития потомства и поражение печени.



Практические рекомендации. Следует избегать применения хенодесоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот в I триместре беременности.

Если пациентка забеременела во время лечения, препарат по возможности следует отменить. Исключение составляет первичный билиарный цирроз, в данном случае лечение урсодезоксихолевой кислотой следует продолжать. Это лекарственное средство назначают также при холестазе беременных. В соответствии с существующим положением лечение жёлчными кислотами в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для дополнительных диагностических исследований (см. раздел 1.15).

▶ 2.5.23 Производные и аналоги клофибриновой кислоты

Фармакология и токсикология. *Клофибрат* (в Германии снят с продажи) и другие фибраты, предназначенные для лечения гиперхолестеринемии, уже не соответствуют современным терапевтическим концепциям. Применение статинов обосновано лучше. Предполагаемая канцерогенность, гепатотоксичность и способность индуцировать иммунные реакции отодвинули лечение фибратами на задний план. Вследствие сниженного связывания с глюкуроонидами в организме плода при применении в конце беременности возможен кумулятивный эффект.

Аналоги *безафибрат* (например, Cedur[®]), *ципрофибрат*, *этофибрат* (Lipo-Merz[®]), *этофиллинклофибрат* (Duolip[®]), *фенофибрат* (например, Norgalip[®] pro) и *гемфиброзил* фармакологически оцениваются сходным образом.

Гемфиброзил (например, Gevilon[®]) можно применять как резервный препарат для лечения выраженной гипертриглицеридемии и комбинированной гипертриглицерид- и гиперхолестеринемии, прежде всего в случаях высокого риска развития панкреатита.

Опыт применения этих препаратов в период беременности недостаточен для оценки риска их применения. Свидетельства тератогенного потенциала для человека отсутствуют.



Практические рекомендации. Перечисленные средства не следует применять во время беременности. Однако прием одного из этих препара-

тов, снижающих уровень липидов в организме, не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.5.24 Ингибиторы фермента, необходимого для синтеза холестерина

Фармакология и токсикология. *Аторвастатин* (Sortis®), *церивастатин* (ранее называемый Lipobay®), *флувастатин* (Cranoc®, Locol®), *ловастатин* (например, Mevinacor®), *питавастатин*, *правастатин* (например, Pravabeta®), *розувастатин* и *симвастатин* (например, Zocor®) представляют собой ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А-(HMG-CoA)-редуктазы — фермента, необходимого для синтеза холестерина. *Церивастатин* в 2001 г. изъят из употребления, так как он вызывает тяжелый рабдомиолиз, иногда с летальным исходом. Аргументом против применения лекарств этой группы во время беременности может служить тот факт, что синтез холестерина имеет важное значение, особенно в период органогенеза. Кроме того, клинический опыт использования этих препаратов в период беременности недостаточен для оценки риска.

Большое число исследований посвящено изучению эффективности статинов. Показано их благоприятное действие (по крайней мере, симвастатина и правастатина) при вторичной профилактике заболеваемости и смертности в случае сосудистых болезней, ассоциированных с гиперлипидемией. Мнения относительно их клинического значения для первичной профилактики противоречивы.

Опыт применения препаратов данной группы в период беременности охватывает более 400 случаев. До настоящего времени не получены данные, которые свидетельствовали бы о риске токсического влияния на пренатальное развитие плода. При этом речь идет об оценке 70 ретроспективно изученных случаев [Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США, Edison, 2004], и обсуждается опасность возникновения аномалий ЦНС и конечностей; однако другие авторы считают такую возможность сомнительной [Gibb, 2005]. В дальнейших исследованиях повышенный риск не обнаружен: фирма-изготовитель приводит данные о 225 проспективно наблюдавшихся беременностях, при которых применяли *симвастатин* и *ловастатин*. Опубликованы также результаты ретроспективных исследований [Pollack, 2005]. В данной книге повышенный риск возникновения пороков развития авторы наблюдали так же редко, как и в двух других проспективных исследованиях 19 беременных [McElhatton, 2005] и 45 беременных [Paulus, 2004], получавших препараты в I триместре. В собственных проспективных исследованиях (60 беременных, получавших статины) не зарегистрировано повышение риска возникновения дефектов развития. Методы исследования, использованные разными авторами, и/или недостаточное число случаев не позволяют

провести статистическую оценку риска. Однако полученные данные не дают оснований предполагать тератогенность статинов для человека.



Практические рекомендации. Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин и симвастатин во время беременности назначать не следует, так как их безопасность не доказана, а отрицательных последствий для матери в результате отмены этих препаратов в период беременности, как правило, вряд ли можно ожидать. Однако если препарат все же применяют, это не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Рекомендуется проводить УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального морфологического развития плода. Если во время беременности лечение необходимо, следует выбрать уже хорошо изученное средство, например симвастатин.

▶ 2.5.25 Колестирамин и другие средства, понижающие уровень липидов в крови

Фармакология и токсикология. *Колестирамин* (например, Quantalan®) представляет собой анионит (анионообменную смолу), не всасывающийся из желудочно-кишечного тракта. Он связывается с жёлчными кислотами, образуя нерастворимый комплекс, который выделяется с каловыми массами. Это приводит к снижению уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Колестирамин назначают при холестазах беременных для устранения зуда. Эффективность и надежность препарата обусловлена, прежде всего, урсодезокси-холевой кислотой (см. раздел 2.5.22) [Kondrackiene, 2005].

Опубликованные материалы по применению колестирамина не дают свидетельств его тератогенности [Landon, 1987]. Риск для плода состоит в том, что наряду с жёлчными кислотами препарат связывает также другие липофильные вещества, например жирорастворимые витамины и лекарственные средства. Описаны два казуистических случая тяжелых кровоизлияний в мозг у плода и обсуждается вопрос о возможной связи с недостаточностью витамина К, возникшей в результате лечения матери колестирамином [Sadler, 1995; собственные данные].

Переносимость других препаратов, снижающих уровень липидов в крови, таких как *аципимокс* (Olbemox®), *колестипол* (например, Cholestabyl®), *β-ситостерин* (например, Sito Lande®), *инозитола никотинат* (например, Nicolip®) и *пробукол*, в период беременности исследована недостаточно. Отсутствуют также сведения об их специфическом эмбрио- и фетоксическом эффекте.

Недавно в продаже появился *зетимиб* (Ezetrol®; входит также в состав Inegy®), избирательно блокирующий всасывание холестерина, содержащегося в пище и жёлчи. Препарат следует применять вместе со статинами, если они недостаточно эффективны. Однако применение комбинации этих лекарственных средств может привести к увеличению частоты возникновения миопатий и гепатитов вместе с повышением

уровня трансминаз. Сведения о применении эзетимиба в период беременности отсутствуют.



Практические рекомендации. Колестирамин можно назначать при холестазе беременных во вторую очередь. Средством первого выбора является урсодезоксихолевая кислота. При настоятельных показаниях для применения средств, снижающих уровень липидов, следует предпринять попытку лечения колестирамином. При этом необходимо, чтобы в период лечения женщина принимала достаточное количество жирорастворимых витаминов. Аципимокс, колестипол, β -ситостерин, инозитола никотинат и пробукол, а также эзетимид во время беременности назначать не следует. Однако применение данных препаратов не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.5.26 Средства, снижающие аппетит, средства для похудения и препараты, назначаемые при нарушениях питания

Фармакология и токсикология. Амфепрамон (синоним — *диэтилпропион*; например, Regenon®), норпсевдоэфедрин, или *катин* (Antiadiposimum X-112 T®), и *фенилпропаноламин* (Recatol® mono) являются симпатомиметиками и относятся, как и *субутрамин* (Reductil®), к средствам, снижающим аппетит. Орлистат (Xenical®), ингибитор липаз, — средство для похудения. Для этой же цели можно назначать наполнители и средства, вызывающие увеличение объема содержимого желудка и ослабляющие чувство голода, например *лиофилизированный коллаген* (Matricur Sättigungscomprimat®). Между тем есть вещества, обладающие иным механизмом действия. К ним относятся *оксинтомодулин*, гормон тонкого кишечника, нейропептид *меланокортин*, апплицируемый интраназально, и *римонабант*, проходящий стадию испытаний, который благодаря блокированию участков связывания эндоканнабиноидов притупляет чувство голода.

Клобензорекс, *фенфлурамин*, *фенпропорекс*, *мефенорекс*, *фентермин* и другие средства, подавляющие аппетит, которые широко использовали в странах Европы, а также *дексфенфлурамин* изъяты из продажи вследствие их нежелательного действия на сердце.

На основании экспериментальных данных и описания некоторых случаев неоднократно высказывались сомнения относительно безопасности применения средств, подавляющих аппетит, во время беременности. При этом указывали на их эффект, сходный с действием амфетамина, снижающего кровоснабжение плода, что теоретически может привести к порокам развития, связанным с разрывами. Другие авторы обсуждают значение нарушений терморегуляции или происходящих в процессе потери массы тела ацидотических или кетотических сдвигов обмена веществ как возможной причины эмбриотоксических повреждений, например дефектов нервной трубки [Robert, 1992]. В исследо-

вании, проведенном Европейской сетью тератологической информационной службы (ENTIS), 168 беременных получали преимущественно *дексфенфлурамин*, и тератогенных свойств лекарственных средств, подавляющих аппетит, не выявлено [Vial, 1992].

Применения *сIBUTРАМИНА*, структурно сходного с амфетамином и являющегося ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (в меньшей степени), представлен лишь 10 и 2 наблюдениями соответственно [Einarson, 2004; Kardioglu, 2004], в которых специфического риска не наблюдали. К настоящему времени мы располагаем данными по применению препарата в I триместре у 26 беременных. Из 19 родившихся живыми детей 2 имели дефекты развития — в первом случае у ребенка была односторонняя агенезия почки, во втором — дефект межпредсердной перегородки.

Орлистат плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, поэтому его тератогенный эффект маловероятен.

Многочисленные работы посвящены исследованию риска возникновения осложнений беременности, включая пороки развития в результате ожирения матери [Scialli, 2006]. В ретроспективном исследовании по методу «случай–контроль», включавшем 277 матерей, обнаружено по меньшей мере двукратное повышение риска возникновения дефектов нервной трубки, в особенности расщелины позвоночника, независимо от приема витаминов (в частности, фолиевой кислоты) в период перед зачатием и после него [Shaw, 2000 A]. Результаты проспективного исследования 1451 ребенка, чьи матери имели индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², показали отчетливое повышение частоты врожденных пороков развития (11,1%), прежде всего энцефалоцеле, общего артериального ствола и синдрома Поттера [Wiesel, 2001]. Противоречивые мнения высказываются относительно риска сердечно-сосудистых дефектов, обусловленного ожирением [Cogrea-Villasenor, 2004]. В ретроспективном исследовании было показано, что у детей женщин с нарушениями фертильности и ИМТ ≥ 25 кг/м² значительно чаще наблюдались обструктивные аномалии почек [Honein, 2003]. В другом исследовании обнаружено повышение частоты возникновения расщелин губы/нёба при ИМТ > 29 кг/м² [Cedergren, 2005]. Не ясен вопрос, чем обусловлено повышение частоты пороков развития у детей женщин с ожирением — нарушением толерантности к глюкозе или скрытым диабетом (см. также раздел 2.15.11).

Подобный риск возникновения дефектов развития выявлен в исследовании по методу «случай–контроль», включавшем 538 женщин, увеличение массы тела у которых во время беременности было ниже среднего (< 10 кг). Наиболее высокий риск зарегистрирован у женщин при увеличении массы тела менее чем на 5 кг. Другие известные факторы риска, в частности недостаточный прием фолиевой кислоты, в этом исследовании были исключены [Shaw, 2000 B]. Однако авторы подвергают сомнению существование причинной связи между этими показателями.



Практические рекомендации. Средства, снижающие аппетит, во время беременности противопоказаны. Однако ошибочный прием этих

средств не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). После длительного приема или злоупотребления этими препаратами во время беременности необходим контроль морфологического развития плода, в особенности нервной трубки, с помощью УЗИ.

Литература

- Bailey B, Addis A, Lee A et al. Cisapride use during human pregnancy: a prospective, controlled multicenter study. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1848–52.
- Bonapace ES Jr, Fisher RS. Constipation and diarrhea in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 197–211.
- Braverman DZ, Johnson ML, Jern E. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med* 1980; 302: 362–4.
- Cedergren M, Källén B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2005; 42: 367–71.
- Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 7: 399–402.
- Colombel JF, Brabant G, Gubler MC et al. Renal insufficiency in infant: sideeffect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994; 344: 620–1.
- Correa-Villasenor A, Alverson CJ. Maternal obesity and cardiovascular malformations. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 257.
- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269–75.
- Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998; 114: 23–8.
- Djelmis J, Sostarko M, Mayer D et al. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2002; 104: 21–5.
- Dominitz JA, Young JCC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641–8.
- Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Gen* 2004; 131A: 287–98.
- Einarson A, Bailey B, Koren G. Pregnancy outcome of women exposed to pinaverium due to a dispensing error. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 112–3.
- Einarson A, Bonari L, Sarkar M et al. Exposure to sibutramine during pregnancy: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 112.
- Einarson A, Mastroiacovo P, Arnon J et al. Prospective, controlled, multicentre study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 185–7.
- Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H₂-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 453–8.
- Gibb H, Scialli AR. Statin drugs and congenital anomalies. *Am J Med Gen* 2005; 135 A: 230–1.
- Gordon MV, McMahon LP, Hamblin PS. Life-threatening milk-alkali syndrome resulting from antacid ingestion during pregnancy. *Med J Aust* 2005; 182: 350–1.
- Habel FM, Hui G, Greenberg R. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993; 105: 1057–60.

Honein MA, Moore CA, Watkins ML. Subfertility and prepregnancy overweight/obesity: possible interaction between these risk factors in the etiology of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 572–7.

Källén BAJ. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 877–81.

Källén BAJ. Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 63–8.

Kardioglu M, Ulku C, Yaris F et al. Sibutramine use in pregnancy: report of two cases. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 545–6.

Kivado I, Saari-Roski S. Placental transmission of atropine at full term pregnancy. *Br J Anaesth* 1977; 49: 1017–21.

Kobayashi T, Sugimura M, Tokunaga N et al. Anticholinergics induce eclamptic seizures. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 511–4.

Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894–901.

Koren G, Zemlickis DM. Outcome of pregnancy after first trimester exposure to H₂ receptor antagonists. *Am J Perinatol* 1991; 8: 37–8.

Landon MB, Soloway RD, Freedman LJ et al. Primary sclerosing cholangitis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 457.

Lindow SW, Regnell P, Sykes J et al. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 175–9.

Magee LA, Inocencion G, Kamboj L et al. Safety of first trimester exposure to histamine H₂-blockers. A prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1145–9.

Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1101–8.

Mazella G, Rizzo N, Azzaroli F et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504–8.

McElhatton P. Preliminary data on exposure to statins during pregnancy. *Repro Toxicol* 2005; 3: 471 [abstract].

Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME et al. Use of proton pump inhibitors in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1526–9.

Norgard B, Erzsebet P, Pedersen L et al. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2006–10.

Norgard B, Fonager K, Pedersen L et al. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52: 243–7.

Palma J, Reyes H, Ribalta J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022–28.

Paulus W, Schloemp S, Sterzik K et al. Pregnancy outcome after medication with HMG-CoA reductase inhibitors in the first trimester. *Repro Toxicol* 2004; 2: 254 [abstract].

Pollack PS, Shields KE, Burnett DM et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 888–96.

Robert E. Handling surveillance types of data on birth defects and exposures during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 205–9.

Robertson WC Jr. Calcium carbonate consumption during pregnancy: an unusual cause of neonatal hypocalcemia. *J Child Neurol* 2002; 17: 853–5.

Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. Gut 1999; 45: 446–52.

Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. BJOG 2004; 111: 17–21.

Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. Am J Epidemiol 1999; 150: 476–81.

Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 169–70.

Scialli AR. Teratology public affairs committee position paper: Maternal obesity and pregnancy. Birth Defects Res A 2006; 76: 73–7.

Schindler AM. Isolated neonatal hypomagnesemia associated with maternal overuse of stool softener. Lancet 1984; 2: 822.

Shaw GM [A], Todoroff K, Finnell RH et al. Spina bifida phenotypes in infants or fetuses of obese mothers. Teratology 2000; 61: 376–81.

Shaw GM [B], Todoroff K, Carmichael SL et al. Lowered weight gain during pregnancy and risk of neural tube defects among offspring [abstract]. Teratology 2000; 61: 451.

Ure D, James KS, McNeill Met al. Glycopyrrolate reduces nausea during spinal anaesthesia for caesarean section without affecting neonatal outcome. Br J Anaesth 1999; 82: 277–9.

Vial T, Robert E, Carlier P et al. First-trimester in utero exposure to anorectics: a french collaborative study with special reference to dexfenfluramine. Intern J Risk Saf Med 1992; 3: 207–14.

Wiesel A, Stolz G, Schlaefler K et al. Does maternal obesity increase the risk of congenital anomalies? Reprod Toxicol 2001; 15: 561–85.

2.6 Противoinфекционные лекарственные средства

▶ 2.6.1 Пенициллины

Фармакология и токсикология. Пенициллины ингибируют образование клеточной стенки бактерий и действуют бактерицидно. Поскольку у млекопитающих аналогичный этап обмена веществ отсутствует, пенициллины и все антибиотики группы β -лактамов в терапевтических дозах оказываются практически нетоксичными для человека.

К пенициллинам относятся амоксициллин (например, Амохуреп®), ампициллин (например, Ampicillin STADA®), азидоциллин (Infectedocillin H, таблетки), азлоциллин, бакампициллин, бензилпенициллин (например, Penicillin G®), клоксациллин, диклоксациллин (InfectedoStaph®), флуоксоциллин (например, Staphylex®), мезлоциллин (Baypen®), нафциллин, оксациллин (InfectedoStaph®), панамециллин, феноксиметилпенициллин (например, Penicillin V®, Isocillin®), пиперациллин (например, Piperacillin Fresenius®) и пропициллин (Baycillin®).

Пенициллины беспрепятственно проникают в плод и могут быть обнаружены в амниотической жидкости. Применение пенициллинов для лечения многих тысяч беременных показало, что пенициллины не обладают эмбрио- или фетотоксическим действием [Berkovitch, 2004; Dencker, 2002; Czeizel, 2001 A, 2000 A; Larsen, 2000; Czeizel, 1998 A]. Это же относится и к комбинации пенициллинов с клавулановой кислотой (см. раздел 2.6.3). При лечении пенициллином сифилиса наряду с такими проявлениями реакции Яриша–Герксгеймера, как лихорадка, головная боль и миалгия, может происходить сокращение мышц матки, что требует наблюдения за состоянием плода [Myles, 1998]. Единственной проблемой при лечении является аллергия к пенициллину у беременной. Различия в переносимости отдельных производных пенициллина в период беременности не выявлены. Поскольку клиренс антибиотика у беременных повышен, необходимо соответственно корректировать дозу и интервалы между инъекциями [Heikkilä, 1994].



Практические рекомендации. Пенициллины относятся к антибиотикам выбора во время беременности.

▶ 2.6.2 Цефалоспорины

Фармакология и токсикология. Цефалоспорины, как и пенициллины, принадлежат к антибиотикам группы β -лактамов. Они ингибируют образование клеточной стенки бактерий и действуют бактерицидно. В распоряжении врача в настоящее время имеются цефалоспорины трех поколений¹.

Первое поколение: *цефаклор* (например, Ceclorbeta[®], Panoral[®]), *цеф-радин*, *цефадроксил* (например, Grūncef[®]), *цефалексин* (например, Serphalex-CT[®]), *цефалотин* и *цефазолин* (например, Basocef[®]).

Второе поколение: *цефамандол*, *цефметазол*, *цефокситин* (Mefoxitin[®]) и *цефуроксим* (например, Elobact[®], Zinnat[®]).

Третье поколение: *цефдинир*, *цефетамет*, *цефиксим* (например, Serphoral[®], Suprax[®]), *цефменоксим*, *цефодизим*, *цефоперазон*, *цефотаксим* (например, Claforan[®]), *цефотетан*, *цефотиам* (Spizef[®]), *цефподоксим* (например, Orelox[®]), *цефпрозил*, *цефсулодин*, *цефтазидим* (Fortum[®]), *цефтибутен* (Keimax[®]), *цефтизоксим*, *цефтриаксон* (например, Roserphin[®]), а также *латамоксеф* и *лоракарбеф* (Lorafem[®]).

Поскольку клиренс цефалоспоринов в период беременности повышен, необходимо соответственно корректировать дозу и интервалы между инъекциями [Heikkilä, 1994]. Цефалоспорины проникают через плаценту, и их можно обнаружить в амниотической жидкости в бактерицидной концентрации. Цефалоспорины второго и третьего поколений, особенно *цефотетан*, способны вызывать при лечении иммуногемолитические заболевания [Garratty, 1999]. Согласно наблюдениям,

¹ Четвертое поколение цефалоспоринов: *цефепим* (Maxipime[®]) и *цефпиром*. — Прим. научн. ред.

цефалоспорины в терапевтических дозах, например *цефуроксим*, назначенный в I триместре [Berkovitch, 2000], не оказывают тератогенного эффекта [Czeizel, 2001 B]. У детей, матери которых получали цефуроксим во время беременности, физическое и умственное развитие к возрасту 18 месяцев было нормальным [Manka, 2000].



Практические рекомендации. Цефалоспорины, как и пенициллины, относятся к антибиотикам выбора во время беременности. Необходимо применять цефалоспорины, которые уже давно используют в практике, например цефалексин и цефуроксим.

▶ 2.6.3 Другие антибиотики группы β -лактамов и ингибиторы β -лактамаз

Фармакология и токсикология. *Азтреонам* (Azactam®), *имипенем* (Zien-pam®) и *меропенем* (Meropen®) представляют собой синтетические моноциклические антибиотики группы β -лактамов с высокой антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных бактерий, особенно энтеробактерий. Их устойчивость к бактериальным β -лактамазам соответствует таковой цефалоспоринов третьего поколения. В течение нескольких десятилетий широко применяют *пивмециллинам*, особенно в Скандинавии, для лечения инфекций мочевыводящих путей; резистентность бактерий к этому антибиотику развивается в незначительной степени.

Сульбактам (Combactam®) и *тазобактам* являются ингибиторами β -лактамаз. Их применяют в комбинации с другими антибиотиками, в частности с ампициллином или цефалоспорином (готовые комбинации, например, Tazobac®, Unacid®).

Используют также комбинации *клавулановая кислота + амоксициллин* (Augmentan®) или *тикарциллин*.

Поскольку клиренс антибиотиков группы лактамов в период беременности повышен, необходимо соответственно корректировать дозу и интервалы между инъекциями [Heikkilä, 1994].

По имеющимся данным, антибиотики группы лактамов и ингибиторы β -лактамаз проникают через плаценту и поступают в значительных количествах в плод. Как у экспериментальных животных, так и у человека дефекты развития или другие нежелательные явления не наблюдали [Lewis, 2003; Czeizel, 2001 A; Sigg, 2000]. *Пивмециллинам*, использованный для лечения более 2000 беременных (из них 500 — в I триместре), не повысил риск возникновения пороков развития или других нарушений у новорожденных [Vinther Sriver, 2004].



Практические рекомендации. Азтреонам, клавулановая кислота, имипенем, меропенем, сульбактам и тазобактам назначают для лечения инфекций, вызванных чувствительными к этим препаратам микроорганизмами.

▶ 2.6.4 Эритромицин и другие антибиотики-макролиды

Фармакология. *Эритромицин* (например, Erycinum®) и другие макролиды подавляют синтез бактериальных белков и действуют бактериостатически. Макролиды применяют в первую очередь для лечения инфекций, вызванных грамположительными бактериями, однако макролиды действуют также на *Haemophilus influenzae* и многие другие анаэробные микроорганизмы. Макролиды используют как альтернативное средство при аллергии к пенициллину. Эритромицин является одним из первых, давно применяемых антибиотиков этой группы. В III триместре беременности его резорбция может быть замедленной. В случае нежелательного действия антибиотика на желудочно-кишечный тракт концентрация препарата в плазме может оказаться ниже терапевтической, что делает лечение неэффективным [Larsen, 1998]. Концентрация эритромицина в плазме плода составляет лишь 5–20% таковой у матери, поэтому при инфицировании плода или плодных оболочек эритромицин может быть недостаточно эффективным.

Новые антибиотики-макролиды *азитромицин* (например, Zithromax®), *klarитромицин* (например, Klacid®), *диритромицин*, *джозамицин* (Wilprafen®), *мидекамицин*, *олеандомицин* и *рокситромицин* (например, Rulid®) обладают идентичным эритромицину широким спектром действия, но менее выраженным нежелательным влиянием на органы желудочно-кишечного тракта.

Спирамицин (Rovamycine®, Selectomycin®) применяют в I триместре при токсоплазмозе.

Токсикология. *Эритромицин* [Czeizel, 1999 A], как и *азитромицин*, *klarитромицин* [Einarson, 1998; Schick, 1996], *джозамицин*, *рокситромицин* и *спирамицин* (обзоры см. Briggs, 2005; Czeizel, 2000 D), до настоящего времени не вызывают подозрений относительно их тератогенности для человека. Однако для эритромицина, по данным Шведского регистра родов, по сравнению с феноксиметилпенициллином выявлена более высокая частота возникновения дефектов развития у детей ($n = 1884$), матери которых получали антибиотик в I триместре [Källén, 2005]. Это обусловлено некоторым повышением частоты врожденных пороков сердца (OR = 1,84, 95% доверительный интервал – 1,29–2,62). Немного чаще встречается пилоростеноз. Ранее уже обсуждалась связь между лечением эритромицином ребенка в первые 2 недели после рождения и пилоростенозом [Mahon, 2001]. Другие авторы не подтвердили мнение о возможном тератогенном действии [Malm, 2005: данные Финского медицинского регистра родов, личное сообщение; Cooper, 2002; Louik, 2002].

Особая осторожность требуется при использовании *klarитромицина*, так как в опытах на животных обнаружено его тератогенное действие; в частности, у крыс в некоторых тестах выявлены кардиоваскулярные дефекты (обзор см. Schardein, 2000).

В литературе имеются многочисленные сообщения о токсических изменениях печени у матерей [Lewis, 1991], получавших во второй поло-

вине беременности *эритромицина эстолат* (например, *Infectomycin*[®]) или *тролеандомицин*. На второй неделе лечения у таких пациенток возникла холестатическая желтуха. После отмены препарата состояние улучшалось в течение нескольких недель без каких-либо патологических последствий или признаков поражения плода.

Опыт применения *телитромицина* (*Ketek*[®]) в период беременности отсутствует. В экспериментах на животных этот антибиотик, структурно родственную эритромицину, не оказывал тератогенный эффект. Сообщения о его возможной тератогенности для человека также не опубликованы.



Практические рекомендации. Макролиды можно использовать во время беременности с учетом спектра действия на микроорганизмы или в случае аллергии к пенициллину. Однако эритромицин эстолат во II и III триместрах беременности применять не следует из-за гепатотоксичности. В I триместре средством выбора при токсоплазмозе является спирамицин.

▶ 2.6.5 Клиндамицин и линкомицин

Фармакология и токсикология. *Клиндамицин* (например, *Sobelin*[®]) и *линкомицин* (*Albiotic*[®]) также относятся к макролидам. Они ингибируют синтез бактериальных белков и обладают сходным с эритромицином спектром бактериостатического действия. После перорального приема они всасываются почти полностью, и их концентрация в крови пупочной вены достигает 50% концентрации в плазме матери. При лечении линкомицином многих сотен беременных в различное время не обнаружены эмбрио- или фетотоксические эффекты [Czeizel, 2000 E; Mickal, 1975]. В отношении клиндамицина такого рода свидетельства также отсутствуют. Опасным осложнением, возникающим после многонедельного лечения у 2–10% пациенток, является псевдомембранозный колит, который наблюдали также после вагинального применения клиндамицина [Trexler, 1997].

Осложнения беременности вследствие бактериальных вагинозов не всегда удается предотвратить вагинальной терапией с помощью клиндамицина [Joesoef, 1999]. Однако другие авторы показали, что у сотен беременных пероральное лечение клиндамицином в случаях присутствия патогенной вагинальной флоры снизило число поздних спонтанных аборт и преждевременных родов [Ugwumadu, 2003].



Практические рекомендации. Клиндамицин и линкомицин следует применять лишь при отсутствии эффекта от приема пенициллинов, цефалоспоринов и макролидов, например при инфекциях, вызываемых *Bacteroides fragilis* и другими анаэробами. Рутинное назначение клиндамицина после зуборачебных вмешательств не обосновано. Применение клиндамицина и линкомицина не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для проведения дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.6 Тетрациклины

Фармакология. Тетрациклины, например *хлортетрациклин* (Aureomycin®, мазь), *доксциклин* (например, Doxy-Wolff®, Vibramycin®), *миноциклин* (например, Klinomycin®), *окситетрациклин* (например, Охутetracyclin®, глазная мазь) и *тетрациклин* (например, Achromycin®, Tetracyclin-Neul®), ингибируют синтез бактериальных белков и действуют бактериостатически. Эти антибиотики широкого спектра действия образуют с ионами кальция стабильные хелатные связи, особенно тетрациклин.

Токсикология. Тетрациклины проникают через плаценту и попадают в плод. Повышенного риска пороков развития в результате применения тетрациклинов, по имеющимся в настоящее время данным, опасаться не следует [Czeizel, 1997]. Наблюдаемое в одном из исследований по методу «случай–контроль» повышение частоты дефектов развития после применения *окситетрациклина* [Czeizel, 2000 В] не подтверждено другими авторами.

Во время фетальной фазы минерализации, начиная с 5 месяца беременности, тетрациклины в комплексе с ионами кальция накапливаются в закладке зубов и костях. В 1950-е гг. тетрациклины широко использовались в лечебной практике и на поздних сроках беременности. Тогда и появились многочисленные сообщения о желтой окраске зубов у детей, пренатально подвергавшихся действию антибиотика. У человека это единственное доказанное следствие пренатального контакта с тетрациклинами. В литературе обсуждались также возможные дефекты зубной эмали с повышенной предрасположенностью к кариесу, задержка роста длинных трубчатых костей, в особенности малой берцовой кости (только у недоношенных детей при длительном применении антибиотика), а также катаракта в результате включения лекарственного препарата в хрусталик (обзор см. Briggs, 2005).

Изменение цвета молочных зубов вряд ли возможно, если антибиотик применяют до 16 недели беременности, во всяком случае при употребляемых в настоящее время дозах антибиотика и продолжительности лечения до 14 дней. Если же это происходит, то из остающихся зубов поражаются лишь первые моляры. Более высокий риск описанных нарушений развития возможен при назначении повышенных доз тетрациклинов во II и III триместрах, например в случае лечения малярии.

В литературе приведено немало случаев тяжелых, а порой и летальных поражений печени, обусловленных тетрациклинами [Lewis, 1991]. Пациентками были женщины, получавшие тетрациклин во второй половине беременности. При этом в большинстве случаев речь шла о женщинах с заболеваниями почек, а суточная доза антибиотика часто превышала 2 г, которую вводили почти всегда внутривенно. Концентрация препарата в сыворотке матерей явно превышала терапевтический интервал.



Практические рекомендации. Начиная с 16 недели беременности применение всех тетрациклинов противопоказано. До этого срока они счи-

таются антибиотиками второго выбора. Случайное или ошибочное применение тетрациклинов после 16 недели беременности не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15), так как возникновение грубых дефектов развития плода маловероятно. Дополнительные пренатальные диагностические исследования не являются необходимыми, особенно в случае применения доксициклина.

▶ 2.6.7 Сульфонамиды, триметоприм, котримоксазол

Фармакология. Сульфонамиды относятся к наиболее давним противoinфекционным лекарственным средствам. В настоящее время их еще используют в виде монопрепаратов, например *сульфадиазин* (Sulfadiazin-Neul[®]) и *сульфален*. Сульфонамиды обладают бактериостатическим действием. Их концентрация в организме плода составляет 50–90% материнской. Они вытесняют билирубин из комплекса с белками плазмы и, подобно билирубину, связываются с глюкуроновой кислотой под действием ферментов печени.

Триметоприм используют главным образом в комбинации с сульфонамидом *сульфаметоксазолом*, например *котримоксазол* (Cotrim[®], Eusargin[®]). Клиренс обоих компонентов комбинации не подвержен колебаниям, обусловленным беременностью, поэтому корректировать дозу не требуется. Монотерапия триметопримом при инфекциях мочевыводящих путей так же эффективна, как и его действие в составе комбинации с сульфонамидом (котримоксазол).

Тетроксонрим, антагонист фолиевой кислоты, как и триметоприм, применяют в комбинации с сульфонамидом.

Сульфасалазин (например, Azulfidine[®], Colo-Pleon[®]) — комбинацию, состоящую из сульфонамида *сульфатипридина* и *5-аминосалициловой кислоты* — часто назначают во время беременности. Это давно испытанное средство применяют при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, в частности при язвенном колите. Однако в основном используют только действующий противовоспалительно компонент — 5-аминосалициловую кислоту в виде препарата *месалазина* (например, Pentasa[®], Salofalk[®]) (см. раздел 2.5).

Сульфален и *сульфадоксин* в комбинации с пириметамином предназначены для профилактики и лечения малярии. Инфекции мочевыводящих путей раньше лечили *сульфаметизолом* и *сульфафуразолом*. *Сульфадикрамид* входит в состав препаратов для лечения глаз.

Токсикология. До настоящего времени нет оснований считать, что сульфонамиды, триметоприм и комбинированные препараты, содержащие эти лекарственные средства, вызывают тератогенный эффект у человека [Norgard, 2001; Czeizel, 1990]. Постоянно обсуждается вопрос об эмбриотоксическом потенциале сульфонамидов, так как в экспериментах на животных антагонисты фолиевой кислоты обладали тератогенными свойствами, а у человека благодаря приему фолиевой кислоты на ранних сроках беременности может снижаться частота де-

фектов развития нервной трубки (расщелины позвоночника) (см. раздел 2.18.6).

Редуктаза фолиевой кислоты (дигидрофолат редуктаза) человека гораздо менее чувствительна к действию триметоприма, чем аналогичный бактериальный фермент. Это объясняет тот факт, что тератогенные повреждения, вызываемые у человека антибиотиками — антагонистами фолиевой кислоты, к настоящему времени не обнаружены. Однако в недавно проведенном ретроспективном исследовании по методу «случай—контроль» вновь обсуждается вопрос о причинной связи между лечением триметопримом и другими (не противоопухолевыми) антагонистами фолиевой кислоты, такими как карбамазепин, фенитоин, примидон, триамтерен, и возникновением дефектов нервной трубки, сердечно-сосудистой системы, расщелин губы/нёба и аномалий мочевыводящих путей. Авторы обсуждают значение превентивного приема препаратов поливитаминов и фолиевой кислоты [Hernandez-Diaz, 2000]. Предлагается во время антибиотикотерапии применять фолиевую кислоту в виде перечисленных в этом разделе препаратов, однако такой подход нельзя считать достаточно обоснованным.

На основании широкого, ранее не вызывающего опасений применения котримоксазола при банальных инфекциях мочевыводящих путей у беременных нельзя делать вывод о безопасности препарата, если речь идет о многократном повышении дозы, необходимом для лечения оппортунистических инфекций (например, пневмонии, вызываемой *Pneumocystis carinii*) у ВИЧ-инфицированных лиц. До настоящего времени нет сообщений о повышенном риске возникновения пороков развития при использовании такого рода терапии во время беременности.

Опыт применения *тетроксоприма* пока недостаточен для оценки риска его использования во время беременности.

Токсичность для новорожденных. После лечения беременных сульфасалазином при дозе 3 г/сут у новорожденных наблюдали преходящую нейтропению. Встает вопрос о риске возникновения ядерной желтухи у новорожденных в случае приема матерью сульфонамидов в конце беременности, поскольку в этих случаях нельзя исключить повышение уровня билирубина у недоношенных детей. Принятые в настоящее время способы врачебного контроля в подобной ситуации позволяют избежать этой опасности.



Практические рекомендации. Сульфонамиды, триметоприм и котримоксазол являются антибиотиками второго выбора в течение всей беременности. При соответствующих показаниях, например в случае инфекции мочевыводящих путей, накопленный к настоящему времени опыт допускает применение котримоксазола и в I триместре беременности. В случае применения высоких доз препарата для лечения пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, у пациенток со СПИДом в I триместре беременности следует назначить заместительную терапию фолиевой кислотой и проводить УЗИ, чтобы убедиться в нормальном развитии плода. При угрозе преждевременных родов от применения сульфонамидов следует воздержаться, так как возможно

повышение концентрации билирубина у новорожденных. Тетроксоприм применять не следует, так как документированный опыт его использования недостаточен. Однако лечение этим препаратом не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.8 Ингибиторы ДНК-гиразы

Фармакология и токсикология. Так называемые ингибиторы ДНК-гиразы представляют собой *4-хинолоны*, которые блокируют топоизомеразу — фермент, необходимый для обмена нуклеиновых кислот у бактерий. В организме человека активность топоизомеразы не нарушается при использовании ингибиторов ДНК-гиразы в терапевтических дозах.

К новым ингибиторам ДНК-гиразы относятся *циноксацин*, *ципрофлоксацин* (например, Ciprobay®), *эноксацин* (Enoxor®), *флероксацин*, *грепафлоксацин*, *левофлоксацин* (например, Tavanic®), *ломефлоксацин* (Okacin®, глазные капли), *моксифлоксацин* (Avalox®), *надифлоксацин* (Nadixa®, крем), *норфлоксацин* (например, BARAZAN®), *офлоксацин* (например, Tarivid®), *пемфлоксацин*, *розоксацин* и *спарфлоксацин*. Чтобы избежать развития резистентности микроорганизмов, эти препараты следует использовать только при инфекциях, вызываемых энтеробактериями, включая *Pseudomonas*, устойчивых к классическим антибиотикам. Обычно эти препараты, особенно цiproфлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин, назначали для лечения банальных инфекций мочевыводящих и дыхательных путей, в том числе и в период беременности.

По данным Европейской сети тератологической информационной службы (ENTIS), исследование более 700 беременных, в большинстве случаев принимавших норфлоксацин, цiproфлоксацин, офлоксацин и перфлоксацин, не выявило существенного риска появления дефектов развития плода [Schaefer, 1996]. Сходные результаты дали также 3 других исследования с меньшим числом наблюдений [Larsen, 2001; Loebstein, 1998; Berkovitch, 1994]. Однако в одном случае после лечения матери офлоксацином на 15 неделе беременности развился неонатальный гепатит с неполным внутривнутрипеченочным холестазом [Wiedenhöft, 2000].

Обнаруженные в опытах на молодых собаках необратимые поражения суставных хрящей после постнатального лечения [Gough, 1992] у детей, подвергавшихся действию препарата в пренатальном периоде, до настоящего времени не наблюдали.

Питемидовая кислота (Deblaston®) и *налидиксовая кислота* открыты первыми из ингибиторов ДНК-гираз. Эффективная концентрация этих препаратов создается лишь в отводящих мочевых путях, но эти средства не могут заменить другие стандартные антибиотики. Сведения об их тератогенном эффекте отсутствуют. Однако в одном ретроспективном исследовании (данные Венгерского регистра врожденных пороков развития) обсуждается связь (возможно, случайная) между пилоростенозом плода и лечением женщины на поздних сроках беременности

налидиксовой кислотой [Czeizel, 2001 D]. В целом риск возникновения дефектов развития не повышен. В другой публикации о применении налидиксовой кислоты сообщается о повышении внутричерепного давления у плода (обзор см. Schardein, 2000).



Практические рекомендации. Ингибиторы ДНК-гиразы во время беременности противопоказаны. В достаточно обоснованных случаях (к ним не относятся неосложненные инфекции мочевыводящих и дыхательных путей!), когда апробированные антибиотики оказываются неэффективными, следует назначать только те ингибиторы ДНК-гиразы, которые уже проверены на большой выборке беременных, например норфлоксацин или ципрофлоксацин. Лечение препаратами этой группы не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). При использовании в I триместре беременности одного из менее изученных средств этой группы рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального морфологического развития плода.

▶ 2.6.9 Нитрофурантоин и другие средства для лечения заболеваний мочевыводящих путей

Фармакология и токсикология. *Нитрофурантоин* (например, Furadantin®) представляет собой апробированный антисептик, применяемый для лечения заболеваний мочевыводящих путей и действующий бактерицидно на ряд грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. После перорального введения терапевтически эффективная концентрация препарата создается только в отводящих мочевых путях. Нитрофурантоин хорошо зарекомендовал себя при лечении неосложненных острых инфекций мочевыводящих путей, а также при профилактике и длительной терапии хронических инфекций. Для человека этот препарат явно не тератогенен [Czeizel, 2001 C; Ben-David, 1994]. При его использовании на поздних сроках беременности у недоношенных детей может усиливаться желтуха новорожденных. В редких случаях врожденной недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы теоретически возможно развитие гемолитической анемии, но в клинических условиях данное явление не наблюдали.

Однократный прием *фосфомицина* (например, Monuril®) нередко рекомендуют как средство лечения инфекций мочевыводящих путей, в том числе и у беременных [Stein, 1998; Reeves, 1992]. Систематические исследования переносимости препарата не проведены, также отсутствуют свидетельства его эмбриотоксического действия на организм человека.

Метенамин (например, Urotractan®) применяют как антисептик при инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей. В моче из него высвобождается действующий антисептически *формальдегид*. Препарат был предложен для лечения хронических инфекций мочевыводящих путей, вызываемых *E. coli* и другими чувствительными к нему возбудителями. Эффективность и переносимость этого лекарственного сред-

ства являются предметом обсуждения. Эмбриотоксические эффекты препарата не описаны.

О применении в период беременности *нитроксолина* (например, Cysto-saar®) сведений нет.



Практические рекомендации. Нитрофурантоин можно использовать для длительного лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, когда не показаны основные рекомендуемые во время беременности антибиотики, например цефалоспорины. Следует иметь в виду возможность возникновения гипербилирубинемии, особенно у недоношенных детей. Фосфомицин рекомендуется зарезервировать для лечения инфекций, вызываемых «проблемными» микроорганизмами. Метенамин противопоказан, так как имеются более эффективные и лучше переносимые средства. Однако его применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.10 Производные нитроимидазола

Фармакология и токсикология. *Метронидазол* (например, Arilin®, Clont®) применяют преимущественно перорально и местно при трихомонозе и парентерально при различных анаэробных инфекциях. Некоторые авторы рекомендуют его при угрозе преждевременных родов, вызванных бактериальными вагинозами [Joesoef, 1999]. Другие исследователи не наблюдали снижения частоты этого осложнения беременности при приеме этого препарата [Andrews, 2003; Klebanoff, 2001].

Метронидазол включается в обмен веществ бактерий и действует как акцептор электронов, вызывая угнетение роста чувствительных к нему микроорганизмов. Его действие обусловлено активными метаболитами, нарушающими синтез ДНК. Препарат отличается значительной терапевтической широтой. После перорального и внутривенного применения его концентрация в организме эмбриона часто превышает таковую у матери. При вагинальной аппликации метронидазол поступает и в плод.

Экспериментально установлено мутагенное и канцерогенное действие метронидазола (обзор см. Dobias, 1994), поэтому было опасение, что подобные эффекты могут появляться и при введении препарата человеку. Однако это опасение не подтвердилось [Burtin, 1995; Piper, 1993]. В одном из ретроспективных исследований не обнаружена статистически достоверная ассоциация между пренатальным воздействием метронидазола и возникновением нейроblastом в детском возрасте [Thapa, 1998]. В другом исследовании, проводившемся в течение более 20 лет, не выявлен повышенный риск развития злокачественных опухолей после лечения метронидазолом [Beard, 1988].

По данным анализа более 3000 беременностей, метронидазол не обладает тератогенными свойствами для человека [Diav-Citrin, 2001; Czeizel, 1998 В; Caro-Paton, 1997; Burtin, 1995; Piper 1993]. Связь между

вагинальным лечением метронидазолом и миконазолом, проводимым на втором и третьем месяцах беременности, и повышенной частотой возникновения синдактилии и гексадактилии (данные Венгерского регистра врожденных пороков развития) до настоящего времени не подтверждена другими авторами [Kazy, 2005].

Дать оценку средств, используемых для системного лечения трихомоноза, амебиоза и бактериального вагиноза — *ниморазола* (Esclama®), *орнидазола* и *тинидазола* (Simplotan®), — затруднительно ввиду недостаточности данных для анализа. До настоящего времени нет свидетельств тератогенности этих препаратов для человека (обзор см. Schardein, 2000).



Практические рекомендации. Метронидазол при соответствующих показаниях можно использовать также во время беременности. Это относится и к системной терапии, поскольку эффективность метронидазола при вагинальной аппликации не доказана. Парентеральное введение показано лишь при угрожающих анаэробных инфекциях. Метронидазол следует предпочесть ниморазолу и тинидазолу. Однако применение ниморазола и тинидазола не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.11 Аминогликозиды

Фармакология и токсикология. Антибиотики аминогликозиды *амикацин* (например, Biklin®), *фрамицетин* (Leukase®), *гентамицин* (например, Refobacin®), *канамицин* (например, Kanamytrex®), *неомицин* (например, Муасупе®), *нетилмицин* (Certomycin®), *паромомицин* (Humatin®), *спектиномицин* (Stanilo®), *стрептомицин* (например, Strepto-Fatol®) и *тобрамицин* (например, Gernebcin®) ингибируют синтез белков у грамотрицательных бактерий и действуют бактерицидно. При приеме аминогликозидов внутрь всасывается лишь минимальное их количество. При парентеральном введении концентрация в организме плода составляет 20–40% концентрации в плазме матери.

Аминогликозиды неблагоприятно влияют на слух (ототоксический эффект). Инъекции стрептомицина и канамицина в пренатальный период вызывают нарушения слуха у детей (обзор см. Schardein, 2000). Фаза повышенной чувствительности длится до 4 месяца беременности. Подобный случай описан при использовании гентамицина [Sanchez-Sainz-Trapa, 1998].

Кроме того, результаты опытов на животных указывают на нефротоксичность аминогликозидов, которые накапливаются в почках плода. Описанный случай врожденной дисплазии почек после лечения матери [Hulton, 1995] еще не свидетельствует о клинически значимом риске для человека. То же относится и к наблюдению у плода гидронефроза с летальным исходом с подозрением на выраженный стеноз уретры после лечения матери гентамицином в течение 4–5 недели беременности

и предшествующей терапии ципрофлоксацином, проведенной по поводу инфекции мочевыводящих путей [Yaris, 2004]. Ретроспективный анализ данных Венгерского регистра врожденных пороков развития не свидетельствует о тератогенном эффекте аминогликозидов. В этом исследовании оценивали 38 беременностей, во время которых женщины многократно принимали перорально неомицин, или им вводили парентерально гентамицин [Czeizel, 2000 C].



Практические рекомендации. К парентеральному введению аминогликозидов следует прибегать лишь при инфекциях, угрожающих жизни, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, и отсутствии эффекта основных рекомендуемых во время беременности антибиотиков. Во время лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию антибиотика в сыворотке. Применение аминогликозидов не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). В зависимости от интенсивности парентеральной терапии необходимо своевременно контролировать состояние слуха у детей. Поскольку аминогликозиды при местном или пероральном применении практически не всасываются, такие способы их использования при соответствующих показаниях во время беременности допустимы.

▶ 2.6.12 Хлорамфеникол

Фармакология и токсикология. *Хлорамфеникол* (например, Paraxin®) представляет собой бактериостатически действующий антибиотик, ингибирующий синтез бактериальных белков. Он хорошо всасывается после приема внутрь. После его применения известны случаи развития агранулоцитоза с летальным исходом (частота 1 : 40 000).

Хлорамфеникол свободно проходит через плаценту, и его концентрация в организме плода достигает терапевтического уровня. До настоящего времени нет свидетельств тератогенного действия антибиотика [Czeizel, 2000 F]. Опасным осложнением при лечении хлорамфениколом является синдром Грея (отказ от пищи, рвота, пепельно-серая окраска кожи, нарушения дыхания и расстройства кровообращения), который может привести к гибели новорожденных. Возникновение этого синдрома можно объяснить недостаточным катаболизмом препарата у детей, особенно недоношенных. Даже если лечат не грудного ребенка, а кормящую мать, концентрация антибиотика в организме новорожденного может достичь токсического уровня.

Характеристики *тиамфеникола* соответствуют характеристикам хлорамфеникола.



Практические рекомендации. Системное лечение хлорамфениколом и тиамфениколом противопоказано на протяжении всей беременности. Исключением являются инфекции, угрожающие жизни матери, когда лечение другими, менее токсичными антибиотиками неэффективно. Однако применение двух указанных антибиотиков не является основанием для преры-

вания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). При неизбежном системном лечении перед родами необходимо обратить внимание на симптомы токсикоза у новорожденных (синдром Грея).

▶ 2.6.13 Полипептидные антибиотики

Фармакология и токсикология. К полипептидным антибиотикам относятся *ванкомицин* (например, Vanco-cell®), *колистин* (например, Digalont®), *полимиксин В* (например, в составе мази Polyspectran®), *тейкопланин* (Targocid®) и применяемый местно *тиротрицин* (Tygosur®).

Полипептидные антибиотики повышают проницаемость цитоплазматической мембраны чувствительных к ним бактерий и действуют на грамположительные микроорганизмы.

Ванкомицин применяют в частности против полирезистентных стафилококков. Описанные случаи его использования в период беременности немногочисленны. При этом у новорожденных не наблюдали ни пороков развития, ни нарушений функций почек, ни снижения слуха [Reyes, 1989]. Известен случай резкого снижения артериального давления у пациентки после внутривенного введения ванкомицина во время родов. У плода возникла угрожающая брадикардия [Hill, 1985]. В опытах перфузии плаценты *ex vivo* показано, что ванкомицин проникает через плаценту в незначительном количестве и не накапливается в ней [Hnat, 2004].

Сведения о тератогенном действии колистина и полимиксина В на организм человека до настоящего времени не появились [Kazy, 2005]. Опыт использования тейкопланина в период беременности слишком невелик, чтобы оценить риск его применения.



Практические рекомендации. Ванкомицин можно применять только в случае бактериальных инфекций, угрожающих жизни. Колистин, полимиксин В и особенно недостаточно испытанный тейкопланин следует назначать лишь при настоятельной необходимости. Применение этих антибиотиков не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.14 Лечение туберкулеза во время беременности

Активный туберкулез необходимо лечить и в период беременности, так как заболевание опасно не только для матери, но и для плода. В настоящее время в отличие от прежних представлений беременность не усугубляет течение туберкулеза [Davidson, 1995]. К туберкулостатикам, применяемым во время беременности, относятся *изониазид*, *рифампицин* и *этамбутол*, а также *пиразинамид* в качестве резервного средства [American Thoracic Society, 2003]. Считается, что эти препараты не являются тератогенными или фетотоксическими для человека [Bothamley,

2001; Czeizel, 2001 E]. Оказалось, что лечение заболевания, вызванного даже полирезистентным возбудителем, плод переносит хорошо [Shin, 2003]. Однако применения стрептомицина, обладающего ототоксическими свойствами, по возможности следует избегать. При лечении изониазидом необходим дополнительный прием пиридоксина (витамина В₆).

▶ 2.6.15 Изониазид

Фармакология и токсикология. *Изониазид* (например, Isozid®) представляет собой испытанный, действующий бактерицидно туберкулостатик, который ингибирует обмен никотиновой кислоты у микобактерий, а также, возможно, нарушает обмен пиридоксина у млекопитающих. В публикациях прежних лет обсуждался вопрос о связи лечения изониазидом на разных сроках беременности с разнообразными дефектами развития, а также о неврологических нарушениях у детей, пренатально подвергавшихся действию изониазида. Причиной этих осложнений считали дефицит пиридоксина, который устраняется путем одновременного приема матерью витамина В₆ (в составе комбинированных препаратов, например, Tebesium®). Кроме того, в опытах на животных было обнаружено явление трансплацентарного канцерогенеза. Однако у человека такой эффект изониазида не подтвержден [Wong, 2001].



Практические рекомендации. Изониазид относится к туберкулостатикам выбора во время беременности. Его следует применять в комбинации с витамином В₆.

▶ 2.6.16 Рифампицин

Фармакология и токсикология. *Рифампицин* (например, Eremfat®) ингибирует активность полимеразы, ответственной за синтез нуклеиновых кислот и присутствующей не только у бактерий, но также в клетках млекопитающих. При введении животным рифампицина в дозе, превышающей терапевтическую дозу для человека в 5–10 раз, наблюдали тератогенный эффект. У человека этот препарат, вероятно, не увеличивает риск возникновения дефектов развития (обзор см. Briggs, 2005). Однако длительное лечение матери может вызвать угнетение синтеза витамина К, вследствие этого у новорожденного появляется повышенная склонность к кровотечениям.



Практические рекомендации. Рифампицин наряду с изониазидом и этамбутолом относится к туберкулостатикам выбора во время беременности. При лечении общепринятыми дозами наряду с профилактическим обследованием для выявления возможного заболевания новорожденные в первые 2 недели жизни (а недоношенные дети и дольше) должны получать перорально 2–3 раза в неделю витамин К₁ (фитоменадион) для предотвращения ге-

моррагических осложнений. Другой способ состоит в парентеральном введении ребенку витамина К сразу после родов. Ограничиться приемом витамина К матерью перед родами для предупреждения осложнений у ребенка недостаточно.

▶ 2.6.17 Этамбутол

Фармакология и токсикология. *Этамбутол* (например, Myambutol®) является бактериостатически действующим туберкулостатиком, который используют лишь в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. Он может давать нейротоксический эффект, в частности вызывать воспаление зрительного нерва. У детей, подвергшихся пренатальному воздействию препарата, эти симптомы возникают так же редко, как и врожденные дефекты развития. Сведения о влиянии этамбутола на течение беременности немногочисленны (обзор см. Briggs, 2005).



Практические рекомендации. Этамбутол можно назначать для лечения туберкулеза во время беременности, если в дополнение к изониазиду и рифампицину требуется применить другой туберкулостатик.

▶ 2.6.18 Пиразинамид

Фармакология и токсикология. *Пиразинамид* (например, Pyrafat®) представляет собой антибиотик, специфически действующий на туберкулезные микобактерии. На основании его структурного сходства с никотинамидом предполагается, что он включается в обмен нуклеиновых кислот бактериальной клетки. Пиразинамид обладает выраженными бактерицидными свойствами. Систематические исследования его переносимости в период беременности не проведены. Однако до настоящего времени нет свидетельств его эмбрио- или фетотоксического эффекта у человека (обзор см. Schardein, 2000).



Практические рекомендации. Пиразинамид служит резервным средством лечения туберкулеза во время беременности.

▶ 2.6.19 Аминосалициловая кислота

Фармакология и токсикология. *4-Аминосалициловая кислота* (Pas-Fatol N®) ингибирует синтез фолиевой кислоты. В результате частой переносимости этого препарата в настоящее время его практически не применяют. Систематические исследования переносимости аминосалициловой кислоты в период беременности не проведены. Однако до настоящего времени нет сведений о ее специфическом эмбрио- или фетотоксическом действии на организм человека (обзор см. Schardein, 2000).



Практические рекомендации. 4-Аминосалициловая кислота при необходимости может быть резервным средством. Ее применение в I триместре беременности не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.20 Дапсон

Фармакология и токсикология. Вследствие возрастающей резистентности микобактерий к используемым препаратам можно предположить, что сходный с сульфонидами *дапсон* (Dapson-Fatol®) будут все чаще применять для лечения туберкулеза. Опыт терапии других заболеваний, например лепры, показывает, что дапсон определенно не вызывает тератогенный эффект у человека [Lush, 2000; Bhargava, 1996]. Однако известны случаи развития гемолитической анемии у матери и ребенка. Документированный опыт применения дапсона недостаточен для дифференцированной оценки риска.



Практические рекомендации. Применение дапсона как резервного туберкулостатика во время беременности допустимо.

▶ 2.6.21 Стрептомицин

Фармакология и токсикология. *Стрептомицин* (например, Strepto Hefa®) представляет собой аминогликозид, который может вызвать нарушения слуха также у плода (см. раздел 2.6.11).



Практические рекомендации. Стрептомицин во время беременности противопоказан. Однако терапия этим препаратом не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). После парентеральной терапии следует исключить нарушения слуха у ребенка после рождения.

▶ 2.6.22 Другие антибиотики

Фармакология и токсикология. Переносимость таких лекарственных средств, как *протионамид* (например, ectebin®) и *теризидон* (Terizidon®), в период беременности исследована недостаточно.

То же относится к *рифабутину* (например, Mucobutin®), который предназначен также для борьбы с оппортунистическими инфекциями, вызываемыми *Mycobacterium avium*, у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Опыт применения *пентамидина* (Pentacarinat®), эффективного при лечении инфекций, вызываемых *Pneumocystis carinii*, недостаточен для оценки его эмбриотоксического потенциала для человека. В одной из работ на основании данных, полученных на животных, указано на воз-

возможность риска эмбриотоксичности для медицинского персонала, регулярно подвергающегося воздействию пентамидина при его ингаляционном введении пациентам [Ito, 1994].

О применении *тигециклина* (Tygacil®) — глицилциклина, действующего на грамотрицательные и грамположительные бактерии и стафилококки, резистентные к метициллину (MRSA), — опубликовано слишком мало данных, чтобы оценить его переносимость в период беременности.

Мупироцин (например, Tugixin®) — применяемый местно антибиотик для уничтожения стафилококков (включая MRSA) в слизистой оболочке носа — до сих пор не вызывал подозрений, хотя исследован недостаточно полно.



Практические рекомендации. Мупироцин можно применять во время беременности. Другие антибиотики следует зарезервировать для особых ситуаций, когда достаточно апробированные антибиотики оказываются неэффективными. В случае применения данных антибиотиков в I триместре беременности рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения, чтобы убедиться в нормальном развитии плода. Применение этих препаратов не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.23 Профилактика и лечение малярии во время беременности

Все чаще люди отправляются в тропические страны, что делает необходимым принятие профилактических мер против малярии. Повышение резистентности возбудителя малярии не позволяет дать общие рекомендации, и в зависимости от цели поездки все прибывающие в тропики, в том числе беременные, должны следовать правилам, принятым в тропической медицине.

Особенно трудным является лечение тропической малярии, вызываемой *Plasmodium falciparum* [Nathwani, 1992]. Необходимо отказаться от неверного представления о том, что беременность служит противопоказанием для профилактики и терапии малярии или в период беременности следует принимать препараты в уменьшенных дозах: малярия опасна не только для матери, но и для плода.

Особое внимание следует обратить на то, чтобы после возвращения из области, эндемичной для малярии, лекарственная профилактика продолжалась в зависимости от применяемых препаратов до 4 недель (*хлорохин, мефлохин; атовахон* — 7 дней). Нежелательные эффекты лекарственных средств, применяемых в настоящее время для профилактики малярии (по данным исследования 623 человек, побывавших в тропиках), значительно отличаются от тех, которые наблюдали при использовании старых препаратов. Наиболее неблагоприятна в отношении переносимости схема, предусматривающая применение комбинации хлорохина и прогаунила, а также мефлохина. Особенно часто у

женщин наблюдаются нейropsychологические нежелательные явления при использовании мефлохина. Лучше всего переносятся пациентками *доксоциклин* и комбинация *атовахон + прогуанил* [Schlagenhauf, 2003]. Поскольку устойчивость возбудителя малярии возрастает, для лечения предлагают многочисленные новые комбинации препаратов, включающие, прежде всего, производные *артемизинина*.



Практические рекомендации. На основании огромного опыта применения хлорохин считается средством выбора для профилактики малярии во время беременности, в случае необходимости — в комбинации с прогуанилом. В ситуациях, которые встречаются все чаще, когда оба лекарственных препарата могут оказаться недостаточно эффективными, следует использовать другие средства с учетом чувствительности возбудителя. Врач должен обсудить с беременной пациенткой возможность отказа от поездки в тропики (см. также раздел 2.6.62).

▶ 2.6.24 Производные артемизинина

Фармакология и токсикология. В одном из исследований производные артемизинина *артезунат* и *артеметер* использовали для лечения 528 и 11 беременных соответственно с острой малярией, вызванной *Plasmodium falciparum*. Лишь в 44 случаях лечение проводили в I триместре [McGready, 2001]. В этой работе, а также в другом исследовании, где 287 беременных получили однократно *артезунат + пириметамин/сульфадоксин*; свидетельства тератогенности этих препаратов отсутствовали. Во втором исследовании различия частоты спонтанных аборт и мертворождений между женщинами, получавшими препарат, и контрольной группой (женщины, не получавшие препарат) были статистически не значимыми. У 18 беременных, получавших препарат в III триместре, вес новорожденных был достоверно выше, чем в контрольной группе. Авторы интерпретировали это как следствие антипаразитарной терапии [Dean, 2001]. Еще в одной работе 29 больных женщин лечили *хинином* во II или III триместрах беременности, а 28 пациенток получали комбинацию *артезунат + мефлохин*. Эту комбинацию беременные переносили лучше, она оказалась более эффективной, поэтому авторы сочли ее более подходящей и для плода. Дефектов развития плода в сравниваемых группах не было, а физическое и неврологическое развитие детей при наблюдении до 12-месячного возраста отклонениями не сопровождалось [Buonyasong, 2001]. При наблюдении за 27 детьми, которые подвергались пренатальному воздействию *артемизинина* (лечение матерей проводили во II и III триместрах), в течение дошкольного периода отклонения не обнаружены [Phillips-Howard, 1996].



Практические рекомендации. Производные артемизинина при чувствительности к ним возбудителя малярии могут быть использованы на всех

сроках беременности. Для подтверждения нормального морфологического развития плода при экспозиции в I триместре следует использовать УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.25 Атовахон

Фармакология и токсикология. Поскольку возбудитель малярии — прежде всего *Plasmodium falciparum* (тропическая малярия) — в ходе многолетней эволюции приобрел устойчивость к известным противомаларийным средствам, все чаще начинают применять комбинированную терапию, например *атовахон* + *прогуанил* (Malarone®). У 19 женщин, получавших *атовахон* (18 из них — в I триместре), родились 16 здоровых детей. У 1 новорожденного обнаружена дисплазия тазобедренного сустава, у 2 женщин беременность была прервана без указаний на патологию (собственные данные). У 26 беременных, больных тропической малярией (*Plasmodium falciparum*), которые получали в III триместре *атовахон* + *прогуанил*, также не обнаружены нарушения [Na-Bangchang, 2005]. Количественно наблюдений в приведенных исследованиях недостаточно для дифференцированной оценки риска, однако эти данные позволяют предположить, что риск тератогенного эффекта незначителен.



Практические рекомендации. Атовахон относится к резервным средствам лечения малярии. Для подтверждения нормального морфологического развития плода после экспозиции в I триместре рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.26 Хинин

Фармакология и токсикология. Хинин (например, *Chininum dihydrochloricum*®) является самым старым противомаларийным средством. Он быстро и эффективно действует на шизонты, убивая эритроцитарные формы всех видов возбудителя малярии. Несмотря на относительно высокую токсичность и незначительную терапевтическую широту, в настоящее время хинин все чаще используют при лечении устойчивой к хлорохину малярии. Концентрация хинина в организме плода достигает примерно такого же уровня, как у матери, т.е. потенциально токсического. В прежние годы после лечения хинином во время беременности были описаны случаи дефектов глаз и глухоты у детей. Однако тогда часто применяли более высокие дозы препарата, чем это принято в настоящее время. Лечение хинином, особенно на поздних сроках беременности, может вызвать у матери тяжелую гипогликемию. При назначении высоких доз хинина нельзя исключить стимуляцию родовой деятельности этим препаратом. В небольшой и явно не эмбриотоксической дозе хинин входит в состав комбинированных анальгетических препаратов (см. раздел 2.1.4).

До настоящего времени нет данных о риске эмбриотоксического действия хинина в случае применения его в дозах, обычно используемых для лечения малярии [McGready, 2002; Phillips-Howard, 1996]. Ранее уже была приведена ссылка на исследование, в котором 29 больших женщин лечили хинином во II или III триместрах беременности, а 28 пациенток получали комбинацию артезунат + мефлохин. Эту комбинацию пациентки переносили лучше, она оказалась более эффективной, поэтому авторы сочли ее более подходящей и для плода. Дефектов развития в обеих сравниваемых группах не было, физическое и неврологическое развитие детей при наблюдении до 12-месячного возраста отклонениями не сопровождалось [Buonyasong, 2001].

В напитках, содержащих хинин, например *тонике*, концентрация хинина, допустимая в Германии, составляет максимально 85 мг/л. В 2005 г. Федеральный институт оценки риска (BfR) предупредил об опасности регулярного или избыточного употребления этого напитка во время беременности. Были опубликованы сообщения о преходящих симптомах отмены у новорожденных, матери которых во время беременности употребляли ежедневно более 1 л тоника.



Практические рекомендации. Хинин во время беременности можно использовать для лечения тропической малярии, устойчивой к хлорохину. В такой ситуации потенциальный риск для плода гораздо ниже, чем опасность тяжелого заболевания матери. Необходимо обратить внимание на гипогликемию у матери. Вряд ли следует ожидать эмбриотоксическое действие хинина, входящего в состав комбинированных анальгетических препаратов, однако применения таких средств следует избегать. То же относится к регулярному или избыточному употреблению напитков, содержащих хинин.

▶ 2.6.27 Хлорохин

Фармакология и токсикология. *Хлорохин* (например, Resochin[®], Weimerquin[®]), противомаларийный препарат из группы 4-аминохинолинов, быстро и эффективно действует на шизонты, убивая эритроцитарные формы всех видов возбудителя малярии. Во многих районах, эндемичных для малярии, все чаще наблюдается устойчивость возбудителя к этому препарату, который использовали в течение многих десятилетий и который хорошо переносится пациентами. Резистентность прежде всего характерна для *Plasmodium falciparum*, вызывающего тропическую малярию, протекающую тяжело, нередко — с летальным исходом. Однако и у *Plasmodium vivax* — возбудителя менее тяжелой трехдневной малярии — появляется устойчивость к хлорохину.

При использовании хлорохина в общепринятых дозах для профилактики малярии и лечения острых приступов трехдневной малярии не обнаружено эмбрио- и фетотоксическое действие препарата [Phillips-Howard, 1996]. О лечении хлорохином ревматических заболеваний см. раздел 2.12.7.



Практические рекомендации. Хлорохин можно использовать на всех сроках беременности для профилактики и лечения малярии, если предполагается, что он окажется достаточно эффективным.

▶ 2.6.28 Галофантрин

Фармакология и токсикология. *Галофантрин* (Halfan®) представляет собой новое противомаларийное средство. Он оказывает быстрое шизонтоцидное действие, уничтожая эритроцитарные формы возбудителя, а также плазмодии, устойчивые к хлорохину и другим противомаларийным препаратам. Галофантрин удлиняет интервал QT на ЭКГ. У пациентов с расстройствами сердечной деятельности и получающих другие препараты, вызывающие аритмию, он может спровоцировать нарушения сердечного ритма, опасные для жизни. Незначительный опыт применения галофантрина во время беременности не дает возможности для дифференцированной оценки риска.



Практические рекомендации. Галофантрин можно применять только при острой, угрожающей жизни тропической малярии, когда апробированные и менее токсичные терапевтические средства оказываются неэффективными. При других формах малярии галофантрин противопоказан. В случае предрасположенности к сердечным расстройствам следует обратиться к другим противомаларийным препаратам. Лечение галофантрином не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального морфологического развития плода после экспозиции в I триместре рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.29 Мефлохин

Фармакология и токсикология. *Мефлохин* (Lariam®) быстро и эффективно действует на шизонты, убивая эритроцитарные формы всех видов возбудителя малярии. В большинстве случаев он также эффективен при устойчивости возбудителя к хлорохину. В настоящее время накоплен опыт лечения более 2000 беременных, свидетельства тератогенного или фетотоксического действия этого препарата на организм человека не получены [McGready, 2000; Schlagenhauf, 1999; Phillips-Howard, 1998; Smoak, 1997; Vanhauwere, 1997; неопубликованные данные ENTIS].

Вместе с тем в сравнительном исследовании, проведенном в Таиланде и включавшем 200 больных малярией беременных, было выявлено (при достаточно осторожной оценке), что после лечения мефлохином частота мертворождений была значительно выше по сравнению с применением хинина и других противомаларийных средств [Nosten, 1999]. В другом исследовании 28 больных женщин лечили хинином во II или III триместрах беременности, а 29 пациенток получали комбинацию

артезунат + мефлохин. Эту комбинацию пациентки переносили лучше, она оказалась более эффективной, поэтому авторы сочли ее более подходящей и для плода. Дефектов развития плода в сравниваемых группах не было, физическое и неврологическое развитие детей при наблюдении до 12-месячного возраста отклонениями не сопровождалось [Buonyasong, 2001].



Практические рекомендации. Мефлохин можно использовать для лечения в случае устойчивой к хлорохину тропической малярии, а также для профилактики на всех сроках беременности, если есть основания предполагать его эффективность, а возбудитель устойчив к хлорохину и проганиюлу.

▶ 2.6.30 Примахин

Фармакология и токсикология. *Примахин* представляет собой производное 8-аминохинолина и действует на внеэритроцитарные формы малярийного плазмодия. Примахин применяют для полной элиминации возбудителя в дополнение к супрессивной терапии хлорохином с целью предупреждения рецидивов при трехдневной и четырехдневной малярии.

До настоящего времени не проведено исследований, которые дали бы возможность дифференцированно оценить риск применения препарата в период беременности. Вместе с тем отсутствуют указания на тератогенный потенциал примахина у человека [Phillips-Howard, 1996].



Практические рекомендации. Вследствие недостаточного опыта применения примахина его нельзя включать в число рекомендованных терапевтических средств для лечения малярии во время беременности. Следует предпочесть апробированные препараты. Тем не менее применение примахина не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.31 Прогюанил

Фармакология и токсикология. *Прогюанил* (например, Paludrine®) является старым средством профилактики малярии из группы антагонистов фолиевой кислоты, который входит в состав различных комбинаций лекарственных препаратов. Он вернулся в арсенал противомаларийных средств, так как возбудитель малярии приобрел устойчивость к хлорохину. Препарат не обладает эмбриотоксическими для человека свойствами [Phillips-Howard, 1996].



Практические рекомендации. Прогюанил можно использовать на всех сроках беременности.

▶ 2.6.32 Пириметамин/сульфадоксин

Фармакология и токсикология. *Пириметамин* (например, Daraprim®) представляет собой ингибитор синтеза фолиевой кислоты, который можно применять для профилактики малярии во время беременности. В случае устойчивости возбудителя малярии он был успешно применен для лечения в комбинации с сульфонамидом — *пириметамин + сульфадоксин* (Fansidar®). Однако при использовании этой комбинации у пациенток иногда могут возникать нежелательные явления на коже в виде многоформной экссудативной эритемы и синдрома Стивена–Джонсона. Пириметамин в комбинации с длительно действующим сульфонамидом является также средством выбора при токсоплазмозе после I триместра беременности [Wallon, 1999].

Вследствие эмбриотоксического эффекта, обнаруженного в опытах на животных, следует воздержаться от применения этого антагониста фолиевой кислоты на ранних сроках беременности. Повышенный риск возникновения пороков развития плода у человека до настоящего времени не установлен [Phillips-Howard, 1996].



Практические рекомендации. Пириметамин можно использовать для профилактики малярии во время беременности при устойчивости возбудителя к хлорохину/прогуанилу. При лечении острой, устойчивой к хлорохину тропической малярии ограничений для применения пириметамина, а также его комбинации с сульфадоксином, нет. Пириметамин + длительно действующий сульфонамид являются препаратами выбора при токсоплазмозе, особенно после I триместра беременности. При использовании пириметамина на ранних сроках беременности (до 8 недель) следует одновременно принимать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут.

▶ 2.6.33 Другие противомаларийные препараты

Фармакология и токсикология. При резистентности возбудителя малярии к традиционным средствам лечения эффективны *амодиахин*, *дапсон*, *доксциклин*, а также комбинации *хлорохин + пириметамин* и *клиндамицин + хинин* [Alecgrim, 2000].

Амодиахин родствен хлорохину. Ввиду возможности тяжелого нежелательного действия (токсического влияния на печень и агранулоцитоза) его не используют для профилактики, он служит резервным средством лечения малярии. Опыт его применения в период беременности практически отсутствует [Thomas, 2004; Alecgrim, 2000]. Это же относится и к *лумефантрину*, который применяют в комбинации с производными артемизинина (артеметер; в составе Riamet®).



Практические рекомендации. Перечисленные препараты являются резервными средствами для лечения малярии. Доксциклин не следует применять после 15 недели беременности. После лечения этим препа-

ратом прерывание беременности по показаниям риска не является необходимым (см. раздел 1.15). В случае использования в I триместре беременности недостаточно исследованного препарата рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального морфологического развития плода.

▶ 2.6.34 Антимикотические средства (общие сведения)

При лечении инфекций, вызываемых грибами, местное применение давно используемых средств следует считать безопасным и в период беременности. В случае микозов в области гениталий необходимо одновременно лечить партнера. При необходимости системной терапии требуется тщательный выбор наиболее безопасного препарата из этой группы лекарственных средств, применение которых, по крайней мере теоретически, может быть связано с риском [Sobel, 2000]. В последнее время стало модно начинать лечение в случае наличия в стуле безвредных грибов и связанных с ними неспецифических симптомов. Этого делать не следует, особенно во время беременности.

▶ 2.6.35 Клотримазол

Фармакология и токсикология. *Клотримазол* (например, Canesten[®], Canifug[®]) – антимикотическое средство из группы производных имидазола. Клотримазол ингибирует синтез эргостерина, нарушая проницаемость клеточной мембраны грибов. Он практически не всасывается. Его применяют только для местного лечения микозов кожи и слизистых оболочек. Проведены крупномасштабные исследования по терапии вагинальных микозов во время беременности, и эмбриотоксическое действие препарата не обнаружено [Czeizel, 1999 B; King, 1998]. Благодаря местной терапии вагинозов с помощью клотримазола наблюдалось также снижение частоты преждевременных родов [Czeizel, 1999 C].



Практические рекомендации. После нистатина клотримазол является антимикотическим средством выбора в период беременности.

▶ 2.6.36 Нистатин

Фармакология и токсикология. *Нистатин* (например, Candio-Hermal[®], Moganal[®]) является эффективным антимикотическим средством при кандидозах, инфекциях кожи и слизистых оболочек, вызываемых грибами рода *Candida*. Нистатин не всасывается, а связывается с эргостерином в клеточной мембране грибов, нарушая ее проницаемость. Несмотря на широкое применение препарата, не появились какие-либо сообщения о его эмбрио- или фетотоксическом действии [King, 1998].

В ретроспективном анализе данных Венгерского регистра врожденных пороков развития отсутствуют свидетельства повышения общего риска возникновения дефектов развития плода. Однако при лечении на 2 и 3 месяцах беременности отмечен незначительно повышенный риск гипоспадии. Тем не менее, небольшое количество наблюдений и методические особенности оценки не позволяют безоговорочно согласиться с этим выводом. В общей сложности в этом исследовании получали лечение 106 беременных [Czeizel, 2003 A].



Практические рекомендации. Нистатин можно применять без ограничений в течение всего срока беременности. Это средство выбора для лечения поверхностных кандидозных поражений.

▶ 2.6.37 Антимикотические средства группы коназола для местного применения

Фармакология и токсикология. Бифоназол (например, BIFOMYK®), кроконазол (Pilzcin®), эконазол (Epi-Pevaryl®), фентиконазол (например, Lomexin®), изоконазол (например, в Travocort®, крем), кетоконазол (например, Terzolin®), миконазол (например, Daktar®), омоконазол, оксиконазол (Myfungar®), сертаконазол (например, Zalain®) и тиоконазол (Mukonal®) являются производными имидазола, родственными клотримазолу по структуре и действию. Тератогенный эффект этих антимикотических средств, применяемых местно, у человека до сих пор не обнаружен [Czeizel, 2004 B, 2003 B; King, 1998]. Однако эти препараты изучены меньше, чем клотримазол. Имеющиеся в Венгерском регистре врожденных пороков развития указания на связь между вагинальной терапией с применением миконазола + метронидазола на 2 и 3 месяцах беременности и повышением частоты синдактилии и гексадактилии до настоящего времени не подтверждены другими исследователями [Kazu, 2005].



Практические рекомендации. Бифоназол, кроконазол, эконазол, фентиконазол, изоконазол, кетоконазол, миконазол, омоконазол, оксиконазол, сертаконазол и тиоконазол являются антимикотическими средствами второго выбора для местного лечения. По возможности следует предпочесть нистатин и клотримазол.

▶ 2.6.38 Другие антимикотические средства для местного применения

Фармакология и токсикология. Пренатальная токсичность для человека таких препаратов, как аморольфин (Loceryl®), циклопирокс (Batrafen®), нафтифин (Exoderil®), тербинафин (Lamisil®), тольциклат и тольнафат (например, Tinatox®), исследована недостаточно. Какие-либо

указания на повышенный риск возникновения дефектов развития плода после местного применения препаратов на настоящее время отсутствуют [Sarkar, 2003].



Практические рекомендации. Необходимо избегать местного лечения с помощью аморольфина, циклопирокса, нафтифина, тербинафина, тольциклата и тольнафтата. Но применение этих препаратов не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). При возможности следует предпочесть нистатин и клотримазол.

▶ 2.6.39 Антимикотические средства группы коназола для системного применения

Фармакология и токсикология. *Итраконазол* (например, Sempere[®], Sigos[®]) и *миконазол* представляют собой производные имидазола. Они ингибируют биосинтез эргостерина, что приводит к нарушению проницаемости клеточной мембраны грибов. В опытах на животных установлено, что эти препараты легко проходят через фетоплацентарный барьер.

Флуконазол (например, Diflucan[®]) и *кетоназол* (Nizoral[®]) относятся к производным триазола, действие которых аналогично эффекту структурно сходных производных имидазола. В опытах на животных показано, что введение этих препаратов в очень высоких дозах вызывает тератогенный эффект.

Опубликованы сообщения о 6 детях с множественными пороками развития черепа, скелета и сердца, матери которых вследствие менингита при параллельном лечении ВИЧ-инфекции получали длительное время *флуконазол* в больших дозах (400–800 мг/сут) [Lopez-Rangel, 2005; Sanchez, 1998; Aleck, 1997; Pursley, 1996; Lee, 1992]. У одного из этих детей симптомы напоминали так называемый синдром Энтли–Бикслера. Однако повышенный риск возникновения дефектов развития не обнаружен в других проспективных когортных исследованиях и ретроспективных исследованиях, включавших более 600 женщин, которые за несколько месяцев до беременности или во время беременности получали низкие дозы (150 мг/сут) *флуконазола*, в основном по поводу вагинального микоза [Jick, 1999; Sorensen, 1999; Campomori, 1997; Mastroiacovo, 1996; Inman, 1994].

В одном из проспективных исследований, проведенных Европейской сетью тератологической информационной службы (ENTIS) с применением новых антимикотических средств группы коназола, женщины (n = 191) в I триместре беременности в среднем в течение 8 дней получали системное лечение *флуконазолом* по поводу вагинального, кожного или другого типа микоза. Тератогенный эффект также не обнаружен [Vial, 2001, личное сообщение].

Применение *итраконазола* для системного лечения вагинального, кожного или другого типа микоза в I триместре беременности изуча-

ли в 3 исследованиях, включавших 142, 182 и 198 беременных соответственно [Paulus, 2004, личное сообщение; Vial, 2001, личное сообщение; Bar-Oz, 2000]. Тератогенный эффект препарата не обнаружен. Такой же результат получен в другом исследовании, проведенном на меньшей выборке беременных [Jick, 1999]. Средняя продолжительность лечения в исследовании, проведенном ENTIS, была равна 8 дням [Vial, 2001, личное сообщение].

Кетоконазол ингибирует синтез стероидов, его можно применять для лечения синдрома Кушинга. Поскольку кетоконазол также подавляет образование тестостерона, препарат может потенциально нарушить половое развитие мальчиков в пренатальном периоде. Однако такой эффект до сих пор не наблюдали. Две беременные, которых лечили по поводу синдрома Кушинга во II и III триместрах, родили здоровых детей (мальчика и девочку) без признаков аномалии надпочечников [Berwaerts, 1999; Amado, 1990]. В упомянутом исследовании ENTIS 280 женщин получали в I триместре системное лечение кетоконазолом, продолжавшееся в среднем 16 дней, по поводу вагинального, кожного или другого типа микоза. Токсическое действие препарата на развитие плода не обнаружено [Vial, 2001, личное сообщение]. В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем только 6 детей с дефектами развития, по данным Венгерского регистра врожденных пороков развития, не зарегистрировано повышение риска возникновения дефектов развития плода после лечения беременных кетоконазолом в I триместре [Kazy, 2005].

По данным указанного исследования ENTIS, *миконазол* применяли во время 7 беременностей (I триместр), и дети не имели дефектов развития [Vial, 2001, личное сообщение].

Пока отсутствует опыт применения во время беременности таких производных триазола, как *позаконазол* (Noxafil®) и *вориконазол* (VFEND®), которые предназначены для лечения аспергиллезов и других тяжелых инвазивных микозов, прежде всего у пациентов с иммунодефицитом.



Практические рекомендации. Системную антимикотическую терапию с использованием флуконазола, итраконазола, кетоконазола, миконазола, позаконазола или вориконазола можно проводить лишь по настоятельным показаниям и по возможности не в I триместре беременности. Лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). В подобных случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.40 Амфотерицин В

Фармакология и токсикология. *Амфотерицин В* (например, AmphoMogon®) предназначен для местного применения, а также для лечения системных инфекций, вызываемых грибами, в частности при генерализованном кандидомикозе или криптококкозе. Амфотерицин В

связывается с эргостерином в клеточной мембране грибов и нарушает проницаемость клеточной стенки. При парентеральном введении (инфузионный способ) этот препарат способен вызывать реакции гиперчувствительности, лихорадку и поражения почек.

Описаны случаи спонтанных абортс и пренатальной дистрофии у недоношенных детей. Однако необходимо иметь в виду, что на возникновение такого рода патологии может оказать влияние и тяжело протекающее инфекционное заболевание. В литературе имеются также сообщения о нормальном течении беременности и родов. Сведения о повышенном риске возникновения дефектов развития плода не опубликованы. Дифференцированно оценить риск в случае парентерального применения препарата не представляется возможным ввиду недостаточности данных для анализа [Ely, 1998] (обзор см. Dean, 1994). О применении нового препарата амфотерицина, включенного в липосомы, есть лишь одно сообщение: лечение беременной во II триместре по поводу висцерального лейшманиоза с нормальным исходом беременности [King, 1998].



Практические рекомендации. Парентеральное применение амфотерицина В допустимо лишь в случае генерализованных, опасных для жизни микозов. Лечение в период органогенеза не может служить основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в этих случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Местное применение препарата безопасно.

▶ 2.6.41 Флуцитозин

Фармакология и токсикология. Флуцитозин (Ancotil®) эффективно действует на *Cryptococcus neoformans* и многие виды *Candida*, ингибируя синтез ДНК. Он предназначен для лечения системных инфекций, вызываемых этими возбудителями. Среди метаболитов, образующихся при расщеплении флуцитозина в клетках гриба, присутствует цитостатик 5-флуороурацил. Не исключено, что небольшое количество этого цитостатика образуется и в организме человека. В опытах на животных показано, что флуцитозин обладает тератогенными свойствами даже при более низких дозах, чем дозы, применяемые для лечения людей. До настоящего времени дефекты развития у человека не описаны, сведения о применении флуцитозина в I триместре беременности в литературе практически отсутствуют. Немногие случаи его использования для лечения тяжелого диссеминированного криптококкоза во II и III триместрах беременности не сопровождались нарушениями развития плода [Ely, 1998].



Практические рекомендации. Флуцитозин можно использовать на протяжении всей беременности лишь при опасных для жизни инфекциях,

вызванных грибами. Лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в этом случае для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.42 Гризеофульвин

Фармакология и токсикология. *Гризеофульвин* (например, Gricin[®], Likuden[®]) представляет собой антимикотический препарат, полученный из *Penicillium griseofulum*, действующий системно и используемый при поражениях кожи, волос и ногтей нитчатыми грибами. Лечение необходимо проводить на протяжении многих месяцев. Гризеофульвин откладывается в кератине и поэтому особенно эффективен при лечении микозов ногтей. У животных он вызывал тератогенный эффект, а в больших дозах проявлял и канцерогенные свойства. В одном исследовании было описано появление на свет 2 пар сиамских близнецов после приема гризеофульвина во время беременности, однако тератогенный или канцерогенный эффект у человека до сих пор не выявлен. Новый ретроспективный анализ данных Венгерского регистра врожденных пороков развития (7 случаев приема *гризеофульвина* во время беременности) также не выявил повышенный риск [Czeizel, 2004 A].



Практические рекомендации. Поскольку микозы, которые лечат гризеофульвином, не представляют опасности для жизни матери, применение этого препарата в период беременности противопоказано. Лечение этим препаратом в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.43 Тербинафин

Фармакология и токсикология. *Тербинафин* (Lamisil[®]) применяют перорально при микозах ногтей. При использовании препарата у 80 беременных, в основном в I триместре, не выявлено тератогенное действие препарата. Однако этих данных недостаточно для дифференцированной оценки риска [Sarkar, 2003, база данных фирмы-изготовителя].



Практические рекомендации. Микозы ногтей не требуют срочного лечения, поэтому применение тербинафина во время беременности противопоказано. Лечение этим препаратом в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.44 Противоглистные (глистогонные) препараты

Апробированными лекарственными средствами в период беременности являются *пирвиния эмбонат*, *мебендазол* и *никлозамид*. Эти препараты эффективны при лечении большинства глистных заболеваний, встречающихся в средней полосе. Терапевтический эффект других противоглистных средств до сих пор не выявлен, однако имеющиеся данные слишком немногочисленны, чтобы провести дифференцированную оценку риска.

▶ 2.6.45 Альбендазол

Фармакология и токсикология. *Альбендазол* (Eskazole®) — новый высокоэффективный противоглистной препарат широкого спектра действия, структурно родственной мебендазолу. Альбендазол блокирует поступление глюкозы в организм паразита, способствуя его гибели. Препарат в первую очередь показан для лечения альвеолярного эхинококкоза (многокамерный эхинококк), а также прогрессирующего кистозного (гидатидного) эхинококкоза. О пороках развития плода сообщения отсутствуют, в том числе в исследовании 24 детей, экспонированных в I триместре [Reuvers, 2001; Cowden, 2000], однако опыт применения препарата недостаточен для оценки риска. В эндемичных областях наблюдали благоприятное действие на вес новорожденных, снижение количества случаев неонатальной смертности и анемии у беременных при введении этого лекарственного средства во II и III триместрах [Christian, 2004].



Практические рекомендации. При настоятельной необходимости лечения эхинококкоза альбендазол можно применять в течение всей беременности. При других показаниях следует использовать апробированные противоглистные средства. Лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.46 Мебендазол

Фармакология и токсикология. *Мебендазол* (например, Vermox®) представляет собой эффективный и хорошо переносимый препарат, используемый для лечения глистных инвазий, вызываемых нематодами (энтеробиоз, аскаридоз). Из желудочно-кишечного тракта он всасывается лишь в незначительном количестве, за исключением случаев воспаления кишечной стенки. Препарат блокирует поступление глюкозы в организм паразита, вызывая его гибель. Анализ опубликованных случаев и материалов преимущественно ретроспективных исследований, включавших сотни беременных, получавших препарат в основном в I триместре, не дает возможности дифференцированно оценить риск вследствие мето-

дических погрешностей. Описано несколько детей с различными дефектами развития, однако невозможно установить преобладающий тип аномалий (обзор см. Schardein, 2000). По данным двух недавно проведенных исследований (соответственно 64 и 400 беременностей с применением препарата в I триместре), значительный риск эмбриотоксичности не выявлен [Reuvers, 2001; de Silva, 1999]. В другом исследовании среди 150 доношенных новорожденных выявлены 5 детей с дефектами развития. Количество и тип дефектов не дают основания предполагать тератогенный эффект препарата [Diav-Citrin, 2003]. В эксперименте на мышах показано, что мебендазол обладает тератогенными свойствами.

Флубендазол, структурно сходный с мебендазолом, был использован для лечения в I триместре беременности, и при исследовании 150 детей тератогенный эффект не обнаружен [Reuvers, 2001].



Практические рекомендации. В случае необходимости мебендазол можно использовать для лечения гельминтозов и во время беременности. Однако в I триместре показания следует тщательно перепроверить.

При энтеробиозе средством выбора для лечения во время беременности служит пирвиния эмбонат (см. далее). Лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Это же относится и к флубендазолу.

▶ 2.6.47 Никлозамид

Фармакология и токсикология. *Никлозамид* (Yomesan®) эффективно действует на ленточных червей, нарушая их энергетический обмен, и практически не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ранее препарат применяли часто, поэтому это лекарственное средство не вызывает подозрений относительно способности индуцировать дефекты развития, однако систематические исследования его действия на человека не проведены, за исключением одного исследования 39 беременных в I триместре [Reuvers, 2001].



Практические рекомендации. Никлозамид можно использовать во время беременности в случае лечения гельминтозов, вызванных ленточными червями. Однако для его применения в I триместре показания должны быть основательными.

▶ 2.6.48 Празиквантел

Фармакология и токсикология. *Празиквантел* (например, Cesol®) представляет собой антигельминтное средство широкого спектра действия, эффективно применяемое против многих трематод и цестод. Главной

областью его применения является лечение бильгарциоза (шистосомоза), который в Европе регистрируют только у лиц, побывавших в эндемичных для этого заболевания районах, а также у иммигрантов. Описан случай рождения здорового ребенка у матери, получавшей препарат на 8–11 неделях беременности [Pарагопе, 1996]. В другом исследовании 4 ребенка при лечении их матерей в I триместре также родились здоровыми [Reuvers, 2001]. Малочисленность описанных случаев не позволяет провести дифференцированную оценку риска.



Практические рекомендации. Для лечения встречающихся в Европе гельминтозов имеется ряд апробированных препаратов, поэтому прайквантел целесообразно зарезервировать для терапии «импортированных» гельминтозов. Лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.49 Пирантел

Фармакология и токсикология. *Пирантел* (Helmex®) является антигельминтным средством широкого спектра действия. Он подавляет активность холинэстеразы, что вызывает у гельминтов спастический паралич. В кишечнике всасывается примерно 15% препарата. Сведения, достаточные для оценки риска применения препарата в период беременности, отсутствуют.



Практические рекомендации. Пирантел относительно противопоказан для лечения гельминтозов у беременных. При всех показаниях следует использовать апробированные и безопасные средства. Лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.50 Пирвиния эмбонат

Фармакология и токсикология. *Пирвиния эмбонат* (Molevac®, Ругсон®) действует на нематод рода *Oxuris* и практически не всасывается. Эмбрио- или фетотоксические эффекты при его применении не наблюдали. Однако систематические исследования по использованию пирвиния эмбоната в период беременности не проведены.



Практические рекомендации. При необходимости лечения оксиуроза, вызываемого острицами, во время беременности пирвиния эмбонат может быть назначен как средство выбора.

▶ 2.6.51 Ивермектин

Фармакология и токсикология. *Ивермектин*, предназначенный для лечения *онхоцеркоза*, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В опытах на животных тератогенные свойства этого препарата не обнаружены. Имеются сообщения о его случайном применении на ранних сроках беременности без каких-либо последствий [Chirraux, 1993; Rasque, 1990], однако малое число случаев не позволяет провести дифференцированную оценку риска.



Практические рекомендации. При настоятельных показаниях ивермектин можно использовать и во время беременности.

▶ 2.6.52 Ацикловир и другие противогерпетические средства

Фармакология и токсикология. *Ацикловир* (например, Zovirax®) подавляет активность ДНК-полимеразы вируса ветряной оспы, а также герпесвирусов типов 1 и 2. Накопленный фирмой-производителем опыт и опубликованные в специальной литературе результаты проспективных и ретроспективных исследований со многими тысячами наблюдений (50% — в I триместре беременности) не выявили эмбрио- или фетотоксический риск при системном назначении ацикловира [Stone, 2004; Ratanajamit, 2003]. Такой вывод можно сделать с учетом некоторых методических погрешностей, допущенных при составлении регистров беременных фармацевтическими фирмами. При наружном применении ацикловира резорбируется лишь незначительное его количество.

Документированные данные о применении для лечения человека *фамцикловира* (Famvir®) — препарата-предшественника *пенцикловира* — отсутствуют.

Ганцикловир (Cumeven®) при введении экспериментальным животным в дозах, соответствующих терапевтическим дозам для человека, оказывал эмбриотоксическое действие. Однако описаны несколько наблюдений нормального исхода беременности после лечения женщин на ранних сроках [Pescovitz, 1999].

Данные, полученные фирмой-изготовителем, о лечении 56 беременных (из них 14 — в I триместре) *валацикловиrom* (Valtrex®), а также исследование 10 женщин, получавших препарат с 36 недели беременности до родов, не свидетельствуют об эмбрио- или фетотоксическом действии этого лекарственного средства [Glaxo-Wellcome, 1998; Kimberlin, 1998].

Таким образом, переносимость *фамцикловира*, *ганцикловира*, *валацикловира* и *вальганцикловира* (пролекарство, L-валиловый эфир ацикловира и ганцикловира) во время беременности еще недостаточно исследована.



Практические рекомендации. Наружное применение ацикловира не создает проблем. Системное применение показано лишь в определенных

случаях, например при опасной для матери диссеминированной инфекции, вызванной вирусами герпеса или ветряной оспы, если благодаря лечению плод будет защищен от внутриутробной инфекции. Другие противовирусные средства показаны, когда ожидается большая эффективность их применения по сравнению с ацикловиром. Лечение в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Однако для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения (за исключением случаев применения ацикловира).

▶ 2.6.53 Амантадин

Фармакология и токсикология. *Амантадин* (например, Amanta®) усиливает активность дофаминовых рецепторов, поэтому его назначают при лечении болезни Паркинсона. В качестве противовирусного препарата амантадин используют в первую очередь для лечения гриппа А. В опытах на животных в больших дозах препарат проявляет тератогенные свойства. У человека описаны различные дефекты развития, возникающие после лечения амантадином, однако их трудно отнести к определенному типу (обзор см. Schardein, 2000). С другой стороны, хорошо документированные случаи рождения здоровых детей не позволяют вынести окончательное заключение о тератогенном эффекте этого препарата.



Практические рекомендации. Амантадин во время беременности противопоказан. Лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.6.54 Рибавирин

Фармакология и токсикология. *Рибавирин* (например, Rebetol®, Virazone®) в экспериментальных условиях обладает широким спектром противовирусной активности, однако в клинике эти результаты не подтверждаются. Рибавирин предназначен для лечения у детей грудного возраста заболеваний, вызванных респираторно-синцитиальными вирусами, а в комбинации с α -интерферонами его применяют при гепатите С. У экспериментальных животных многих видов рибавирин проявляет тератогенные и мутагенные свойства. У детей 9 женщин, у которых корь, тяжело протекавшая во второй половине беременности, потребовала лечения рибавирином, не выявлены признаки фетотоксического эффекта [Atmar, 1992]. Описаны 5 случаев лечения женщин на поздних сроках беременности и 1 случай профилактического введения рибавирина (3 внутримышечные инъекции в I триместре) по поводу

тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) [Rezvani, 2006]. Нарушений развития у детей не наблюдали. Ребенок, подвергшийся воздействию препарата внутритрубно в I триместре беременности, до 8-месячного возраста развивался нормально. При работе с пациентами, которые применяют препарат в виде аэрозоля, больничным персоналом может получить более 1% дозы, эмбриотоксической для животных [Linn, 1995]. Однако количество рибовирина, получаемое персоналом на рабочем месте, в 1000 раз меньше, чем терапевтическая доза при внутримышечном введении препарата [Rezvani, 2006]. Собственные наблюдения (17 беременностей) показывают, что лечение рибавирином отцов не вызывает нарушений у детей в пренатальном периоде. Однако накопленный к настоящему времени опыт применения рибавирина недостаточен для оценки риска. Тем не менее, имеющиеся в литературе данные не свидетельствуют о существенном риске эмбриотоксического действия препарата.



Практические рекомендации. Рибавирин во время беременности следует назначать только по жизненным показаниям. Однако лечение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). В таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Беременных из числа больничного персонала не следует привлекать для проведения аэрозольной терапии пациентов.

▶ 2.6.55 Другие противовирусные средства

Фармакология и токсикология. *Адефовир* (Hepsera®) и *энтекавир* применяются для лечения хронического гепатита В, *бривудин* (Zostex®) — для терапии тяжелых инфекций, вызванных вирусом ветряной оспы или вирусом простого герпеса типа 1. *Цидофовир* (VISTIDE®), *фоскарнет* (например, Foscavir®) и *фомивирсен* (для введения в стекловидное тело) используют для лечения тяжело протекающей цитомегаловирусной инфекции, например у пациентов со СПИДом. *Осельтамивир* (Tamiflu®), *римантадин* и *занамивир* (Relenza™) (для ингаляции) применяют при лечении гриппа. О применении этих средств в период беременности известно мало. В опытах на животных адефовир и осельтамивир не вызывали тератогенный эффект, а фоскарнет даже в относительно низких дозах вызывал появление аномалий скелета у крыс и кроликов.



Практические рекомендации. Названные противовирусные средства можно применять во время беременности по настоятельным показаниям, т.е. в случае отсутствия ожидаемого эффекта других, лучше изученных средств. После их применения в I триместре рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Лечение данными препаратами не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.56 Лечение и профилактика ВИЧ-инфекции во время беременности

Цель *антиретровирусной терапии* (ART) в период беременности состоит в том, чтобы, с одной стороны, предотвратить передачу ВИЧ от матери ребенку, а с другой — обеспечить оптимальное лечение беременной, которое сопровождалось бы по возможности минимальным нежелательным действием препарата на организм матери и еще не родившегося ребенка. Не вызывает сомнений профилактический эффект применения *зидовудина* — нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (NRTI). Этот препарат предотвращает возможный перенос вируса от матери ребенку (вертикальную передачу), который происходит преимущественно во время родов [Coppog, 1994]. Использование комбинированной стратегии вмешательства вместе с профилактикой зидовудином во время беременности, родов и после рождения ребенка, а также проведение кесарева сечения при отсутствии родовой деятельности дали возможность снизить частоту передачи ВИЧ с 20–30% до 2% и менее. Однако монотерапию ВИЧ-инфицированной матери зидовудином следует считать субоптимальной: в настоящее время для лечения ВИЧ-инфицированных женщин — как беременных, так и небеременных — в качестве стандартной терапии принято использовать комбинацию по меньшей мере трех антиретровирусных препаратов [The EACS Euroguidelines Group, 2003]. Эту высокоактивную антиретровирусную терапию (HAART) проводят, как правило, с применением комбинации двух NRTI и третьего компонента — либо ингибитора протеаз (PI), либо нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (NNRTI). Риск, связанный с внутриутробным воздействием комбинации, состоящей из нескольких антиретровирусных препаратов, оценить трудно из-за отсутствия данных о фармакокинетике, эмбрио- и фетотоксичности используемых препаратов. Сведений о внутриутробном токсическом эффекте, возникающем при длительном применении антиретровирусных лекарственных средств, не имеется. Информация о безопасности препаратов, применяемых при ВИЧ-инфекции, ограничивается результатами опытов на животных, описанием отдельных случаев, клиническими наблюдениями и регистрами, к которым относится, например, Регистр беременностей при использовании антиретровирусной терапии (США), содержащий основную информацию о безопасности антиретровирусных препаратов в период беременности.

▶ 2.6.57 Антиретровирусные препараты (обзор)

Существуют 4 группы антиретровирусных препаратов.

- Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI). К ним относятся: *зидовудин* (Retrovir®), *ламивудин* (Epivir®), *абакавир* (Ziagen®), *диданозин/ddI* (Videx®), *ставудин/d4T* (Zerit®), *эмтрицитабин* (Emtriva®), *зальцитабин* (HIVID®) и *тенофовир* (Vi-

read®). Некоторые лекарственные средства этой группы выпускают в виде комбинированных препаратов: *зидовудин + ламивудин* (Combi-vir®), *абакавир + ламивудин* (Kivexa®), *зидовудин + ламивудин + абакавир* (Trizivir®), *тенофовир + эмтрицитабин* (Truvada®).

- Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI): *делавирдин* (Rescriptor®), *эфавиренз* (SUSTIVA®), *невирапин* (Viramune®).
- Ингибиторы протеаз: *ампреनावир* (Agenerase®), *атазанавир* (REYATAZ®), *фосампреनावир* (Telzir®), *индинавир* (CRIXIVAN®), *лопинавир/ритонавир* (Kaletra®), *нелфинавир* (VIRACEPT®), *ритонавир* (Norvir®), *саквинавир* (INVIRASE®), *типранавир* (Aptivus®).
- Ингибиторы слияния: *энфурвитид* (Fuzeon®).

Данных, относящихся к указанным антиретровирусным препаратам, недостаточно для дифференцированной оценки риска. Тем не менее, до настоящего времени не появились какие-либо указания их тератогенного или фетотоксического действия на организм человека, за исключением эфавиренза [Watts, 2004; European collaborative study, 2003; Guay, 1999; Silverman, 1998]. Документированные проспективные исследования, как и ретроспективные исследования, не выявили повышения частоты возникновения пороков развития и типичные формы дефектов. Однако часто отмечались нежелательные эффекты, относящиеся к системе кроветворения — в первую очередь анемии — у детей, которые в пренатальном периоде или после родов подвергались воздействию зидовудина или комбинации антиретровирусных препаратов [Paul, 2005; Silverman, 1998; Sperling, 1998]. Недавно опубликованы результаты серии наблюдений детей (n = 71), получавших комбинированную антиретровирусную терапию (CART), у 4 из них обнаружены пороки развития. У 3 детей, получавших лечение зидовудином, ламивудином и нелфинавиром, зарегистрирована гемангиома (4,2%) [DeSantis, 2004]. Спорным остается вопрос о том, способствует ли антиретровирусная терапия наступлению преждевременных родов [Tuomala, 2005; European collaborative study, 2003]. Риск терапии для самой женщины во время беременности обсуждается далее при описании отдельных антиретровирусных препаратов.

При медикаментозном лечении ВИЧ-инфекции приходится использовать недостаточно исследованные лекарственные средства для профилактики или лечения заболевания, представляющего реальную угрозу жизни матери и ребенка. В связи с этим необходим индивидуальный подход для решения вопроса о начале или продолжении лечения в период эмбриогенеза по показаниям со стороны матери (до 10 недели беременности) или прекращении лечения на это время.



Практические рекомендации. Антиретровирусные препараты можно назначать во время беременности (с учетом специфического риска) для предотвращения передачи ВИЧ ребенку и лечения матери. Выбор метода терапии и ее продолжительность должны быть индивидуальными. При выборе лекарственного средства необходимо обратить внимание, что среди антиретровирусных препаратов имеются такие, которые не следует принимать во

время беременности. К ним относятся эфавиренз (указания на тератогенное действие), комбинация ставудин + диданозин (возможность лактатацидоза), зальцитабин и делавирдин (недостаточный опыт применения у человека и указания на тератогенность для животных), а также невирапин для женщин с числом CD4⁺-клеток > 250 в 1 мм³ (гепатотоксичность). В случае применения во время беременности невирапина необходимо в первые 18 недель после начала лечения регулярно контролировать уровень трансаминаз и следить за клиническими симптомами. Кратковременное использование невирапина для профилактики передачи вируса по принятой в настоящее время схеме относительно безопасно. После экспозиции в I триместре беременности для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Целесообразна ранняя госпитализация беременной в специализированный центр.

▶ 2.6.58 Ингибиторы обратной транскриптазы — аналоги нуклеотидов и нуклеозидов

Клинические данные о безопасности применения в период беременности получены лишь для зидовудина, ламивудина, диданозина и ставудина. При использовании ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI), за исключением диданозина, сравнимые концентрации препаратов в сыворотке крови матери и крови из пуповины служат показателем хорошей проницаемости плаценты [Pacifici, 2005].

Диданозин

Фармакология и токсикология. В опытах на животных даже при введении высоких доз *диданозина* (Videx®) признаки тератогенности не обнаружены. Диданозин проходит через плаценту в незначительном количестве [Wang, 1999]. Данные о его поступлении в материнское молоко отсутствуют. Исследование, включавшее 14 ВИЧ-инфицированных беременных, которые получали препарат с 26 до 36 недели беременности, показало, что ни у женщин, ни у новорожденных значительных признаков непереносимости препарата не было [Wang, 1999]. Однако описаны отдельные случаи смертельного лактатацидоза у беременных, получавших комбинированное лечение с применением *ставудина* и *диданозина* [Mandelbrot, 2003; Sarner, 2002], поэтому не следует использовать эту комбинацию для лечения женщин во время беременности.

Ламивудин

Фармакология и токсикология. После зидовудина *ламивудин* (Epivir®) из всех NRTI является наиболее изученным лекарственным средством. Его используют также для лечения хронического гепатита В. По данным Регистра беременностей при использовании антиретровирусной терапии (США), число достоверных дефектов развития составляет

3%. Концентрация препарата в крови из пуповины соответствует его концентрации в сыворотке матери. Наиболее крупномасштабное исследование по профилактике передачи вируса проведено во Франции [Mandelbrot, 2001]: 445 беременных получали ламивудин с 32 недели беременности до родов дополнительно к зидовудину, комбинированное лечение новорожденных проводили в течение 6 недель. Частота возникновения инфекции у новорожденных снижалась, но такое лечение вызывало значительные нежелательные эффекты. Чаще всего наблюдали выраженную анемию с нейтропенией. Два ребенка погибли вследствие неврологических осложнений в связи с дисфункцией митохондрий.

Ставудин

Фармакология и токсикология. *Ставудин* (Zerit®) ни в опытах на животных, ни в исследованиях на людях не проявлял тератогенное действие. По данным Регистра беременностей при использовании антиретровирусной терапии (США), частота дефектов развития достигала 2,2%, если лечение проводили в I триместре беременности. Wade (2004) указал на хорошую переносимость препарата у 14 пар мать–ребенок. Однако имеются единичные сообщения о смертельных случаях лактатацидоза у беременных в результате комбинированной терапии *ставудином* и *диданозином* [Mandelbrot, 2003; Sarnier, 2002], поэтому не следует использовать эту комбинацию для лечения во время беременности.

Зидовудин

Фармакология и токсикология. *Зидовудин* (Retrovir®), известный также как *азидотимидин* (AZT), является первым противовирусным препаратом, используемым при антиретровирусной терапии (ART). Будучи аналогом нуклеозидов, этот ингибитор обратной транскриптазы (NRTI) подавляет размножение как ВИЧ-1, так и ВИЧ-2.

Зидовудин хорошо проникает через плаценту и метаболизируется в этом органе, что, вероятно, и обуславливает подавление передачи вируса. В исследовании, охватывавшем более 1000 документированных случаев применения зидовудина в период беременности, не выявлено значительное тератогенное действие этого препарата [Watts, 2004; Mofenson, 2000]. По данным Регистра беременностей при использовании антиретровирусной терапии (США), частота возникновения пороков развития не превышает 2,8%. Обсуждается вопрос о способности зидовудина и других NRTI вызывать дисфункцию митохондрий. Blanche и соавт. (1999) сообщили о 8 детях с нарушениями такого рода, но не инфицированных ВИЧ, после того как они пренатально и после рождения получали только зидовудин или зидовудин + ламивудин. Два ребенка умерли еще в грудном возрасте, у 3 детей была обнаружена неврологическая симптоматика [Blanche, 1999]. Другие когортные исследования не подтвердили возникновение подобных лекарственно

индуцированных митохондриопатий. В опытах на обезьянах выявлены структурные и функциональные нарушения митохондрий в клетках сердечной мышцы и скелетных мышц детенышей, после того как беременным самкам вводили зидовудин в дозах, применяемых у человека. Аналогичные аномалии сердца у пренатально экспонированных детей не отмечены.

В одном из проспективных исследований детей, подвергавшихся пренатальному воздействию зидовудина, исследовали до 5-летнего возраста с помощью эхокардиографии. У них не было признаков, которые могли бы свидетельствовать о кардиотоксичности препарата [Lipshultz, 2000]. Единственным повторно наблюдаемым расстройством у новорожденных после пренатального воздействия зидовудина является проходящая анемия с нормализацией показателей крови в течение первых 12 недель жизни [Sperling, 1998; Connor, 1994].

В ретроспективном исследовании 234 детей, проведенном Педиатрической группой клинических испытаний при СПИДе, протокол 076 (PACTG 076), показано, что после внутриутробного воздействия зидовудина у детей не было нарушений физических, иммунологических и когнитивных параметров до 6 лет жизни [Curlane, 1999]. Не получены свидетельства развития опухолей более чем у 700 пре- и перинатально экспонированных детей [Curlane, 1999; Hanson, 1999]. Однако сведения об отдаленных последствиях терапии до настоящего времени отсутствуют.

▶ 2.6.59 Ингибиторы обратной транскриптазы, не относящиеся к аналогам нуклеотидов и нуклеозидов

Клинические данные о применении во время беременности ингибиторов обратной транскриптазы, не относящиеся к аналогам нуклеотидов и нуклеозидов (NNRTI), получены лишь для эфавиренза и невирапина.

Эфавиренз

Фармакология и токсикология. В экспериментах на животных получены данные о тератогенности *эфавиренза* (SUSTIVA®). У 20 пренатально экспонированных обезьян, у которых концентрация препарата в плазме соответствовала терапевтической концентрации у человека, 3 детеныша имели различные дефекты развития: (1) анэнцефалия с односторонней анофтальмией, (2) микрофтальмия, (3) расщелина неба. Имеются также отдельные сообщения о дефектах ЦНС у человека, а именно у детей, матери которых в I триместре беременности получали эфавиренз [DeSantis, 2002; Fundaro, 2002]. В Регистре беременностей при использовании антиретровирусной терапии (США) содержатся данные о 4 случаях дефекта нервной трубки и 1 ребенке с гидроцефалией (синдром Денди–Уокера).

Невиррапин

Фармакология и токсикология. *Невиррапин* (Viramune®) хорошо проникает через плаценту, и его концентрация в крови новорожденного примерно соответствует концентрации препарата у матери. В опытах на крысах и кроликах тератогенный эффект не обнаружен. По данным Регистра беременностей при использовании антиретровирусной терапии (США), после экспозиции в I триместре не наблюдали повышения риска возникновения дефектов развития (2%). В одном исследовании по профилактике передачи инфекции, проведенном в Уганде [Guay, 1999], было установлено, что неврирапин при простой схеме применения (однократный прием внутрь 200 мг беременными в начале родовой деятельности и однократный прием 2 мг/кг новорожденными в возрасте 48–71 часов) дает хороший эффект подавления передачи инфекции. Однако однократный прием неврирапина беременными может способствовать появлению резистентных к нему вирусов и таким образом снижать эффект дальнейшего лечения ВИЧ-инфицированных женщин. Известны отдельные случаи возникновения у беременных, получавших неврирапин, тяжелых кожных высыпаний и проявлений гепатотоксичности [Knudtson, 2003]. В первую очередь это относится к пациенткам с высоким содержанием CD4⁺-клеток (> 250 в 1 мм³). Риск возникновения симптоматических расстройств со стороны печени у таких женщин в 12 раз выше по сравнению с пациентками с низким числом CD4⁺-клеток. Пока не ясно, почему и в какой степени беременность способствует гепатотоксическому действию неврирапина при высоком содержании CD4⁺-клеток.

▶ 2.6.60 Ингибиторы протеаз и ингибиторы слияния

Данные о применении ингибиторов протеаз в период беременности немногочисленны, за исключением нелфинавира, и не дают возможность дифференцированно рассчитать риск. Исследования *in vivo* и *in vitro* дали совпадающие результаты, которые показали, что *ингибиторы протеаз* с трудом проникают через плаценту, вероятно, вследствие высокой молекулярной массы [Pacifiçi, 2005].

В связи с этим можно полагать, что концентрация большинства ингибиторов протеаз в организме плода достигает лишь незначительного уровня. О применении *ингибитора слияния энфурвитида* (Fuzeon®) в период беременности сведения отсутствуют.

Нелфинавир

Фармакология и токсикология. По результатам опытов на животных тератогенные свойства *нелфинавира* (VIRACEPT®) не обнаружены. По данным Регистра беременностей при использовании антиретровирусной терапии (США), после экспозиции в I триместре частота возник-

новения пороков развития не повышалась (2,9%). При оценке статуса 915 детей, рожденных живыми, из которых 301 ребенок подвергался действию препарата в I триместре беременности, выявлено 9 пороков развития, что не дает возможности говорить ни о специфичности дефектов, ни о тератогенности препарата [Covington, 2004]. В исследовании 38 беременных, инфицированных ВИЧ, показателем низкой проходимости плаценты для нелфинавира явилось его отсутствие в крови из пуповины в большинстве случаев [Mirochnick, 2002].

▶ 2.6.61 Гипертермия

Более 30 лет назад в опытах на животных было показано, что повышение температуры тела способно вызвать пороки развития плода [Graham, 2005; Edwards, 1995]. Этот феномен неоднократно наблюдали и у людей. Имеются сведения о том, что после перенесенных на ранних сроках беременности инфекций, сопровождаемых лихорадкой, возникают разнообразные аномалии развития, например дефекты нервной трубки [Suarez, 2004; Shaw, 1998], а также почек, сердца и брюшной стенки [Abe, 2003; Chambers, 1998]. Moretti и соавт. (2005) провели мета-анализ с расчетом риска возникновения дефектов нервной трубки после воздействия гипертермии, используя материалы 15 исследований (1719 случаев), в том числе 9 исследований по методу «случай–контроль» и 6 когортных исследований, и нашли достоверную ассоциацию при $OR = \sim 1,9$. Abe и соавт. (2003) в исследовании 12 женщин обнаружили слабую ассоциацию дефектов как с лихорадкой, так и с инфекциями в целом, перенесенными в I триместре. Chambers и соавт. (1998) в проспективном исследовании сравнивали течение беременности у 115 женщин, перенесших заболевание с высокой температурой, у 147 беременных с эпизодами легкой лихорадки, и у 298 беременных с нормальной температурой. Высокой считали температуру не менее $38,9^{\circ}C$ на протяжении по крайней мере 24 час, легкая лихорадка — ниже $38,9^{\circ}C$ или продолжающаяся в течение 24 час. Примерно 80% эпизодов лихорадки зарегистрированы в I триместре беременности. В этом исследовании не был выявлен статистически значимый риск возникновения дефектов развития после перенесенных в I триместре или позднее эпизодов лихорадки.

Предполагается, что высокая температура тела может вызывать сосудистые нарушения, в связи с чем нарушается нормальное кровоснабжение плода [Graham, 1998]. Suarez и соавт. (2004) ретроспективно исследовали 184 семьи, в которых были зарегистрированы дефекты нервной трубки, в сопоставлении с контрольной группой. Авторы наблюдали снижение риска в случае приема жаропонижающих средств. Обнаружена также слабая ассоциация с другими, потенциально приводящими к перегреванию факторами, например использование одеяла с электроподогревом, посещение сауны и приготовление пищи на кухне с высокой температурой, если эти факторы действуют в I триместре беременности.

В других исследованиях не обнаружено повышение риска в результате посещения сауны, хотя уже через 10–20 мин температура тела может достигать 38,5°С. В Финляндии, где общепринято частое посещение сауны и в период беременности, этот вопрос исследовали наиболее детально. В других исследованиях показано, что использование электроодеял и нагретых «водяных» постелей не сопряжено со значительным повышением риска возникновения дефектов развития плода. В одном из исследований выявлено, что в случае лихорадки у матери во II или III триместрах беременности у детей в возрасте 5 и 12 лет чаще наблюдается недостаточное эмоциональное и когнитивное развитие [Dombrowski, 2003].

Подводя итоги, можно сделать вывод, что заболевания, сопровождаемые высокой температурой, особенно в первые 4 недели после зачатия, обуславливают незначительное повышение риска возникновения дефектов развития.



Практические рекомендации. В случае инфекций, сопровождаемых высокой температурой, особенно на ранних сроках беременности, необходимо своевременно принять меры по снижению температуры — использовать парацетамол и/или физикальные методы (обертывание голей, обильное питье). Время пребывания в сауне не должно превышать 10 мин. Следует избегать очень горячих ванн, а также других источников нагрева. В сомнительных случаях, в частности при перенесении инфекций с высокой температурой на ранних сроках беременности, рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального морфологического развития плода. Отдельные эпизоды повышения температуры, согласно современным данным, не являются основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

▶ 2.6.62 Поездки и перелеты на значительные расстояния

При поездках и перелетах на значительные расстояния необходимо учитывать ряд обстоятельств, связанных с потенциальным риском.

- Профилактика инфекций (профилактика малярии см. раздел 2.6.23; прививки см. раздел 2.7).
- Инфекционные заболевания [Enders, 1991].
- При полетах на большие расстояния:
 - риск тромбозов;
 - ионизирующее высотное излучение;
 - снижение парциального давления кислорода соответственно высоте 2500 м;
 - сухость воздуха.
- Физический и психический стресс.

К настоящему времени установлено, что ни прививки, ни общепринятые способы профилактики малярии, ни физические влияния при полетах на значительные расстояния не являются для беременных факторами риска возникновения специфических нарушений развития ребенка.

Однако необходимо учесть, что связанные с дальними путешествиями нагрузки могут повышать риск спонтанного аборта, особенно у предрасположенных к нему женщин. Кроме того, наряду с типичными инфекционными заболеваниями существуют также банальные инфекции, которые могут быть обусловлены гигиенической ситуацией в том регионе, в который женщина прибывает. Если такие инфекции сопровождаются дегидратацией, высокой температурой и другими осложнениями, это может быть опасным и для плода.

Доза облучения при дальних перелетах сильно варьирует в зависимости от состояния солнечной активности. Однако по имеющимся данным эта доза не достигает такой величины, которая могла бы вызвать дефекты развития.



Практические рекомендации. Следует очень серьезно обсудить необходимость дальнего путешествия во время беременности, особенно в тропики. Если у женщины раньше были спонтанные аборты, с такой поездкой следует повременить. Однако совершенная поездка на дальнее расстояние не служит поводом для проведения расширенной предродовой диагностики и не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

Литература

- Abe K, Honein MA, Moore CA.* Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 911–8.
- Aleck KA, Bartly DL.* Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997; 72: 253–6.
- Alecrim WD, Espinosa FEM, Alecrim MGC.* Plasmodium falciparum infection in the pregnant patient. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 83–95.
- Amado JA et al.* Successful treatment with ketoconazole of cushing's syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J* 1990; 66: 221–3.
- American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America.* Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1–77.
- Andrews WW, Sibai BM, Thom EA et al.* National Institute of Child Health & Human Development. Maternal-Fetal Medicine Units Network. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 847–55.
- Atmar RL, Englund JA, Hammill H.* Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 217–26.
- Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R et al.* Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 617–20.
- Beard CM, Noller KL, O'Fallon et al.* Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 147–53.
- Ben-David S, Einarsen T, Ben-David Y et al.* The safety of nitro-furantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 28: 248–51.
- Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R et al.* First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 298–302.
- Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M et al.* Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535–8.

Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R et al. First trimester exposure to cefuroxim: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 161–5.

Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C et al. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 175–82.

Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK. Antileprosy drugs, pregnancy and fetal outcome. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996; 64: 457.

Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084–9.

Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2001; 24: 553–5.

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

Bounyasong S. Randomized trial of artesunate and mefloquine in comparison with quinine sulfate to treat *P. falciparum* malaria pregnant women. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 1289–99.

Burtin P, Taddio A, Ariburnu O et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525–9.

Campomori A, Bonati M. Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 118–9.

Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179–82.

Chambers CD, Johnson KA, Dick LM et al. Maternal fever and birth outcome: a prospective study. *Teratology* 1998; 58: 251–7.

Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J et al. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 318.

Christian P, Khatry SK, West KP Jr. Antenatal anthelmintic treatment, birthweight, and infant survival in rural Nepal. *Lancet* 2004; 364: 981–3.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N Engl J Med* 1994; 331: 1173–80.

Cooper WO, Ray WA, Griffin MR et al. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol* 2002; 100; 1: 101–6.

Covington DL, Conner SD, Doi PA et al. Risk of birth defects associated with nelfinavir exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1181–9.

Cowden J, Hotez P. Mebendazole and albendazole treatment of geohelminth infections in children and pregnant women. *Ped Inf Dis J* 2000; 19: 659–60.

Culnane M, Fowler M, Lee SS et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams.* *JAMA* 1999; 281: 151–7.

Czeizel AE [A], Metneki J, Kazy Z et al. A population-based case-control study of oral griseofulvin treatment during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 827–31.

Czeizel AE [B], Kazy Z, Puho E. Population-based case-control teratologic study of topical miconazole. *Congenit Anom (Kyoto)* 2004; 44: 41–5.

Czeizel AE [A], Kazy Z, Puho E. A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 830–5.

Czeizel AE [B], Kazy Z, Vargha P. A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 135–40.

Czeizel AE [A], Rockenbauer M, Sorensen HT et al. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97: 188–92.

Czeizel AE [B], Rockenbauer M, Sorensen HT et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1289–96.

Czeizel AE [C], Rockenbauer M, Sorensen HT et al. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95: 119–26.

Czeizel AE [D], Sorensen HT, Rockenbauer M et al. A population-based casecontrol teratologic study of nalidixic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 221–8.

Czeizel AE [E], Rockenbauer M, Olsen J et al. A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 564–8.

Czeizel AE [A], Rockenbauer M, Olsen J et al. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy. Results of a population-based hungarian casecontrol study. *Archives Gynecol Obstet* 2000; 263: 178–81.

Czeizel AE [B], Rockenbauer M. A population-based case-control study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 27–33.

Czeizel AE [C], Rockenbauer M, Olsen J et al. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 309–13.

Czeizel AE [D], Rockenbauer M, Olsen J et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 234–7.

Czeizel AE [E], Rockenbauer M, Sorensen HT et al. A teratological study of lincosamides. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 579–80.

Czeizel AE [F], Rockenbauer M, Sorensen HT et al. A population-based casecontrol teratologic study of oral chloramphenicol treatment during pregnancy. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 323–7.

Czeizel AE [A], Rockenbauer M, Sorensen HT et al. A population-based casecontrol teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 531–6.

Czeizel AE [B], Täoth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10: 437–40.

Czeizel AE [C], Rockenbauer M. A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999; 13: 58–64.

Czeizel AE [A], Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol* 1998; 81: 1–8.

Czeizel AE [B], Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 2–7.

Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 524–8.

Czeizel AE. A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 305–13.

Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995; 346: 199–200.

Dean JL, Wolf JE, Rancini AC et al. Use of amphotericin B during pregnancy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 364–8.

Dean JL, von Seidlein L, Pinder M et al. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 424–8.

Dencker BB, Larsen H, Jensen ES et al. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 196–201.

De Santis M, Carducci B, De Santis L et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162: 355.

- De Santis M, Cavaliere AF, Caruso A et al.* Hemangiomas and other congenital malformations in infants exposed to antiretroviral therapy in utero. *JAMA* 2004; 291: 305.
- De Silva NR, Sirisena JLGJ, Gunasekera DPS et al.* Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. *Lancet* 1999; 353: 1145–9.
- Diav-Citrin O, Gotteiner T, Shechtman S et al.* Pregnancy outcome following gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186–192.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J et al.* Pregnancy outcome after gestational exposure to mebendazole: a prospective controlled cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 282–5.
- Dobias L, Cerna M, Rössner P et al.* Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. *Mutation Research* 1994; 317: 177–94.
- Dombrowski SC, Martin RP, Huttunen MO.* Association between maternal fever and psychological/behavior outcomes: a hypothesis. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 905–10.
- Edwards MJ et al.* Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 411.
- Einarson A, Philips E, Mawji F et al.* A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Amer J Perinatol* 1998; 9: 523–5.
- Ely EW, Peacock JJ, Haponik E et al.* Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine-Baltimore* 1998; 77: 153–67.
- Enders G.* Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft. 2. Aufl. München: Urban und Schwarzenberg, 1991.
- European collaborative study.* Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 380–7.
- Fundaro C, Genovese O, Rendeli C et al.* Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *Aids* 2002; 16: 299–300.
- Garratty G, Leger RM, Arndt PA.* Severe immune hemolytic anemia associated with prophylactic use of cefotetan in obstetric and gynecologic procedures. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 103–4.
- Glaxo Wellcome.* Acyclovir pregnancy registry and valacyclovir pregnancy registry. Report 1998.
- Gough AW, Kasali OB, Sigler RE et al.* Quinolone arthropathy – acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol* 1992; 20: 436–49.
- Graham JM, Marshall J.* Edwards: Discoverer of maternal hyperthermia as a human teratogen. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 857–64.
- Guay LA, Musoke P, Fleming T et al.* Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795–802.
- Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS et al.* Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 463–7.
- Heikkilä A, Erkkola R.* Review of β -lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokin* 1994; 27: 49–62.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et al.* Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–14.
- Hill LM.* Fetal distress secondary to vancomycin-induced maternal hypotension. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 74–5.
- Hnat MD, Gainer J, Bawdon RE et al.* Transplacental passage of vancomycin in the ex vivo human perfusion model. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004; 12: 57–61.
- Hulton S-A, Kaplan BS.* Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamycin and corticosteroids. *Amer J Med Genet* 1995; 58: 91–3.

Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 115–8.

Ito S, Koren G. Estimation of fetal risk from aerosolized pentamidine in pregnant healthcare workers. *Chest* 1994; 106: 1460–2.

Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 221–2.

Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: a review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 57–65.

Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20: 209–14.

Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2005; 20: 181–2.

Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Population-based case-control study of oral ketoconazole treatment for birth outcomes. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005; 45: 5–8.

Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly-syndactyly. Population-based case-control teratologic study. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 89–94.

Kimberlin DF, Weller S, Whitley RJ et al. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 846–50.

King CT, Rogers PD, Cleary JD et al. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1151–60.

Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC et al. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 487–93.

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.

Knudtson E, Para M, Boswell H et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2003, 101: 1094–7.

Larsen B, Glover DD. Serum erythromycin levels in pregnancy. *Clinical Therapeutics* 1998; 20: 971–7.

Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC et al. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 259–62.

Larsen H, Nielsen GL, Sorensen HT et al. A follow-up study of birth outcome in users of pivampicillin during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 379–83.

Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ et al. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1062–4.

Lewis JH. Drug hepatotoxicity in pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 883–91.

Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1413–7.

Linn WS, Gong H Jr, Anderson KR et al. Exposures of health-care workers to ribavirin aerosol: a pharmacokinetic study. *Arch Environ Health* 1995; 50: 445–51.

Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343: 759–66.

Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to

- fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336–9.
- Lopez-Rangel E, Van Allen MI.* Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth defects Res A* 2005; 73: 919–23.
- Loiuk C, Werkes MM, Mitchell AA.* Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 288–90.
- Lush R, Iland H, Peat B et al.* Successful use of dapson in refractory pregnancy-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Aust N Z J Med* 2000; 30: 105–7.
- Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB.* Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr*. 2001; 139: 380–4.
- Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A et al.* Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *Aids* 2003, 17: 272–3.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekeciewicz C et al.* Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001, 285: 2083–93.
- Manka W, Solowioń R and Okrzeja D.* Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Safety* 2000; 22: 83–8.
- Mastriacovo P, Mazzone T, Botto LD et al.* Prospective assessment of pregnancy outcomes after first trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet gynaecol* 1996; 175: 1645–50.
- McGready R, Brockman A, Cho T et al.* Randomized comparison of mefloquine-artesunate versus quinine in the treatment of multi-drug falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 689–93.
- McGready R, Cho T, Keo NK et al.* Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2009–16.
- McGready R, Thwai KL, Cho T et al.* The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 180–4.
- Mickal A, Panzer JD.* The safety of lincomycin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 1975; 121: 1071–4.
- Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D et al.* Concentrations of protease inhibitors in cord blood after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 835–8.
- Mofenson LM.* Perinatal exposure to zidovudine – benefits and risks. *N Engl J Med* 2000; 343: 803–5.
- Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S et al.* Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005; 16: 216–9.
- Myles TD, Elam G, Park-Hwang E et al.* The Jarisch-Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 859–64.
- Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 573–82.
- Nathwani D, Currie PF, Green ST et al.* *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 118–21.
- Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M et al.* Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 483–6.
- Nosten F, Vincenti M, Simpson J et al.* The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 808–15.

- Pacifici GM.* Transfer of antivirals across the human placenta. *Early Hum Dev* 2005; 8: 647–54.
- Pacque M, Munoz B, Poetschke G et al.* Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet* 1990; 336: 1486–9.
- Paparone PW, Menghetti RA.* Case report: Neurocysticercosis in pregnancy. *NJ Med* 1996; 93: 91–4.
- Parke AL, Rothfield NF.* Antimalarial drugs in pregnancy — the North American experience. *Lupus* 1996; 5: 67–9.
- Paul ME, Chantry CJ, Read JS et al.* Morbidity and mortality during the first two years of life among uninfected children born to human immunodeficiency virus type 1-infected women: the women and infants transmission study. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 46–56.
- Pescovitz MD.* Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1999; 67: 758–9.
- Phillips-Howard PA, Steffen R, Kerr L et al.* Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. *J Travel Med* 1998; 5: 121–6.
- Phillips-Howard PA, Wood D.* The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety* 1996; 14: 131–45.
- Piper JM, Mitchell EF, Ray WA.* Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 348–52.
- Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J et al.* Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336–40.
- Ratanajamit C, Vinther Skriver M, Jepsen P et al.* Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 255–9.
- Reeves DS.* Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992; 20: 313–6.
- Reuvers M.* ENTIS-study on anthelmintics during pregnancy. *Persönliche Mitteilung* 2001.
- Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE et al.* Vancomycin during pregnancy: Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 977–81.
- Rezvani M, Koren G.* Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 113–5.
- Sanchez JM, Moya G.* Fluconazole teratogenicity. *Prenat Diagn* 1998; 18: 862–9.
- Sanchez-Sainz-Trapaga C, Gutierrez-Fonseca R, Ibanez-Ruiz C et al.* Relationship between a case of severe hearing loss and use of gentamycin in the pregnant mother. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 397–8.
- Sarkar MS, Rowland K, Koren G.* Pregnancy outcome following gestational exposure to terbinafine: a prospective comparative study. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 390.
- Sarner L, Fakoya A.* Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 58–9.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T et al.* Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 83–9.
- Schardein JL.* *Chemically Induced Birth Defects*. 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 2000.
- Schick B, Hom M, Librizzi R et al.* Pregnancy outcome following exposure to clarithromycin. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 162.
- Schlagenhauf P.* Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992–1998: a review. *J Travel Med* 1999; 6: 122–33.
- Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R et al.* Tolerability of malaria chemoprophylaxis

in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003; 327: 1078.

Shaw GM, Todoroff, Velie EM et al. Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 1–7.

Shin S, Guerra D, Rich M et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 996–1003.

Sigg TR, Kuhn BR. Inadvertent intrauterine infusion of ampicillin-sulbactam. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 215.

Silverman NS, Watts DH, Hitti J et al. Initial multicenter experience with double nucleoside therapy for human immunodeficiency virus infection during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6: 237–43.

Smoak BL, Writer JV, Keep LW et al. The effects of inadvertent exposure of mefloquine chemoprophylaxis on pregnancy-outcomes and infants of US army service women. *J Infect Dis* 1997; 176: 831–3.

Sobel JD. Use of antifungal drugs in pregnancy. *Drug Safety* 2000; 23: 77–85.

Sorensen HT, Nielsen GI, Olesen C et al. Risk of malformation and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 234–8.

Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *Aids* 1998; 12: 1805–13.

Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 215–9.

Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 201–7.

Suarez L, Felkner M, Hendricks K. The effect of fever, febrile illness, and heat exposures on the risk of neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 815–9.

Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer. *Cancer* 1998; 83: 1461–8.

The EACS Euroguidelines Group. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS* 2003; 17: 3–26.

Thomas F, Erhart A, D'Alessandro U. Can amodiaquine be used safely during pregnancy? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 235–9.

Trexler MF, Fraser TG, Jones MP. Fulminant pseudomembranous colitis caused by clindamycin phosphate vaginal cream. *Am J Gastroenterology* 1997; 92: 2112–3.

Tuomala RE, Watts DH, Li D et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 449–73.

Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983–8.

Vanhauwere B, Maradit H, Kerr L. Post-marketing surveillance of prophylactic mefloquine (Lariam) use in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 17–21.

Vinther Skriver M, Norgaard M, Pedersen L et al. Pivmecillinam and adverse birth and neonatal outcomes: a population-based cohort study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 733–7.

Wade NA, Unadkat JD, Huang S et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. *J Infect Dis* 2004; 190: 2167–74.

Watts DH, Covington DL, Beckerman K et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 985–92.

Wiedenhöft A, Abel E, Wiersbitzky SKW. Ofloxacin als mögliche Ursache einer neonatalen Hepatitis [abstract]. Kinderärztl Praxis 2000; 71: 36.

Wallon M, Liou C, Garner P et al. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ 1999; 318: 1511–4.

Wang Y, Livingston E, Patil S et al. Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. J Infect Dis 1999; 180: 1536–41.

Wong BC, Robert M. Intracranial tuberculoma in pregnancy. JOGC 2001; 23: 962–4.

Yaris F, Kesim M, Kadioglu M et al. Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly. Saudi Med J 2004; 25: 958–9.

2.7 Вакцины и иммуноглобулины

Специфический иммунитет, возникающий у матери после введения вакцины, защищает и ребенка благодаря трансплацентарной передаче материнских IgG-антител. В настоящее время ни у одной из вакцин не обнаружены эмбриотоксические свойства; это же относится и к живым вакцинам — при введении в пренатальный период они не вызывают нарушений, которые могли бы возникнуть вследствие инфекции. Однако объем документированных данных о применении отдельных вакцин существенно различается. В целом в период беременности следует воздержаться от прививок, особенно живыми вакцинами. Но при реальном риске инфицирования и отсутствии защиты, создаваемой иммунизацией, в интересах матери и ребенка необходимо провести вакцинацию и в период беременности (см. далее описание соответствующих вакцин).

Более или менее подробно эти сведения изложены в различных рекомендациях по иммунизации в период беременности (например, Рекомендации постоянной комиссии по вакцинации).

Вопрос о риске вакцинации против тропических инфекций и профилактики малярии, а также о других факторах риска, связанных с дальними поездками, следует обсудить вместе с беременными (см. раздел 2.6.62). Если показания для прививок действительно существенны, то вакцинацию следует провести и во время беременности.

▶ 2.7.1 Вакцинация против холеры

Вакцина против холеры содержит инактивированные (убитые) холерные вибрионы серотипов Инаба и Огава. Исследования по применению этой вакцины в период беременности не проводили. Вакцина не обеспечивает полной защиты, и ее действие кратковременно. Лечение холеры антибиотиками возможно и во время беременности. При этом следует иметь в виду, что возбудитель холеры обладает высокой резистентностью к антибиотикам. В связи с этим дать универсальные рекомендации по профилактике инфекции в период беременности не представляется возможным, так как применение тех или иных мер зависит от конк-

ретной ситуации (продолжительность путешествия, условий окружающей среды и др.). Беременные, которые отправляются в эндемичный район, должны строго следовать основным гигиеническим правилам, относящимся к питанию («прокипятить его, сварить его, очистить его или забыть о нем»).



Практические рекомендации. Прививку против холеры необходимо проводить только при показаниях, оправданных ситуацией, если поездку отложить невозможно.

▶ 2.7.2 Вакцинация против дифтерии и столбняка

В обоих случаях прививочный материал представляет собой специфический анатоксин (токсоид). Кроме описанных Heiponen (1977) 75 беременностей, при которых в первые 4 месяца была проведена иммунизация женщин против дифтерии, и 337 беременностей, когда женщин вакцинировали против столбняка, дальнейшие систематические эпидемиологические исследования по применению данных анатоксинов во время беременности не проводили, несмотря на широкое распространение этих прививок. В 2 ретроспективных исследованиях, материалом для которых послужили данные регистров пороков развития, и в наблюдениях около 600 экспонированных детей не обнаружена ассоциация между прививками против столбняка и дефектами развития [Czeizel, 1999; Silveira, 1995]. Не было также выявлено связи со спонтанными абортми. Catindig и соавт. (1996) в период с 1980 г. по 1994 г., когда число прививок на Филиппинах увеличилось более чем в 10 раз, не наблюдали повышения числа спонтанных абортов. Высказанное Heiponen (1977) предположение (позднее не подтвержденное), что введение столбнячного анатоксина повышает риск возникновения у плода воронкообразной грудной клетки и косолопости, имеет лишь исторический интерес. Чтобы предотвратить заболевание матери и столбняк новорожденных, обуславливающий высокий уровень смертности среди грудных детей, необходимо обеспечить достаточную иммунную защиту во время беременности. Настоятельную необходимость противостолбнячной иммунизации подтверждают сообщения о столбняке новорожденных в результате недостаточной иммунной защиты, поступившие из других стран, в частности из Китая (частота столбняка новорожденных — 0,16 на 1000 детей, рожденных живыми, при иммунизации лишь 12% матерей) [Chai, 2004] и Турции [Kalaca, 2004; Gurkan, 1999]. Как правило, первичную иммунизацию проводят в детском возрасте, затем рекомендуется ревакцинация каждые 10 лет, а также во время беременности.



Практические рекомендации. При недостаточной иммунной защите (отсутствии иммунизации) беременных следует вакцинировать против столбняка и дифтерии.

▶ 2.7.3 Вакцинация против весенне-летнего менингоэнцефалита

После применения вакцины против весенне-летнего менингоэнцефалита у человека не зарегистрировано токсическое влияние на пренатальное развитие ребенка.



Практические рекомендации. Поскольку систематические исследования по применению данной вакцины не проведены, к показаниям для вакцинации во время беременности следует относиться критически.

▶ 2.7.4 Вакцинация против желтой лихорадки

Вакцина против желтой лихорадки содержит живой ослабленный вирус. Описано возникновение инфекции у новорожденных в связи с иммунизацией матери в I триместре беременности [Tsai, 1993]. Это наблюдение не подтверждено другими авторами. В исследовании, включавшем 101 вакцинированную беременную, из которых 4 женщины получили вакцину в I триместре и 89 — в III триместре, у детей не обнаружены отклонения в развитии при наблюдении до возраста 3–4 лет [Nasidi, 1993]. В другом, хотя и очень небольшом, ретроспективном исследовании 39 беременных описано незначительное повышение частоты спонтанных аборт [Nishioka, 1998]. У детей 58 женщин, привитых в I триместре беременности, не обнаружены ни врожденные инфекции, ни тератогенный эффект вакцины [Robert, 1999]. Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют об отсутствии значимого риска токсического влияния на развитие плода при использовании данной вакцины.



Практические рекомендации. Заболевание желтой лихорадкой может быть опасным для жизни, поэтому в случае неизбежной поездки в эндемичные районы беременных необходимо вакцинировать и в I триместре [Американская коллегия акушеров и гинекологов, 1993].

▶ 2.7.5 Вакцинация против гриппа

В опубликованных к настоящему времени данных более чем о 2000 женщинах, привитых незадолго до беременности или во время нее, отсутствуют свидетельства токсического действия противогриппозной инактивированной вакцины на развитие плода [Munoz, 2005; Deinhard, 1981]. Описанный случай дефекта ЦНС после иммунизации на 6 неделе беременности [Sarnat, 1979] не подтвержден другими исследователями.

Консультативный комитет по практической иммунизации Центра контроля заболеваемости в США в 2004 г. рекомендовал иммунизировать беременных во время периода повышенной заболеваемости

гриппом независимо от срока беременности ввиду возможных осложнений.



Практические рекомендации. При наличии других отягощающих факторов, например астмы, или данных анамнеза о повторных случаях заболевания гриппом, беременную следует вакцинировать против гриппа в I триместре.

▶ 2.7.6 Вакцинация против инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae B*

Систематические исследования пренатальной токсичности этой инактивированной вакцины не проведены. Возможна пассивная защита грудного ребенка благодаря трансплацентарной передаче материнских антител, если мать была вакцинирована в III триместре [Glezen, 1999].



Практические рекомендации. В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности применения данной вакцины во время беременности.

▶ 2.7.7 Вакцинация против гепатитов А и В

Вакцина против гепатита В представляет собой полученный с помощью методов биотехнологии поверхностный антиген вируса, не способный к репликации. Материалы исследования более 150 вакцинированных беременных не выявили нежелательное действие прививки на плод [Ingardia, 1999; Reddy, 1994; Grosheide, 1993; Levy, 1991]. Почти у 90% беременных с сероконверсией после вакцинации в крови из пуповины также обнаружены антитела в защитной концентрации [Ingardia, 1999]. Систематические исследования по применению вакцины против гепатита А в период беременности не проведены. По-видимому, эта вакцина обладает теми же свойствами, что и вакцина против гепатита В.



Практические рекомендации. Рекомендуется вакцинировать женщин, составляющих группу риска; по соображениям безопасности вакцинацию следует проводить после 12 недели беременности.

▶ 2.7.8 Вакцинация против кори и эпидемического паротита

До настоящего времени нет данных о токсическом влиянии этих вакцин на внутриутробное развитие плода. Однако живые вакцины обоих типов систематически не исследованы. Тем не менее, нет сведений об аномалиях, возникающих у детей в результате инфицирования мате-

ри во время беременности; отмечен лишь незначительно повышенный риск спонтанных абортов, преждевременных родов и мертворождений. Много публикаций посвящено изучению взаимосвязи между вакцинацией детей после рождения вакциной против кори–паротита–краснухи и возникающим позднее аутизмом, однако данная гипотеза не подтвердилась [DeStefano, 2002; Madsen, 2002]. Это делает несостоятельным предположение о риске, связанном с вакцинацией.



Практические рекомендации. Прививки против кори и эпидемического паротита во время беременности не показаны, однако проведенная вакцинация не требует принятия каких-либо мер.

▶ 2.7.9 Вакцинация против менингококковой инфекции

Менингококковая вакцина содержит полисахаридные антигены групп А, С, У и W-135. Ее используют уже несколько десятилетий, и в исследовании более 100 беременных, вакцинированных преимущественно в III триместре, не обнаружен эмбрио- или фетотоксический эффект [Letson, 1998]. Установлено, что защитные антитела проходят через плаценту. В исследованиях 157 женщин, вакцинированных в III триместре беременности, было выявлено, что в материнском молоке до 3 месяцев после родов и в сыворотке новорожденных до 6 месяцев после рождения содержатся соответственно IgA- и IgG-антитела, титр которых значительно выше, чем в контрольной группе [Shahid, 2002].



Практические рекомендации. По настоятельным показаниям данную вакцину можно применять и во время беременности.

▶ 2.7.10 Вакцинация против коклюша

Систематические исследования по применению данной вакцины во время беременности не проведены. В отдельных сообщениях указано на отсутствие риска. Нормальное течение беременности после иммунизации также свидетельствует об этом, однако имеющихся данных недостаточно для дифференцированной оценки риска.



Практические рекомендации. Вакцинация против коклюша во время беременности не показана, однако ее проведение не требует принятия каких-либо мер.

▶ 2.7.11 Вакцинация против пневмококковой инфекции

Исследования, включавшие 280 вакцинированных беременных, показали, что данная вакцинация матери не снижает заболеваемость и смерт-

ность у детей раннего грудного возраста от пневмококковой инфекции [Chaithongwongwatthana, 2006]. В соответствии с ожиданиями токсическое влияние на плод не наблюдали.



Практические рекомендации. По имеющимся показаниям вакцинация возможна также во время беременности.

▶ 2.7.12 Вакцинация против полиомиелита

Для повседневной иммунизации против полиомиелита в настоящее время применяют инактивированную поливакцину, вводимую лишь парентерально. Широко распространенная ранее и применяемая в настоящее время в виде исключения пероральная *поливакцина* (Sabin) содержит аттенуированные вирусы полиомиелита всех трех типов. При массовой иммунизации в Израиле и Финляндии у 15000 привитых во время беременности женщин не наблюдали повышенный риск возникновения пороков развития плода или спонтанных аборт [Harjulehto-Mervaala, 1994; Ornoy, 1994, 1990]. В последний месяц беременности не следует использовать для вакцинации пероральный прием живой вакцины, чтобы избежать распространения выделяемого роженицами вируса в родильных отделениях.



Практические рекомендации. Беременность не является противопоказанием для проведения вакцинации против полиомиелита, и если такая необходимость существует, вакцинацию следует провести в интересах матери и ребенка, используя для этой цели инактивированную вакцину. Пока не ясно, достаточно ли возникающего у ребенка пассивного иммунитета для защиты от инфекции или это может быть обусловлено неспецифической поливакциной защитой.

▶ 2.7.13 Вакцинация против краснухи

В Германии в результате еще недостаточной массовой иммунизации продолжают рождаться дети с признаками эмбриопатии, вызванной вирусом краснухи, хотя в последние годы регистрируется лишь 1 случай в год. Однако в действительности эта цифра может быть выше, особенно среди детей, которые рождаются без типичных признаков поражений; такое подозрение основано на положительных результатах серологического исследования беременных, указывающих на присутствие инфекции (Институт Роберта Коха; эпидемиологический бюллетень 35/2004). В отличие от этого в Швеции не зарегистрировано ни одного случая краснухи с 1985 г. [Voettiger, 1997].

Прививки против краснухи в настоящее время проводят с помощью ослабленной живой вакцины RA 27/3. Она входит в состав комбинированной вакцины вместе с вакцинами против кори и эпидемического

паротита (MMR). Вакцинный вирус краснухи проникает через плаценту и может инфицировать плод. У 2,7–7,7% (в среднем 4,1%) новорожденных, матери которых были вакцинированы на ранних сроках беременности, позднее обнаруживают специфические для вируса краснухи IgM-антитела в крови пупочного канатика [Enders, 2005]. В одном случае наблюдалась персистирующая субклиническая инфекция [Hofmann, 2000]. Примерно в 3–20% наблюдений после прививки удавалось выделить вакцинный вирус из материала, полученного при аборте [Enders, 1991; Center for Disease Control, 1989].

Отдельные случаи возникновения врожденной катаракты после вакцинации матери не подтверждены другими авторами [Fleet, 1974]. К настоящему времени опубликованы суммарные данные, полученные в Германии, Швеции, Великобритании и США, о 718 беременностях, когда серонегативные женщины за 3 месяца до наступления беременности были иммунизированы по ошибке различными вакцинами против краснухи [Enders, 2005, 1991]. В период теоретически повышенного риска, который включает 2 недели до зачатия и 6 недель после него, были вакцинированы 326 женщин из 718. Развитие эмбриопатии, связанной с краснухой, не наблюдали. Это свидетельствует о крайне малой вероятности развития нарушений, обусловленных прививками. Однако при данном числе наблюдений, исходя из статистических расчетов, можно лишь сделать заключение о том, что риск не превышает 0,5% (при 95% доверительном интервале).



Практические рекомендации. Вакцинацию против краснухи не следует проводить непосредственно перед беременностью и во время нее. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют против риска эмбриопатии, обусловленной прививками, поэтому случайная или ошибочная прививка не требует прерывания беременности или проведения инвазивной диагностики. Вопрос о необходимости вакцинации серонегативных беременных против краснухи при высоком риске инфицирования следует решать индивидуально.

▶ 2.7.14 Вакцинация против бешенства

Вакцина против бешенства содержит живой ослабленный вирус, который получают на культуре клеток человека. В настоящее время применяют вакцину, которая характеризуется хорошей переносимостью. Данные об активной и/или пассивной иммунизации более 200 беременных указывают на ее безвредность [Chutivongse, 1995; Chabala, 1991; Fescharek, 1990]. Материнские антитела, по-видимому, проходят через плаценту.



Практические рекомендации. Бешенство представляет собой смертельно опасную инфекцию, поэтому в случае укусов животными с подозрением на бешенство всегда необходимо иммунизировать беременных как активно, так и пассивно.

▶ 2.7.15 Вакцинация против тифа

Существуют два типа *вакцин против тифа*: парентерально вводимая инактивированная (убитая) вакцина и живая тифозная вакцина для перорального применения, содержащая *Salmonella typhi* тип 21а. Живая вакцина не защищает от паратифа А и В, но оказывает менее выраженное нежелательное действие по сравнению с инактивированной вакциной. При заболевании тифом во время беременности возрастает риск спонтанного аборта в результате тифозной септицемии, поэтому беременных целесообразно защитить от инфекции, особенно в случаях длительного пребывания в эндемичных странах. В исследовании примерно 20 беременных, вакцинированных в I триместре, не обнаружены специфические нарушения [Mazzone, 1994].



Практические рекомендации. При соответствующих показаниях вакцинацию против тифа можно проводить во время беременности.

▶ 2.7.16 Вакцинация против ветряной оспы

Первичное заболевание ветряной оспой во время беременности может вызвать нарушения у эмбриона или плода примерно в 1% случаев. Однако до настоящего времени подобные явления после прививки соответствующей живой вакциной не описаны. При 530 беременностях, проспективно документированных фирмой-изготовителем [Merck/CDC Pregnancy Registry, 2004], у 507 детей, рожденных живыми, в общей сложности выявлено 11 пороков развития (2,2%), у 120 серонегативных детей — 5 (4,2%), а при пограничной серонегативности в случае вакцинации в I или II триместрах беременности — 5/80 (6,3%). Такое различие частоты возникновения дефектов развития статистически недостоверно. Кроме того, среди пороков развития не отмечено эмбриопатий, обусловленных вакцинным вирусом ветряной оспы.



Практические рекомендации. Во время беременности вакцинацию против ветряной оспы проводить не следует. В случае выполнения вакцинации принятия каких-либо мер не требуется.

▶ 2.7.17 Иммуноглобулины

Растворы *иммуноглобулинов (Ig)* содержат главным образом иммуноглобулины (антитела) класса G (IgG), которые выделяют из плазмы крови здоровых доноров. Количество IgG-антител, проникающих через плаценту, зависит от возраста беременной, введенной дозы, длительности применения и типа используемого препарата. Иммуноглобулины применяют по самым разнообразным показаниям со стороны матери или плода, например при снижении уровня антител, инфекционных

заболеваниях (особенно для профилактики), при аутоиммунных заболеваниях матери с целью устранения симптомов, а также для лечения расстройств у плода, в частности фетальной блокады сердца при системной красной волчанке у матери. Согласно существующим данным, как иммуноглобулины, так и *гипериммунные сыворотки* против специфических инфекций не оказывают эмбриотоксического действие.

Невозможно полностью исключить неспецифический риск, связанный с введением препаратов крови человека, например перенос вирусных инфекций или анафилаксию, что может представлять непосредственную опасность для плода.

Исследование 93 детей, родившихся у матерей, которые получали во время беременности гамма-глобулин с целью профилактики гепатита, показало значительно более высокую частоту изменений кожного узора на кончиках пальцев у пренатально экспонированных детей [Ross, 1996]. Это явление, которое вряд ли следует считать пороком развития, наблюдалось лишь в том случае, если гамма-глобулин вводили в первые 162 дня беременности. Подобный эффект скорее следует рассматривать как исключение.



Практические рекомендации. Стандартный гамма-глобулин и гипериммунные сыворотки при соответствующих показаниях можно использовать и во время беременности.

▶ 2.7.18 Вакцины, содержащие тиомерсал

Тиомерсал, или *этилртуть* (около 5 мкг), добавляемый раньше ко многим вакцинам в качестве консерванта, недавно стал предметом обсуждения как потенциально опасное средство [Bigham, 2005; Clements, 2003]. При более внимательном рассмотрении оказалось, что количество этилртути, которое получает организм, особенно при однократном введении вакцины, крайне незначительно. Сравнение этилртути с метилртутью, воздействие которой связано с риском для человека, показывает, что метилртуть легче преодолевает гематоэнцефалический барьер. До настоящего времени отсутствуют сообщения, которые могли бы обосновать возможные пренатальные нарушения после применения вакцин, содержащих тиомерсал. Это кажется вполне естественным при сопоставлении с другими ситуациями, когда в организм попадает повышенное количество ртути. Так, население ряда стран, регулярно употребляющее в пищу контаминированную рыбу, получает повышенную фоновую дозу ртути. ВОЗ рекомендует использовать содержащие тиомерсал вакцины в странах «третьего мира», так как эти препараты доступны, дешевы, надежны и эффективны [Bigham, 2005].

Литература

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Immunization during pregnancy*. Technical Bulletin Okt. 1991; Nr. 160. Int J Gynecol Obstet 1993; 40: 69–79.

Bigham M, Copes R. Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease. *Drug Saf* 2005; 28: 89–101.

Boettiger M, Forsgren M. Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 1997; 15: 1538–44.

Catindig N, Abad-Viola G, Magboo F. Tetanus toxoid and spontaneous abortions: is there epidemiological evidence of an association? *Lancet* 1996; 348: 1098–9.

Center for Disease Control. Rubella vaccination in pregnancy. United States, 1971–1988. *Morb Mort Weekly Rep* 1989; 38: 289–93.

Chabala S, Williams M, Amenta R et al. Confirmed rabies exposure during pregnancy and human diploid cell vaccine. *Am J Med* 1991; 91: 423–4.

Chai F, Prevots DR, Wang X et al. Neonatal tetanus incidence in China, 1996–2001, and risk factors for neonatal tetanus, Guangxi province, China. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 551–7.

Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Limpongsanurak S et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD004903.

Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 818–20.

Clements CJ. The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. *Vaccine* 2003; 22: 1854–61.

Czeizel AE, Rockenbauer M. Tetanus toxoid and congenital anomalies. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64: 253–8.

Deinard AS, Ogburn P Jr. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 240–5.

DeStefano F. MMR vaccine and autism: a review of the evidence for a causal association. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl 2: 51–2.

Enders G. Akzidentelle Rötelschutzimpfungen um den Zeitpunkt der Konzeption und in der Frühschwangerschaft. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2005; 48: 685–6.

Enders G. Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft. 2. Aufl. München, Wien: Urban und Schwarzenberg 1991.

Fescharek R, Quast U, Dechert G. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: experience from postmarketing surveillance with 16 patients. *Vaccine* 1990; 8: 409.

Fleet WF Jr, Benz EW Jr, Karzon DT et al. Fetal consequences of maternal rubella immunization. *JAMA* 1974; 227: 621–7.

Glezen WP, Alpers M. Maternal immunization. *Clin Inf Dis* 1999; 28: 219–24.

Grosheide PM, Schalm SW, van Os HC et al. Immune response to hepatitis B vaccine in pregnant women receiving post-exposure prophylaxis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 53–8.

Gurkhan F, Bosnak M, Dikici B et al. Neonatal tetanus: a continuing challenge in the southeast of Turkey: risk factors, clinical features and prognostic factors. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 171–4.

Harjulehto-Mervaala T, Hovi T, Aro T et al. Oral poliovirus vaccination and pregnancy complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 262–5.

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

Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B et al. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. *J Med Virol* 2000; 61: 155–8.

Ingardia CJ, Kelley L, Lerer T et al. Correlation of maternal and fetal Hepatitis B antibody titers following maternal vaccination in pregnancy. *Am J Perinatol* 1999; 16: 129–32.

Kalaca S, Yalcin M, Simsek YS. Missed opportunities for tetanus vaccination in pregnant women, and factors associated with seropositivity. *Public Health* 2004; 118: 377–82.

Letson GW, Little JR, Ottman J et al. Meningococcal vaccine in pregnancy: an assessment of infant risk. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 261–3.

Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol* 1991; 8: 227–32.

Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1477–82.

Mazzone T, Celestini E, Fabi R et al. Oral typhoid vaccine and pregnancy. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 278–9.

Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1098–106.

Nasidi A, Monath TP, Vanderberg J et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 337–9.

Nishioka SDA, Nunes-Araujo FRF, Pires WP et al. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: A case-control study. *Trop Med Internat Health* 1998; 3: 29–33.

Ornoy A, Arnon J, Feingold M et al. Spontaneous abortions following oral poliovirus vaccination in first trimester. *Lancet* 1990; 335: 800.

Ornoy A, Ben Ishai PB. Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1993; 341: 1162.

Reddy PA, Gupta I, Ganguly NK. Hepatitis-B vaccination in pregnancy: safety and immunogenic response in mothers and antibody transfer to neonates. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 20: 361–5.

Robert E, Vial T, Schaefer C et al. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine* 1999; 17: 283–5.

Ross LJ. Dermatoglyphics in offspring of women given gamma globulin prophylaxis during pregnancy. *Teratology* 1996; 53: 285–91.

Sarnat HB, Rybak G, Kotagal S et al. Cerebral embryopathy in late first trimester: possible association with swine influenza vaccine. *Teratology* 1979; 20: 93–9.

Shahid NS, Steinhoff MC, Roy E et al. Placental and breast transfer of antibodies after maternal immunization with polysaccharide meningococcal vaccine: a randomized, controlled evaluation. *Vaccine* 2002; 20: 2404–9.

Silveira CM, Cáceres VM, Dutra MG et al. Safety of tetanus toxoid in pregnant women: a hospital-based case-control study of congenital anomalies. *Bull World Health Organization* 1995; 73: 605–8.

Tsai TF, Paul R, Lynberg MC et al. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993; 168: 1520–3.

2.8 Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему

Во время беременности в организме матери происходят гемодинамические изменения. Начиная с 5 недели беременности увеличивается объем крови, а в конце беременности это увеличение составляет 50% исходного объема. Снижается сопротивление сосудов, падает артериальное давление, частота пульса возрастает на 10–20 ударов в минуту.

Вследствие этого минутный объем сердца увеличивается на 30–50%. Во время родов объем сердечного выброса еще более возрастает, артериальное давление повышается. В целом гемодинамические показатели возвращаются к норме в течение 3 дней после родов, а иногда — через 1 неделю [Oakley, 2003].

Заболевания сердца во время беременности являются редким событием (< 1%), чаще встречаются нарушения регуляции (гипертензия и гипотензия), требующие лечения.

▶ 2.8.1 Гипертензия и беременность

Различают следующие формы гипертонической болезни беременных:

- хроническая гипертензия (с протеинурией или без нее), которую диагностируют до беременности, во время или после нее;
- преэклампсия, эклампсия: протеинурия (> 300 мг/сут) и возникающая гипертензия (отеки не обязательны);
- токсикоз беременности, присоединившийся к уже имевшемуся заболеванию сосудов: преэклампсия у беременных с хронической гипертензией (20–25%);
- высокое давление в период беременности: возникающая после 20 недели беременности гипертензия без протеинурии, которая проходит самое позднее через 12 недель после родов. Примерно у 50% таких беременных развивается преэклампсия.

Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. считается пороговым для гипертензии в период беременности. Риск для пациенток невелик, если величина артериального давления находится в области пороговых значений, а при физикальном исследовании нарушений не обнаруживают, показатели ЭКГ и эхокардиограммы в норме и протеинурия отсутствует. Антигипертензивная терапия при величине артериального давления 160/110 мм рт. ст. не влияет на течение беременности и состояние матери, поэтому в таких случаях лекарственная терапия не показана.

Осложнениями тяжелой гипертензии являются кровоизлияния в мозг и сердечные расстройства. С дисфункцией плаценты ассоциируются прежде всего отслойка плаценты, преждевременные роды, задержка развития и антенатальная гибель плода. Риск для беременной и развивающегося ребенка при гипертензии с поражениями сосудов, соответственно и органов, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или протеинурией, которую обнаруживают при любой форме преэклампсии, следует расценивать как высокий. Предполагается, что причиной преэклампсии является нарушение взаимодействия между инвазией трофобласта и децидуальной оболочкой. Возникающее при этом недостаточное расширение спиральных артерий матки может привести к уменьшению кровоснабжения плаценты. Этиотропной терапии не существует, и устраняют это состояние только роды. Гипотензивная терапия при величине диастолического давления более 110 мм рт. ст.

и назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе от 100 мг/сут — это те возможности консервативной терапии, которые могут дать эффект лишь при строгом контроле фетоплацентарной системы. HELLP-синдром (гемолиз, повышенные показатели функции печени, сниженное число тромбоцитов) обуславливает дополнительный риск для матери и плода.

Крупномасштабные проспективные исследования, включавшие примерно 2000 беременных с гипертензией, показали, что риск для плода в случае преэклампсии и токсикоза беременности более высокий, чем при других формах гипертонии [Ray, 2001]. Вопрос о клиническом значении исследований *in vitro*, проведенных Houlihan (2004), остается открытым: лабеталол, гидралазин, нифедипин и сульфат магния оказывают значительное релаксирующее действие на пупочную артерию, тогда как метилдофа не изменяет сопротивление сосудов. Мета-анализ изменений частоты сердцебиений у плода и новорожденного при введении матери антигипертензивных препаратов показал, что данные о применении нифедипина, гидралазина, лабеталола и метилдофа недостоверны и не позволяют сделать окончательное заключение [Waterman, 2004].

Выбор антигипертензивных препаратов в период беременности имеет свои особенности. Однако, несмотря на многочисленные исследования и опыты, не существует единых рекомендаций для беременных. Проведено слишком мало систематических контролируемых исследований, включавших большую выборку беременных с использованием антигипертензивных средств в I триместре.

В качестве антигипертензивного средства для длительного применения при лечении хронической гипертонии в первую очередь рекомендуется *метилдофа*. Средствами второго выбора являются *метопролол*, *дигидралазин/гидралазин* и *нифедипин*. При лечении более опасных для матери и плода уровней высокого артериального давления, обусловленных преэклампсией, хорошо показали себя *дигидралазин*, *нифедипин* и *урапидил*. Можно использовать также блокаторы β -рецепторов, из которых лучше всего исследован *лабеталол*, не выпускаемый в Германии.

Гипертензивные заболевания в период беременности требуют прежде всего специализированной диагностики, с помощью которой определяют показания для терапии и контролируют лечение.

▶ 2.8.2 Блокаторы β -рецепторов

Фармакология и токсикология. Блокаторы β -рецепторов предназначены для лечения высокого артериального давления в качестве препаратов, избирательно ингибирующих β -рецепторы. К этим препаратам относятся *метопролол* (например, Veloc[®], Prelis[®]), *атенолол* (например, Tenormin[®]) и *ацебутолол* (например, Prent[®]). Классический блокатор β -рецепторов *пропранолол* (например, Dociton[®]), а также *окспренолол*

(например, Trasicor®) и *пидолол* (Visken®) наряду с β_1 -блокирующим действием оказывают и β_2 -блокирующее действие. Хорошие результаты получены также при использовании *лабеталолола*, который дополнительно действует и на α -рецепторы.

Все блокаторы β -рецепторов проходят через плаценту. По имеющимся данным, препараты не обладают тератогенными свойствами. Однако есть сообщение о 105 новорожденных, матери которых получали в I триместре беременности *атенолол*, и у 12 детей выявлены грубые дефекты развития. Тем не менее неоднородность дефектов свидетельствует против существования причинной связи [Briggs, 2005], что подтверждается исследованиями других авторов. В нашем фармакологическом наблюдательном центре к настоящему времени проведено проспективное наблюдение более 200 беременных, получавших в I триместре *метопролол*. Среди 175 детей, рожденных живыми, 7 детей имели грубые структурные дефекты (4%): по 2 случая расщелины нёба и дефекта межпредсердной перегородки и по 1 случаю стеноза легочной артерии, диафрагмальной грыжи и поликистозной почки.

Атенолол может приводить к незначительному уменьшению веса плаценты, задержке внутриутробного развития плода и незначительному снижению веса ребенка при рождении [Tabacova, 2003]. Спорным является вопрос о возможности появления таких же симптомов при введении других блокаторов β -рецепторов [Magee, 2003]. Окончательно не доказана роль *атенолола* (или других блокаторов β -рецепторов) или собственно гипертонии в снижении кровоснабжения плаценты. Блокаторы β -рецепторов повышают, хотя и незначительно, тонус матки, таким образом уменьшая ее кровоснабжение. Как возможную причину таких нарушений рассматривают также снижение уровня сахара в крови под влиянием β -блокаторов. Рост детей в первый год жизни был мало нарушен, как и другие показатели постнатального развития [Reynolds, 1984].

Bayliss (2002) исследовал 491 беременную с гипертонией, из которых 302 женщины принимали по крайней мере один гипертензивный препарат. Контрольную группу составляли 189 беременных, не получавших лечения. Результаты представляют интерес: статистически достоверное снижение веса отмечено лишь у новорожденных, матери которых принимали *атенолол* ко времени зачатия или начиная с I триместра ($n = 40$) до родов. Использование *атенолола* во II триместре такого эффекта не давало. Независимо от применяемого антигипертензивного средства выявлена связь между снижением веса новорожденных и гестозом (во II–III триместрах).

Описан случай, когда лечение матери *атенололом* ассоциировалось с возникновением у ребенка забрюшинного фиброматоза с медуллярной компрессией и позднее развившимся сколиозом. Авторы считают такую ассоциацию примечательным явлением, поскольку аналогичная картина описана и у взрослых после лечения *атенололом* [Satgé, 1997].

Данные о *соталоло* см. раздел 2.8.17.

Еще не достаточно исследованы эффекты таких препаратов, как *альпренолол*, *бетаксолол* (например, Kerlone®), *бизопролол* (например,

Concor®), бопиндолол, бупранолол (betadrenol®), каразолол, картеолол (Endak®), карведилол (например, Dilatrend®), целипролол (например, Selectol®), эсмолол (Brevisbloc®), левобунолол (Vistagan®, глазные капли), метиндолол (например, Corindolan®), метипранолол (например, в глазных каплях Betamann®), надолол (например, Solgol®), небиволол (Nebilet®), пенбутолол (например, Betapressin®), талинолол (Cordanum®), тертатолол и тимолол (в комбинированном препарате MODUCRIN® и в глазных каплях). Маловероятно, что все эти блокаторы β -рецепторов обладают тератогенными свойствами.

Теоретически введение любого блокатора β -рецепторов матери способно вызвать такой же эффект у плода, что может проявиться в снижении частоты сердцебиений и гипогликемии. Известны случаи, когда использование даже 0,5% тимолола в виде глазных капель на 21 неделе беременности вызывало у плода брадикардию и аритмию; улучшение наступило после снижения дозы в 2 раза и последующей отмены препарата [Wagenvoort, 1998]. Несмотря на частое применение тимолола для лечения глаукомы, сообщений о других подобных случаях в период беременности нет.

Угнетение дыхания у новорожденных наблюдали при внутривенном введении пропранолола незадолго до кесарева сечения (обзор см. Briggs, 2005), однако подобное явление следует считать исключением.

Некоторые авторы предлагают прекращать лечение за 24–48 час до родов. Такой подход вряд ли оправдан. Возникающие у новорожденных симптомы (в основном, слабые), связанные с блокадой β -рецепторов, исчезают в течение 48 час, не оставляя каких-либо последствий. Тем не менее акушер и педиатр должны быть информированы о приеме женщиной таких препаратов.

Теоретически допустимо усиление преждевременной родовой деятельности под влиянием β -блокаторов. Однако назначение блокаторов β_1 -рецепторов во время токолиза с помощью β_2 -симпатомиметиков не оказывает отрицательного влияния на торможение родовой деятельности [Troip, 1980]. Снижение уровня сахара в крови и слегка повышенный тонус стенки матки нередко обуславливают уменьшение веса новорожденного.



Практические рекомендации. Блокаторы β -рецепторов относятся к антигипертензивным средствам выбора во время беременности, причем следует предпочесть апробированные препараты, такие как метопролол.

Тимолол можно использовать для лечения глаукомы в течение всей беременности. Применение с терапевтической целью атенолола или недостаточно изученных блокаторов β -рецепторов не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Возможно уменьшение веса плода в результате приема матерью блокаторов β -рецепторов. Следует иметь в виду, что если лечение проводят вплоть до родов, все β -блокаторы способны вызывать перинатальный эффект, проявляющийся у плода в виде брадикардии и гипогликемии.

▶ 2.8.3 α -Метилдофа

Фармакология. α -Метилдофа (например, Doregut®) хорошо всасывается при приеме внутрь, период полувыведения составляет 2 час. Препарат активируется в результате декарбоксилирования с образованием α -метилнорадреналина, который как «ложный» медиатор действует существенно слабее, чем норадреналин. Функции сердца, в частности величина минутного объема, не изменяются, общее периферическое сопротивление сосудов снижается. Независимо от пути введения препарата — внутривенно или перорально — α -метилдофа начинает действовать лишь через 60–90 мин, и эффект сохраняется примерно в течение 10–12 час. α -Метилдофа проникает через плаценту.

Токсикология. В группе из 242 детей, матери которых получали препарат в I триместре беременности, не обнаружены изменения частоты возникновения и видов врожденных пороков развития [Briggs, 2005]. В другом исследовании выявлено уменьшение окружности головы на 1,3 см у детей, родившихся у женщин, принимавших препарат α -метилдофа между 16 и 20 неделями беременности. Контрольная группа состояла из детей женщин с гипертензией, не получавших лечения [Moag, 1978]. Статистически значимое различие между этими группами уже не обнаруживали в возрасте 6 и 12 месяцев. Проведенное позднее исследование умственного развития детей (в возрасте 4,5 и 7,5 лет) показало отсутствие отклонений. Авторы не смогли объяснить, почему уменьшение окружности головы произошло только у детей, матери которых получали препарат в сроки от 16 до 20 недель беременности [Fidler, 1983].

Иногда после приема препарата α -метилдофа во время беременности наблюдали гепатотоксический эффект [Smith, 1995]. В другом исследовании было показано, что после предродового лечения матери у новорожденных в первые 2 дня жизни артериальное давление снижалось на 4–5 мм рт. ст., однако клинические проявления отсутствовали [Whitelaw, 1981]. В исследованиях *in vitro* препарат α -метилдофа не оказывал влияния на сопротивление сосудистой стенки пупочной артерии [Houlihan, 2004]. Анализируя эффект препарата с помощью доплеровской сонографии у 24 беременных с преэклампсией, Günenc (2002) установил уменьшение сопротивления стенки маточной артерии при отсутствии влияния на пупочную артерию или среднюю артерию мозга плода.



Практические рекомендации. α -Метилдофа — одно из старых, широко используемых антигипертензивных средств, которое во время беременности хорошо переносят и мать, и плод. α -Метилдофа — средство первого выбора при хронической гипертензии во время беременности.

▶ 2.8.4 Дигидралазин

Фармакология и токсикология. Дигидралазин (Depressan®, Nepresol®) относится к давно применяемым при гипертензии беременных препара-

там. После приема внутрь всасывается 80% дозы, примерно 70% препарата инактивируется в печени; период полувыведения составляет 2–8 час. Его центральное и периферическое действие детально исследовано более 40 лет назад. Опубликованные ранее сообщения и экспериментальные данные об усилении кровоснабжения матки под влиянием дигидралазина не получили подтверждения в более поздних исследованиях [Suonio, 1986].

В исследовании 40 беременных, получавших препарат в I триместре, выявлен 1 новорожденный с дефектами развития [Briggs, 2005]. Свидетельства тератогенного действия препарата на организм человека до настоящего времени не получены.

Описанные случаи в основном относятся к применению дигидралазина в III триместре беременности. В отдельных исследованиях наблюдали гепатотоксическое действие на пациенток с преэклампсией [Hod, 1986]. Описан казуистический случай возникновения синдрома, сходного с волчанкой, у матери и плода; новорожденный погиб. Возможно причиной было состояние повышенной чувствительности к дигидралазину [Yemini, 1989]. «Псевдоволчанка» как результат нежелательного действия дигидралазина известна с давних пор.

Мagee (2003) провел мета-анализ действия *гидралазина* на мать, плод и новорожденного при лечении тяжелой гипертонии во II–III триместрах. В анализируемых исследованиях прием гидралазина в основном сочетали с *нифедипином* или *лабеталолом*. Полученные данные оказались противоречивыми, однако позволили сделать заключение, что дигидралазин не следует считать средством первого выбора при лечении тяжелой гипертонии во время беременности.



Практические рекомендации. Дигидралазин можно применять при гипертонии во время беременности, причем при острых гипертонических кризах возможен также внутривенный способ введения.

▶ 2.8.5 Антагонисты кальция

Фармакология и токсикология. *Нифедипин* (например, Adalat[®], Corin-far[®]) — наиболее часто назначаемый антагонист кальция. Помимо гипертонии, нифедипин и другие антагонисты кальция используют для лечения коронарной болезни сердца, аритмии и в качестве токолитиков.

Применение в период беременности *нифедипина* и *верапамила* (например, Verapamil ratiopharm[®]), а также *амлодипина* (например, Norvasc[®]) и *дилтиазема* (например, Dilzem[®]) исследовано лучше всего. Сведения об использовании таких препаратов, как *фелодипин* (например, Modip[®]), *галлопамил* (например, Procorum[®]), *израдипин* (например, Lomir[®]), *лацидипин* (Motens[®]), *лерканидипин* (например, Carmen[®]), *манидипин* (Manuper[®]), *никардипин* (Antagonil[®]), *нильвадипин* (например, Nivadil[®]), *нимодипин* (Nimotop[®]), *нисолдипин* (Baymucard[®]) и *нитрендипин* (например, Bayotensin[®]) немногочисленны [Casele, 1997].

В отличие от результатов, полученных в опытах на животных, у человека не наблюдали уменьшения маточно-плацентарного кровоснабжения под влиянием антагонистов кальция. В экспериментах выявлена зависимость от кальция ранних процессов эмбриональной дифференцировки, которые могут быть нарушены введением антагонистов кальция. В некоторых экспериментах на животных наблюдали дефекты развития дистальных отделов конечностей [Yoshida, 1995].

Накопленный к настоящему времени опыт применения антагонистов кальция показал, что эти препараты не вызывают тератогенный эффект у человека. Наблюдение 37 новорожденных после лечения *нифедипином* их матерей в I триместре беременности и 76 детей, родившихся у женщин, получавших *верапамил*, не выявило повышения числа врожденных аномалий. Однако после применения во время беременности *дилтиазема* у 4 из 27 новорожденных (15%) были зарегистрированы пороки развития, в том числе у 2 детей — пороки сердца. Можно предположить, что это случайное явление [Briggs, 2005]. Magee (1996) установил, что при лечении 78 женщин в I триместре беременности (34 из них получали *нифедипин*, 32 — *верапамил* и 10 — *дилтиазем*) не наблюдалось повышение числа грубых дефектов развития. Однако частота спонтанных абортс оказалась повышенной, сроки родоразрешения короче, а вес новорожденных имел тенденцию к снижению — эффекты, которые невозможно объяснить действием препаратов. В 1998 г. Sorensen опубликовал данные, полученные при использовании блокаторов кальциевых каналов в I триместре беременности у 25 женщин; частота развития дефектов у детей не была повышенной. Используя для сравнения данные Венгерского регистра врожденных пороков развития, Sorensen и Szeizel (2001) провели ретроспективный анализ переносимости антагонистов кальция *верапамила*, *нифедипина* и *фелодипина* в I триместре беременности. В результате не получены свидетельства повышения риска развития дефектов конечностей и общего риска пороков развития. Позднее были опубликованы ретроспективные данные о 56 случаях нежелательного лекарственного эффекта при лечении *нифедипином* во II или III триместрах [Tabacova, 2002]. В 15 случаях описаны пороки развития, из которых 4 относились к дефектам конечностей (в том числе 1 дефект концевых фаланг и 1 случай синдактилии). Поскольку сроки применения препаратов не указаны, невозможно оценить роль *нифедипина* как индуктора дефектов, к тому же речь идет о ретроспективном исследовании, не позволяющем рассчитать частоту возникновения дефектов развития. В наиболее крупномасштабном проспективном исследовании 299 беременных, получавших препараты в I триместре, также не обнаружено повышение частоты возникновения пороков развития и дефектов конечностей. Чаще всего для лечения использовали *нифедипин* (75 пациенток) и *верапамил* (61 пациентка), затем следуют *дилтиазем* (39 пациенток) и *амлодипин* (38 пациенток). Достоверные различия при сопоставлении с контрольной группой обнаружены при анализе частоты преждевременных родов. Кроме того, в некоторых центрах как у недоношенных, так и у родившихся в срок детей отмечена

тенденция к снижению веса при рождении. Этот эффект можно объяснить типом и тяжестью плацентарных нарушений, а не воздействием препарата [Weber-Schöndorfer, 2004].

Нифедипин нельзя применять в комбинации с внутривенным введением *магнезии* [Vetter, 1991; Waismann, 1988], так как это может привести к резкому снижению артериального давления и, соответственно, к фетальной гипоксии и брадикардии. Быстрое снижение артериального давления может наступить также после сублингвального применения нифедипина [Nata, 1995]. Хорошие результаты получены при использовании нифедипина в качестве токолитика (см. раздел 2.14.6).

Khandelwal (2002) сообщил о 7 беременных с хроническим заболеванием почек и протеинурией, из которых 4 получали *дилтиазем* во II и III триместрах. Авторы обсуждают вопрос о применении дилтиазема как средства, альтернативного антагонистам рецептора ангиотензина II, которые в период беременности противопоказаны.

Верапамил, применяемый также для лечения наджелудочковой тахикардии, может вызвать гиперпролактинемия и галакторею (см. также раздел 2.8.17).

Как следует из опубликованных данных, антагонисты кальция не оказывают значительного тератогенного действия на организм человека.



Практические рекомендации. Антагонисты кальция относятся к антигипертензивным средствам второго выбора во время беременности. При этом следует предпочесть апробированные препараты, например нифедипин, а в качестве антиаритмического средства — верапамил. Лечение менее изученными антагонистами кальция в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Однако для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.8.6 Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Фармакология и токсикология. К антигипертензивным средствам, подавляющим активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), относятся *каптоприл* (например, Lopirin[®], Tensobon[®]) и *эналаприл* (например, Ханел[®]), а также *бенazeприл* (например, Cibacen[®]), *цилазаприл* (Dunorm[®]), *фозиноприл* (например, dynacil[®]), *имидаприл* (Tanatril[®]), *лизиноприл* (например, Acerbon[®]), *мозексиприл* (например, Fempress[®]), *периндоприл* (например, Coversum[®]), *хинаприл* (например, Accupro[®]), *рамиприл* (например, Vesdil[®], Delix[®]), *спираприл* (например, Quadropril[®]) и *традолаприл* (например, Gopten[®]). Эти препараты получили широкое распространение при лечении повышенного артериального давления. Наиболее изученными препаратами являются *каптоприл* и *эналаприл*. Известны лишь немногие случаи применения других ингибиторов АПФ, например *лизиноприла* [Tomlinson, 2000]. В опубликованных ис-

следованиях, включавших более 200 беременных, получавших препараты в I триместре, а также в наших собственных исследованиях и работах других тератологических центров Европы, охватывающих более 450 беременностей, не получены убедительные свидетельства тератогенного эффекта у человека [Briggs, 2005; Butgows, 1998; Bar, 1997]. В одном из исследований, в котором имеются методические погрешности, был выявлен до настоящего времени не подтвержденный другими авторами повышенный риск возникновения пороков развития, включая дефекты перегородки сердца [Cooper, 2006]. Tabacova (2003) проанализировала 110 случаев нарушения течения беременности после применения *эналаприла*, опубликованных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США. Прежде всего осложнения возникали после приема препарата в I триместре беременности. Особого внимания заслуживает олигогидрамнион, повлекший за собой такие нарушения, как контрактуры, дефекты оксификации, гипоплазия легких и почечная недостаточность вплоть до анурии.

Уже давно известно, что ингибиторы АПФ при их применении во второй половине беременности способны вызывать недостаточность кровоснабжения плаценты [de Moura, 1995], фетальную гипотонию, олигогидрамнион и анурию, требующую перевода новорожденных на диализ [Murki, 2005; Filler, 2003; Lavoratti, 1997]. Патогенез этих нарушений представляется следующим. Образование мочи почками плода начинается в конце I триместра. Ингибиторы АПФ снижают тонус сосудов, что приводит к уменьшению мочеобразования, вследствие этого возникает олигогидрамнион, так как после 16 недели беременности продукция мочи у плода служит главным источником амниотической жидкости. Наблюдается дисгенезия почечных канальцев, вызванная гипоксемией [Prasad, 2003]. Гипоплазия костей черепа может быть следствием сниженного кровоснабжения и обусловленного олигогидрамнионом повышенного давления на череп [Bagg, 1994]. Нарушения развития подобного рода наблюдаются также в опытах на животных при введении большой дозы препарата. В литературе есть сообщения об обратном развитии олигогидрамниона после отмены ингибиторов АПФ [Muller, 2002].

Не ясно, каков относительный вклад тяжелой гипертензии и применяемых для ее лечения ингибиторов АПФ в развитие осложнений — спонтанных аборт, внутриутробной гибели плода и преждевременных родов с синдромом недостаточности дыхания. Это относится и к персистирующему артериальному потоку, который теоретически может быть обусловлен повышением концентрации брадикинина, вызванным применением препаратов.



Практические рекомендации. Ингибиторы АПФ противопоказаны в течение всей беременности. Их можно использовать лишь для лечения тяжелых заболеваний, если другие средства не дают эффекта. Свидетельства тератогенного действия препаратов при их использовании на ранних сроках беременности отсутствуют, поэтому применение ингибиторов АПФ в

I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15), однако их следует заменить одним из рекомендованных антигипертензивных средств. Развитие плода необходимо контролировать с помощью УЗИ высокого разрешения, а при продолжительном лечении на поздних сроках беременности исключить олигогидрамнион. Следует обратить внимание на функцию почек и возможную олиготонию у новорожденных, если в III триместре беременности лечение проводят с помощью ингибиторов АПФ.

▶ 2.8.7 Антагонисты рецептора ангиотензина II

Фармакология и токсикология. *Кандесартан* (например, *Blopress*[®]), *эпросартан* (например, *Teveten*[®]), *ирбесартан* (например, *Aprovel*[®]), *лосартан* (*Lorzaar*[®]), *ольмесартан* (*Votum*[®], *Olmetec*[®]), *тазосартан*, *тельмисартан* (например, *Micardis*[®]) и *вальсартан* (например, *Diovan*[®]) конкурентно и избирательно блокируют рецептор АТ-I, что приводит к подавлению активности ангиотензина II. *Сартаны* используют как гипертензивные средства, а также при кардиомиопатии. При сахарном диабете с нарушением функции почек сартаны уменьшают протеинурию и повышают скорость клубочковой фильтрации.

Опыт применения препаратов этой группы в I триместре беременности невелик. В нашем фармакологическом наблюдательном центре до настоящего времени оценили проспективно 66 беременностей. Почти все из 46 детей, рожденных живыми, были здоровы. Грубые структурные дефекты зарегистрированы в 2 случаях. У 1 родившегося в срок ребенка, мать которого до 13 недели беременности лечили *вальсартаном*, обнаружены расщелина неба, открытый боталлов проток, стеноз устья аорты и дефект межжелудочковой перегородки, отмечена задержка роста. Другая беременность была прервана вследствие анэнцефалии, а еще одна завершилась рождением мертвого ребенка с крайне тяжелыми поражениями [Schaefer, 2003]. В другой работе сообщается о 10 беременностях, во время которых (в 7 — только до 13 недель) проводили лечение сартанами [Serreau, 2005]. Родились 3 здоровых детей. В одном случае (*лосартан* 50 мг/сут до 8 недели беременности) на 30 неделе беременности были диагностированы олигогидрамнион и задержка роста. Однако через неделю отклонения у ребенка не были обнаружены, а к 18 месяцам жизни его развитие соответствовало возрасту. Одна беременность была прервана через 17 недель (*ирбесартан* до 80 мг/сут до 13 недели беременности). У плода обнаружен краниофациальный дисморфоз, клинодактилия и дисплазия канальцев с микрокистозом. У женщины с двойней один эмбрион абортировал на 10 неделе, а через 30 недель погиб второй плод (*вальсартан* 80 мг/сут и *фуросемид* 60 мг/сут до 6 недели).

При использовании во II и III триместрах беременности антагонистов рецептора ангиотензина II риск от их применения такой же, как при использовании ингибиторов АПФ. В литературе опубликованы данные о 19 казуистических случаях таких расстройств, как олиго- или

ангидрамнион, нарушения функции почек вплоть до анурии, гипоплазия легких, контрактуры конечностей, гипоплазия черепной крышки, а также мертворождения или гибель новорожденных [Alwan, 2005 А и В; Schaefer, 2003]. Сообщения о 2 случаях (*вальсартан* до 22 недели беременности и *вальсартан* + *гидрохлоротиазид* до 24 недели беременности), в которых наблюдали ангидрамнион и ограниченную функцию почек, показывают, что после отмены сартанов (соответственно на 22 и 24 неделях беременности) эти симптомы, по крайней мере частично, могут быть обратимыми [Bos-Thompson, 2005; Berkane, 2004]. В упомянутом выше исследовании Serreau (2005) 1 беременная принимала *лосартан* и *гидрохлоротиазид* до 24 недели и родила в срок здорового ребенка. В 2 других случаях при лечении во второй половине беременности возник олигогидрамнион. Одна из беременностей была прервана, поскольку были обнаружены и макроцефалия с вентрикуломегалией, и гиперэхогенные почки при УЗИ. У другого новорожденного было лишь проходящее нарушение функции почек.



Практические рекомендации. Антагонисты рецептора ангиотензина II во время беременности противопоказаны. Их используют лишь для лечения тяжелых заболеваний, если другие средства не дают эффекта.

Поскольку нет указаний на тератогенное действие этих препаратов при их использовании на ранних сроках беременности, применение в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако эти лекарственные средства следует заменить одним из более безопасных антигипертензивных средств. При продолжительном лечении необходимо исключить олигогидрамнион и контролировать развитие плода с помощью УЗИ высокого разрешения. Следует обратить внимание на функцию почек и возможную гипотонию у новорожденных, если лечение проводят в III триместре беременности.

▶ 2.8.8 Клонидин

Фармакология и токсикология. *Клонидин* (например, *Catapresan*[®]) представляет собой антигипертензивное средство преимущественно центрального действия. Он хорошо всасывается, его биодоступность лежит в пределах 75%, период полувыведения составляет 8,5 час.

По-видимому, клонидин не обладает существенными тератогенными свойствами. В единичных случаях наблюдали внезапную гибель плода в связи с проведением лечения клонидином [Heilmann, 1970]. Другие авторы на основании исследований, включавших более 200 беременных, сделали заключение о хорошей переносимости и эффективности клонидина [Hogvarth, 1985]. При использовании препарата для лечения 59 беременных в I триместре не отмечена повышенная частота дефектов развития [Briggs, 2005].

Boutroy (1988) описывает случаи проходящей гипертензии у отдельных новорожденных, интерпретируя этот факт как проявление симптомов от-

мены. Huisjes (1986) исследовал детей в возрасте примерно 6 лет, матерям которых во время беременности проводили монотерапию клонидином. Повышенная активность поведения и расстройства сна у этих детей наблюдались несколько чаще, чем у детей контрольной группы. Результаты этого небольшого исследования сходны с данными, полученными в экспериментах на животных, однако данные не получили подтверждения в других клинических исследованиях.



Практические рекомендации. Клонидин следует рассматривать как резервное антигипертензивное средство в период беременности. Его применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.8.9 Диазоксид

Фармакология и токсикология. *Диазоксид* (Proglisem®) полностью всасывается после приема внутрь и проникает через плаценту. Период его полувыведения составляет 20–40 час. В настоящее время для антигипертензивной терапии его практически не применяют, хотя еще используют как резервное средство при гипертоническом кризе. Наблюдаемого состояния гипотонии после одномоментного введения препарата можно избежать, если использовать постоянную инфузию или повторное введение небольших доз. Диазоксид оказывает на беременных диабетогенное действие, а при продолжительном лечении вызывает такой же эффект у новорожденных (обзор см. Briggs, 2005), поэтому в качестве перорально применяемого антигипертензивного средства предложено тиазидное производное диазоксида.

Кроме того, при лечении беременных наблюдаются гиперурикемия, задержка воды в организме и торможение родовой деятельности, а у новорожденных — алоpecia, повышенное лануго и замедленное развитие костной ткани [Milner, 1972].



Практические рекомендации. Диазоксид по возможности не следует использовать во время беременности. Однако его применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.8.10 Нитропруссид натрия

Фармакология и токсикология. *Нитропруссид натрия* (nitpruss®) относится к быстродействующим сосудорасширяющим средствам (вазодилаторам). Его применяют исключительно внутривенно как средство интенсивной терапии. Нитропруссид натрия хорошо проходит через плаценту и в крови плода достигает такой же концентрации, как и в организме матери. Он очень быстро метаболизируется с образованием ци-

анида и тиоцианата. Этот процесс служит источником потенциальной токсичности, однако эмбриотоксический эффект у человека до сих пор не описан. Нет также свидетельств тератогенных свойств препарата. Однако объем опубликованных данных недостаточен для дифференцированной оценки риска.



Практические рекомендации. Нитропруссид натрия не следует назначать во время беременности. Однако его применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.8.11 Резерпин

Фармакология и токсикология. *Резерпин* (в составе Briserin® N), хорошо всасывающийся при пероральном применении симпатолитик, ранее часто использовали при длительном лечении гипертензивных осложнений беременности. Он вызывает высвобождение катехоламинов и серотонина и вытеснен из практики современными антигипертензивными препаратами. После приема резерпина в III триместре беременности у новорожденных иногда наблюдали расстройства дыхания и глотания. Его применение, очевидно, не связано с повышенным риском возникновения дефектов развития.



Практические рекомендации. Резерпин уже не относится к стандартным антигипертензивным препаратам. Однако его использование не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.8.12 Другие антигипертензивные и сердечные средства

Фармакология и токсикология. *Празозин* (например, Minipress®), периферический блокатор α -рецепторов, в отдельных случаях в комбинации с блокаторами β -рецепторов, был успешно использован при эссенциальной гипертензии на поздних сроках беременности, не обнаруживая фетотоксического действия. Хотя нет указаний на его тератогенные свойства, накопленный до настоящего времени опыт его применения недостаточен для обоснованной оценки риска.

Другие периферические блокаторы α -рецепторов — *буназозин* (Andante®), *доксазозин* (например, Diblocin®), *индорамин* (Wydora®), *те-разозин* (например, Neitrin®) и *урапидил* (например, Ebrantil®) — также недостаточно исследованы, чтобы оценить их эмбриотоксический потенциал.

Урапидил, вводимый внутривенно, рекомендуется Немецкой секцией Международного общества по изучению гипертензии в период беременности как альтернативное по отношению к дигидралазину средство

при лечении преэклампсии. Преимущество урапидила по сравнению с дигидралазином состоит в том, что он не повышает внутричерепное давление. На основании сравнительного исследования Schulz (2001) пришел к выводу, что при лечении преэклампсии урапидил с успехом может заменить дигидралазин.

Гуанабенз, гуанетидин (в настоящее время только в виде глазных капель — *Thilodigon®*), *гуанфацин* и *моксонидин* (например, *Сунт®*) относятся к группе антагонистов α -рецепторов центрального действия; оценить риск их применения невозможно из-за недостаточных данных.

Миноксидил (например, *Lonolox®*) — вазодилататор, который применяют местно для усиления роста волос, — по некоторым данным, может вызывать у плода гипертрихоз, который, однако, исчезает в первые 3 месяца жизни. Отдельные случаи возникновения различных дефектов развития у новорожденных не позволяют дать дифференцированную оценку риска.

Мало данных о применении вазодилататора *диизопропиламина*, а также *циклетанина* (*Justar®*).

Феноксibenзамин (*Dibenzyran®*), α -адренергический блокатор, применяют для лечения феохромоцитомы, а также при неврогенных расстройствах опорожнения мочевого пузыря. Опубликованные данные о его применении в I триместре беременности отсутствуют. В единичных случаях его использования на поздних сроках беременности нарушения развития плода не описаны.

Бозентан (*Tracleer®*) представляет собой антагонист рецепторов эндотелия, который применяют при легочной артериальной гипертензии как средство, повышающее способность переносить физическую нагрузку. Имеется лишь одно сообщение об осложненной беременности, при которой по ошибке был назначен прием *бозентана* и *сильденафила* до родов, которые произошли на 30 неделе беременности. У родившейся с задержкой роста девочки дефектов развития выявлено не было. Сначала ее состояние было хорошим, однако в возрасте 6 месяцев она погибла от инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом [Molelekwa, 2005].

Сильденафил (*Viagra®*) исследовали экспериментально, используя плаценту человека. 27 плацент были получены от женщин с нормально протекавшей беременностью и 12 — от женщин, у которых была задержка роста плода независимо от получения препарата. Оказалось, что *сильденафил* улучшал плацентарное кровоснабжение в тех случаях, когда плаценты были взяты от беременных с внутриутробной задержкой развития плода [Wareing, 2005]. В США применение *сильденафила* разрешено при легочной гипертензии. В недавно опубликованном сообщении (см. Бозентан) указано на отсутствие дефектов развития после применения *сильденафила*.

Кетансерин — антагонист серотонина — наряду с другими показаниями, применяют также при артериальной гипертензии. На основании результатов лечения преэклампсии можно говорить об отсутствии специфического фетотоксического действия этого препарата.

Незиритид является новым лекарственным средством для лечения сердечной недостаточности. Опыт его применения в период беременности отсутствует.



Практические рекомендации. Урапидил можно назначать на поздних сроках беременности вместо дигидралазина в случае преэклампсии. Применение празозина во II или III триместрах допустимо лишь при отсутствии эффекта основных рекомендуемых антигипертензивных препаратов. Феноксibenзамин можно использовать при лечении феохромоцитомы. Применять другие препараты, недостаточно изученные из числа названных, не рекомендуется. Лучше предпочесть апробированные средства. Однако применение любых препаратов этой группы не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.8.13 Гипотония и антигипотоники

В общем гипотония не имеет определяющего значения для течения беременности. Гипотонию следует отличать от нередко встречающихся в период беременности нарушений регуляции кровообращения. При лечении гипотонии на первом месте стоят физикальные методы — ношение давящих чулок, гимнастика для ног перед вставанием, применение холодной воды и массаж щеткой. Можно употреблять кофе в умеренном количестве. Лекарственная терапия обычно не показана.

В 1980-е гг. уделяли особое внимание последствиям хронической гипотонии в период беременности, преимущественно в немецкоязычных регионах. Предполагали, что повышение частоты преждевременных родов (до 17%) обусловлено неконтролируемой гипотонией [Goeschen, 1984]. Высказывалось мнение о необходимости ее лекарственной терапии. При этом спектр действия *дигидроэрготамина* (например, повышение тонуса венозной системы) считали более благоприятным по сравнению с адренергическими средствами [Goeschen, 1984]. Другие авторы возражали против лечения, исходя из противопоказаний для плода [Wolff, 1990]. В англоязычной литературе практически отсутствуют публикации на эту тему, как и данные об оценке риска применения соответствующих препаратов, поскольку в этих странах гипотонию не рассматривают как заболевание, требующее терапии.

▶ 2.8.14 Дигидроэрготамин

См. раздел 2.1.13.

▶ 2.8.15 Адренергические средства

Фармакология и токсикология. Адренергические средства, такие как *этилефрин* (например, Effortil®) и *норфенефрин*, а также *амезиний*

(например, Supratonin®), *гепефрин*, *мидодрин* (Gutron®), *оксилофрин* (Carnigen®) и *фоледрин* применяют в качестве антигипотоников.

В экспериментах на животных установлено, что адренергические средства уменьшают кровоснабжение матки. Тератогенный эффект при терапевтических дозах этих препаратов не наблюдали. Однако опыт их применения в период беременности недостаточен, чтобы можно было исключить повышенный риск возникновения врожденных дефектов развития. Проведенные в нашем фармакологическом наблюдательном центре исследования не исключают, но и не подтверждают возможность риска.



Практические рекомендации. В I триместре беременности следует избегать назначения указанных препаратов. Однако их применение в период органогенеза не является основанием для прерывания беременности. В таких случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Если во II или III триместрах беременности появляется выраженная симптоматика, следует использовать адренергические средства. При этом предпочтительнее назначать апробированные ранее препараты, например этилефрин. Комбинированные препараты применять не следует.

▶ 2.8.16 Сердечные гликозиды

Фармакология и токсикология. *Дигитоксин* (например, Digimerck®) и *метил-* или *ацетилдигоксин* (например, Novodigal®) всасываются из желудочно-кишечного тракта в количестве 90–100% и 80% соответственно.

Метилдигоксин деметируется в печени, *ацетилдигоксин* деацетируется в слизистой оболочке кишечника. *Дигоксин* выводится главным образом почками, *дигитоксин* — печенью. Период полувыведения *дигоксина* составляет около 40 час, *дигитоксина* — в среднем 7 дней. Все гликозиды дигиталиса проходят через плаценту, их концентрация в плазме плода соответствует таковой у матери. Однако чувствительность миокарда плода к препаратам, вероятно, ниже, чем у взрослых людей. По имеющимся данным, дигиталис, примененный в I триместре, не оказывает тератогенное действие [Aselton, 1985]. До настоящего времени нет наблюдений токсического эффекта на плод гликозидов дигиталиса, использованных в терапевтических дозах. В многочисленных публикациях сообщается об их хорошей переносимости при лечении тахикардии как у матери, так и у плода.



Практические рекомендации. Гликозиды дигиталиса можно использовать во время беременности при сердечной недостаточности и в качестве антиаритмических средств как у матери, так и у плода. При фетальной тахикардии они являются антиаритмическими препаратами первого выбора (см. также разделы 1.6 и 2.8.17).

▶ 2.8.17 Лечение аритмий у беременной и плода

Следует различать две возможные ситуации: лечение матери и лечение плода. В первом случае необходимо выбрать препарат с пониженным трансплацентарным переходом, во втором — переход препарата в плод из организма матери должен быть максимальным. Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии у матери и плода, как правило, не требуют лечения.

Антиаритмические средства для лечения беременных. Редко случается, чтобы у женщин со здоровым сердцем тахикардия впервые проявилась во время беременности. Если при наджелудочковой тахикардии, трепетании и мерцании предсердий и при желудочковой тахикардии имеет место нестабильность гемодинамики, необходимо применять *электроимпульсную терапию*, как и при мерцании и трепетании желудочков. Поскольку плод находится вне поля напряжений и порог раздражения его сердца высок, эта процедура не оказывает на него влияния. Если же у пациентки гемодинамика стабильна, можно использовать лекарственную терапию. Другим показанием для применения антиаритмических средств служит профилактика рецидивов. Bombelli (2003) сообщает о 3 случаях резистентной к лечению наджелудочковой тахикардии у беременных в III триместре, которую успешно лечили с помощью *радиочастотной катетерной абляции*. Однако необходимое время просвечивания следует рассматривать как фактор риска. Беременные с длительной, требующей лечения *брадикардией* должны быть снабжены водителем ритма.

Антиаритмические средства для лечения плода. Примерно в 0,4–0,6% всех беременностей, прежде всего во II или III триместрах, у плода наблюдается тахикардия, главным образом наджелудочковая (> 180 ударов в минуту). У большинства таких плодов видимых дефектов сердца не наблюдается. При затянувшейся симптоматике может возникнуть сердечная недостаточность/кардиомиопатия, например с плевральным или перикардальным выпотом, асцитом или отеками. Если скопление жидкости происходит в 2 полостях или более, говорят о водянке плода (*Hydrops fetalis*). Она может предшествовать внутриутробной гибели плода. Лекарственным средством первого выбора служит *дигиталис*, однако в случае водянки концентрация дигоксина в сыворотке может оказаться недостаточной для эффективной терапии. Это может служить причиной того, что при водянке, обусловленной тахикардией, дигиталис часто не оказывает желаемого эффекта [Oudijk, 2002].

В этой ситуации встает вопрос о применении препаратов второго выбора, таких как *соталол* и/или *флекаинид*, в комбинации с дигиталисом или без него [Doherty, 2003; Oudijk, 2003]. При использовании флекаинида переключения на синусовый ритм следует ждать примерно через 72 час (максимум через 14 дней) [Grapp, 2002]. Одни авторы рассматривают как средство второго выбора *верапамил* [Athanssiadis, 2004], другие считают его противопоказанным [Oudijk, 2002]. Если эти

препараты не приводят к появлению синусового ритма, можно ввести *аденозин* непосредственно в пупочную вену. Описаны примеры, когда после успешного лечения водянка постепенно исчезала [D'Souza, 2002], причем этот процесс может длиться 8 дней [Porat, 2003] или даже 4–6 недель. Сообщается также о случае водянки плода вследствие тахикардии с нарушением ритма, когда для лечения матери вводили флекаинид. Появления синусового ритма не произошло, но частота сердцебиений уменьшилась, однако этого оказалось недостаточным для обратного развития водянки [Krap, 2002]. При отсутствии эффекта от терапии может встать вопрос о преждевременном родоразрешении, например с целью проведения постнатальной электрокардиотерапии.

В целом беременные со здоровым сердцем хорошо переносят антиаритмическое лечение. В редких случаях у плода может возникнуть нежелательный эффект в виде брадикардии, что чаще бывает при прямом введении аденозина в пупочную вену, чем при трансплацентарной терапии. Нельзя исключить также аритмогенное действие антиаритмических средств, которое может привести к мерцанию желудочков у плода и внутриутробной гибели.

Фетальная брадикардия может выровняться прежде всего за счет компенсаторного увеличения ударного объема сердца. Частота сердцебиений у плода, равная 55 ударов в минуту, в качестве показателя гемодинамики более уже не рассматривается как норма [Egonец, 2001], так как может развиваться сердечная недостаточность, способная привести к появлению водянки. Причиной чаще всего является атриовентрикулярный (АВ) блок III°, который развивается из-за трансплацентарного перехода антител матери (главным образом антител анти-Ro) в плод. В качестве лечения предложен прием галогенированных стероидов (пока АВ-блок неполный) или преждевременное родоразрешение, чтобы постнатально имплантировать электрокардиостимулятор. Было испытано также применение симпатомиметиков.

Фармакология и токсикология. Существуют различные классы антиаритмических средств (IA, IB, IC, II, III и IV), которые назначают при разных формах аритмий.

- **Класс IA** — это вещества типа *хинидина*. Кроме *хинидина* (например, *Chinidin-Duriles*®) к ним относятся *аймалин* (*Gilurytmal*®), *детаймий* (*Tachmalcor*®), *дизопирамид*, *праймалий* (*Neo-Gilurytmal*®) и *прокаинамид* (*Procainamid Duriles*®).
- **Класс IB** — родственные *лидокаину* препараты (например, *Xylocain*®), такие как *априндин*, *мексилетин* (*Mexitil*®), *фенитоин* (например, *Phenydan*®), а также *токаирид*.
- **Класс IC** — *флекаинид* (*Tambacor*®) и *пропафенон* (например, *Rytmonorm*®), а также *энкаинид* и *лоркаинид*.
- **Класс II** — блокаторы β -рецепторов.
- **Класс III** — *амиодарон* (*Cordarex*®) и блокатор β -рецепторов *соталол* (например, *Sotalex*®), а также *бретилий*, *ибутилид*, *альмокалант* и *дофетилид*.

■ **Класс IV** — антагонисты кальция *верапамил* (например, *Falicard*[®], *Isoptin*[®]), *галлопамил* (*Procorum*[®]) и *дилтиазем* (*Dilzem*[®]).

Нуклеозид *аденозин* не принадлежит ни к одной из групп классических антиаритмических средств.

Антиаритмические средства класса IA. *Хинидин* почти полностью всасывается после приема внутрь, через 1–4 час его концентрация в сыворотке крови достигает максимального уровня. Приблизительно 20% препарата выделяются почками, 80% — метаболизируются в печени. Как антагонист блуждающего нерва хинидин, несмотря на депрессивное действие на синусовый узел, способен незначительно повышать частоту сердцебиений. *Хинидин* — одно из наиболее старых антиаритмических средств и, очевидно, не обладает тератогенным потенциалом. Хинидин проникает через плаценту, его концентрация в организме плода достигает примерно такого же уровня, как и у матери. Этот препарат с успехом применяют для лечения как матери, так и плода. Стимуляции родовой деятельности вряд ли следует ждать при тех дозах препарата, которые используют для терапии аритмий.

Дизопирамид также должен оказывать стимулирующее действие на родовую деятельность [Briggs, 2005]. Сообщения о дефектах развития после применения *дизопирамида* или *прокаинамида* в литературе отсутствуют. Оба препарата проходят через плаценту. *Прокаинамид* был с успехом использован и при фетальной тахикардии. Данных о переносимости таких лекарств, как *аймалин*, *детаймий* и *праймалий*, еще недостаточно для оценки риска их применения.

Антиаритмические средства класса IB. Большая часть сообщений о применении *лидокаина* в период беременности относится к его использованию в качестве анестетика. При лечении аритмий препарат вводят парентерально, так как в случае приема внутрь он недостаточно эффективен. Сипео (2003) приводит случай удачного лечения лидокаином плода с увеличенным интервалом QT на ЭКГ, желудочковой тахикардией и интермиттирующим атриовентрикулярным блоком II°. Тератогенный эффект лидокаина у человека не описан. Лидокаин хорошо проникает через плаценту и при высокой концентрации может вызывать у новорожденного депрессию ЦНС (о его применении при родах см. раздел 2.16.6).

В одном исследовании, проведенном во Франции, лидокаин в 50 наблюдениях беременности применяли по совершенно другому показанию — в качестве фетоцидного средства. Плодам с различными пороками развития (сроки беременности от 20 до 36 недель) через пупочную вену вводили сначала *суфентанил* (5 мкг), затем от 7 до 30 мл 1% *лидокаина*; в результате у плода возникла сердечная асистолия [Senat, 2003].

Фенитоин является противосудорожным средством с тератогенными свойствами (см. раздел 2.10.12). *Мексилетин* проникает через плаценту и, судя по немногим сообщениям, не вызывает осложнений. Об *априндине* и *токаиниде* сведений слишком мало, чтобы оценить риск применения этих препаратов в период беременности.

Антиаритмические средства класса IC. Существует множество данных о хорошем эффекте *флекаинида* при лечении фетальных тахикардий [K Garr, 2002]. Его преимущество по сравнению с гликозидами дигиталиса особенно проявляется в случаях, когда у плода уже возникла водянка. Рекомендуется тщательно контролировать уровень препарата в сыворотке крови матери, что дает представление о его концентрации в организме плода [Rasheed, 2003] и позволяет свести к минимуму нежелательные эффекты [Athanassiadis, 2004]. В отличие от данных, полученных в опытах на животных, тератогенное или фетотоксическое действие этого лекарства на организм человека не обнаружено, однако практически не описаны случаи его использования в I триместре беременности.

Опыт применения *пропафенона* во время беременности недостаточен для оценки риска. Фирма-изготовитель сообщает более чем о 30 беременностях, при которых использовали пропафенон, без указаний на какой-либо риск в пренатальном периоде.

По нашим данным, из 7 случаев применения препарата в I триместре беременности зарегистрированы 1 спонтанный аборт, 2 случая прерывания беременности вследствие заболевания у матери, 4 родившихся ребенка были здоровы.

Антиаритмические средства класса II. О блокаторах β -рецепторов см. раздел 2.8.2.

Антиаритмические средства класса III. *Амиодарон* характеризуется длительным периодом полувыведения — 14–58 дней. Если необходимо избежать его действия на плод, прием лекарственного средства следует прекратить за несколько месяцев до зачатия. Часто встречаются такие формы нежелательного действия амиодарона на плод, как фетальная брадикардия и врожденный гипотиреоз, вызываемый йодной составляющей (39%) препарата [Lomenick, 2004; Grosso, 1998].

Описаны несколько случаев заместительной терапии с помощью введения тироксина в амнион. Среди 26 детей, получавших такое лечение, у 5 новорожденных был обнаружен гипотиреоз. У шестого ребенка, лечение которого амиодароном продолжали постнатально, гипотиреоз развился в возрасте 3 месяцев [Strasburger, 2004]. Bartelena (2001) проанализировал 64 уже описанных случая. В 56 из них были показания для лечения матери. У 12 детей был диагностирован гипотиреоз (проходящий), у 2 из них — с зобом. У некоторых детей были выявлены отдельные нейропсихические отклонения, однако их обнаруживали и у детей с нормальной щитовидной железой, поэтому прямое нейротоксическое действие амиодарона на плод не доказано. Иногда у новорожденных наблюдали удлинение интервала QT на ЭКГ. Отмечали также задержку роста плода, но не ясно, какой вклад в это явление вносят амиодарон, другие применявшиеся препараты (в основном блокаторы β -рецепторов) и основное заболевание.

Однако у большинства детей нарушений не было. Исследованные в течение неонатального периода дети не имели видимого снижения функций, которое было бы обусловлено гипотиреозом [Magee, 1999].

Опыт применения амиодарона в I триместре ограничен примерно 20 беременностями, которые протекали нормально [Briggs, 2005].

Соталол хорошо проникает через плаценту и поэтому является эффективным антиаритмическим средством, которое применяют для лечения фетальных тахикардий. Исследование 18 случаев тахикардии у плода показало, что соталол накапливается в околоплодных водах, но не в самом плоде. При монотерапии соталолом 14 плодов у 13 восстановился синусовый ритм, у 2 были отмечены рецидивы и в 1 случае произошла гибель плода. У 2 из 4 плодов, получавших дополнительно дигоксин, лечение было успешным [Oudijk, 2003]. В описании других наблюдений лечения аритмий у матери отсутствуют свидетельства риска возникновения токсических явлений у плода. Однако следует считаться с возможностью появления у новорожденных симптомов блокады β -рецепторов (брадикардии, гипогликемии), если лечение продолжается вплоть до родов (см. раздел 2.8.2).

Бретилий и *ибутилид* вводят внутривенно, первый — при желудочковой тахикардии и мерцании желудочков, второй — при мерцании предсердий. Имеется сообщение о лечении женщины *бретилием*, которое не вызвало отклонений у ребенка [Gutgesell, 1990]. Опыт применения *ибутилида* в период беременности недостаточен для оценки риска. В экспериментах на животных установлено, что *ибутилид*, *альмокалант* и *дофетилид* вызывают дефекты развития, спектр которых сходен с таковым при введении фенитоина [Danielsson, 2001].

Антиаритмические средства класса IV. О давно используемых антагонистах кальция *верапамиле* и *дилтиаземе* см. раздел 2.8.5. В опытах на животных показано возникновение тератогенных нарушений развития (например, в области дистальных фаланг), однако у человека соответствующих нарушений не наблюдали.

Аденозин имеет очень короткий период полувыведения — менее 2 сек, и его следует вводить внутривенно. Фетотоксический эффект у беременных и при лечении фетальных аритмий до настоящего времени не обнаружен [Hubinont, 1998]. Это же относится и к проведению *электрокардиоверсии*, включая имплантированные *дефибрилляторы*. Порог раздражения сердца плода относительно высок, кроме того, плод располагается вне прямого воздействия полей напряжения, а соответственно и электрического тока [Joglar, 1999].



Практические рекомендации. Поскольку антиаритмические средства сами могут вызывать аритмию, показания для лечения следует тщательно проверить. Из препаратов группы IA средством выбора для лечения беременных является хинидин, группы IB — лидокаин, группы IC — пропafenон, а во II и III триместрах беременности также флекаинид. Из лекарственных средств группы II следует предпочесть давно известные блокаторы β -рецепторов. Если необходимо применить антиаритмические средства класса III, препарат выбора — соталол. В группе IV приемлемы верапамил и дилтиазем. Фенитоин вследствие выявленной тератогенности противопоказан. Проведение лечения нерекондуемым препаратом или применение его по вынужденным показани-

ям со стороны матери или плода не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска. При использовании лекарственных средств в I триместре (за исключением хорошо изученных блокаторов β -рецепторов и антагонистов кальция) для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. В случае применения амиодарона необходимо исключить с помощью УЗИ антенатальное развитие зоба и обратить внимание на возможный гипотиреоз у плода и новорожденного. Для лечения наджелудочковой тахикардии у плода в первую очередь показан дигиталис. Средствами второго выбора являются соталол или флекаинид. Амиодарон остается резервным препаратом, если не будет эффекта от применения других антиаритмических средств.

2.8.18 Нитраты и другие вазодилататоры

Фармакология и токсикология. *Мононитраты* (например, elantan[®], Ismo 20[®]), *динитраты* (например, Isoket[®]) и *нитроглицерин* (*глицеролтринитрат*; например, Corangin[®] Nitrospray) используют в качестве дилататоров коронарных сосудов после инфаркта миокарда, а также для профилактики коронарного спазма в период беременности. Кроме того, их с успехом применяют при жёлчных коликах. Были сделаны попытки применения этих препаратов для снижения артериального давления в случае преэклампсии, а также в качестве токолитиков [Lees, 1994]. С нежелательными явлениями, которые вызывают эти препараты у матери (головная боль, слабость, головокружение), приходится мириться, если назначение этих препаратов продиктовано витальными показаниями для нее.

Токсическое действие препаратов на плод до настоящего времени не наблюдали. Однако опыт их применения, особенно в I триместре беременности, незначителен.

Эффект других вазодилататоров, таких как *амринон*, *буфломедил* (например, Bufedil[®]), *дипиридамола* (например, Aggrenox[®]), *молсидомин* (например, Corvaton[®]), сомнителен. *Дипиридамола* может усиливать ишемию миокарда. *Молсидомин* оказался канцерогенным в опытах на животных, а при использовании его высоких доз наблюдали образование метгемоглобина.

Документированные данные о переносимости в период беременности относятся лишь к *дипиридамола*, который в 1980-е гг. применяли как адъювант для профилактики тромбозов при замене клапанов сердца. Специфические эмбриотоксические эффекты этого препарата не обнаружены.



Практические рекомендации. При соответствующих показаниях нитраты можно применять во время беременности. Наоборот, дипиридамола, молсидомин и другие так называемые вазодилататоры во время беременности противопоказаны. Однако их применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.8.19 Средства, улучшающие кровоснабжение

Фармакология и токсикология. *Пентоксифиллин* (например, Trental®) и *нафтидрофурил* (например, Dusodril®, Naftilong®) часто назначают при резком падении слуха, хотя их эффективность до сих пор не доказана [Arzneimittelbrief, 2004]. Пентоксифиллин относится к метилксантинам, как кофеин и теофиллин. Крупномасштабные эпидемиологические исследования по применению нафтидрофурила и пентоксифиллина не проводили, но практика консультирования и данные фармакологии говорят об отсутствии значимого тератогенного потенциала у этих препаратов. В нашем фармакологическом центре мы наблюдали 26 беременных, которым в I триместре был назначен пентоксифиллин. Из 18 родившихся живыми детей (было 4 спонтанных аборта и 4 случая прерывания беременности по личным причинам) только у 1 ребенка отмечен небольшой дефект развития (кавернозная гемангиома).

Часто прописывают *гинкго двулопастный* (*Ginkgo biloba*, например, Gingoret®). Свидетельства специфического тератогенного действия этого препарата на организм человека отсутствуют, однако систематические исследования не проведены, поэтому оценить дифференцированный риск невозможно.

Гидроксиэтилкрахмал см. раздел 2.9. Об антагонистах кальция *флунаризине* и *циннаризине* см. раздел 2.4.9.

Данные о других улучшающих кровоснабжение средствах отсутствуют.



Практические рекомендации. Если беременной необходимо лечение лекарственными препаратами, улучшающими кровоснабжение, можно применять пентоксифиллин или гидроксиэтилкрахмал. Назначение других средств не является основанием для прерывания беременности по показанию риска (см. раздел 1.15). В сомнительных случаях для подтверждения нормального морфологического развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.8.20 Диуретики

Диуретики показаны во время беременности лишь в редких случаях, например при сердечной недостаточности или отеке легких.

В противоположность ранее существовавшей клинической практике в настоящее время показания к назначению диуретиков беременным отличаются от общих предписаний. С тех пор как причины преэклампсии стали известны лучше (см. раздел 2.8.1), при гипертонии, отеках и прежде всего в случаях преэклампсии диуретики для лечения более не применяют, поскольку они могут уменьшить объем плазмы и вызвать снижение кровоснабжения плаценты, что может нарушить развитие плода.

▶ 2.8.21 Тиазидные диуретики

Фармакология и токсикология. *Гидрохлоротиазид* (например, Esidrix[®], Disalunil[®]), *хлорталидон* (Hygroton[®]), *мефрузид*, а также *бендрофлуметиазид*, *бутизид* (например, в Modenol[®]), *хлоразанил*, *клопамид*, *индапамид* (NatriliX[®]), *метолазон*, *политиазид*, *трихлорметиазид* и *ксипамид* (Aquarhog[®]) представляют собой производные или аналоги бензотиадиазиды, механизм действия которых заключается в торможении реабсорбции натрия и хлорида в дистальных отделах почечных канальцев. Эти лекарственные средства вызывают потерю калия и уменьшение объема плазмы, кроме того, уменьшают выведение мочевой кислоты.

Бензотиадиазиды хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и выводятся с мочой в неизмененном виде. Они проходят через плаценту и при введении *sub partu* могут вызывать у новорожденных нарушение баланса электролитов (гипонатриемия, гипокалиемию), тромбоцитопению и реактивную гипогликемию (вследствие диабетогенного действия на организм матери). Кроме того, описана задержка родов вследствие угнетающего действия этих препаратов на гладкие мышцы.

У пациенток с тяжелой преэклампсией в большинстве случаев объем внутрисосудистой жидкости снижен; производные бензотиадиазиды могут дополнительно уменьшить этот объем [Sibai, 1985]. Кроме того, наблюдается понижение кровоснабжения плаценты, и за счет недостаточного снабжения плода питательными веществами задерживается его рост. Клинический опыт, охватывающий более 5000 беременностей, показал, что эти салуретики не оказывают тератогенного действия на человека.

Наиболее изученным препаратом является *гидрохлоротиазид*. В группе из 567 беременных, получавших это лекарственное средство в I триместре, не наблюдали повышения частоты развития специфических аномалий, как и числа общих дефектов развития (обзор см. Briggs, 2005).

Это же отмечено и у 46 новорожденных, матери которых получали *индапамид* в I триместре беременности (обзор см. Briggs, 2005).

Был проведен анализ данных Датского и Шотландского регистров родов, содержащих сведения о 315 и 73 беременных соответственно, которым, по крайней мере один раз, были прописаны диуретики [Olesen, 2001]. Тиазидные диуретики применяли в 232 и 31 случаях соответственно. Дефекты развития отмечены в 3 из 35 случаев использования препаратов в I триместре. После приема диуретиков обнаружено существенное снижение веса детей при рождении, чаще наблюдались преждевременные роды. Следует, однако, указать, что методически этот анализ был выполнен не совсем корректно.

«Практические рекомендации» см. в конце раздела 2.8.25.

▶ 2.8.22 Петлевые диуретики

Фармакология и токсикология. *Фуросемид* (например, Furosemid Stada[®], Lasix[®]), *этакриновая кислота* (например, Hydromedin[®]), *азосемид*,

буметанид (Bumex[®]), *этозолин*, *пиретанид* (например, Arelix[®]) и *торасемид* (например, Torem[®]) относятся к так называемым петлевым диуретикам, обладающим высокой натрийуретической активностью.

Фуросемид хорошо всасывается после приема внутрь и выделяется с мочой и фекалиями почти в неизменном виде. Его действие прекращается через 2–4 час. У матери фуросемид может привести к уменьшению внутрисосудистого объема и снижению маточно-плацентарного кровоснабжения, что неблагоприятно сказывается на росте плода [Sibai, 1985]. У плода может произойти кратковременная стимуляция образования мочи. Обсуждается вопрос об опосредованном простагландином E₂ угнетающем действии на физиологическое закрытие артериального протока у недоношенных детей с возникновением синдрома недостаточности дыхания. Частота врожденных пороков развития среди 350 новорожденных, матери которых получали препарат в I триместре беременности, была повышена незначительно (5,1%), спектр дефектов развития плода не отличался специфичностью [Briggs, 2005]. Описано ототоксическое действие фуросемида, особенно при использовании его в комбинации с аминогликозидами [Brown, 1991; Salamy, 1989].

В двух публикациях приводятся данные о поражении внутреннего уха [Jones, 1973] и нарушении кислотно-щелочного равновесия [Fort, 1971] после лечения этакриновой кислотой в III триместре беременности. Свидетельства тератогенного действия препарата на организм человека не получены, однако объем документированных сообщений недостаточен для дифференцированной оценки риска.

В группе из 44 беременных, получавших в I триместре *буметанид*, родились 2 ребенка с врожденными пороками сердца [Briggs, 2005]. Опыт применения в период беременности других петлевых диуретиков (*азосемида*, *этозолина*, *пиретанида* и *торасемида*) недостаточен для оценки риска. Специфическое тератогенное действие ни у одного из этих лекарственных средств до настоящего времени не зарегистрировано.

Был проведен анализ данных Датского и Шотландского регистров родов, содержащих сведения о 315 и 73 беременных соответственно, которым, по крайней мере один раз, были прописаны диуретики [Olesen, 2001]. Петлевые диуретики применяли в 83 и 31 случаях соответственно. Пороки развития наблюдали у детей 5 из 43 женщин, получавших диуретики в I триместре беременности. По данным Датского регистра родов, вес детей при рождении был выше на 105 г, однако это можно объяснить повышением частоты развития диабета (10,3%). Чаще встречались случаи преждевременных родов. Следует, однако, указать, что методически анализ был выполнен не совсем корректно.

«Практические рекомендации» см. в конце раздела 2.8.25.

▶ 2.8.23 Антагонисты альдостерона

Фармакология и токсикология. *Спиронолактон* (например, Aldactone[®]) является наиболее важным представителем антагонистов альдостерона,

диуретическое действие которых основано на ингибировании рецепторов альдостерона и других минералокортикоидов на клетках почечных канальцев. Описано также антиандрогенное действие этих препаратов, которые используют для лечения гирсутизма у женщин и преждевременного полового созревания у мальчиков. У мужчин, получавших этот препарат, может развиваться гинекомастия.

В отличие от салуретиков спиронолактон задерживает выделение калия, поэтому нежелательным эффектом при его применении является гиперкалиемия. В опытах на животных выявлены канцерогенные свойства препарата, однако в клинике такого эффекта не наблюдали. У 31 новорожденного, экспонированного в I триместре беременности, признаков специфических дефектов развития не было [Briggs, 2005]. Описана женщина, принимавшая во время 3 беременностей спиронолактон. Она родила трех здоровых детей (1 мальчик и 2 девочки), у которых не было проявлений антиандрогенного эффекта. Наблюдение за старшим из детей продолжалось до 13-летнего возраста [Groves, 1995].

Эплеренон (Insprg®) — новый антагонист альдостерона — используют как дополнительное средство с целью снижения риска заболеваемости и смертности из-за сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с левожелудочковой дисфункцией и клиническими признаками сердечной недостаточности вследствие недавно перенесенного инфаркта миокарда. Опыт его применения в период беременности отсутствует.

«Практические рекомендации» см. в конце раздела 2.8.25.

▶ 2.8.24 Амилорид и триамтерен

Фармакология и токсикология. *Амилорид* (например, Tensoflux®) и слабый антагонист фолиевой кислоты *триамтерен* (например, Dytide® Н) относятся к калийсберегающим диуретикам, действие которых определяется их прямым влиянием на канальцевый транспорт. В отличие от спиронолактона они не принадлежат к антагонистам альдостерона.

В одной из работ описаны 318 новорожденных, матери которых принимали диуретик триамтерен, и 28 — после применения амилорида в I триместре беременности. Повышение частоты специфических дефектов развития плода не отмечено [Briggs, 2005]. В ряде случаев, в основном при синдроме Бартера у матери, использовали амилорид, и дети рождались здоровыми [Deruelle, 2004; Almeida, 1989].

Специфическое тератогенное действие амилорида или триамтерена до настоящего времени не выявлено.

«Практические рекомендации» см. в конце раздела 2.8.25.

▶ 2.8.25 Маннит

Фармакология и токсикология. *Маннит* (*маннитол*; например, Osmofundin®) относится к наиболее часто назначаемым осмотическим

диуретикам. Его вводят внутривенно, он выделяется почками в неизменном виде. Маннит вызывает быстрое уменьшение объема интерстициальной жидкости и одновременно с этим увеличение объема внутрисосудистой жидкости, что ведет к разведению крови. В литературе опубликованы сообщения о его благоприятном действии в период беременности [Schwarz, 1980]. В настоящее время для лечения преэклампсии его не используют.



Практические рекомендации. При высоком давлении и отеках во время беременности диуретики не входят в число обычно применяемых лекарственных средств. Их использование допустимо при специальных показаниях, средством выбора является гидрохлоротиазид. Фуросемид также можно применять при сердечной или почечной недостаточности. Если лечение продолжается длительное время, у матери необходимо контролировать электролитный состав и гематокрит, а также исключить олигогидрамнион. В случаях, когда лечение проводят вплоть до родов, следует учитывать возможность гипогликемии у новорожденных. Маннит можно использовать во время беременности, если требуется применить осмотический диуретик. Во время беременности не следует применять другие тиазидные диуретики, этакриновую кислоту, а также петлевые диуретики, амилорид, триамтерен и антагонисты альдостерона. Если необходимо лечение антагонистами альдостерона, препаратом выбора является спиронолактон. Использование любого из этих средств не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

Литература

- Almeida OD Jr, Spinnato JA. Maternal Bartter's syndrome and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1225–6.
- Alwan S [A], Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 123–30.
- Alwan S [B], Polifka JE, Friedman JM. Addendum: Sartan treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 904–5.
- Aselton PA et al. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451–55.
- Arzneimittelbrief*. Infusionstherapie beim idiopathischen Hörsturz? *Der Arzneimittelbrief* 2004; 12: 89–91.
- Athanassiadis AP, Dadamogias C, Netskos D et al. Fetal tachycardia: is digitalis still the first-line therapy? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 293–5.
- Bar J, Hod M, Merlob P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors use in the first trimester of pregnancy. *Int J Risk Safety Med* 1997; 10: 23–6.
- Barr M Jr. Teratogen update: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994; 50: 399–409.
- Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–30.
- Bayliss H, Churchill D, Beevers M et al. Anti-hypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for „pharmacological programming“ in the first trimester? *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 161–74.

Berkane N, Carlier P, Verstraete L et al. Fetal toxicity of valsartan and possible reversible adverse side effects. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 547–9.

Bombelli F, Lagona F, Salvati A et al. Radiofrequency catheter ablation in drug refractory maternal supraventricular tachycardias in advanced pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1171–3.

Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F et al. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 157–61.

Boutroy MJ, Gissona CR, Legagneur M. Clonidine: placental transfer and neonatal adaptation. *Early Hum Dev* 1988; 17: 275–86.

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

Brown DR, Watchko JF, Sabo D. Neonatal sensorineural hearing loss associated with furosemide: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 816–23.

Burrows RF, Burrows EA. Assessing the teratogenic potential of angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 306–11.

Casele HL, Windley KC, Prieto JA et al. Felodipine use in pregnancy. Report of three cases. *J Reprod Med* 1997; 42: 378–81.

Cuneo BF, Ovidia M, Strasburger JF et al. Prenatal diagnosis and in utero treatment of torsades de pointes associated with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1395–8.

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443–51.

Danielsson BR, Skold AC, Azarbayjani F. Class III antiarrhythmics and phenytoin: teratogenicity due to embryonic cardiac dysrhythmia and reoxygenation damage. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 787–802.

Deruelle P, Dufour P, Magnenant E et al. Maternal Bartter's syndrome in pregnancy treated by amiloride. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 106–7.

Doherty G, Bali S, Casey F. Fetal hydrops due to supraventricular tachycardia – successful outcome in a difficult case. *Ir Med J* 2003; 96: 52–3.

D'Souza D, MacKenzie WE, Martin WL. Transplacental flecainide therapy in the treatment of fetal supraventricular tachycardia. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 320–2.

Eronen M, Heikkila P, Teramo K. Congenital complete heart block in the fetus: hemodynamic features, antenatal treatment, and outcome in six cases. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 385–92.

Fidler J, Smith V, Fayers P et al. Randomized controlled comparative study of methyl-dopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. *Br Med J (Clin Res)* 1983; 18: 1927–30.

Filler G, Wong H, Condello A et al. Early dialysis in a neonate with intrauterine lisinopril exposure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F154–6.

Fort AT, Morrison JC, Fish SA. Iatrogenic hypocalcemia of pregnancy by furosemide and ethacrynic acid. *J Reprod Med* 1971; 6: 207–8.

Goeschel K, Jäger A, Saling E. Wert der Dihydroergotaminbehandlung bei der Hypotonie in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 1984; 44: 351–5.

Grosso S, Berardi R, Cioni M et al. Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: a follow-up of two cases. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 699–702.

Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1655–6.

Günenc O, Cicek N, Gorkemli H et al. The effect of methyl-dopa treatment on uterine, umbilical and fetal middlecerebral artery blood flows in pre-eclamptic patients. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 141–4.

Gutgesell M, Overholt E, Boyle R. Oral bretylium tosylate use during pregnancy and subsequent breastfeeding: a case report. *Am J Perinatol* 1990; 7: 144–5.

Hata T, Manabe A, Hata K et al. Changes in blood velocities of fetal circulation in association with fetal heart rate abnormalities: effect of sublingual administration of nifedipine. *Am J Perinatol* 1995; 12: 80–1.

Heilmann L, Kurz E. Clonidine bei Schwangerschaftshypertonie. *Geburtsh Frauenheilk* 1970; 38: 1348.

Hod M, Friedman S, Schoenfeld A et al. Hydralazine-induced hepatitis in pregnancy. *Int J Fertil* 1986; 31: 352–5.

Horvath JS, Phippard A, Korda A et al. Clonidine hydrochloride, a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 634–8.

Houlihan DD, Denny MC, Ravikummar N et al. Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation: effects on umbilical artery resistance. *J Perinat Med* 2004; 32: 315–9.

Hubinont C, Debauche C, Bernard P et al. Resolution of fetal tachycardia and hydrops by a single adenosine administration. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 718.

Huisjes HJ, Hadders-Algra M, Touwen BCL. Is clonidine a behavioural teratogen in the human? *Early Hum Dev* 1986; 41: 43–8.

Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Drug Safety* 1999; 20: 85–94.

Jones HC. Intrauterine ototoxicity. A case report and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1973; 65: 201–3.

Khandekwal M, Kumanova M, Gaughan JP et al. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonat Med* 2002; 12: 408–12.

Krapp M, Baschat AA, Gembruch U et al. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 158–64.

Lees C, Campbell S, Jauniaux E et al. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994; 343: 1325–6.

Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. *Nephron* 1997; 76: 235–6.

Lomenick JP, Jackson WA, Bacheljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol.* 2004; 24: 397–9.

Magee LA, Cham C, Waterman EJ et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955–60.

Magee LA, Nulman I, Rovet JF et al. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 261–5.

Magee LA, Schick B, Sage SR et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 823–8.

Milner RDG, Chouksey SK. Effects of fetal exposure to diazoxide in man. *Arch Dis Child* 1972; 47: 537–43.

Moar CA, Jeffries MA. Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 933–7.

Molelekwa V, Akhter P, McKenna P et al. Eisenmenger's syndrome in a 27 week pregnancy – management with bosentan and sildenafil. *Ir Med J* 2005; 98: 87–8.

de Moura R, Lopes MA. Effects of captopril on the human foetal placental circulation: an interaction with bradykinin and angiotensin I. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 497–501.

Muller PR, James A. Pregnancy with prolonged fetal exposure to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Perinatol* 2002; 22: 582–4.

Murki S, Kumar P, Dutta S et al. Fetal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion. *J Matern Fetal Neonat Med* 2005; 17: 235–7.

- Oakley C, Child A, Jung B et al.* Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–81.
- Olesen C, de Vries CS, Thrane N et al.* Effect of diuretics on fetal growth: a drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 153–7.
- Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE et al.* Drug treatment of fetal tachycardias. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 49–63.
- Oudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FF et al.* Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 765–70.
- Porat S, Anteby EY, Hamani Y et al.* Fetal supraventricular tachycardia diagnosed and treated at 13 weeks of gestation: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 302–5.
- Prasad N, Gulati S, Jain M et al.* An unusual case of neonatal anuria. *Indian Pediatr* 2003; 40: 258–60.
- Rasheed A, Simpson J, Rosenthal E.* Neonatal ECG changes caused by supratherapeutic flecainide following treatment for fetal supraventricular tachycardia. *Heart* 2003; 89: 70.
- Ray JG, Vermeulen MJ, Burrows EA et al.* Use of antihypertensive medications in pregnancy and the risk of adverse perinatal outcomes: McMaster Outcome Study of Hypertension In Pregnancy 2 (MOSHIP 2). *BMC Pregnancy Childbirth* 2001, 1: 6.
- Reynolds B, Butters L, Evans J et al.* First year of life after the use of atenolol in pregnancy associated hypertension. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1061–3.
- Salamy A, Eldredge L, Tooley WH.* Neonatal status and hearing loss in high-risk infants. *J Pediatr* 1989; 114: 847–52.
- Satgé D, Sasco AJ, Col JY et al.* Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 539–41.
- Schaefer C.* Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 591–4.
- Schaefer C, Kudicke S.* Fetotoxizität von Angiotensin-II-(AT-II-)Rezeptor Antagonisten. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2003; 46: 751–5.
- Schulz M, Wacker J, Bastert G.* Effect of urapidil in antihypertensive therapy of pre-eclampsia on newborns. *Zentralbl Gynäkol* 2001; 123: 529–33.
- Senat MV, Fischer C, Bernard JP et al.* The use of lidocaine for fetocide in late termination of pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 296–300.
- Serreau R, Luton D, Macher M-A et al.* Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. *BJOG* 2005; 112: 710–2.
- Sibai BM, Grossman RA, Grossman HG.* Effects of diuretics on plasma volume in pregnancies with long-term hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 150: 831–5.
- Smith GN, Piercy WN.* Methyldopa hepatotoxicity in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 222–4.
- Sorensen HT, Czeizel AE, Rockenbauer M et al.* The risk of limb deficiencies and other congenital abnormalities in children exposed in utero to calcium channel blockers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 397–401.
- Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM et al.* Amiodarone therapy for drugrefractory fetal tachycardia. *Circulation* 2004; 109: 375–9.
- Suonio S, Saarikoski S, Tahvanainen K et al.* Acute effects of dihydralazine mesylate, furosemide, and metoprolol on maternal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 122–5.
- Schwarz R, Retzke U.* Pharmakotherapie bei EPH-Gestose. In: Hüller H, Jährig D, Steinhoff R, Traeger A (Hrsg). *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode*. Berlin: Volk und Gesundheit, 1980; 139–52.

Tabacova SA, Kimmel CA, McCloskey CA. Developmental abnormalities reported to FDA in association with nifedipine treatment in pregnancy. *Teratology* 2002; 65: 368 [abstract].

Tabacova S, Kimmel CA, Wall K et al. Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 181–92.

Tabacova S, Little R, Tsong Y et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 633–46.

Tomlinson AJ, Campbell J, Walker JJ et al. Malignant primary hypertension in pregnancy treated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 180–2.

Troip R, Irmer M, Bernius U. Tokolyseerfolge unter Fenoterol-Monotherapie und Fenoterol in Kombination mit einem kardioselektiven β -Blocker. *Geburtsh Frauenheilk* 1980; 40: 602–9.

Vetter K. Dopplersonographie in der Schwangerschaft, S. 159. Edition Medizin. Weinheim: VCH, 1991.

Wagenoort AM, Van Vugt JMG, Sobotka M et al. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? *Teratology* 1998; 58: 258–62.

Waisman GD, Mayorga LM, Camera MJ et al. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in pre-eclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 308–9.

Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Baker PN. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilation in fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2550–5.

Waterman EJ, Magee LA, Lim KI et al. Do commonly used oral antihypertensives alter fetal or neonatal heart rate characteristics? A systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 155–69.

Weber-Schöndorfer C. Pregnancy outcome after exposure to calcium-channel blockers during first trimester. Vortrag auf der Jahreskonferenz des European Network of Teratology Information Services (ENTIS) Prag 2004.

Whitelaw A. Maternal methyldopa treatment and neonatal blood pressure. *Br Med J* 1981; 283: 471.

Wolff F, Bauer M, Bolte A. Schwangerschaftshypotonie. *Geburtsh Frauenheilk* 1990; 50: 842–7.

Yemini M, Shoham (Schwartz) Z, Dgani R et al. Lupus-like syndrome in a mother and newborn following administration of hydralazine: a case report. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1989; 30: 193–7.

Yoshida T, Miyago M, Fukiishy Y et al. Developmental feature of hyperphalangism induced by nifedipine in the rat fetuses. *Teratology* 1995; 50: 19B.

2.9 Антикоагулянты, фибринолитики и кровезаменители

▶ 2.9.1 Показания для применения антикоагулянтов

Во время беременности концентрация в крови почти всех факторов свертывания непрерывно возрастает. Одновременно падает активность ингибиторов свертывания, например антитромбина III (АТ III), и снижается фибринолитический потенциал. Повышение способности к свертыванию имеет значение для эффективной остановки кровотечения во время родов после отделения плаценты. Вместе с тем следствием

такого повышения является почти 5-кратное увеличение частоты развития тромбоэмболических заболеваний у беременных, поэтому во время беременности в случае соответствующих анамнестических данных или явной склонности к заболеваниям такого рода обязательно требуется проведение профилактики тромбозов.

В целом лечение антикоагулянтами показано в следующих случаях:

- при тромбоэмболической предболезни;
- при наследственных тромбофилических заболеваниях, например при недостаточности антитромбина III, протеина С или S, фактора V Лейдена (устойчивость против активированного белка С), мутации гена протромбина, ограниченной способности к фибринолизу, антифосфолипидном синдроме и приобретенной тромбофилии;
- при сопутствующих заболеваниях с высоким риском тромбоза, например злокачественных опухолях, аутоиммунных заболеваниях, а также после оперативных вмешательств, травм, замены клапанов сердца или при других сердечно-сосудистых предболезнях;
- в случае иммобилизации, например при постельном режиме во время беременности по терапевтическим показаниям.

Введение обязательной профилактики тромбозов привело к уменьшению количества летальных исходов, обусловленных тромбоэмболическими заболеваниями. Антикоагулянты применяют также для лечения тромбоэмболических расстройств во время беременности и в послеродовой период. Перечисленные тромбофилии (а также открытая недавно мутация гена мегилентетрагидрофолатредуктазы, способствующая развитию тромбоза) [Martinelli, 2000] рассматриваются как одна из причин рецидивирующих спонтанных аборт, поэтому применение антикоагулянтов способствует сохранению беременности [Brewster, 1999].

▶ 2.9.2 Гепарины

Фармакология. *Гепарин* (например, Calciparin®) представляет собой полимер, в котором сульфатированные мукополисахаридные цепи молекулярной массой около 15 000 присоединены к белковой цепи. В естественных условиях гепарин присутствует в высокой концентрации в тучных клетках. Он действует главным образом путем активации гликопротеиновых рецепторов антитромбина III, который в свою очередь необратимо связывается с факторами свертывания, например фактором IIa (тромбином). Гепарин является наиболее сильной органической кислотой, присутствующей в организме. Для торможения свертывания важную роль играет сильный отрицательный заряд гепарина. Образование солей при взаимодействии с органическими катионами (например, с протамином, см. далее) быстро нейтрализует действие гепарина. При низкодозной терапии гепарином его противосвертывающий эффект, вероятно, обусловлен активацией антитромбина III и фактора Ха, который играет ключевую роль и предшествует тромбину в каскаде свертывания.

После приема внутрь гепарин всасывается плохо. Однако при подкожном, внутривенном или внутримышечном введении его эффект проявляется в полной мере. Гепарин метаболизируется в печени, и период его полувыведения составляет только 6 час. В результате особенностей его структуры (заряд, молекулярная масса) он не проникает через плаценту. Это относится и к *низкомолекулярным гепаринам*, таким как *цертопарин* (Моно-Embolex®), *дальтепарин* (Fragmin®), *эноксапарин* (Clexane®), *надропарин* (например, Fraxiparin®), *ревипарин* (Clivarin®) и *тинзапарин* (Innohep®), молекулярная масса которых составляет около 5000. Переносимость низкомолекулярных гепаринов лучше, период их полувыведения больше, поэтому их можно вводить только 1 или 2 раза в день.

Реакции гиперчувствительности на гепарины возникают редко. При использовании препаратов низкомолекулярных гепаринов аллергические реакции кожи, а также опасная индуцированная гепарином тромбоцитопения (НИТ), которая парадоксальным образом может вести к агрегации тромбоцитов, наблюдаются реже, чем при введении препаратов нефракционированных гепаринов [Arzneimittelbrief, 1995]. Greer (2005) проанализировал все опубликованные до 2003 г. данные по применению низкомолекулярных гепаринов. Анализ в общей сложности почти 2800 беременностей показал хорошую переносимость и эффективность гепаринов, примененных для профилактики тромбозов и предупреждения спонтанных аборт при соответствующем анамнезе. Переломы костей, обусловленные остеопорозом, встречались в 0,04% случаев, не было ни одного случая НИТ. В новых исследованиях по применению *эноксапарина* [Nuxtable, 2005; Glueck, 2004] (85 и 24 беременных соответственно) и *надропарина* [Ruffati, 2005] (30 беременных) получены сопоставимые результаты. Однако Di Nisio и соавт. (2005) обнаружили недостаточную эффективность гепарина в отношении предотвращения спонтанных аборт, если только не было нарушений свертывания, например антифосфолипидного синдрома. Их данные основаны на рандомизированных исследованиях по предотвращению спонтанных аборт, включавших в общей сложности 242 беременных.

Результаты исследования 284 беременных, которых в среднем 251 день лечили *эноксапарином*, показали, что по сравнению с контрольной группой число осложнений не повышено при вагинальном или оперативном родоразрешении, а также при эпидуральной анестезии, если эноксапарин вводили по меньшей мере за 12 час до родов [Maslovitz, 2005].

Токсикология. Вопреки данным ранних исследований гепарин не оказывает эмбрио- или фетотоксическое действие на организм человека. Длительная терапия с введением 15 000 МЕ/сут гепарина на протяжении многих месяцев может вызывать остеопороз у беременных в результате активации остеокластов. Кроме того, существует повышенный риск кровотечения, что относится и к низкомолекулярным гепаринам [Lindqvist, 2000].

В опубликованных к настоящему времени данных, полученных в результате наблюдений нескольких тысяч беременных, для лечения ко-

торых применяли низкомолекулярные гепарины *цертонпарин*, *эноксапарин*, *дальтепарин* и *надропарин* (в двух новых исследованиях 700 беременных получали только эноксапарин), не приведены свидетельства особого риска возникновения нарушений развития по сравнению с нефракционированными гепаринами [Rowan, 2003; Lepercq, 2001; Bar, 2000; Sorensen, 2000; Chan, 1999; Sanson, 1999; Schneider, 1997; Dulitzki, 1996]. Довольно необычным было сообщение о развитии аплазии кожи при лечении *тинзапарином*, начиная с 10 недели беременности [Sharif, 2005]. Преимущества низкомолекулярных гепаринов можно использовать и во время беременности, в частности при тяжелой, рано возникшей преэклампсии, склонности к спонтанным абортam и внутриутробной задержке роста плода вследствие врожденной или приобретенной тромбофилии [Bar, 2000; Kupferminc, 1999]. Низкомолекулярные гепарины не проникают или почти не проникают через плаценту человека [Greer, 1999; Sanson, 1999], однако в опытах на животных наблюдали влияние этих препаратов на свертывание крови у плода.



Практические рекомендации. Гепарины можно назначать во время беременности при соответствующих показаниях — врожденные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др. Это же относится и к апробированным низкомолекулярным препаратам.

▶ 2.9.3 Ингибиторы тромбина и агрегации тромбоцитов

Фармакология и токсикология. Соединения гирудина, такие как *дезирудин* (Revasc[®]) и *лепирудин* (Refludan[®]), — это полученные методами генной инженерии противосвертывающие полипептиды печеночной двуустки. Они действуют как ингибиторы тромбина. Эти препараты, как и гепариноид *данапароид* (Orgagan[®]), применяют при непереносимости гепарина (индуцированная гепарином тромбоцитопения). До настоящего времени отсутствуют данные о токсическом действии этих лекарственных препаратов на развитие эмбриона. Известно, что данапароид, применение которого документировано при 50 беременностях [Lindhoff-Last, 2005; Schindewolf, 2004; Myers, 2003], не проникает через плаценту. Отсутствуют сведения о применении в период беременности *бивалирудина* (Angiox[®]), используемого при чрескожных вмешательствах на коронарных сосудах.

Ксимелагатран (Exanta[®]) представляет собой ингибитор тромбина, который хорошо всасывается при пероральном применении (биодоступность 20%), в организме он превращается в активный липофильный синтетический дипептид *мелагатран* (молекулярная масса 430). Мелагатран действует как непрямым ингибитор и на свободный, и на связанный с фибрином тромбин; кроме того, он подавляет образование тромбина. Мелагатран усиливает фибринолитический эффект тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибируя активность карбоксипептидазы U и действие тромбина, связанного с тромбомодулином.

Период полувыведения ксимелагатрана (3–4 час) короче, чем у ингибиторов витамина К, при постоянной дозировке его можно вводить, не прибегая к регулярному контролю свертываемости крови. Опыт его применения в период беременности отсутствует.

Аргатробан (Argatra®) является вводимым парентерально ингибитором тромбина. Пока нет достаточного опыта его использования во время беременности. *Фондапаринукс* (Arixtra®), избирательно действующий синтетический ингибитор активированного фактора X (Ха), вводят подкожно. В экспериментах на животных препарат не оказывал тератогенное действие. Исследования, проведенные на плаценте человека *in vitro*, показали, что трансплацентарный перенос этого препарата практически отсутствует. Данных о его клиническом применении пока нет.

Имеются лишь единичные сообщения об ингибиторах агрегации тромбоцитов *клопидогреле* (например, Iscover®) и *тиклопидине* (например, Tiklyd®) [Klinzing, 2001; Ueno, 2001]. Свидетельства их тератогенного и фетотоксического действия не обнаружены (как и в опытах на животных), однако дифференцированная оценка переносимости в неонатальном периоде не представляется возможной.

О применении *ацетилсалициловой кислоты* для низкодозной терапии см. раздел 2.1.2.



Практические рекомендации. В случае настоятельной необходимости, например при непереносимости гепарина, недостаточном подавлении агрегации тромбоцитов или непереносимости в связи с низкодозной терапией ацетилсалициловой кислотой, можно применить указанные лекарственные средства. При сравнимой эффективности ксимелагатран обладает преимуществом по сравнению с антагонистами витамина К, которые оказывают токсическое действие на развитие плода. Лечение в I триместре не является основанием для ее прерывания по показаниям риска (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.9.4 Производные кумарина

Фармакология. К пероральным антикоагулянтам (антагонистам витамина К) относятся производные кумарина *аценокумарол*, *фенпрокумон* (например, Falithrom®, Marcumar®, Phenpro-ratiopharm®) и *варфарин* (Coumadin®), а также *инданедион*, *флуиндион* и *фениндион*. Антагонисты витамина К относятся к антикоагулянтам непрямого действия. Благодаря своему структурному сходству с витамином К они подавляют синтез факторов свертывания II, VII, IX и X в печени; этот эффект является дозозависимым.

Большинство антагонистов витамина К полностью всасываются после приема внутрь и в крови находятся в основном в связи с альбумином (более 95%). Период полувыведения для *аценокумарола* (включая его метаболиты) составляет 24 час, *варфарина* — 36 час и *фенпрокумона* —

150 час. Эффект от приема этих препаратов наступает не сразу — должно пройти 1–3 дня, прежде чем подавление синтеза факторов свертывания в печени приведет к снижению их концентрации в крови.

Кумарины метаболизируются, окисляясь в печени, и выводятся почками. На действие кумаринов влияют другие лекарственные средства, вводимые одновременно, которые могут конкурировать с кумаринами за ферменты, окисляющие препараты, или за связывание с белками плазмы. Антагонисты витамина К способны проникать через плаценту и поступать в плод. Например, если у новорожденных протромбиновый индекс (по Квику) составляет 5%, то у матери, получавшей фенпрокумон, он составляет > 25% (собственное наблюдение).

Кумариновая эмбриопатия. Сведения об этом типе патологии опубликованы прежде всего в США в связи с применением *варфарина* (так называемой «варфариновой» эмбриопатии). Не ясно, связано ли это со стремлением быстрее опубликовать свои результаты, характерным для США, где применяют главным образом этот тип кумаринов, или более частым использованием повышенных доз варфарина и его более высоким тератогенным потенциалом по сравнению с другими средствами.

Риск тератогенного действия антагонистов приобретает все большую актуальность в связи с увеличением количества беременных, перенесших операцию замены сердечных клапанов. Кардиологи все чаще рекомендуют применение кумариновых антикоагулянтов в период беременности, указывая, что при этом достоверно снижается материнская летальность вследствие тромбоза клапанного отверстия сердца по сравнению с текущим или предпринятым в I триместре лечением гепарином [Chan, 2000; Vitale, 1999; Wellesley, 1998].

Обзор всех опубликованных с 1955 г. сообщений о кумариновой эмбриопатии (в общей сложности — 63 случая) показывает, что первое место занимают аномалии скелета — 51 из 63 случаев (81%) [van Driel, 2002]. Гипоплазия средней части лица описана у 47 детей. К этим аномалиям относятся небольшой, направленный вверх нос с западениями между кончиком и крыльями носа, запавшая переносица и отсутствие закладки носовой перегородки. Кроме того, наблюдаются микрогнатия, выступающий лоб, плоское лицо и точечные участки кальцификации в эпифизах длинных трубчатых костей, задержка внутриутробного развития, а также укорочение конечностей. В отдельных сообщениях наряду с другими описаны нарушения развития глаз и ушей, пороки сердца, аспления, агенезия почек, расщелины губ/челюсти/нёба и гипоплазия легких. О причинно-следственной связи можно думать в случае наиболее часто наблюдаемых аномалий.

Механизмы тератогенного действия. Производные кумарина проявляют тератогенный эффект, вероятно, подавляя синтез зависимых от витамина К белков в костной и хрящевой тканях и центральной нервной системе (ЦНС). После I триместра беременности микрокровоизлияния с последующим образованием рубцов могут привести к нарушениям развития ЦНС [Hall, 1980]. Особенно опасны кровоизлияния в мозг на поздних сроках беременности и во время родов.

Кумариновая эмбриопатия напоминает точечную хондродисплазию — синдром Конради–Хюнерманна [Savarirayan, 1999; Becker, 1975]. Такая клиническая картина ассоциирована с описанной мутацией гена арилсульфатазы E (ARSE), которая приводит к потере активности этого фермента. По своему фенотипу кумариновая эмбриопатия находится в прямой связи с подавлением ARSE, обусловленным кумарином [Savarirayan, 1999].

Частота пороков развития плода. По данным ранних работ, величина риска возникновения пороков развития составляет 15–30%. Анализ результатов всех опубликованных исследований, в том числе когортных, дает частоту возникновения кумариновых эмбриопатий, равную примерно 6% (23/394), даже в случае использования производных кумарина на протяжении всей беременности. В этом обзоре приведены данные 17 исследований, включавшие в общей сложности 979 беременностей (в 449 случаях применяли аценокумарол, в 327 — варфарин, в 203 — препарат не указан) [van Driel, 2002]. В одном из более поздних исследований (71 беременность) женщины с искусственными клапанами сердца получали варфарин и было зарегистрировано рождение 4 детей с признаками кумариновой эмбриопатии [Cotrufo, 2002]. Здесь, как и в другом исследовании [Vitale, 1999], неблагоприятный исход беременности наблюдали прежде всего при использовании повышенных доз варфарина (> 5 мг).

В наиболее крупномасштабном из проведенных до настоящего времени проспективном когортном исследовании (666 женщин), в котором использовали пероральное введение антикоагулянтов, установлен лишь незначительный риск развития кумариновой эмбриопатии [Schaefer, 2006]. В этом проведенном нами многоцентровом исследовании 226 беременных лечили аценокумаролом, 280 — фенпрокумоном, 99 — флуиндионом, 2 — фениндионом и 63 — варфарином; 4 пациентки получали 2 антагониста витамина К.

По сравнению с контрольной группой беременных, не получавших препараты, был зарегистрирован достоверно повышенный риск возникновения грубых пороков развития — 4,9% вместо 1,4% (OR = 3,86) — при экспозиции в I триместре. Однако наблюдаемые пороки развития были гетерогенными, и среди 356 детей, рожденных живыми, отмечено лишь 2 случая кумариновой эмбриопатии (0,6%).

Другие эффекты кумариновой терапии. В многоцентровом когортном исследовании [Schaefer, 2006] были получены и другие данные, в частности установлено снижение веса новорожденных при рождении, которое лишь частично можно объяснить увеличением количества недоношенных беременностей.

В случае проведения кумариновой терапии частота спонтанных аборт-ов оказалась в 3 раза выше, особенно при использовании *фенпрокумона* (42%, по сравнению с 14% в контрольной группе). Естественно, свой вклад в это повышение может вносить и основное заболевание беременных — дефекты клапанов сердца, эмболии и различные заболевания свертывающей системы. В некоторых случаях болезнь матери послужила основанием для ис-

кусственного прерывания беременности по медицинским показаниям. Особую проблему представляет собой содержание инструкций, прилагаемых к лекарственным средствам (или представленных на упаковке), которые часто носят общий характер и преувеличивают риск тератогенного эффекта препарата, что создает неуверенность как у пациенток, так и у врачей.

Фаза чувствительности. В ранее опубликованных сообщениях и наших собственных исследованиях 235 детей, рожденных живыми, матери которых получали препараты кумарина исключительно до 9 недели беременности, не приведены свидетельства существенного риска возникновения кумариновой эмбриопатии при проведении лечения в течение 8 недель беременности. Иногда говорят о фазе чувствительности от 6 до 9 недель беременности. Критический анализ работ, на основе данных которых можно было считать срок до 9 недель фазой повышенного риска возникновения эмбриопатии [Hall, 1989; Balde, 1988; Ruthnum, 1987; Lapiedra, 1986; Cox, 1977], вызывает сомнения в правильности этой гипотезы. Нет уверенности в том, что в этих исследованиях лечение во всех случаях проводили до 9 недели беременности, что речь идет о специфических для кумарина аномалиях и влияние других тератогенных факторов исключено. В нашем исследовании 2 наблюдения типичной эмбриопатии отмечены у детей, матерей которых лечили значительно позднее 8 недели беременности. С другой стороны, повышенный риск возникновения спонтанных аборт может быть результатом эмбриотоксического воздействия препарата. Однако и в данном случае это может явиться следствием основного заболевания, как и повышение частоты преждевременных родов.

Умственное развитие. В одном исследовании, включавшем 300 детей, матери которых во время беременности получали препараты кумарина, было прослежено развитие этих детей до возраста 7–15 лет [van Driel, 2002, 2001; Wesseling, 2001, 2000]. Только у 2 детей данной группы были выявлены типичные признаки кумариновой эмбриопатии; их развитие в возрасте 9 и 13 лет было нормальным [van Driel, 2002]. Физические показатели экспонированных детей не отличались от таковых в контрольной группе, какие-либо явные отклонения в неврологическом статусе ни у одного из них не отмечены. Однако легкие неврологические отклонения встречались немного чаще, если лечение матери проводили во II или III триместрах беременности. Средняя величина IQ достоверно не отличалась от величины этого показателя в контрольной группе, однако число детей с $IQ < 80$ в экспонированной группе было больше, чем в контрольной (11 и 3 соответственно). Эти дети не имели типичных признаков дисморфогенеза. Со стороны поведенческих реакций у обследованных детей не наблюдали повышения частоты серьезных отклонений, отмечены лишь незначительные различия в отдельных тестах по сравнению с контрольной группой.

В трех других исследованиях (в общей сложности 72 ребенка) также не обнаружены существенные различия в физическом и умственном развитии детей [Olthof, 1994; Wong, 1993; Chong, 1984].



Практические рекомендации. Антагонисты витамина К, например фенпрокумон, обладают тератогенными свойствами, поэтому при планировании беременности и наличии показаний к продолжению лечения антикоагулянтами необходимо рассмотреть возможность применения других противосвертывающих средств. Если перед беременностью смена препарата связана с риском для матери, то продолжать лечение на ранних сроках беременности еще более рискованно. Это повышает риск спонтанных аборт, а также возникновения дефектов развития плода, однако полностью отказаться от применения данных лекарственных средств на этих сроках беременности не представляется возможным. Нельзя согласиться с тем, что риск развития кумариновой эмбриопатии существует лишь при лечении исключительно до 8 недели беременности. При некоторых заболеваниях, прежде всего при наличии у женщины специальных протезов клапанов сердца, лечение необходимо ввиду повышенного риска тромбоза или эмболии. Вследствие опасности возникновения кумариновой эмбриопатии и кровоизлияний в мозг у плода при лечении, особенно после 8 недели беременности, следует самым тщательным образом проанализировать рекомендации для продолжения терапии после I триместра беременности. Если уже проводимое лечение необходимо матери или его следует начать на ранних сроках беременности, и чтобы обеспечить ее нормальное течение, необходимо использовать другие антикоагулянты. Нет показаний для искусственного прерывания желанной и нормальной беременности на том основании, что случайно был использован данный препарат на ранних сроках беременности. Однако существуют ситуации, при которых основное заболевание вынуждает прервать беременность. В случае экспозиции для контроля развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.9.5 Витамин К

Фармакология и токсикология. Витамин К является антидотом при лечении препаратами кумарина. Применение витамина К имеет особое значение при наличии повышенной склонности новорожденных к кровотечениям. В таких случаях относительный дефицит витамина К обусловлен, с одной стороны, отсутствием в кишечнике колибактерий, которые у взрослых образуют витамин К₂ из витамина К₁, а с другой — недостаточным развитием у новорожденных синтетической активности печени, клетки которой в присутствии витамина К образуют необходимые для свертывания крови белки. Различают *витамин К₁* (*фитоменадион*; например, *Конакion®*), *витамин К₂* (см. ранее) и синтетические производные *витамина К₃* (*менадиол*; *Adek Falk®*), *витамина К₄*, *витамина К₅* и т.д.

Данные о применении витамина К в период беременности относятся главным образом к III триместру, поскольку витамин К назначают перед родами для профилактики повышенной склонности к кровотечениям у новорожденных. До сих пор не доказаны ни переход витамина К в организм плода, ни улучшение показателей противосвертывающей системы [Anai, 1993] (см. также раздел 2.10.9). Терапевтическое введе-

ние менадиола матери перед родами способствует развитию гипербилирубинемии у новорожденных. Высказываемое ранее предположение о влиянии парентерального введения витамина К на развитие в дальнейшем опухоли у новорожденных подтверждения не получило.



Практические рекомендации. Как правило, новорожденные при первом обследовании получают перорально 1–2 мг витамина К₁. В тех случаях, когда мать принимает лекарственные средства, являющиеся антагонистами витамина К, например некоторые антиэпилептики, а также рифампицин и кумариновые антикоагулянты, или если ребенок родился недоношенным либо подвергнулся воздействию других факторов риска, он сразу же после рождения должен получить 1 мг витамина К парентерально (внутримышечно). Если парентеральное введение невозможно, то в случае приема матерью препаратов-антагонистов витамина К, которые могут быть опасными для новорожденного, в дополнение к первому приему витамина К в первые недели жизни ребенку следует назначить витамин К₁ перорально в дозе 1–2 мг 2 раза в неделю.

▶ 2.9.6 Протамин

Фармакология и токсикология. Протамин сульфат (Protamin ICN®) показан во время беременности как антидот при нарушениях свертывания крови вследствие передозировки гепарина. Протамин сульфат представляет собой низкомолекулярный основной белок, который получают из спермы рыб. Он связывается с гепарином, обладающим выраженными кислыми свойствами, образуя стабильное соединение. Гепарин в составе этого соединения уже не оказывает антикоагулянтного действия. Комплекс протамин–гепарин выводится почками. Исследование эмбриотоксических свойств протамин не проводили. Его эффект как антидота менее выражен в случае использования низкомолекулярного гепарина.



Практические рекомендации. Протамин сульфат можно использовать при передозировке гепарина во время беременности.

▶ 2.9.7 Фибринолиз

Фибринолитики растворяют тромботические пробки в сосудах. Фибрин (конечный продукт процесса свертывания крови) представляет собой полимер, который под действием пептидазы плазмينا расщепляется на водорастворимые фрагменты. Это ведет к растворению фибрина и, соответственно, тромба. В организме плазмин образуется из гликопротеина плазминогена под влиянием активаторов, таких как урокиназа и тканевой активатор плазминогена. Кроме того, образованию плазмина способствуют вводимые извне агенты, например стрептокиназа. И наконец, синтезируемый в организме антитромбин III и синтетические ингибиторы плазмينا (транексамовая кислота, пара-аминметилбензойная

кислота) дают быстрый эффект при кровотечениях, возникающих вследствие фибринолитической терапии.

▶ 2.9.8 Стрептокиназа

Фармакология и токсикология. *Стрептокиназа* (например, Streptase®) является фибринолитиком, который получают из стрептококков. Превращая неактивный плазминоген в активный плазмин, она способна вызвать фибринолиз свежих, образовавшихся в течение нескольких часов тромбов. Известно около 200 случаев применения стрептокиназы в период беременности, главным образом после I триместра. Не отмечены ни тератогенный эффект, ни другие нарушения, отягощающие беременность [Nassar, 2003; Anbarasan, 2001; Henrich, 2001; Turrentine, 1995]. Тератогенные свойства стрептокиназы не были обнаружены также в опытах на животных.

Стрептокиназа проникает через плаценту в следовых количествах [Ludwig, 1965]. Однако, обладая антигенными свойствами, она вызывает образование антител, которые проходят через плаценту и пассивно иммунизируют плод. В перинатальный период фибринолитическая терапия может привести к повышенной кровопотере.



Практические рекомендации. При витальных показаниях стрептокиназу можно применять во время беременности.

▶ 2.9.9 Другие фибринолитики

Урокиназа (например, Corase®) присутствует в различных органах как активатор плазминогена, способствующий растворению фибриновых сгустков, образующихся в физиологических условиях, например в менструальной крови. Имеются отдельные сообщения о применении урокиназы в период беременности без каких-либо вредных последствий [La Valleur, 1996; Turrentine, 1995]. В опытах на животных тератогенные свойства урокиназы не обнаружены.

Альтеплаза (тканевой активатор плазминогена, rt-PA; Actilyse®) — это присутствующий в организме фактор, продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов и проявляющий активность главным образом при контакте с фибрином тромбов. Достаточный опыт ее применения отсутствует. Это относится также к *анистреплазе* (Eminase®), APSAC (ацетилированный комплекс плазминоген–стрептокиназа–активатор) и *ретеплазе* (Rapilysin®).



Практические рекомендации. Фибринолитики урокиназу, альтеплазу (rt-PA), анистреплазу, APSAC и ретеплазу можно использовать в период беременности при жизненных показаниях. Особая осторожность необходима в перинатальный период. Лечение в I триместре беременности не явля-

ется основанием ни для ее прерывания по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.9.10 Антифибринолитики

Эпсилон-аминокапроновая кислота, или *аминогексановая кислота* (Epsilon-Aminocapronsäure Roche®), в опытах на кроликах не вызывала тератогенный эффект. Имеется лишь одно сообщение о ее применении в клинике, которое не сопровождалось нежелательными эффектами. При лечении этим антифибринолитическим средством существует опасность повышенного тромбообразования с эмболией и нарушением функции почек вследствие тромбоза капилляров клубочков.

Пара-аминометилбензойная кислота (ПАМБА; Gumdix®) и *транексамовая кислота* (например, Суклокарпон®) представляют собой синтетические антифибринолитики, которые действуют так же, как эпсилон-аминокапроновая кислота. Их назначают при коагулопатиях с повышенным фибринолизом. В отдельных сообщениях о применении транексамовой кислоты [Lindoff, 1993], а также в экспериментальных данных отсутствуют свидетельства значительного риска. Концентрация препарата в крови из пуповины составляет 70% материнской.

Апротинин (Trasyloл®) является полипептидом, ингибирующим действие большого числа протеиназ, к которым относятся также плазмин и активаторы плазминогена, чем и обусловлен его антифибринолитический эффект. Как и любой чужеродный белок (его получают из легких крупного рогатого скота), апротинин способен вызывать реакции гиперчувствительности вплоть до анафилактического шока. Сведения о его применении в период беременности отсутствуют.



Практические рекомендации. Применение эпсилон-аминокапроновой кислоты, пара-аминометилбензойной кислоты, транексамовой кислоты и апротинина во время беременности не имеет специфических показаний. Лечение этими препаратами в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.9.11 Кровезаменители

К группе кровезаменителей относятся *декстраны*, производные желатина, *гидроксипропилкрахмал* и *растворы альбумина человека*. При соответствующих показаниях, особенно в случае сосудистого шока, их можно назначать и во время беременности, однако не с целью гемодилюции, для которой применяют растворы электролитов.

Особенно строгие показания необходимы для переливания крови (учитывая возможность переноса вирусов гепатита, цитомегаловируса и ВИЧ).

Декстраны

Декстраны представляют собой глюкополисахариды, применяемые в качестве кровезаменителей. Для этой цели используют декстран молекулярной массой 60 000 — так называемый *декстран 60* (например, Macrodex®) и декстран молекулярной массой 40 000, *декстран 40* (например, Rheomacrodex®). Период полувыведения декстрана 60 составляет 24 час, декстрана 40 — 6 час. Риск анафилактических реакций можно снизить, если перед инфузией декстрана ввести 20 мл низкомолекулярного *декстрана 1* (Promit®, молекулярная масса около 1000). Специфическое эмбрио- или фетотоксическое действие декстранов неизвестно. Анафилактические реакции представляют непосредственную опасность для плода.



Практические рекомендации. В экстренных случаях во время беременности декстраны можно использовать в качестве кровезаменителей.

Желатины

Продукты разрушения желатина, образующие сетчатую структуру за счет карбамидных связей, в виде 4% раствора полимеризата с молекулярной массой около 35 000 предложены как заменитель плазмы (например, Gelafundin®). Специфическое эмбрио- или фетотоксическое действие препарата неизвестно.



Практические рекомендации. В экстренных случаях во время беременности желатины можно использовать в качестве кровезаменителей.

Гидроксиэтилкрахмал

Гидроксиэтилкрахмал (HES), подобно декстрану, представляет собой разветвленный полисахарид. Средняя молекулярная масса (в зависимости от типа препарата) составляет 70 000 (Exrafusin®), 200 000 (например, Hamofusin®) или 450 000 (например, Plasmafusin®, Plasmasteril®). Низкомолекулярный гидроксиэтилкрахмал используют для улучшения реологических свойств крови. Препараты гидроксиэтилкрахмала также способны вызвать анафилактические реакции. Кроме отложения в плаценте, какие-либо специфические эмбрио- или фетотоксические эффекты не описаны. Необходима строгая оценка показаний к применению.



Практические рекомендации. В критических ситуациях гидроксиэтилкрахмал можно использовать во время беременности в качестве кровезаменителя или для улучшения микроциркуляции.

Альбумин человека

Альбумин человека (например, Humanalbumin®) представляет собой раствор альбумина, полученного из крови здоровых доноров, который не должен содержать ВИЧ и вирусы гепатита.

Введение альбумина человека особенно показано при дефиците альбумина для снижения онкотического давления при отеках, а также в случае уменьшения объема внутрисосудистой жидкости. Альбумин человека не проникает через плаценту. Его специфическое эмбрио- или фетотоксическое действие неизвестно.

В случае значительной протеинурии при нарушении функции почек ни одно из перечисленных лекарственных средств не в состоянии надежно поддержать или увеличить онкотическое давление, поэтому альбумин человека следует применять только в случае настоятельных показаний.



Практические рекомендации. Альбумин человека при соответствующих показаниях можно применять во время беременности.

Литература

Anai T, Hirota Y, Yoshimatsu J et al. Can prenatal vitamin K1 supplementation replace prophylaxis at birth? *Obstet Gynecol* 1993; 81: 251–4.

Anbarasan C, Kumar VS, Latchumanadhas K et al. Successful thrombolysis of prosthetic mitral valve thrombosis in early pregnancy. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 393–5.

Arzneimittelbrief. Heparininduzierte Thrombopenie seltener bei niedermolekularem Heparin. 1995; 29: 46–7.

Balde MD, Breitbart GP, Wettstein A et al. Fallotsche Tetralogie nach Cumarineinnahme in der Frühschwangerschaft – eine Embryopathie? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48: 182–3.

Bar J, Cohen-Sacher B, Hod M et al. Low-molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women. *Int J Gyn Obstet* 2000; 69: 209–13.

Becker MH, Genieser NB, Feingold M. Chondrodysplasia punctata: is maternal warfarin therapy a factor? *Am J Dis Child* 1975; 129: 356–9.

Brewster JA, Shaw NJ, Farquharson RG. Neonatal and pediatric outcome of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome. *J Perinat Med* 1999; 27: 183–7.

Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191–6.

Chan WS, Ray JG. Low molecular weight heparin use during pregnancy: issues of safety and practicability. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 649–54.

Chong MK, Harvey D, de Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1070–3.

Cotrifo M, De Feo M, De Santo LS et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 35–40.

Cox DR, Martin L, Hall BD. Asplenia syndrome after fetal exposure to warfarin. *Lancet* 1977; 26: 1134.

Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD004734.

van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ et al. Teratogen update: Fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002; 66: 127–40.

van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ et al. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001; 107: 123–9.

van Driel D, Wesseling J, de Vries TW et al. Coumarin embryopathy: long-term follow-up of two cases. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 231–2.

Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P. Low molecular weight heparin during pregnancy and delivery preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996; 878: 380–3.

Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N et al. Pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, hypofibrinolysis, enoxaparin, metformin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 323–34.

Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258–65.

Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401–7.

Hall BD. Warfarin embryopathy and urinary tract anomalies: possible new association [letter]. *Am J Med Genet* 1989; 34: 292–3.

Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122–40.

Henrich W, Schmider A, Henrich M et al. Acute iliac vein thrombosis in pregnancy treated successfully by streptokinase lysis: a case report. *J Perinat Med* 2001; 29: 155–7.

Huxtable LM, Tafreshi MJ, Ondreyco SM. A protocol for the use of enoxaparin during pregnancy: results from 85 pregnancies including 13 multiple gestation pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 171–81.

Klebenoff MA, Read JS, Mills JL et al. The risk of childhood cancer after neonatal exposure to vitamin K. *N Engl J Med* 1993; 329: 905–8.

Klinzing P, Markert UR, Liesaus K et al. Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidogrel. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 215–6.

Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9–13.

Lapiedra OJ, Bernal JM, Ninot S et al. Open heart surgery for thrombosis of a prosthetic mitral valve during pregnancy. Fetal hydrocephalus. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986; 27: 217–20.

La Valleur J, Molina E, Williams PP et al. Use of urokinase in pregnancy. Two success stories. *Postgrad Med* 1996; 99: 269–70 und 272–3.

Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108: 1134–40.

Lindqvist PG, Dahlback B. Bleeding complications associated with low molecular weight heparin prophylaxis during pregnancy. *Thromb Haemost* 2000; 84: 140–1.

Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; 70: 238–40.

Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005; 93: 63–9.

Ludwig H, Pfeifer GW. Experimentelle Untersuchungen zur Frage eines diaplazentaren Effektes von Streptokinase. *Klin Wochenschr* 1965; 43: 775–9.

Martinelli I, Taioli E, Cetin I et al. Mutation in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000; 343: 1015–8.

Maslovitz S, Many A, Landsberg JA et al. The Safety of Low-Molecular-Weight Heparin Therapy During Labor. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 632–3.

Myers B, Westby J, Strong J. Prophylactic use of danaparoid in high-risk pregnancy with heparin-induced thrombocytopenia-positive skin reaction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 485–7.

Nassar AH, Abdallah ME, Moukarbel GV et al. Sequential use of thrombolytic agents for thrombosed mitral valve prosthesis during pregnancy. *J Perinat Med* 2003; 31: 257–60.

Othof E, De Vries TW, Touwen BC et al. Late neurological, cognitive and behavioural sequelae of prenatal exposure to coumarins: a pilot study. *Early Hum Dev* 1994; 38: 97–109.

Rowan JA, McLintock C, Taylor RS et al. Prophylactic and therapeutic enoxaparin during pregnancy: Indications, outcomes and monitoring. *Austral New Zealand J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 123–8.

Ruffatti A, Favaro M, Tonello M et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus* 2005; 14: 120–8.

Ruthnum P, Tolmie JL. Atypical malformations in an infant exposed to warfarin during the first trimester of pregnancy. *Teratology* 1987; 36: 299–301.

Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668–72.

Savarirayan R. Common phenotype and etiology in warfarin embryopathy and X-linked chondrodysplasia punctata (CDPX) [letter]. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 322.

Schaefer C, Hannemann D, Meister R et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 949–57.

Schindewolf M, Mosch G, Bauersachs RM et al. Safe anticoagulation with danaparoid in pregnancy and lactation. *Thromb Haemost* 2004; 92: 211.

Schneider DM, von Tempelhoff GF, Heilmann L. Retrospective evaluation on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1567–8.

Sharif S, Hay CR, Clayton-Smith J. Aplasia cutis congenita and low molecular weight heparin. *BJOG* 2005; 112: 256–8.

Sorensen HT, Johnson SP, Larsen H et al. Birth outcomes in pregnant women treated with low-molecular-weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 655–9.

Turrentine MA, Braems G, Ramirex MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534–41.

Ueno M, Masuda H, Nakamura K et al. Antiplatelet therapy for a pregnant woman with a mechanical aortic valve: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 1002–4.

Vitale N, De Feo M, De Santo LS et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637–41.

Wellesley D, Moore I, Heard M et al. Two cases of warfarin embryopathy: a reemergence of this condition? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 805–6.

Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS et al. Behavioural outcome of schoolage children after prenatal exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2000; 58: 213–24.

Wesseling J, Van Driel D, Smrkovsky M et al. Neurological outcome in schoolage children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2001; 63: 83–95.

Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 45: 17–21.

2.10 Эпилепсия и антиэпилептические препараты

Примерно 1 из 200–250 беременных страдает эпилепсией и, соответственно, принимает антиэпилептические препараты [Mogrow, 2003]. Дети матерей, получавших лечение классическими антиэпилептиками, подвержены повышенному риску возникновения дефектов развития, дисморфогенеза средней части лица и концевых фаланг, задержки внутриутробного роста и функциональных нарушений ЦНС. По существующим данным, 1 ребенок из 5–10 экспонированных пренатально детей имеет по меньшей мере один из этих дефектов. Антиэпилептики все чаще применяют при других заболеваниях, например в психиатрии как аффективные стабилизаторы при биполярных расстройствах или в неврологии при невропатических болях. Вследствие тератогенных свойств антиэпилептиков к их назначению (за исключением противосудорожной профилактики) всегда следует относиться критически, если предполагается сохранить беременность.

▶ 2.10.1 Эпилепсия, антиэпилептики и репродукция

- **Антиэпилептики обладают эмбриотоксическим потенциалом.** В первую очередь это относится к классическим антиэпилептикам, таким как *карбамазепин*, *вальпроевая кислота*, *фенобарбитал/примидон* и *фенитоин*. Тератогенное действие ранее приписывали собственно эпилепсии, однако это не подтвердилось (см. раздел 2.10.7).
- **Половые гормоны при соответствующей предрасположенности пациентки могут способствовать возникновению судорожных припадков (эстрогены) или действовать антиконвульсивно (гестагены).** В частности, это играет роль при судорожных припадках, развивающихся в зависимости от менструального цикла.
- **Некоторые антиэпилептики приводят к неэффективности противозачаточных таблеток.** *Карбамазепин*, *фенобарбитал*, *примидон*, *фенитоин*, *фелбамат*, а в зависимости от принимаемой дозы также *окскарбазепин* и *топирамат* способны индуцировать ферментную систему цитохрома P-450, и в результате усиленного распада оральных контрацептивов может наступить нежелательная беременность [Kuhl, 2002]. В связи с этим в первую очередь не рекомендуется системная гормональная терапия, а также использование оральных контрацептивов, так как даже удвоение дозы не гарантирует безопасности. В данном случае предпочтительнее использовать внутриматочную систему с местным применением гестагенов (Mirena®) или менее надежные внутриматочные спирали (IUD). Если эти способы неприемлемы, следует рассмотреть возможность применения гормональных контрацептивов в повышенных дозах — в данном случае с ограниченной надежностью. Рекомендуется ежедневный прием двух доз одного из низкодозируемых монофазных препаратов курсом до 3–9 месяцев. Другие рекомендации касаются применения средств

с повышенным содержанием веществ, подавляющих овуляцию. В случае применения *бензодиазепинов, этосуксимида, габапентина, ламотригина, леветирацетама, тиагабина, вальпроевой кислоты, вигабатрина* и *зонизамида* активность гормональных контрацептивов не утрачивается при одновременном приеме [Crawford, 2002].

- **Эпилепсия и антиэпилептики способны снизить фертильность.** До сих пор не выяснена связь между височной эпилепсией и применением вальпроата, с одной стороны, и обусловленным отсутствием овуляции снижением фертильности с поликистозным овариальным синдромом (PCOS) — с другой. Этот синдром встречается у 5% здоровых женщин, у 10–25% женщин, больных эпилепсией, а у пациенток, получавших вальпроат, — еще чаще. По-видимому, отягощающими факторами являются ожирение и гиперинсулинизм, соответственно резистентность к инсулину, поэтому следует критически отнестись к применению антиэпилептиков, способствующих увеличению веса (*вальпроевая кислота, карбамазепин, габапентин, вигабатрин*).
- **Во время беременности судорожные приступы возникают чаще** в результате ряда обстоятельств, снижающих эффективность лечения антиэпилептиками: отказ женщины от приема лекарственного средства из-за боязни навредить ребенку, повышенный клиренс препарата и расстройство сна.

▶ 2.10.2 Способы оценки риска

Классические антиэпилептики относятся к наиболее часто назначаемым и лучше всего изученным тератогенным лекарственным средствам, но пока трудно оценить индивидуальный риск. Данные о применении классических антиэпилептиков (в основном как средств монотерапии) охватывают приблизительно 10 000 беременностей. Эти данные получены в ряде эпидемиологических исследований предшествующих лет [Kaaja, 2003; Dean, 2002; Diav-Citrin, 2001; Holmes, 2001; Canger, 1999; Kaneko, 1999; Samren, 1997, 1999; Mastroiacovo, 1998], а также содержатся в Международных регистрах по эпилепсии и беременности европейских стран [EURAP, 2005], Великобритании [Mogtow, 2003], Австралии [Vajda, 2003] и Северной Америки (NAREP). При монотерапии частота возникновения грубых пороков развития колеблется от 3% до 11%. При комбинированной терапии с применением различных антиэпилептиков риск в среднем несколько выше. Значительно повышенный риск (по меньшей мере 10%) отмечен в случае комбинаций с вальпроевой кислотой. Эти цифры в 2–4 раза превышают величину риска в контрольной группе (здоровые беременные). Различия между данными, полученными в этих исследованиях, обусловлены многими факторами: (1) преимущественное использование того или иного антиэпилептика (вальпроевая кислота обладает наибольшей тератогенностью); (2) неоднозначное определение термина «грубые пороки развития»; (3) сроки наблюдения после родов (чем они дольше и чем основательнее проводят наблюдение,

тем выше регистрируемая частота аномалий); (4) региональные и временные различия распространенности пороков развития в контрольных группах; (5) другие особенности проведения исследований, качество диагностики и документирования врожденных аномалий.

Еще больше различаются данные о частоте малых аномалий, нарушений морфогенеза лица и пальцев и функциональных расстройств ЦНС.

► 2.10.3 Большие и малые аномалии при лечении классическими антиэпилептиками

Применение антиэпилептиков прежде всего повышает риск возникновения тех аномалий, которые чаще развиваются спонтанно. К ним относятся следующие пороки развития (в скобках указана частота развития дефекта после применения антиэпилептиков) [Schardein, 2000]:

- пороки сердца (около 1,8%);
- расщелины губы/нёба (около 1,7%);
- дефекты нервной трубки (при лечении карбамазепином и вальпроатом, 1–2%);
- аномалии мочевыводящих путей, особенно гипоспадии;
- аномалии скелета, например косолапость, дисплазия бедра;
- аномалии глаз (птоз, колобома радужки).

К малым аномалиям и нарушениям морфогенеза (так называемый «синдром, вызванный антиэпилептиками у плода», или «антиэпилептический синдром») относятся:

- гипоплазия средней части лица (короткий нос, запавшая широкая переносица, гипертелоризм, эпикантус, длинная верхняя губа);
- аномалии дистальных фаланг (небольшие ногти, короткая дистальная фаланга пальцев, сходство большого пальца с другими пальцами);
- отставание в росте;
- микроцефалия (особенно при использовании фенитоина и комбинированной терапии);
- нарушения умственного развития, отклонения в поведении, а также симптомы, сходные с аутизмом, особенно в случаях лечения вальпроевой кислотой.

Диагностика признаков дисморфогенеза сложна, их оценка может быть субъективной и нередко возможна только с помощью радиологического исследования [Harvey, 2003; Lu, 2000].

Обычно встречаются лишь некоторые из перечисленных дефектов развития и нарушений морфогенеза.

► 2.10.4 Нарушения умственного развития

Функциональные нарушения ЦНС чаще встречаются у детей с аплазией средней части лица; количество этих нарушений в процентном выра-

жении перемещается в область двузначных чисел. Мооге и соавт. (2000) исследовали 57 детей с антиэпилептическим синдромом, и примерно у 80% из них были найдены отклонения в поведении, нарушения развития речи, способности к обучению, а у 60% — два или более симптомов аутизма. Сопоставление различных антиэпилептиков показало, что указанные нарушения развития возникают прежде всего в случае приема женщинами перед родами вальпроевой кислоты (обзор см. Schmitz, 2006; Adab, 2001, 2004).

► 2.10.5 Специфичность действия отдельных антиэпилептиков

За немногими исключениями, невозможно определить специфичность спектра аномалий, вызываемых тем или иным антиэпилептиком [Mogrow, 2003]. Существуют дефекты развития, типичные для вальпроевой кислоты, например дефекты нервной трубки, особенно расщелина поясничного отдела позвоночника, дефекты конечностей, относящиеся, в частности, к лучевой кости. По современным представлениям, понятие антиэпилептического синдрома включает все синдромы, возникающие под влиянием карбамазепина, фенитоина и барбитуратов. Под синдромом понимают совокупность всех симптомов, свойственных грубым порокам развития, т.е. нарушения морфогенеза, замедление роста, микроцефалия и функциональные умственные расстройства. Отдельные аномалии развития подробнее рассмотрены при описании соответствующих антиэпилептиков.

Применение вальпроевой кислоты обуславливает более высокую частоту возникновения пороков развития, чем прием других антиэпилептиков, а комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты оказывает более сильный тератогенный эффект по сравнению с монотерапией.

► 2.10.6 Механизмы тератогенного действия

Существуют различные объяснения тератогенного действия антиэпилептиков, основанные на экспериментальных данных.

- Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин могут нарушать усвоение фолиевой кислоты или ее метаболизм, индуцируя ферментную систему цитохрома P-450. Вальпроевая кислота ингибирует глутаматформилтрансферазу, нарушая продукцию фолиевой кислоты. В данном случае может играть роль генетически детерминированная недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы.
- Вальпроевая кислота снижает уровень экспрессии гена, кодирующего фермент гистодацетилазу (HDAC). Этот фермент участвует в контроле структуры нуклеосом. Дефицит гистодацетилазы ведет к гиперацетилированию эмбриональных белков, особенно в каудаль-

ном отделе нервной трубки, обуславливая формирование расщелины позвоночника, не зависящий от фолиевой кислоты [Massa, 2005].

- Вальпроевая кислота вызывает изменение генов факторов роста, например фактора роста мозга (BDGF) и фактора роста нервов (NGF), а также соответствующих рецепторов.
- Недостаточность микросомального фермента эпоксидгидролазы у матери и плода наряду с другими факторами ведет к накоплению тератогенных ареноксидных метаболитов в случае применения карбамазепина и фенитоина [Raymond, 1995; Omtzigt, 1993]. Эти ареноксиды, образуемые под влиянием монооксидазы, ассоциированной с цитохромом P-450, после связывания с макромолекулами клеток могут нарушать их функцию и вызвать клеточную гибель [Wells, 1997].
- Фенитоин снижает экспрессию генов и синтез мРНК многих факторов роста (например, TGF β , NT3 и WNT1) [Musselman, 1994].
- Вызванная фенитоином блокада калиевых каналов ведет к гипоксии и вслед за этим к реоксигенации [Danielsson, 1997].
- Фенитоин подавляет экспрессию генов рецепторов ретиноевой кислоты [Gelineau-van Waes, 1999].
- Вальпроевая кислота снижает внутриклеточный pH в закладках конечностей [Dean, 2002].
- Клиническое исследование семейного накопления типичных аномалий при применении антиэпилептиков и результаты ДНК-секвенирования показали, что предпосылкой тератогенного действия потенциально токсичных лекарственных средств является генетическая предрасположенность. Взаимодействие внешних (лекарственных) и генетических факторов было обнаружено около 25 лет назад при использовании фенитоина на примере дизиготных пар близнецов: один из близнецов был здоров, а у другого отмечены типичные для фенитоина дефекты, хотя для обоих внутриутробная среда была одной и той же [Phelan, 1982]. Найденные различия у трехъяйцевых близнецов после лечения матери фенитоином/фенобарбиталом также можно объяснить индивидуальными генетическими особенностями. У троих детей были зарегистрированы выраженные в различной степени задержка роста и гипоплазия средней части лица и концевых фаланг. Один ребенок имел, кроме того, расщелину губы/нёба, а другой – краниосиностоз [Bustamante, 1978].

► 2.10.7 Является ли эпилепсия тератогенным фактором?

Согласно существующим представлениям, наблюдаемые дефекты развития являются скорее следствием антиэпилептической терапии, а не собственно заболевания. Однако окончательно выяснить это трудно, поскольку только при легких формах заболевания можно не прибегать к лечению. Некоторые авторы указывают на повышенную частоту возникновения дефектов развития, если во время I триместра беременно-

сти у женщины были приступы большой эпилепсии [Lindhout, 1992]. Mastroiacovo и соавт. (1998) на материале небольшого когортного исследования выявили повышенный риск возникновения дефектов развития при отсутствии лечения эпилепсии ($4/31 = 13\%$). Однако в большинстве других исследований тератогенный эффект не обнаружен как в случае неконтролируемой эпилепсии, так и при тяжелых приступах большой эпилепсии во время беременности. Не установлена также связь между продолжительностью антиэпилептической терапии до беременности и ее исходом [Dansky, 1991]. По данным Регистра эпилепсии и беременности Белфаста (Великобритания), при исследовании 239 беременностей, во время которых лечение эпилепсии не проводили, грубые пороки развития обнаружены в 3,5% случаев. Частота грубых дефектов развития при проведении антиэпилептической монотерапии составляет 3,7%, при комбинированном лечении – 6,0% [Morrow, 2006].

Fried и соавт. (2004) провели мета-анализ 10 исследований, охватывающих 400 беременностей, при которых эпилепсию не лечили. Авторы не смогли определить тератогенный эффект самого заболевания, хотя следует отметить, что отсутствие лечения, вероятно, было связано с легкими формами заболевания. В опубликованном позднее исследовании Artama и соавт. (2005), по данным Финского регистра родов, среди 939 беременных только у 26 имелись дефекты развития плода (2,8%), что, безусловно, говорит об отсутствии тератогенного эффекта. Holmes и соавт. (2000) исследовали 57 детей, матери которых имели в анамнезе эпилепсию, но во время беременности приступов эпилепсии у них не было, поэтому антиэпилептического лечения не проводили. По сравнению с контрольной группой у этих детей не отмечены ни отклонения умственного развития, ни нарушения морфогенеза лица или пальцев, повышенная частота которых описана в исследованиях антиэпилептической терапии во время беременности. В отличие от этих данных Adab и соавт. (2004) отметили значительное повышение частоты низкого вербального IQ (< 79), если во время беременности (независимо от антиэпилептической терапии) женщины перенесли более 5 приступов тонико-клонических судорог.

▶ 2.10.8 Фолиевая кислота и антиэпилептики

Иногда при использовании антиэпилептиков, относящихся к антагонистам фолиевой кислоты, рекомендуется заместительная терапия ее препаратами. Однако до сих пор не представлено доказательств защитного действия такой терапии [Hernandez-Diaz, 2000]. В настоящее время общепринято профилактическое введение фолиевой кислоты всем беременным, по меньшей мере до 9 недели беременности (см. раздел 2.18). Женщины, страдающие эпилепсией и желающие родить ребенка, должны получать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут в целях снижения риска развития дефектов нервной трубки. При этом следует учесть, что фолиевая кислота стимулирует расщепление лекарственных средств

гидролазами печени, в связи с чем концентрация антиэпилептиков в крови матери может снижаться.

▶ 2.10.9 Витамин К и антиэпилептики

Независимо от медикаментозного лечения матери новорожденные и особенно дети, родившиеся недоношенными, испытывают недостаток витамина К, который необходимо восполнить сразу же после родов во избежание кровотечения. Кроме того, *карбамазетин*, *этосуксимид*, *окскарбазетин*, *фенитоин*, *фенобарбитал*, *топирамат*, *вигабатрин* и *зонисамид* относятся к лекарственным средствам, индуцирующим ферменты, вызывающие снижение уровня факторов свертывания, зависимых от витамина К. Уровень предшественника протромбина PIVKA II (англ. Protein induced by Vitamin K absence of factor II) как непрямого маркера у новорожденных может быть повышен.

При лечении препаратами-антагонистами витамина К часто рекомендовали ежедневный прием матерью в течение последних 4 недель беременности витамина К₁ (например, *Копаклон*[®]), сначала 10 мг/сут, а в последние 2 недели — 20 мг/сут. Эффективность такого лечения оспаривается [Heu, 1999].

Кааја и соавт. (2002) не наблюдали повышения частоты осложнений (кровотечений) у 667 новорожденных в случае пренатального воздействия антиэпилептиков (463 беременные принимали *карбамазетин*, 212 — *фенитоин*, 44 — *фенобарбитал*). Сравнение проводили с контрольной группой, состоящей из 1324 детей здоровых женщин. Во время беременности матери не получали витамин К, однако всем детям после родов внутримышечно вводили 1 мг витамина К₁. В другом исследовании примерно 200 детей, матери которых получали антиэпилептики, профилактическое введение витамина К во время беременности не проводили; у новорожденных не было обнаружено повышенной склонности к кровотечению [Choulika, 2004].

При пероральном приеме витамин К усваивается так же хорошо, как и при парентеральном введении, но этот способ применения непосредственно после родов может быть ненадежным, поэтому следует рекомендовать внутримышечную инъекцию 0,5–1 мг витамина К₁ для профилактики поздних кровотечений (начиная со 2 недели) [American Academy of Pediatrics, 2003]. Если все же предпочитают пероральный прием, необходимо проследить, чтобы новорожденный действительно проглотил всю дозу витамина, а первые 2 недели каждые 3 дня получал дополнительную дозу.

▶ 2.10.10 Новые антиэпилептические препараты

К новым антиэпилептическим препаратам относятся *фелбамат*, *габапентин*, *ламотригин*, *леветирацетам*, *окскарбазетин*, *прегабалин*,

тиагабин, топирамат, вигабатрин, зонизамид. Они были введены в практику в 1990-е гг. сначала в качестве так называемых добавочных антиэпилептиков в дополнение к классическим антиэпилептикам при фокальной эпилепсии. Новые антиэпилептики связываются с белками в меньшей степени, чем классические антиэпилептики: фелбамат — на 30%, ламотригин — на 55%, окскарбазепин — на 40%, тиагабин — на 96%, топирамат — на 15%, зонизамид — на 40–50%, а габапентин и вигабатрин не связываются (0%). Новые антиэпилептики либо совсем не индуцируют ферментную систему цитохрома P-450, либо (как окскарбазепин и топирамат) индуцируют лишь в незначительной степени и не образуют потенциально тератогенных метаболитов ареноксидов и эпоксидов [Вгупо, 2002]. В отличие от классических новые антиэпилептики не обладают заметным антифолатным действием и в меньшей степени взаимодействуют с половыми гормонами. В опытах на животных фелбамат, габапентин и ламотригин не проявляли признаков тератогенности, тогда как классические антиэпилептики вызывали тератогенный эффект. Клинический опыт применения этих препаратов еще невелик, за исключением ламотригина, и свидетельства их специфической тератогенности при монотерапии отсутствуют. Вероятно, риск тератогенного эффекта лекарственных средств этой группы в случае монотерапии ниже, чем при использовании классических антиэпилептиков. Однако дать окончательную оценку риска применения в период беременности новых антиэпилептиков не представляется возможным.

► 2.10.11 Общие рекомендации по терапии эпилепсии во время беременности

- **Без настоятельных показаний ни одна беременная не должна принимать антиэпилептические препараты.** В первую очередь это относится к антиэпилептической терапии при неврологических и психиатрических показаниях. Если у женщины в течение многих лет эпилептических припадков не было, необходимо выяснить, возможно ли перед планируемой беременностью прекратить медикаментозное лечение. Около 50% больных эпилепсией могут в такой ситуации отказаться от лечения [Mogrow, 2003]. С другой стороны, существуют тяжелейшие формы течения эпилептических и психиатрических заболеваний, при которых эффективны лишь классические антиэпилептики, обладающие тератогенными свойствами, например вальпроевая кислота.
- **Если в условиях проведения антиэпилептической терапии уже родился один ребенок с типичными аномалиями, перед следующей беременностью необходимо использовать другие антиэпилептики,** поскольку существует повышенный повторный риск возникновения аномалий в результате специфической фармакогенетической предрасположенности матери и ребенка к данному лекарственному средству.

- Женщины репродуктивного возраста должны отказаться от вальпроевой кислоты, исключая особые случаи, например тяжелые формы заболевания, когда необходимо применить этот препарат.
- Следует стремиться к проведению монотерапии, так как одновременное применение нескольких антиэпилептиков достоверно повышает риск эмбриотоксического действия [Wide, 2004; Kaneko, 1999; Samgén, 1999].
- Средняя доза препарата должна быть низкой, насколько это возможно, в период органогенеза; ежедневную дозу лекарства следует принимать в 2–4 приема. В каждом триместре беременности один раз или чаще необходимо определять в крови матери концентрацию активного вещества, не связанного с белками. Вследствие повышения клиренса препарата во время беременности, особенно в случае применения ламотригина и окскарбазепина, требуется повышение дозы.
- Большую эпилепсией женщину следует поставить в известность, что риск грубых пороков развития при антиэпилептической терапии возрастает в среднем в 2–3 раза.
- Непрерывное медикаментозное лечение во время беременности нельзя внезапно прекращать или заменять применяемый препарат другим.
- Монотерапия, комбинированное лечение несколькими антиэпилептиками или эпилепсия как таковая не могут быть показаниями для прерывания беременности.
- Каждой беременной, получающей антиэпилептики, и для каждой беременной с эпилепсией независимо от того, проводится лечение или нет, необходима расширенная дородовая диагностика с помощью УЗИ высокого разрешения.

Классические антиэпилептики

▶ 2.10.12 Карбамазепин

Фармакология. Карбамазепин (Tegretal®, Timonil®) структурно сходен с трициклическими антидепрессантами. Его применяют при больших судорожных припадках, простых или сложных парциальных эпилептических приступах в качестве фазного профилактического средства или аффективного стабилизатора, а также при невралгии тройничного нерва. Антиконвульсивное действие карбамазепина, как и других антиэпилептиков, объясняется его мембраностабилизирующими свойствами.

Карбамазепин хорошо всасывается после приема внутрь, активно связывается с белками, период полувыведения составляет 1–2 дня. Концентрация карбамазепина в организме плода достигает 50–80% по сравнению с концентрацией у матери. Во время беременности концентрации связанного с белками и свободного препарата относительно стабильны.

Оральные контрацептивы могут быть неэффективны из-за выраженной индукции ферментов системы цитохрома P-450 (см. раздел 2.10.1).

Типичные дефекты развития. Карбамазепин, подобно другим классическим антиэпилептикам, проявляет тератогенные свойства не только в экспериментах на животных, но и при лечении людей. Существование специфического карбамазепинового синдрома было доказано в конце 1980-х гг.: эпикантус, антимонголоидный разрез глаз, короткий нос, удлинение носогубной складки, гипоплазия концевых фаланг пальцев, микроцефалия и задержка развития [Jones, 1989]. Другие исследователи не подтвердили специфичности этих дефектов или не выявили повышения частоты гипоплазии концевых фаланг. Пороки развития, частота которых повышена при использовании карбамазепина, относятся к сердцу и конечностям, аномалиям бедра, паховой грыже, расщелинам нёба и гипоспадии [Ognou, 1996]. Они напоминают дефекты, возникающие под действием фенитоина и фенобарбитала (см. также разделы 2.10.3 и 2.10.5). Типичными для карбамазепина, как и для вальпроевой кислоты, являются дефекты нервной трубки. Особенно это относится к менингоцеле (расщелина позвоночника) в поясничной области: частота этого дефекта при воздействии карбамазепина повышена примерно в 10 раз, т.е. встречается у 1 из 100 экспонированных плодов [Källén, 1994].

Частота грубых пороков развития. По данным мета-анализа 1255 беременностей, карбамазепин удваивает частоту грубых пороков развития приблизительно с 2% до 4–5% [Matalon, 2002]. В Регистре эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания) отмечено лишь 2,2% грубых пороков развития при проведении монотерапии карбамазепином у 900 беременных [Mogtow, 2006]. Однако полноту сбора информации в подобных регистрах следует оценивать критически. В исследовании, проведенном в Финляндии [Artama, 2005] и охватывающем более 900 беременных, которые принимали преимущественно карбамазепин как средство монотерапии, не обнаружили существенное повышение риска грубых пороков развития.

Кааја и соавт. (2003) провели сравнение 740 детей, подвергавшихся действию антиэпилептиков в пренатальном периоде, с 239 другими детьми, матерям которых, имеющим в анамнезе эпилепсию, во время беременности лечение не проводили. Существенно повышенный риск грубых пороков развития выявлен лишь при использовании комбинированной терапии с включением карбамазепина, но не при монотерапии.

Данные изучения других аномалий развития. Holmes и соавт. (2001) при участии детского врача, специалиста по нарушениям морфогенеза, исследовали 316 новорожденных, матери которых получали антиэпилептическое лечение. Целью исследования было выявление по крайней мере одного признака грубых пороков развития: микроцефалии, задержки роста, гипоплазии средней части лица и фаланг пальцев. В 2 контрольные группы были включены: (1) 98 детей, матери которых имели в анамнезе эпилепсию, но во время беременности антиэпилептики не получали; (2) 508 детей здоровых матерей. Наблюдали повышение числа аномалий после комбинированной терапии с применением более од-

ного антиэпилептика; в случае монотерапии карбамазепином различия были незначительны ($8/58 = 14\%$).

Dean и соавт. (2002) сравнивали 149 пренатально экспонированных детей с 38 их сибсами, старшими по возрасту, матери которых до их рождения антиэпилептики еще не принимали. При монотерапии карбамазепином риск грубых пороков развития был повышен, однако различие оказалось статистически недостоверным (11% и 5% соответственно). Однако частота нарушений морфогенеза лица у экспонированных детей достоверно отличалась от таковой у неэкспонированных сибсов (60% и 25% соответственно). Достоверный эффект карбамазепина отмечен и в отношении задержки развития (22% и 11% соответственно), отклонений в поведении, а также других аномалий развития в более позднем детском возрасте (нарушения зрения, функций суставов, воспаление среднего уха,). Результаты этого исследования, как и других работ, проведенных на немногочисленной выборке пациентов, следует оценивать с осторожностью, учитывая некоторые методические аспекты, однако полученные данные позволяют предположить большую долю детей с аномалиями. Ognou (1996) сообщил о нарушении развития когнитивных функций, особенно у детей с аномалиями морфогенеза лица. В отличие от этого Gaily и соавт. (2004) не обнаружили нарушений вербального и невербального IQ у 86 детей после монотерапии карбамазепином по сравнению с неэкспонированными детьми контрольной группы.

При исследовании 210 случаев применения карбамазепина во время беременности Diav-Citrin и соавт. (2001) обнаружили другой дефект — снижение веса новорожденных на 250 г. У одного мальчика в течение 5 недель после рождения наблюдали симптомы холестатического гепатита; его мать получала карбамазепин как средство монотерапии на протяжении всей беременности [Freu, 2002]. О недостаточности витамина К у новорожденных см. раздел 2.10.9.



Практические рекомендации. Результаты исследований риска возникновения пороков развития при лечении карбамазепином противоречивы, поскольку во многих работах данные о повышении частоты развития дефектов по сравнению с контрольной группой недостоверны. Однако это не дает оснований для вывода об отсутствии тератогенности препарата, поскольку нельзя не учитывать повышенный риск возникновения аномалий особого рода, например расщелины позвоночника. Подводя итог, можно сказать, что риск возникновения дефектов развития при монотерапии превышает риск спонтанных дефектов не более чем в 2 раза. Нельзя также исключить влияние препарата на умственное развитие ребенка. В случае необходимости лечения эпилепсии и стабильных результатов применения карбамазепина терапию во время беременности можно продолжать с учетом риска указанных осложнений. Следует стремиться к проведению монотерапии. Необходимо регулярно контролировать уровень концентрации лекарственного средства. Ежедневная доза должна быть минимальной, но без снижения эффективности лечения. Кроме того, у беременных необходимо контролировать состояние функций печени и почек, а также гематологические показатели. При продолжении лечения до родов возможно

воздействие на новорожденного, поэтому следует обратить внимание на клинические симптомы у ребенка в первые дни жизни. Применение карбамазепина в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показанию риска (см. раздел 1.15), однако рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты и о профилактике недостаточности витамина К у новорожденного см. раздел 2.10.9. При психиатрических и других показаниях, не связанных с эпилепсией, вместо карбамазепина следует выбрать другой препарат.

▶ 2.10.13 Клобазам и клоназепам

Фармакология и токсикология. Клобазам (Frisium®) и клоназепам (например, Rivotril®) являются бензодиазепинами, применяемыми в качестве антиэпилептиков, а клобазам — и как анксиолитик. Данные об использовании клобазамов во время беременности практически отсутствуют, но следует учитывать опыт применения других бензодиазепинов (см. также раздел 2.11.16). Мета-анализ суммарных результатов когортных исследований по применению бензодиазепинов во время беременности осложнений не выявил. В отличие от этого анализ данных ретроспективных исследований по методу «случай–контроль» свидетельствует о повышенном риске возникновения изолированных грубых пороков развития, особенно расщелин рта, после лечения матерей бензодиазепинами [Dolovich, 1998].

Опубликованы сообщения о применении клоназепамов во время 175 беременностей, главным образом в I триместре [Lin, 2004; Vajda, 2003; Weinstock, 2001; Ornoy, 1998]. Наблюдаемые аномалии, например тетрада Фалло, микроцефалия и признаки нарушений морфогенеза, не вызывают опасений как в отношении их спектра, так и частоты встречаемости. В сообщении, не подтвержденном другими авторами, описан мекониевый илеус в III триместре беременности при длительном лечении клоназепамом [Haeusler, 1995]. Вскоре после родов симптоматика улучшилась. Приведенные данные не свидетельствуют о значительном тератогенном потенциале препарата. В неонатальном периоде могут возникать такие же нарушения адаптации, которые наблюдают в случае использования диазепамов, если лечение проводят в течение длительного срока до родов. С одной стороны, у новорожденного возможно угнетение дыхания, а с другой — после длительной экспозиции могут появиться симптомы отмены (беспокойство, тремор, мышечный гипертонус, рвота и диарея). Не исключены судорожные приступы в неонатальный период, а также синдром «вялого младенца» (с мышечным расслаблением, сонливостью, нарушением регуляции температуры и затруднениями при кормлении), который может длиться от недели до нескольких месяцев.



Практические рекомендации. Если есть показания к применению клобазамов или клоназепамов, их можно использовать также в I триместре бе-

ременности. При длительной терапии, особенно в последнем триместре, нужно по меньшей мере 2 раза в день проверять отсутствие возможных симптомов у новорожденного. Это же относится и к случаям применения высоких доз препаратов при родах, что может вызвать угнетение дыхания. Использование клобазама или клоназепама не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

▶ 2.10.14 Этосуксимид и другие сукцинимиды

Фармакология. *Этосуксимид* (например, Petnidan[®], Suxilep[®]) действует исключительно при абсансах. Его концентрация в крови достигает максимума через 3–4 час после приема внутрь. Лишь незначительная часть лекарственного средства связывается с белками плазмы. Для лечения малых эпилептических припадков его концентрация в плазме должна составлять 40–100 мкг/мл.

Токсичность. Имеются немногочисленные сообщения о применении этосуксимида в период беременности. Типичных пороков развития у детей 57 женщин, получавших препарат, не наблюдали [Lindhout, 1992]. В другом исследовании (18 беременных с приемом препарата в I триместре) врожденные аномалии не обнаружены (Rosa, цит. по Briggs, 2005). Несмотря на невозможность дифференцированной оценки риска на основании этих данных, этот препарат, вероятно, не обладает значительным тератогенным потенциалом. Сообщалось о повышенной склонности новорожденных к кровотечениям под влиянием антагонистов витамина К (см. раздел 2.10.9).

Практических данных для оценки других сукцинимидов — *месуксимида* (Petinutin[®]) и *фенсуксимида* — недостаточно.



Практические рекомендации. В случаях, когда этосуксимид показан при малых эпилептических припадках, его можно принимать и во время беременности. Месуксимид и фенсуксимид менее исследованы, поэтому рекомендовать их не следует. Необходимо стремиться к проведению монотерапии, регулярно контролировать концентрацию препарата и использовать по возможности минимальную суточную дозу, но не в ущерб лечебному эффекту. В случае лечения до родов возможно неблагоприятное влияние на новорожденного, поэтому в первые дни его жизни необходимо следить за клиническими симптомами. В качестве дополнительного средства контроля рекомендуется УЗИ высокого разрешения. О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты при планировании беременности и о профилактике недостаточности витамина К у новорожденного см. раздел 2.10.9.

▶ 2.10.15 Фенобарбитал и примидон

Фармакология. Из числа барбитуратов в качестве антиэпилептиков в первую очередь применяют *фенобарбитал* (например, Luminal[®]) и

примидон (например, Liskantin®, Mylepsinum®). Примидон в организме человека превращается в действующие антиконвульсивно метаболиты фенobarбитал и фенилэтилмалонамид. *Барбексаклон* представляет собой соединение *фенobarбитала* и *левопропилгекседрина* — психостимулирующего средства, устраняющего седативное действие.

Фенobarбитал и примидон хорошо зарекомендовали себя при фокальной эпилепсии и больших эпилептических припадках. Фенobarбитал уже около 100 лет применяют как седативный и антиконвульсивный препарат [Hauptmann, 1912]. Много лет его используют и во время беременности. После приема внутрь фенobarбитал хорошо всасывается. В крови 50% препарата связывается с белками. В ходе беременности происходит отчетливое падение уровня свободного, не связанного с белками активного вещества. Примерно 25% препарата выводится почками в неизменном состоянии, а 75% — в виде метаболитов. Период полувыведения составляет 2–6 дней. О нарушении активности оральных контрацептивов см. раздел 2.10.1. Фенobarбитал быстро проникает в плод и ведет к повышению активности ферментов печени плода, особенно в перинатальной фазе. Это относится также к глюкуронизирующим ферментам, ответственным за выведение билирубина.

Типичные пороки развития. Heinonen (1977) не нашел признаков тератогенного действия при обследовании 1415 беременных, принимавших фенobarбитал в I триместре. Однако в случае применения других барбитуратов он отметил слегка повышенный риск сердечно-сосудистых дефектов. Jones и соавт. (1992) у 7 из 46 пренатально экспонированных новорожденных диагностировали нарушения морфогенеза лица, характерные также для других антиэпилептиков, в частности экипантус, гипертелоризм, уплощенную переносицу и направленный вверх кончик носа. У 11 из этих детей отмечены гипопластические изменения ногтей и у 3 из 16 — задержка развития. Внутритрунная и постнатальная задержка роста при лечении фенobarбиталом во время беременности обнаружена еще в 1970-х гг. В противоположность длительному антиэпилептическому лечению однократный прием доз барбитуратов и других препаратов в качестве анальгетиков (теперь не рекомендуется) или при наркозе, по всей вероятности, не оказывает тератогенный эффект.

Частота грубых пороков развития. Samgen и соавт. (1999) не обнаружили повышение частоты возникновения дефектов развития при монотерапии фенobarбиталом ($5/172 = 3\%$) и примидоном ($1/151 = 1\%$). По результатам двух других исследований монотерапия обуславливает возникновение дефектов развития в 5% случаев [Sanger, 1999; Капеко, 1999]. Holmes и соавт. (2004) приводят данные Американского регистра антиэпилептиков и беременностей о 77 женщинах, которые во время беременности получали исключительно фенobarбитал. Среди их потомства 5 новорожденных имели грубые пороки развития (6,5%). Расчет показал, что по сравнению со здоровыми детьми риск был повышен в 4 раза. В этой работе авторы обсуждают часто упускаемый из виду аспект проблемы: в экономически отсталых странах нет возможности заменить недорогой фенobarбитал другим препаратом. С нежелатель-

ными эффектами (в частности, тератогенностью) приходится мириться или оставлять их без внимания. Некоторые авторы подчеркивают, что присутствие в комбинированном препарате кофеина вместе с фенobarбиталом еще больше повышает риск возникновения дефектов развития [Samrén, 1999].

Результаты исследования других аномалий развития. Holmes и соавт. (2001) в сотрудничестве с детским врачом, специалистом по нарушениям морфогенеза, исследовали 316 новорожденных, матери которых получали антиэпилептические препараты, для выявления, по крайней мере, одного из следующих признаков: грубые пороки развития, микроцефалия, задержка роста, гипоплазия средней части лица и гипоплазия пальцев. Результаты сравнивали с данными обследования двух контрольных групп: 98 детей, матери которых имели в анамнезе эпилепсию, но не получали лечения во время беременности, и 508 детей здоровых матерей. Риск развития одной из указанных аномалий был значительно выше ($17/64 = 27\%$) у детей, матерям которых проводили монотерапию фенobarбиталом. Dean и соавт. (2002) сравнивали 149 экспонированных в пренатальном периоде детей с 38 сибсами старшего возраста, матери которых не получали антиэпилептиков во время беременности. При монотерапии фенobarбиталом число грубых пороков развития оказалось повышенным, однако различие не было статистически достоверным (10% и 5% соответственно). Нарушения морфогенеза лица и задержка развития (21% и 10%) встречались не чаще, чем в контрольной группе.

У новорожденных появлялись симптомы отмены, если матери в последние месяцы беременности принимали фенobarбитал в дозе 60–300 мг/сут. Повышенная возбудимость и тремор могут возникать не сразу, а через 3–14 дней после рождения.

Фенobarбитал может вызывать расстройства метаболизма стероидов, витаминов D и K, приводя к развитию кальциемии, а также к нарушению свертываемости крови и склонности к кровотечениям у новорожденных (см. также раздел 2.10.9). Исследование действия фенobarбитала в сопоставлении с плацебо, проведенное на выборке, включавшей 436 детей, показало, что он не оказывает влияния на внутричерепные кровоизлияния и неврологический статус у детей в возрасте 18–22 месяцев [Shankaran, 2002].

Данные изучения многочисленных разрозненных случаев и результаты эпидемиологических исследований [Adams, 2004; van der Pol, 1991] свидетельствуют, что после антиконвульсивного лечения матери фенobarбиталом замедление умственного развития у ребенка возникает чаще, чем в контрольных группах, особенно в отношении развития речи. Koch и соавт. (1999) провели повторное исследование 116 детей в возрасте 11–18 лет. Авторы установили существенное снижение показателя интеллекта у детей, если матери во время беременности проводили комбинированное лечение примидоном и фенитоином. Результат не зависел от социально-экономического статуса обследованных. Наблюдалась обратная зависимость между величиной IQ и дозой примидона, однако нельзя исключить влияния IQ матери.



Практические рекомендации. Риск возникновения пороков развития после антиэпилептической монотерапии фенобарбиталом превышает риск спонтанных пороков развития не более чем в 2 раза. Нельзя исключить влияние препарата на умственное развитие ребенка. Действие примидона, вероятно, аналогично действию фенобарбитала. При эпилепсии, требующей лечения, и стабильных результатах применения фенобарбитала или примидона терапию можно продолжать и во время беременности с учетом указанного риска. Следует предпочесть монотерапию. Необходимо регулярно контролировать концентрацию препарата в крови матери. Следует использовать по возможности минимальную суточную дозу, но не в ущерб лечебному эффекту. В случае лечения матери в течение всей беременности возможно неблагоприятное влияние на новорожденного, поэтому в первые дни жизни младенца необходимо следить за клиническими симптомами. После применения высоких доз препарата при родах у новорожденного может появиться угнетение дыхания. Терапия барбитуратами в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). В качестве дополнительного средства безопасности рекомендуется УЗИ высокого разрешения. О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты при планировании беременности и о профилактике недостаточности витамина К у новорожденного см. раздел 2.10.9.

▶ 2.10.16 Фенитоин

Фармакология. *Фенитоин* (например, Phenhydan[®], Zentropil[®], Ерапутин[®]) и *мефенитоин* относятся к производным гидантоина, которые применяют для антиэпилептической терапии с 1938 г. Они оказывают выраженное противосудорожное действие и эффективны при больших судорожных припадках, фокальной (парциальной) эпилепсии и эпилептическом статусе. Вместе с тем препараты не проявляют выраженных седативно-гипнотических свойств. Иногда фенитоин назначали при эклампсии [Friedman, 1993]. Фенитоин инактивируется в печени в результате гидроксилирования, основной метаболит выделяется почками. Период полувыведения фенитоина колеблется от 20 до 50 час. Он накапливается в жировой ткани. Концентрация фенитоина в плазме во время беременности снижается. В III триместре беременности это снижение частично компенсируется возрастанием концентрации препарата, не связанного с белками плазмы. Уменьшение концентрации фенитоина в плазме рассматривается как причина повышенной предрасположенности к возникновению припадков во время беременности. В случае необходимости следует определить концентрацию свободного фенитоина в крови. О нарушении действия оральных контрацептивов см. раздел 2.10.1.

Типичные пороки развития. Тератогенные свойства фенитоина известны с 1964 г. [Janz, 1964] и считаются доказанными, хотя не все исследования это подтверждают [Samrén, 1999]. На первом месте стоят пороки сердца, расщелины губы/челюсти/нёба и урогенитальные дефекты.

Сначала эти аномалии обозначали термином «фетальный гидантоиновый синдром» (см. разделы 2.10.3 и 2.10.5).

Частота грубых пороков развития. Каажа и соавт. (2003) показали, что у пренатально экспонированных детей по сравнению с контрольной группой (дети матерей, не получавших препарат во время беременности, но имевших в анамнезе эпилепсию) фенитоин вызывал недостоверное повышение частоты возникновения пороков развития (3/124 = 2%). По данным Регистра эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания), при монотерапии фенитоином 82 беременных грубые пороки развития зарегистрированы в 3,7% случаев [Mogrow, 2006]. Однако полноту представления данных в таких регистрах следует оценивать критически.

Результаты исследования других аномалий развития. Dean и соавт. (2002) сравнивали 149 экспонированных в пренатальном периоде детей с 38 сибсами старшего возраста, матери которых не получали антиэпилептиков во время беременности. При монотерапии фенитоином число пороков развития оказалось повышенным (16% и 5% соответственно). Признаки дисморфогенеза лица также наблюдались чаще (52% и 25%), но различие было статистически достоверным только при сопоставлении числа случаев задержки развития (33% и 11% соответственно). Это исследование проведено на сравнительно небольшой выборке, поэтому результаты следует оценивать с осторожностью. С другой стороны, необходимо учитывать высокий уровень возникновения пороков развития у детей.

Holmes и соавт. (2001) в сотрудничестве с детским врачом (специалистом по нарушениям морфогенеза) исследовали 316 новорожденных, матери которых получали антиэпилептические препараты, для выявления, по крайней мере, одного из следующих признаков: грубые пороки развития, микроцефалия, задержка роста, гипоплазия средней части лица и гипоплазия пальцев. Результаты сравнивали с данными обследования 2 контрольных групп: 98 детей, матери которых имели в анамнезе эпилепсию, но не получали лечения во время беременности, и 508 детей здоровых матерей. Риск развития по крайней мере одной из указанных аномалий был значительно выше (18/87 = 21%) у детей, матерям которых проводили монотерапию фенитоином.

При лечении фенитоином наблюдали увеличение числа случаев ограниченного умственного развития [Scolnik, 1994; Vanoverloop, 1992; Hättig, 1987]. На повышенный риск этого дефекта может указывать дисморфогенез лица [Ogur, 2000]. Koch и соавт. (1999) провели повторное исследование 116 детей в возрасте 11–18 лет. Авторы установили существенное понижение показателя интеллекта (IQ), если во время беременности проводилось комбинированное лечение примидоном и фенитоином. Результат не зависел от социально-экономического статуса обследованных, однако нельзя исключить влияния IQ матери. В работе обсуждается вопрос о том, что в случае пренатального воздействия фенитоина на детей в последующем у них могут возникнуть проблемы, связанные с половой самоидентификацией [Dessens, 1999].

У новорожденных, подвергшихся воздействию фенитоина, могут возникать нарушения свертываемости крови в результате недостаточности витамина К (см. раздел 2.10.9). В некоторых публикациях обсуждается возможный риск трансплацентарного канцерогенеза, обусловленного фенитоином. У 6 из 12 пренатально экспонированных детей с нейроэктодермальными опухолями была обнаружена нейробластома (обзор см. Briggs, 2005). Однако число наблюдений слишком мало, чтобы говорить о причинной связи.



Практические рекомендации. Риск возникновения пороков развития после антиэпилептической монотерапии фенитоином превышает риск спонтанных пороков развития не более чем в 2 раза. Нельзя исключить влияние препарата на умственное развитие ребенка. При эпилепсии, требующей лечения, и стабильных результатах применения фенитоина терапию можно продолжать и во время беременности с учетом указанного риска. Следует предпочесть монотерапию. Необходимо регулярно контролировать концентрацию препарата в крови матери. Следует использовать по возможности минимальную суточную дозу, но не в ущерб лечебному эффекту. В случае лечения матери в течение всей беременности возможно неблагоприятное влияние на новорожденного, поэтому в первые дни его жизни необходимо следить за клиническими симптомами. Применение фенитоина в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. главу 1). В качестве дополнительного средства безопасности рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты при планировании беременности и о профилактике недостаточности витамина К у новорожденных см. раздел 2.10.9.

▶ 2.10.17 Сультиам

Фармакология и токсикология. Сультиам (Ospolot®) используют при фокальной эпилепсии преимущественно в детском возрасте до наступления половой зрелости. В опубликованной более 30 лет назад работе описано 11 беременных, у 3 из них произошел спонтанный аборт. О пороках развития не сообщается. Этих данных недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Применение сультиама в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. главу 1). Однако необходимо иметь в виду возможность повышенного риска дефектов развития плода. Для контроля нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.10.18 Вальпроевая кислота

Фармакология. Среди классических антиэпилептиков *вальпроевая кислота* (натрия вальпроат, 2-пропилентановая кислота; например,

Convulex®, Ergenyl®, Orfiril®) представляет собой сравнительно новое средство, эффективное при различных формах эпилепсии (ее антиконвульсивные свойства были открыты в 1963 г.). Предполагается, что терапевтическое действие вальпроевой кислоты (VPA) опосредовано повышением концентрации гамма-аминобутировой кислоты (ГАБА) за счет ингибирования ГАБА-трансферазы. Кроме того, вальпроевую кислоту применяют при других неврологических и психиатрических показаниях, например в качестве средства для профилактики фазовых и аффективных расстройств, а также как стабилизатор настроения.

Вальпроевая кислота хорошо всасывается после приема внутрь, и 95% препарата связывается с белками плазмы. Липофильные свойства позволяют VPA легко проникать через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

В конце беременности большая часть VPA метаболизируется в печени и одновременно с этим возрастает доля свободного препарата в плазме. Оба процесса уравниваются, и количество активного вещества сохраняется примерно на том же уровне [Nau, 1981].

Концентрация VPA в крови из пуповины во время родов в 1,4–2,4 раза выше, чем в плазме матери [Nau, 1981]. Выведение VPA у новорожденных замедлено вследствие недостаточной активности ферментов печени. Период полувыведения VPA, составляющий 8–15 час, может увеличиться до 15–60 час. VPA может усиливать нерегулярность менструального цикла. Этот эффект обсуждается в связи с поликистозным овариальным синдромом (PCOS), обуславливающим снижение фертильности и характеризующимся повышенным уровнем тестостерона [Isojärvi, 1993]. Заметные нарушения действия оральных контрацептивов вследствие индукции ферментов не описаны.

Типичные пороки развития. Так называемый синдром вальпроевой кислоты (VPA-синдром), определение которого было дано в 1980-е гг., включает аномалии развития век, глаз, носа и рта, в частности эпикантус, западающую переносицу, уплощенный нос, а также узкие перекрещивающиеся пальцы рук и ног и чрезмерно выпуклые ногти [Kozma, 2001]. Кроме того, были сообщения о тригональной (треугольной) форме черепа. В других работах описаны различные преаксиальные аномалии конечностей [Rodriguez-Pinella, 2000; Sharony, 1993; Robert, 1992], например удвоение или отсутствие больших пальцев, аплазия лучевой кости, а также аномалии ребер и позвоночника, пороки сердца, гипоспадия, порэнцефалия и другие аномалии головного мозга [Agrino, 2000]. Типичным для VPA является 20-кратное повышение риска возникновения расщелины позвоночника и других дефектов нервной трубки, если мать лечила этим препаратом между 17 и 28 днями после зачатия [Dansky, 1991; Robert, 1982], т.е. поражается примерно 1–2% экспонированных детей.

Частота грубых пороков развития. В случае монотерапии VPA общий риск возникновения пороков развития в 2–4 раза превышает величину обычного риска для пациенток, не получавших лечения, или не страдающих эпилепсией беременных, а также величину риска при монотерапии

с применением любого другого антиэпилептика [Alsdorf, 2004]. Wide и соавт. (2004) подтвердили эти данные на основании исследования Шведского регистра родов, включающего сведения о 1398 беременных, получавших антиэпилептики, из них 310 — VPA. Artama и соавт. (2005), исследуя 263 случая монотерапии в период беременности (Финский регистр родов), также получили сопоставимые результаты, указывающие на отчетливое повышение частоты возникновения дефектов развития при использовании VPA по сравнению с другими антиэпилептиками.

По данным Регистра эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания), при использовании монотерапии VPA (715 беременностей) частота возникновения грубых пороков развития составила 6,2%. Соответствующая средняя величина для всех антиэпилептиков в этом регистре равна 3,7% [Mogrow, 2006]. В Австралийском регистре эпилепсии в 110 случаях монотерапии VPA зарегистрирована необычно высокая частота — 17,1% [Vajda, 2005].

В Финляндии Кааја и соавт. (2003) провели сравнение детей, пренатально подвергшихся воздействию антиэпилептиков, с детьми, матери которых не получали лечения, но имели в анамнезе эпилепсию. При монотерапии VPA число грубых пороков развития оказалось значительно выше ($4/61 = 7\%$).

Samren и соавт. (1999) также обнаружили существенное повышение частоты возникновения грубых пороков развития ($9/158 = 6\%$).

Mastroiacovo и соавт. (1998) в проспективном контролируемом исследовании, проведенном в рамках Европейской сети тератологической информационной службы (ENTIS), проанализировали более 1650 беременностей. При использовании антиэпилептической монотерапии статистически значимое повышение частоты возникновения грубых пороков развития отмечено лишь в случае применения VPA ($10/163 = 6\%$).

В приведенных исследованиях антиэпилептическая комбинированная терапия с включением VPA иногда в 10% наблюдений сопровождалась грубыми пороками развития (см. также Wyszynski, 2005).

Rodriguez-Pinella и соавт. (2000) специально вычислили частоту отсутствия или гипоплазии закладок конечностей, установив 6-кратное повышение риска по сравнению с контрольной группой; 0,4% экспонированных детей имели нарушения такого рода.

Взаимосвязь доза—эффект. Некоторые авторы исследовали зависимость риска возникновения пороков развития от величины дозы VPA. Существенно более высокий риск отмечен в случае применения дозы > 1000 мг/сут или при концентрации препарата в сыворотке, превышающей 70 мкг/мл [Kaneko, 1999; Samrén, 1999, 1997]. Mogrow и соавт. (2006) обнаружили, что в случае проведения монотерапии VPA при дозе > 1000 мг/сут частота возникновения грубых пороков развития достигает 9,1%. Эта величина явно выше (однако статистически недостоверно), чем в случае применения меньших доз. Выраженное увеличение риска развития дефектов нервной трубки, пороков сердца, расщелины нёба и гипоспадии Vajda и соавт. (2005) наблюдали при использовании дозы > 400 мг/сут. Авторы обсуждают различные мета-

болические пути в случае применения дозы < 1000 мг/сут, определяющие разные механизмы тератогенного действия. Другие исследователи не смогли установить величину пороговой дозы или пороговой концентрации [Кааја, 2003].

Другие аномалии органов. Dean и соавт. (2002) сравнили 149 пренатально экспонированных детей с 38 их сибсами (старшими по возрасту), матери которых во время беременности не получали антиэпилептики. Монотерапия VPA имела следствием существенно повышенный риск возникновения нарушений морфогенеза лица (70% и 25% соответственно). Расстройства, возникающие в поздний период детства (нарушения зрения, средний отит, поражения суставов), также наблюдались чаще. Ввиду малого числа наблюдений результаты этого исследования следует оценивать с осторожностью; примечательным является высокий процент пороков развития как у экспонированных детей, так и у детей контрольной группы. Авторы другого исследования предостерегают от переоценки признаков нарушений морфогенеза лица [Kini, 2006]. Чаще всего дефекты развития возникали при использовании VPA, но у 45% детей, матери которых были больны эпилепсией, не получали лечения, также обнаруживали отдельные признаки дисморфогенеза.

Неонатальные расстройства. К другим осложнениям в случае лечения VPA относятся фетальная гипоксия со сниженным количеством баллов по шкале Апгар, микроцефалия и замедленный постнатальный рост. У некоторых детей после лечения матери VPA обнаруживали некроз клеток печени [Legius, 1987], гемorragии вследствие недостаточности фибриногена и нарушения функции тромбоцитов [Bavoux, 1994], а также гипогликемию новорожденных [Ebbesen, 1998].

Нарушения умственного развития. Koch и соавт. (1996) показали, что существует корреляция между повышенной возбудимостью и другими неврологическими отклонениями у детей и концентрацией VPA в крови из пуповины при родах. В работах отдельных авторов [Огноу, 1996] обсуждается нарушение развития когнитивных функций, в особенности у детей, имеющих нарушения морфогенеза лица. В многочисленных публикациях предшествующих десятилетий у детей после терапии VPA выявлены ограниченное умственное развитие, отклонения в поведении, например недостаточная концентрация внимания и гиперактивность, а также симптомы типа аутизма (autism spectrum disorders, ASD). Возникновение аутизма в связи с внутриутробным воздействием VPA впервые описал Christianson (1994) на примере 2 пар сибсов, из которых у 3 детей наблюдалось общее нарушение развития с дефектами речи и признаками дисморфогенеза. У одного из этих детей дополнительно был поставлен диагноз инфантильного аутизма. Четвертый ребенок имел слабые признаки дисморфогенеза и сниженный интеллектуальный коэффициент, в первую очередь вербальный IQ. Позднее Williams и соавт. (2001) описали в общей сложности 6 пациентов с фетальным VPA-синдромом, задержкой умственного развития и проявлениями симптоматики аутизма.

В исследовании 57 детей с антиэпилептическим синдромом (46 из них подвергались действию VPA) установлено, что у 80% детей были нарушения развития речи, способности к обучению и отклонения в поведении. У 60% детей определялись по меньшей мере 2 симптома аутизма, у 4 диагностирован подлинный аутизм, а у 2 — синдром Аспергера [Moore, 2000].

В другом исследовании, включавшем 40 детей, матери которых получали антиконвульсивную монотерапию, было обнаружено, что наиболее выраженные отклонения возникали при лечении VPA. Gaily и соавт. (2004) выявили нарушения вербального IQ у 13 детей после монотерапии VPA или комбинированной антиэпилептической терапии их матерей, что не наблюдалось среди 86 детей после монотерапии с применением карбамазепина. Тип эпилепсии и генерализованные тонико-клонические судороги во время беременности у матери не коррелировали с IQ детей. Adab и соавт. (2001), обследовав около 70 школьников, подвергшихся в пренатальный период действию VPA, нашли, что среди них значительно чаще встречаются дети, требующие дополнительной помощи в обучении (OR = 3,4 при монотерапии и OR = 2,5 при комбинированной терапии с включением вальпроата). В результате дальнейшего исследования выяснилось, что отрицательное влияние на становление вербального IQ проявлялось в случаях, когда суточная доза вальпроата превышала 800 мг. Дисморфогенез ассоциировался со сниженным вербальным IQ (< 79): такая величина IQ зарегистрирована у 55% детей с признаками дисморфогенеза средней и высокой степени выраженности по сравнению с 22% детей, у которых эти признаки отсутствовали или были незначительными. Другие антиэпилептики не оказывали существенного действия, напротив, наблюдалась корреляция между 5 приступами тонико-клонических судорог во время беременности (независимо от антиэпилептической лекарственной терапии) и снижением вербального IQ [Adab, 2004].

Ericsson и соавт. (2005) обнаружили снижение IQ у 13 детей после воздействия вальпроата при лечении их матерей по сравнению с неэкспонированными детьми или после лечения матерей карбамазепином. Не исключено, что в некоторых исследованиях уровень образования родителей оказывал дополнительный статистически значимый эффект на результат [Schmitz, 2006].

VPA и аутизм. Постулированная взаимосвязь между VPA и аутизмом подкрепляется обнаружением аллельных вариантов гена *NoxA1* у лиц с аутизмом и способности VPA изменять экспрессию гена *NoxA1* у эмбриона. Индуцировать в пренатальном периоде симптомы, подобные аутизму, могут и другие тератогенные факторы — вирус краснухи, алкоголизм, а также препараты мизопростол и талидомид. Повышение частоты возникновения симптомов аутизма наблюдали в тех случаях, когда талидомид применяли в период завершения развития нервной трубки [Stromland, 1994]. Немногие исследования пациентов, пренатально подвергшихся действию талидомида, а также эксперименты, проведенные на крысах с внутриматочным введением VPA, дали воз-

возможность установить поражение ядер ствола головного мозга, а также аномалии мозжечка с уменьшением числа клеток Пуркиньи (обзор см. Arndt, 2005; Rodier, 1997). Другие исследователи установили негативное действие VPA на серотонинэргические нейроны, развитие которых у пациентов с аутизмом нарушено [Miyazaki, 2005].



Практические рекомендации. Применение VPA во время беременности связано с наибольшим риском по сравнению с другими антиэпилептиками. VPA повышает частоту возникновения пороков развития по меньшей мере в 2–3 раза и вызывает нарушения умственного развития. При комбинированной антиэпилептической терапии риск возрастает. Если у женщины уже родился ребенок с дефектами, вызванными VPA, то в результате генетической предрасположенности повторный риск тератогенного повреждения составит около 50%. В репродуктивном возрасте, по крайней мере при планировании беременности, применять вальпроовую кислоту нельзя; ее можно назначить только в случаях, когда другие антиэпилептические средства оказываются неэффективными. При отсутствии возможности замены VPA, например ламотригином, необходимо стремиться к проведению монотерапии. Ежедневная доза по возможности должна быть < 1000 мг, ее нужно разделить на 3–4 части и каждую принимать отдельно. Следует регулярно контролировать у беременной концентрацию препарата в плазме, она должна быть не более 70 мкг/мл. О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты при планировании беременности см. раздел 2.10.8. Лечение с помощью VPA не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15), однако рекомендуется проведение расширенной дородовой диагностики с применением УЗИ высокого разрешения.

Новые антиэпилептики

▶ 2.10.19 Фелбамат

Фармакология и токсикология. О фелбамате (Талоха®), используемом в детском возрасте для лечения синдрома Леннокса–Гасто, сообщает фирма-изготовитель: исходом 7 беременностей было рождение 4 здоровых детей, 2 прерывания беременности и 1 спонтанный аборт.



Практические рекомендации. Лечение фелбаматом в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. главу 1). Однако, как и в случаях применения других антиэпилептиков, особенно при комбинированной терапии, следует считаться с повышенным риском возникновения дефектов развития. Рекомендуется проведение расширенной дородовой диагностики с применением УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.10.20 Габапентин

Фармакология и токсикология. *Габапентин* (например, Neurontin®) применяют прежде всего при фокальной эпилепсии и невропатических болях. В сыворотке он присутствует в свободной, т.е. не связанной с белками, форме. В регистре фирмы-изготовителя сообщается более чем о 50 беременностях [Montouris, 2003]. Наряду с описаниями отдельных наблюдений имеются еще более 10 сообщений о беременностях в маркетинговом исследовании [Wilton и Shakir, 2002], данные Австралийского регистра эпилепсии и беременностей, а также результаты наших собственных исследований. В проспективных и ретроспективных исследованиях упоминаются 4 случая грубых пороков развития: 1 ребенок с голопроэнцефалией и циклопией [Rosa, 1995], 1 — с атрезией органов слуха [Briggs, 2005] (в обоих случаях использовали комбинацию с другими антиэпилептиками); 1 ребенок с гипоспадией после комбинированной терапии с вальпроевой кислотой и 1 — с односторонней агенезией почки после комбинированной терапии с включением фенобарбитала. У 11 новорожденных, матери которых получали монотерапию во время всей беременности, в указанном регистре беременностей дефекты развития не зарегистрированы [Montouris, 2003]. В Регистре эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания) при монотерапии габапентином 31 беременной отмечен лишь 1 случай (3,2%) грубых пороков развития [Morrow, 2006]. В процессе проспективного наблюдения 15 беременных (монотерапия) и 9 случаях, документированных ретроспективно, грубые дефекты развития не выявлены. Chambers и соавт. (2005) сообщают о 13 пренатально экспонированных новорожденных, из которых 2 (1 — при использовании монотерапии) имели признаки нарушений морфогенеза лица, наблюдаемые и при приеме классических антиэпилептиков. Имеющиеся к настоящему времени данные не позволяют выявить специфический спектр грубых пороков развития и повышение частоты возникновения малых аномалий или нарушений морфогенеза. Однако недостаточность сведений и методика сбора данных не позволяют исключить риск полностью. В опытах на животных пока не получены свидетельства тератогенности препарата.



Практические рекомендации. По имеющимся клиническим и экспериментальным данным, риск тератогенного эффекта габапентина, вероятно, не выше, чем у классических антиэпилептиков, а, возможно, даже ниже. Габапентин можно назначать при эпилепсии во время беременности с учетом существующей неопределенности относительно риска тератогенности препарата. Следует избегать его применения вместе с вальпроевой кислотой. Если лечение необходимо проводить не по поводу эпилепсии, следует предпочесть другие лекарственные средства, т.е. анальгетики или психофармацевтические препараты. Лечение габапентином в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.10.21 Ламотригин

Фармакология. Ламотригин (Lamictal®) применяют при парциальных и вторичных генерализованных тонико-клонических судорогах, а также для предупреждения нарушений настроения при биполярных расстройствах.

По химической структуре ламотригин является фенилтриазином — ингибитором дигидрофолатредуктазы. Однако у взрослых он может и не проявлять антагонистическое действие по отношению к фолатам. С белками связывается около 55% ламотригина, т.е. явно меньше, чем это свойственно классическим антиэпилептикам.

До настоящего времени нет свидетельств значительных нарушений менструального цикла или фертильности при приеме ламотригина. После замены вальпроевой кислоты ламотригином при лечении женщин с поликистозным овариальным синдромом (PCOS) отмечено улучшение симптоматики (обзор о влиянии антиэпилептиков на половую сферу женщины см. Schmitz, 2003; Isojärvi, 1998). Возможно незначительное нарушение действия оральных контрацептивов в результате индукции ферментов (см. раздел 2.10.1). С другой стороны, при одновременном приеме противозачаточных таблеток концентрация ламотригина может снижаться, а после прекращения приема — вновь возрастать [Sabers, 2001]. Если гормональные контрацептивы перед запланированной беременностью отменяют, то повышенный клиренс препарата нормализуется. Когда же ламотригин продолжают применять в неизменно высоких дозах, к моменту зачатия его концентрация может достичь высокого (или слишком высокого) уровня [de Naap, 2004].

Значительное повышение клиренса (> 300% к 32 неделе беременности) требует ежемесячного определения концентрации препарата в сыворотке для предотвращения возникновения судорог [Petrenaite, 2005; Pennell, 2004]. Соответствующее увеличение дозы может вызвать после родов симптомы токсикоза.

Токсикология. Отдельные серии наблюдений и регистр беременностей (более 1000 проспективно наблюдаемых беременных при проведении монотерапии) не дали однозначных указаний на тератогенный эффект [GlaxoSmithKline: Lamotrigine Pregnancy Register, 2006; Morrow, 2006; Sabers, 2004; собственные наблюдения]. Один лишь Регистр беременностей с применением ламотригина фирмы-изготовителя (Interim Report 1.9.1992 — 31.9.2005) охватывает 766 проспективных случаев с применением монотерапии в I триместре беременности. В наблюдениях 707 беременностей у 20 женщин (2,8%) были обнаружены грубые пороки развития плода. В случае использования комбинации с вальпроевой кислотой эта величина составляла 11,8% (14/119), а с другими антиэпилептиками — 2,7% (7/256). Как грубые дефекты, так и малые аномалии развития не отличались специфичностью.

По данным этого регистра трудно судить о признаках дисморфогенеза при использовании классических антиэпилептиков, так как основное внимание было уделено лишь грубым порокам развития.

Регистр эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания) содержит сведения о 647 беременностях, при которых применяли монотерапию, и в 3,2% наблюдений были обнаружены грубые пороки развития. В этом случае нельзя исключить дублирование данных регистра фирмы-изготовителя. Из Регистра эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания) следует, что существенное повышение риска дефектов развития (5,4%) наблюдается при использовании доз, превышающих 200 мг/сут [Morrow, 2006]. Но такая зависимость от дозы не просматривается, если обратиться к данным фирмы-изготовителя [Lamotrigine Pregnancy Register, 2006]. По данным Австралийского регистра эпилепсии, из 52 случаев лечения беременных, в основном с применением монотерапии, пороки развития обнаружены в 4 (7,7%), однако повышение величины процента статистически не значимо [Vajda, 2003]. В Датском регистре эпилепсии (51 беременная, преимущественно монотерапия) выявлены лишь грубые пороки развития [Sabers, 2004]. В Североамериканском регистре эпилепсии (NAREP) недавно опубликованы данные об отсутствии повышения частоты расщелин рта (5/564) [NAREP, 2006, личное сообщение]. Сведения, которые имеются в нашем банке данных, о 134 беременных (монотерапия) показывают, что частота возникновения пороков развития не повышена по сравнению с контрольной группой беременных, не получавших препарат.

В экспериментах на животных тератогенный эффект до настоящего времени не выявлен. Свидетельства значительных неонатальных нарушений отсутствуют. Исследования влияния ламотригина на умственное развитие детей не проводили.



Практические рекомендации. Из новых антиэпилептиков к настоящему времени лучше всего изучен ламотригин. Однако имеющихся данных недостаточно для окончательной оценки риска. Нет данных, которые указывали бы на тератогенность препарата, поэтому при планировании беременности в качестве антиэпилептического средства следует предпочесть ламотригин, особенно в случае применения до беременности вальпроевой кислоты. Необходимо избегать комбинированного применения этих лекарственных средств. Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Учитывая повышенный метаболизм ламотригина в организме во время беременности, следует ежемесячно определять его концентрацию в сыворотке и проводить соответствующую коррекцию дозы.

▶ 2.10.22 Леветирацетам

Фармакология и токсикология. По поводу *леветирацетама* (Керпра®), предназначенного для лечения фокальной и генерализованной эпилепсии, имеется сообщение о рождении 3 здоровых детей, развитие которых было нормальным в возрасте 6 и 12 месяцев [Long, 2003]. Исследование 11 беременностей, проведенное в Нидерландах в рамках проекта EURAP [Ten Berg, 2005], а также данные о 60 беременностях

фирмы-изготовителя (в основном комбинированная терапия), также не дают указаний на тератогенный эффект препарата. Регистр эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания) содержит сведения о 22 беременностях (монотерапия), при которых не выявлены грубые пороки развития [Mogrow, 2006]. В нашем банке данных зарегистрированы 14 проспективно наблюдаемых беременностей и отмечен только 1 малый дефект развития (гексадактилия) после комбинированной терапии, включавшей карбамазепин. В опытах на животных (крысы, кролики) наблюдали возникновение малых аномалий конечностей.



Практические рекомендации. Данных о леветирацетаме недостаточно для оценки риска. При необходимости лечения эпилепсии и стабильных результатах применения леветирацетама его можно использовать и во время беременности с учетом неопределенности относительно риска тератогенности. Следует избегать совместного применения с вальпроевой кислотой. Лечение в I триместре беременности не является основанием для ее прерывания по показаниям риска (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.10.23 Окскарбазепин

Фармакология. *Окскарбазепин* (например, Trileptal®), применяемый при фокальной эпилепсии, представляет собой родственный карбамазепину препарат, однако отличается тем, что при расщеплении образуются не потенциально эмбриотоксические эпоксидные компоненты, а активный метаболит 10,11-дигидро-10-гидроксикарбазепин. Вследствие индукции ферментов гормональные контрацептивы могут быть неэффективными, поэтому в подобных ситуациях их нельзя использовать для предохранения (см. раздел 2.10.1). Во время беременности возможно усиленное выведение лекарственного средства, что требует увеличения его дозы. Концентрация препарата в крови из пуповины почти такая же, как концентрация его в крови матери.

Токсикология. Собраны данные более чем о 300 беременностях, при которых применяли окскарбазепин, примерно в 60% случаев — как средство монотерапии [Artama, 2005; Meischenguiser, 2004; Sabers, 2004; Kaaja, 2003; Andermann, 1994; Friis, 1993; банк данных фирмы-изготовителя; собственные наблюдения]. Andermann и соавт. (1994) в результате исследования 28 беременностей выявили 1 ребенка с дефектом нервной трубки (его мать дополнительно принимала вальпроевую кислоту), 1 — с синдромом перетяжки амниона и 1 — с признаками дисморфогенеза. Фирма-изготовитель сообщает о 15 пороках развития (исследовано 108 беременностей), из которых 5 — после монотерапии. Типичные для этого препарата дефекты развития не выявлены. Имеющиеся данные не позволяют рассчитать риск, так как в проспективных и ретроспективных исследованиях применяли не только монотерапию, но и комбинированное лечение с использованием других антиэпилептиков.

В крупномасштабном исследовании, проведенном Кааја и соавт. (2003), в число обследуемых входили 9 детей, пренатально подвергшихся действию окскарбазепина. Обнаружен 1 грубый порок развития, и этот результат ($1/9 = 11\%$) даже при малом количестве детей оказался статистически значимым при сопоставлении с контрольной группой, состоящей из 239 детей, матери которых не получали антиэпилептики, но имели в анамнезе эпилепсию. В другой публикации из Финляндии сообщается об 1 урогенитальном дефекте развития, выявленном при исследовании 99 беременных, которым проводили монотерапию [Artama, 2005]. Возможно, что некоторые из этих 99 беременностей уже были описаны в работе Кааја (2003).

Meischenguiser и соавт. (2004) среди 55 новорожденных (20 — комбинированная терапия, 35 — монотерапия) выявили только 1 грубый дефект развития (порок сердца после комбинированной терапии с использованием фенобарбитала). Все дети женщин, которым проводили монотерапию, были здоровы. Очевидно, в число этих 55 детей входят 42 ребенка, уже описанных в работе Rabinowicz (2002). Sabers и соавт. (2004), обследуя 37 беременных, выявили 2 детей с врожденными пороками сердца (в 1 случае проводили комбинированную терапию с применением ламотригина). В обзорной работе Montouris (2005) приводит данные о частоте возникновения дефектов развития после монотерапии окскарбазепином, равной 2,4% (6/248).

В опытах на животных окскарбазепин действует тератогенно. При исследовании яйцеклеток хомячков обнаружены генотоксические эффекты препарата, а у крыс он вызывал краниофациальные, сердечно-сосудистые и скелетные дефекты развития при введении доз, соответствующих терапевтическим дозам для человека.



Практические рекомендации. До настоящего времени тератогенное действие окскарбазепина на организм человека при монотерапии не установлено. Однако эти результаты являются предварительными и не позволяют дифференцированно рассчитать риск. При необходимости лечения эпилепсии и стабильных результатах применения окскарбазепина его можно использовать и во время беременности с учетом неопределенности относительно риска тератогенности. Совместного применения с вальпроевой кислотой следует избегать. Лечение окскарбазепином в I триместре беременности не является основанием для ее прерывания по показаниям риска (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты при планировании беременности и о профилактике недостаточности витамина К у новорожденных см. раздел 2.10.9.

▶ 2.10.24 Прегабалин

Фармакология и токсикология. Прегабалин (Lyrica®) используют при парциальных генерализованных или негенерализованных эпи-

лептических припадках и при нейрогенных болях. Анальгетическое действие препарата обусловлено его избирательным связыванием с субъединицами афферентных болевых рецепторов спинного мозга, потенциал-зависимых кальциевых каналов в нервных окончаниях. Кроме того, прегабалин модулирует ток кальция в нервных окончаниях. В результате уменьшается высвобождение возбуждающих медиаторов, и перевозбуждение снижается. Взаимодействие препарата с гормональными контрацептивами не установлено. Сведения о применении в период беременности отсутствуют.



Практические рекомендации. Лечение прегабалином в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Как и при использовании других антиэпилептиков, особенно в случаях комбинированной терапии, нельзя исключить повышенный риск возникновения дефектов развития. Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.10.25 Тиагабин

Фармакология и токсикология. *Тиагабин* (Gabitril®) является ингибитором нейронального захвата гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), который, повышая содержание внеклеточной ГАМК, действует антиконвульсивно. Тиагабин используют при фокальной эпилепсии. Из 22 беременностей, упоминаемых в литературе, 9 были доношенными. Среди родившихся детей был 1 ребенок с вывихом тазобедренного сустава при ягодичном предлежании [Leppik, 1999]. У детей других женщин (некоторые матери получали комбинированную терапию) пороки развития не отмечены [Vajda, 2003; собственные наблюдения]. В опытах на крысах показано, что при введении высоких доз (100 мг/кг в сутки) также возникают краниофациальные аномалии.



Практические рекомендации. Предварительных результатов недостаточно для оценки риска. Лечение тиагабином в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Как и при использовании других антиэпилептиков, особенно в случаях комбинированной терапии, нельзя исключить повышенный риск возникновения дефектов развития. Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.10.26 Топирамат

Фармакология и токсикология. *Топирамат* (Торатах®) применяют при фокальной и генерализованной эпилепсии. Вследствие индукции ферментов препарат способен инактивировать гормональные контрацептивы, в связи с чем использовать их для предохранения при лечении

топираматом не следует (см. раздел 2.10.1). Сообщается о рождении 3 здоровых детей после применения топирамата, а также о родившейся доношенной девочке с задержкой роста, генерализованным гирсутизмом, третьим родничком и нарушением морфогенеза носа и концевых фаланг. Мать этой девочки во время всей беременности получала 2 раза в день по 700 мг топирамата (монотерапия) [Ноуме, 1998]. За время проведения клинических испытаний топирамата были получены данные о 38 беременных, из них у 17 проводили монотерапию. У 3 детей обнаружены аномалии (все – после комбинированной терапии). Позднее фирма-изготовитель сообщила еще о 110 беременностях, при которых у 5 мальчиков была зарегистрирована гипоспадия. Подробная информация не приводится [Yerby, 2003]. До настоящего времени другие исследователи не подтвердили корреляцию между приемом препарата и гипоспадией. В Регистре эпилепсии и беременностей Белфаста (Великобритания) при 28 беременностях отмечены 2 грубых порока развития (7,1%) при монотерапии данным препаратом [Morrow, 2006]. Наша проспективная база данных включает 10 беременностей с рождением 7 живых детей. У 1 ребенка была расщелина губы/челюсти/нёба после проведения обширной комедикации (без использования других антиэпилептиков), у 1 – гипоспадия (комбинация с вальпроевой кислотой) и у 1 – микроцефалия и гипоплазия ушных раковин. В дальнейших сообщениях не содержатся указания на специфические тератогенные эффекты [Öhman, 2002; Vajda, 2003; собственные наблюдения].

В экспериментах на животных топирамат действует тератогенно. У мышей возникают краниофациальные дефекты развития уже при введении препарата в дозе, составляющей 20% терапевтической дозы для человека (при расчете на поверхность тела). У крыс и кроликов наблюдаются дефекты, связанные с редукцией конечностей.



Практические рекомендации. Полученные к настоящему времени данные не позволяют выявить специфические формы дефектов развития.

Однако как недостаточное количество, так и особенности методики сбора данных не позволяют исключить риск возникновения аномалий. При необходимости лечения эпилепсии и стабильных результатах применения топирамата его можно использовать и во время беременности с учетом пока еще существующей неопределенности относительно риска тератогенности. Следует избегать совместного применения с вальпроевой кислотой. Лечение топираматом в I триместре беременности не является основанием для ее прерывания по показателям риска (см. раздел 1.15). О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты при планировании беременности и о профилактике недостаточности витамина К у новорожденных см. раздел 2.10.9.

▶ 2.10.27 Вигабатрин

Фармакология и токсикология. *Вигабатрин* (Sabril®) применяют лишь в исключительных случаях при неэффективности других антиэпилеп-

тиков (при фокальной эпилепсии и синдроме Уэста в детском возрасте). Вигабатрин необратимо ингибирует ГАМК-аминотрансферазу, повышая концентрацию ГАМК. Вследствие этого подавляются аномальные разряды, вызывающие судорожную активность. Период полувыведения препарата составляет лишь 4–8 час, но ингибирующий эффект сохраняется в течение 3–5 дней. В плазме препарат присутствует в свободной, не связанной с белками форме. Вигабатрин может вызывать у пациентов необратимое концентрическое сужение поля зрения. В опытах на животных получены свидетельства нейropатологических эффектов с образованием микровакуолей в различных отделах ЦНС.

Установлено проникновение вигабатрина через плаценту [Tran, 1998]. В ряде исследований, охватывающих примерно 400 беременностей [Morell, 1996; регистр фирмы-изготовителя], обнаружена удивительно высокая частота возникновения врожденных аномалий: по Morell (1996) она составляет 18%, а по данным регистра фирмы-изготовителя (331 беременность) аномалии имели 57 из 239 детей, рожденных живыми. Правда, банк данных фирмы-изготовителя содержит результаты как проспективных, так и ретроспективных наблюдений с монотерапией и комбинированным лечением, поэтому вычислить величину риска на основании этих данных невозможно. Типичные формы пороков развития пока не выявлены. В двух публикациях упоминаются грыжа диафрагмы [Kramer, 1992] и гипоспадия [Lindhout, 1994] после комбинированной терапии с использованием карбамазепина. При 8 беременностях, занесенных в Австралийский регистр эпилепсии [Vajda, 2003], и в 7 наблюдавшихся нами случаях (все — с применением комбинированной терапии) тератогенные эффекты не выявлены.



Практические рекомендации. Вигабатрин оказывает системные нежелательные эффекты (например, влияет на зрение), поэтому к его назначению следует относиться с осторожностью. По настоятельным показаниям с учетом риска возможного тератогенного действия препарат можно использовать во время беременности. Лечение вигабатрином в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. О расширенной профилактике с применением фолиевой кислоты при планировании беременности и о профилактике недостаточности витамина К у новорожденных см. раздел 2.10.9.

▶ 2.10.28 Зонизамид

Фармакология и токсикология. О применении зонизамида (Zonegran®), используемого прежде всего при фокальной эпилепсии, опубликованы результаты одного исследования 26 беременных [Kondo, 1996], из них 4 женщины получали монотерапию. Дефекты развития плода не обнаружены. У матерей, получавших комбинированную терапию (с при-

менением вальпроевой кислоты и/или фенитоина), 2 ребенка имели аномалии развития: анэнцефалию и дефект предсердной перегородки. Другие 2 детей после комбинированной терапии были здоровы [Kawada и соавт., 2002].



Практические рекомендации. Предварительных данных недостаточно для оценки риска. Лечение зонизамидом в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Как и при использовании других антиэпилептиков, особенно в случаях комбинированной терапии, нельзя исключить повышенный риск возникновения дефектов развития. Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

Литература

- Adab N, Jacoby A, Smith D et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15–21.
- Adab N, Kini U, Vinten J et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575–83.
- Adams J, Holmes LB, Janulewicz P. The adverse effect profile of neurobehavioral teratogens: phenobarbital. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 280.
- Alsdorf RM, Wyszynski DF, Holmes LB et al. Evidence of increased birth defects in the offspring of women exposed to valproate during pregnancy: findings from the AED pregnancy registry. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 245.
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 191–2.
- Andermann E. Oxcarbazepine. Experience and future role: *Epilepsia* 1994; 35: 26.
- Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Int J Devl Neuroscience* 2005; 23: 189–99.
- Arpino C, Brescianini S, Robert E et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436–43.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005; 64: 1874–8.
- Bavoux F, Fournier-Perhilou AI, Wood C et al. Neonatal fibrinogen depletion caused by sodium valproate [letter]. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1307.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7. Aufl. Baltimore: Williams & Wilkins, 2005.
- Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in pregnant women. *Current Treatment Options in Neurology* 2002; 4: 31–40.
- Bustamante SA, Stumpff LC. Fetal hydantoin syndrome in triplets: A unique experiment of nature. *Am J Dis Child* 1978; 132: 978–9.
- Canger R, Battino D, Canevini MP et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999; 40: 1231–6.
- Chambers CD, Kao KK, Felix RJ et al. Pregnancy outcome in infants prenatally exposed to newer anticonvulsants [abstract]. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 316.
- Choulitka S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 882–3.
- Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neurodevelopmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 361–69.

Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–72.

Danielsson BR, Azarbayjani F, Skold AC et al. Initiation of phenytoin teratogenesis: pharmacologically induced embryonic bradycardia and arrhythmia resulting in hypoxia and possible free radical damage at reoxygenation. *Teratology* 1997; 56: 271–81.

Dansky LV, Finnell RH. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades: 2. Human studies. *Reprod Toxicol* 1991; 5: 301–35.

Dean JCS, Hailey H, Moore SJ et al. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39: 251–9.

de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63: 571–3.

Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ et al. Prenatal exposure to anticonvulsants and psychosexual development. *Arch Sex Behav* 1999; 28: 31–44.

Diav-Citrin O, Shechtman S, Aron J et al. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology* 2001; 57: 321–4.

Dolovich LR, Addis A, Régis Vaillancourt JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformation or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Br Med J* 1998; 317: 838–43.

Ebbesen F, Jergensen AM, Hoseth E et al. Neonatal hypoglycaemia after exposure in utero to valproate. *Pediatr Res* 1998; 44: 439.

Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A et al. Children exposed to valproate in utero – population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res* 2005; 65: 189–200.

Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 644–7.

Fried S, Kozer E, Nulman I et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Safety* 2004; 27: 197–202.

Friedman SA, Lim HK, Baker CA et al. Phenytoin versus magnesium sulfate in pre-eclampsia: a pilot study. *Am J Perinatol* 1993; 10: 233–8.

Friis ML, Kristensen O, Boas J et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224–7.

Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hüülesma V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28–32.

Gelineau-van Waes J, Bennett GD, Finnell RH. Phenytoin-induced alterations in craniofacial gene expression. *Teratology* 1999; 59: 23–34.

GlaxoSmithKline. Lamotrigine pregnancy registry. Interim report, 1 September 1992 through 30 September 2005, issued January 2006.

Haeusler MCH, Hoellwarth ME, Holzer P. Paralytic ileus in a fetus-neonate after maternal intake of benzodiazepine. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1165–7.

Harvey EA, Coull BA, Holmes LB. Anticonvulsant teratogenesis 5: observer bias in a cohort study. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 452–6.

Hättig H, Steinhausen H-C. Children of epileptic parents: a prospective development study. In: Rauh H, Steinhausen H-C (eds.). *Psychobiology and Early Development*. Amsterdam: Elsevier, 1987; 155–69.

Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Münch Med Wochenschr* 1912; 59: 1907–8.

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

Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et al. Folic acid antagonists and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–14.

Hey E. Effect of maternal anticonvulsant treatment on neonatal blood coagulation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81: F208–10.

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med 2001; 344: 1132–8.

Holmes LB, Rosenberger PB, Harvey EA et al. Intelligence and physical features of children of women with epilepsy. Teratology 2000; 61: 196–202.

Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry. A 6-year experience. Arch Neurol 2004; 61: 673–8.

Howe AM, Oakes DJ, Woodman PDC et al. Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborns exposed to anticonvulsants during pregnancy. Epilepsia 1999; 40: 980–4.

Hoyme HE, Hauck L, Quinn D. Minor anomalies accompanying prenatal exposure to topiramate. J Investig Med 1998; 46: 119A.

Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med 1993; 329: 1383–8.

Isojärvi JT, Rättä J, Myllylä VV. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. Ann Neurol 1998; 43: 446–51.

Janz D, Fuchs V. Are anti-epileptic drugs harmful when given during pregnancy? German Med Monogr 1964; 9: 20–3.

Jones KL, Johnson KA, Chambers CC. Pregnancy outcome in women treated with phenobarbital monotherapy. Teratology 1992; 45: 452.

Jones KL, Lacro RV, Johnson KA et al. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. N Engl J Med 1989; 320: 1661–6.

Källén B. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. Reprod Toxicol 1994; 8: 203–5.

Kaaja E, Kaaja R, Hüesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. Neurology 2003; 60: 575–9.

Kaaja E, Kaaja R, Matila R et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. Neurology 2002; 58: 549–53.

Kaneko S, Battino D, Andermann E et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilep Res 1999; 33: 145–58.

Kawada K, Itoh S, Kusaka T et al. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. Brain Develop 2002; 24: 95–7.

Kini U, Adab N, Vinten J et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Study Group. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: F90–5.

Koch S, Jäger-Roman E, Losche G et al. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. Acta Paediatr 1996; 85: 739–46.

Koch S, Titze K, Zimmermann RB et al. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. Epilepsia 1999; 40: 1237–43.

Kondo T, Kaneko S, Amano Y et al. Preliminary report on teratogenic effects of zonisamide in the offspring of treated women with epilepsy. Epilepsia 1996; 37: 1242–4.

Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. Am J Med Genet 2001; 98: 168–75.

Kramer G. Vigabatrin: Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Epilepsien im Erwachsenenalter. Akt Neurol 1992; 19: 28–40.

Kuhl H. Einfluss von Psychopharmaka auf Reproduktion und Kontrazeption. In: Kuhl H (Hrsg.): Sexualhormone und Psyche. Stuttgart: Georg Thieme 2002, S. 48–56.

Legius E, Jaeken J, Eggermont E et al. Sodium valproate, pregnancy, and infantile fatal liver failure. Lancet 1987; 2: 1518–9.

Leppik IE, Gram L, Deaton R et al. Safety of tiagabine: summary of 53 trials. *Epilepsy Research* 1999; 33: 235–46.

Lin AE, Peller AJ, Westgate M-N et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 534–6.

Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: Implication for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35: 19–28.

Lindhout D, Omtzigt JGC. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992; 33: 41–8.

Long L. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: 447–8.

Lu MCK, Sammel MD, Cleveland RH et al. Digit effects produced by prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Teratology* 2000; 61: 277–83.

Massa V. Valproic acid teratogenic effects: old problem, new approach. Vortrag Jahrestagung des International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research. Malta, 17.9.2005.

Mastroiacovo P et al. Epilepsy and anticonvulsants during pregnancy. ENTIS study, preliminary results. Vortrag 9. Jahreskonferenz ENTIS, 1998.

Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 9–17.

Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 163–7.

Miyazaki K, Narita N, Narita M. Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 287–97.

Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 693–701.

Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the gabapentin pregnancy registry. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: 310–7.

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndrome. *J Med Genet* 2000; 37: 489–97.

Morrell MJ. The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy and fetal outcome. *Epilepsia* 1996; 37: 34–44.

Morrow JI, Craig JI. Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. *Expert Opinion Pharmacother* 2003; 4: 445–56.

Morrow JI, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risk of anti-epileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–8.

Musselman AC, Bennett GD, Greer KA et al. Preliminary evidence of phenytoin-induced alteration in embryonic gene expression in a mouse model. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 383–95.

Nau H, Rating D, Koch S et al. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mother's. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 768–77.

Ohman I, Vitols S, Luef G et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002; 43: 1157–60.

Omtzigt JGC, Los JF, Meijer JWA et al. The 10,11-epoxide-10,11-diol pathway of carbamazepine in early pregnancy in maternal serum, urine, and amniotic fluid: effect of dose, co-medication, and relation to outcome of pregnancy. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 1–10.

Ornoy A, Arnon J, Shechtman S et al. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998; 12: 511–5.

- Ornoy A, Cohen E.* Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 517–20.
- Ornoy A, Shechtman S, Arnon J et al.* Is carbamazepine administration during pregnancy teratogenic? A prospective controlled study on pregnancy outcome in 229 exposed women [abstract]. *Teratology* 2000; 61: 440.
- Orup Jr HI, Coull BA, Adams J et al.* Changes in cranio-facial features in children exposed to antiepileptic drugs in utero [abstract]. *Teratology* 2000; 61: 448.
- Pennell PB, Newport PJ, Stowe ZN et al.* The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62: 292–5.
- Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J.* Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005; 65: 185–8.
- Phelan MC, Pellock JM, Nance WE.* Discordant expression of fetal hydantoin syndrome in heteropaternal dizygotic twins. *N Engl J Med* 1982; 307: 99–101.
- Rabinowicz A, Meischenguiser R, Ferraro SM et al.* Single center, 7-year experience of oxcarbazepine exposure during pregnancy. *Epilepsia* 2002; 43: 208–9.
- Raymond GV, Buehler BA, Finell RH et al.* Anticonvulsant teratogenesis: 3. Possible metabolic basis. *Teratology* 1995; 51: 55–6.
- Robert E, Jouk PS.* Preaxial limb defects after valproic acid exposure during pregnancy. In: Mastroiacovo P, Källén B, Castilla E (eds.). *Proceedings of the First International Meeting of the Genetic and Reproductive Epidemiology Research Society (GRERS)*. Rome: Ghedini Editore, 1992, pp 101–105.
- Robert E, Guibaud P.* Maternal Valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*, 1982; 2: 937.
- Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B et al.* Linking etiologies in humans and animal models: studies of autism. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 417–22.
- Rodriguez-Pinella E, Arroyo I, Fondevilla J et al.* Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000; 90: 376–81.
- Rosa F.* Holoprosencephaly and antiepileptic exposures. *Teratology* 1995; 51: 230.
- Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B et al.* Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 9–13.
- Samren EB, van Duijn CM, Koch S et al.* Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 981–90.
- Samrén EB, van Duijn CM, Lieve Christiaens GCM et al.* Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46: 739–46.
- Saxen I, Saxen L.* Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 2: 498.
- Schardein JL.* *Chemically Induced Birth Defects*, 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 2000.
- Schmitz B.* Lamotrigin bei Frauen mit Epilepsie. *Nervenarzt* 2003; 74: 833–40.
- Schmitz B, Krämer K, Helmstädter C et al.* Neuropsychologisches Outcome nach intrauteriner Valproat-Exposition. Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. *Nervenarzt* 2006 (online 3. Mai).
- Scolnik D, Nulman I, Rovet J et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA* 1994; 271: 767–70.
- Shankaran S, Paille L, Wright L et al.* Neurodevelopmental outcome of premature infants after antenatal phenobarbital exposure. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 171–7.
- Sharony R, Garber A, Viskochil D et al.* Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid-embryofetopathy. *Prenat Diagn* 1993; 13: 909–18.
- Stromland K, Nordin V, Miller M et al.* Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Dev Med Child Neurol.* 1994; 36: 351–6.

Ten Berg K, Samrén EB, van Oppen AC et al. Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 175–8.

Tran A, O'Mahoney T, Rey E et al. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 409–11.

Vajda FJE, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 137–42.

Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A et al. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neuroscience* 2003; 10: 543–9.

Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ et al. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the childrens' central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 121–8.

Vanoverloop D, Schnell RR, Harvey EA et al. The effects of prenatal exposure to phenytoin and other anticonvulsants on intellectual function at 4 to 8 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14: 329–35.

Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW et al. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother Psychosom* 2001; 70: 158–62.

Wells PG, Kim PM, Nicol CJ et al. Reactive intermediates. In: *Drug toxicity in embryonic development*, Vol 1. Handbook of experimental pharmacology 1997; 124/1: 451–516, Kavlock RJ und Daston GP (Hrsg). Heidelberg: Springer.

Wide K, Windbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93: 174–6.

Williams G, King J, Cunningham M et al. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001, 43, 202–6.

Wilton LV, Shakir S. A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3.100 patients in England. *Epilepsia* 2002; 43: 983–92.

Wyszynski D, Nambisan M, Surve T et al; *Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*. Increased risk of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961–5.

Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003; 44, Suppl. 3: 33–40.

2.11 Психофармакологические средства

▶ 2.11.1 Общие принципы терапии в период беременности

Тяжелые психические кризы или психические расстройства, как и другие заболевания, могут создавать угрозу нормальному течению беременности. Hansen и соавт. (2000) указывают, что глубокие жизненные потрясения во время беременности могут обусловить повышенный риск возникновения дефектов определенных структур ЦНС у эмбриона. Напротив, Andersson и соавт. (2004) в исследовании, проведенном в Швеции и включавшем 204 беременных в состоянии депрессии или фобии различной степени выраженности, не обнаружили какого-либо влияния этого состояния матери на новорожденных по сравнению с контрольной группой. Zeskind и Stephens (2004) в обзорной работе приводят данные,

что у матерей, страдающих депрессией, независимо от лекарственной терапии, чаще возникают осложнения при родах. Кроме того, замедляется становление сердечного ритма у плода, повышается уровень кортизола и норэпинефрина у новорожденных и возникают нарушения сна. В связи с этим психотерапевтическое или медикаментозное лечение беременных следует проводить также в интересах будущего ребенка.

Иногда уже в юном возрасте пациентки начинают принимать психофармакологические средства при колебаниях настроения без достаточных веских показаний, а потом продолжают прием и во время беременности. Достаточно часто женщины, узнав о своей беременности, резко прекращают прием психотропных препаратов из-за боязни тератогенного воздействия. Вероятно, чаще это происходит в случае применения психофармакологических средств, а не других лекарственных препаратов. Решающим фактором для согласия и желания выполнять назначения врача является первичная информация о риске, связанном с применением препарата во время беременности [Einarson, 2004, 2001]. С клинической точки зрения целесообразно получить у пациентки согласие на снижение дозы антидепрессанта или временное прекращение его приема, чтобы у новорожденного не нарушилась способность к адаптации. Время, необходимое для этого, определяется периодом полувыведения препарата.

Нередко женщина, страдающая биполярным расстройством, получает от своего врача совет воздержаться от беременности. Однако квалифицированная информация о воздействии лекарственного средства сможет помочь как пациентке, так и ее врачу занять правильную позицию [Viguera, 2002]. Естественно, оптимальным вариантом является своевременное планирование беременности [Yonkers, 2004]. Если психическое заболевание до беременности протекало без осложнений, не следует ожидать ни улучшения, ни существенного ухудшения. При тяжелом течении заболевания необходимо считаться с повышенным риском рецидива, в особенности ко времени родов и в послеродовой период. В таких случаях особенно опасно прерывать лечение [Viguera, 2000].

Продолжительное воздействие психотропных веществ в период беременности исследовано мало, за немногими исключениями, относящимися к применению некоторых антидепрессантов [Mattson, 2004; Casper, 2003; Nulman, 2002, 1997], классических антиэпилептиков, а также при употреблении сильнодействующих наркотиков (подробнее см. описание соответствующих препаратов). Можно предположить, что именно психофармакологические средства способны вызывать нарушения функционального развития ЦНС у плода и отклонения поведения, расстройства тонкой моторики и нарушение интеллекта у ребенка. Однако до настоящего времени для старых, давно применяемых препаратов сведения подобного рода отсутствуют. Такую связь нелегко обнаружить, поскольку на развитие ребенка оказывает влияние психоциальная обстановка, т.е. взаимоотношения больной матери и ее ребенка, а дифференцировать действие лекарственного средства и социального окружения ребенка крайне трудно.

▶ 2.11.2 Три- и тетрациклические антидепрессанты

Фармакология и токсикология. Трициклические антидепрессанты блокируют обратный захват медиаторов, таких как норадреналин и серотонин, адренергическими нервными окончаниями. Терапевтический эффект препаратов объясняется повышением уровня этих нейромедиаторов в области специфических рецепторов. Возможно усиление действия антидепрессантов при одновременном приеме оральных контрацептивов за счет торможения метаболизма [Kuhl, 2002]. Ослабление действия оральных контрацептивов, например при использовании хорошо изученного amitриптилина, до настоящего времени не описано.

Основным представителем трициклических антидепрессантов является *имипрамин* (например, Tofranil®), родственную структуру имеют *кломипрамин* (например, Anafranil®), *дибензепин* (Noveril®) и *лофепрамин* (Gamonil®). У некоторых производных, таких как *дезипрамин* (активный метаболит имипрамина; например, Petylyl®), *нортриптилин* (активный метаболит amitриптилина; Nortrilen®) и *тримипрамин* (сходный с имипрамином; например, Stangyl®) преобладают активизирующие свойства. У других сильнее выражены угнетающие свойства: *амитриптилин* (например, Amineurin®, Saroten®), *досулепин* (Idom®), *доксипин* (например, Aronal®, Siquan®) и сходный по структуре *опипрамом* (Insidon®), которому отводят промежуточное положение между антидепрессантами и нейролептиками.

Мапротилин (например, Ludiomil®) и *миансерин* (например, Tolvin®) относятся к группе тетрациклических антидепрессантов типа имипрамина. Мапротилин ингибирует обратный захват норадренадина в синапсе и улучшает настроение. В отличие от мапротилина и трициклических антидепрессантов *миансерин* вряд ли обладает антихолинергическим действием. Родственный миансерину *кетансерин* с успехом применяют также при лечении преэклампсии и для токолиза без указаний на фетотоксическое действие [Steyn, 1998; Bolte, 1997].

Трициклические антидепрессанты благодаря своей высокой растворимости в липидах быстро проникают через плаценту. Для некоторых видов животных они оказались тератогенными. В 1970–1980-е гг. классическим антидепрессантам приписывали свойство вызывать дефекты развития и у человека, в том числе дефекты конечностей, пороки сердца, полидактилию и гипоспадию. Однако до настоящего времени для широко применяемых препаратов не получены свидетельства их тератогенного действия [McElhatton ENTIS Studie pers. Mitteilung, 2005; Ericson, 1999; McElhatton, 1996; Brunel, 1994; Patuszak, 1993].

Данных о таких препаратах, как *досулепин*, *доксепин*, *лофепрамин*, *опипрамом* и *тримипрамин*, недостаточно для обоснованной оценки риска их использования во время беременности. Однако эти препараты уже давно введены в практику, и вряд ли можно ожидать их тератогенного эффекта.

После длительной внутриутробной экспозиции (до самых родов) у новорожденных наблюдали симптомы отмены (тремор, повышенная

возбудимость, синдром одышки, а иногда и судороги) [Källén, 2004 A; Bromiker, 1994; Schimmel, 1991]. В отличие от других исследователей Källén (2004) выявил в случае применения трициклических антидепрессантов более высокий риск нарушений адаптации у новорожденных, чем при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI). В его исследовании, включавшем около 1000 беременных, был использован прежде всего *кломипрамин* ($n = 353$). В этой работе и других исследованиях [Ericson, 1999] после применения трициклических антидепрессантов также наблюдали несколько больший вес детей при рождении (по сравнению с SSRI). Этот феномен объясняется диабетогенным эффектом и гипергликемией плода.

При сравнении 80 детей дошкольного возраста, матери которых принимали в I триместре беременности трициклические антидепрессанты, с детьми контрольной группы не были обнаружены отклонения в умственном развитии, поведении и развитии речи [Nulman, 1997]. В проведенном позднее проспективном исследовании было установлено, что и у тех детей, матери которых в течение всей беременности принимали трициклические антидепрессанты (46 пар мать–ребенок, из них 36 уже фигурировали в исследовании 1997 г.), не было специфических для препарата отклонений развития в возрасте 15–71 месяцев. Однако длительность депрессивного состояния оказывала влияние на величину IQ, а частота приступов депрессии — на развитие речи; авторы делают вывод о необходимости лечения депрессии в период беременности [Nulman, 2002].



Практические рекомендации. Трициклические антидепрессанты относятся к средствам выбора при необходимости лечения депрессии во время беременности. Следует стремиться к проведению монотерапии, предпочитая апробированные препараты, такие как *кломипрамин*, *дезипрамин*, *имипрамин* и *нортриптилин*. Другие антидепрессанты могут служить резервными лекарственными средствами. Если уже проводимое лечение эффективно, его нужно продолжать и во время беременности, чтобы избежать кризов, опасных и для матери, и для ребенка. С целью коррекции дозы необходимо определять концентрацию препарата в сыворотке матери во время беременности и после родов. Применение недостаточно изученных лекарств не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15), ни для инвазивной диагностики. Возможно возникновение симптомов отмены у новорожденных, поэтому необходимо наблюдать за ребенком первые 2 дня его жизни. Реактивная депрессия и состояние страха у женщины не являются безусловными показаниями для применения антидепрессантов; сначала следует исчерпать все возможные психотерапевтические средства.

▶ 2.11.3 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (SSRI) относятся *циталопрам* (например, *Cipramil®*), *эсциталопрам* (*Cipralex®*,

активный изомер циталопрама), *флуоксетин* (например, Fluctin®), *флувоксамин* (например, Fevarin®), *пароксетин* (Tagonis®, Serogat®) и *сертралин* (например, Zoloft®). Это группа химически гетерогенных веществ, структурно не родственных трициклическим антидепрессантам. SSRI ингибируют обратный захват серотонина из синаптической щели и обладают значительно меньшей антихолинергической активностью по сравнению с трициклическими антидепрессантами. Хорошо изученными из этой группы препаратов являются *циталопрам*, *флуоксетин*, *пароксетин* и *сертралин*.

Наиболее активно проникает через плаценту *циталопрам*, затем *флуоксетин*. Наименее выраженной способностью к трансплацентарному переходу обладают *сертралин* и *пароксетин* [Hendrick, 2003]. Известно, что серотонин уже во время эмбриогенеза, т.е. до того как начинают функционировать нейромедиаторы, принимает участие в регуляции клеточной миграции, роста аксонов и закладке синаптических связей. Полученные в экспериментах на животных данные показывают, что повышение уровня серотонина приводит к нейроанатомическим отклонениям с уменьшением числа β -адренергических и серотониновых рецепторов, а также нарушением серотонин-связывающей способности рецепторов в ЦНС.

Риск возникновения пороков развития. При наблюдении нескольких тысяч беременных, которых в I триместре лечили с помощью SSRI, не получены свидетельства их тератогенности для человека, в частности в отношении грубых пороков развития [Garbis, 2005]. Однако в отдельных, более поздних публикациях есть указания на незначительно повышенный риск возникновения пороков сердца, прежде всего при использовании пароксетина. Chambers и соавт. (2006) в исследовании по методу «случай–контроль» выявили, что лечение SSRI в конце беременности достоверно связано с персистирующей легочной гипертензией у новорожденных. Авторы рассчитали, что примерно 1 из 100 экспонированных детей может быть пораженным. Правда, в исследовании были включены лишь 6 (из 14) экспонированных детей.

Нарушения адаптации после рождения. Растет число публикаций, посвященных функциональным изменениям у новорожденных после терапии SSRI. К этим изменениям относятся повышенная возбудимость, тремор, синдром одышки, расстройства сна с сильными реакциями испуга и удлинением фазы быстрого сна, а также сниженная вариабельность форм поведения (обзор см. Moses-Kolko, 2005). Описан новорожденный, у которого после лечения матери пароксетином в течение 2 недель отсутствовал болевой рефлекс [Morag, 2004]. Эти наблюдения, свидетельствующие о нарушениях автономной нервной системы, сначала интерпретировали и как симптомы отмены, и как проявления прямого токсического действия серотонина. Опубликованное в 2004 г. контролируемое исследование, в которое были включены 17 экспонированных новорожденных, дало этому убедительное подтверждение [Zeskind, 2004]. Однако клиническая симптоматика у новорожденных не свидетельствует в пользу той или другой гипотезы — токсичности

серотонина или симптомов отмены. В этом случае на помощь приходит лабораторная диагностика. Если активное вещество не определяется в сыворотке ребенка, то, скорее всего, речь идет о симптомах отмены. Высокая концентрация препарата в крови и сниженное содержание 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) является показателем токсичности серотонина [Jaiswal, 2003]; разумеется, исследование ликвора не относится к рутинным методам диагностики. Постнатальные нарушения адаптации чаще отмечают при использовании пароксетина по сравнению с другими SSRI [Sanz, 2005] (см. также Пароксетин). Некоторые авторы не обнаружили различий между отдельными SSRI [Källén, 2004 A]. Moses-Kolko и соавт. (2005) в своем обзоре проанализировали 13 отдельных сообщений (18 детей) и результаты 9 когортных исследований [Sanz, 2005; Zeskind, 2004; Costei, 2002; Cohen, 2000; Chambers, 1996]. Вычисленный по этим данным относительный риск составил 3,0 (95% доверительный интервал – 2,0–4,4) для возникновения неонатальной симптоматики после терапии SSRI на поздних сроках беременности по сравнению с контрольной группой (лечение исключительно на ранних сроках беременности и беременные, не получавшие лечения).

С клинической точки зрения целесообразно получить у пациентки согласие на снижение дозы антидепрессанта или временное прекращение его приема перед родами, чтобы у новорожденного не была нарушена способность к адаптации. Время, необходимое для этого, определяется периодом полувыведения препарата.

Развитие в более поздние сроки. Исследование, включавшее 31 беременную, получавшую SSRI, и 13 женщин, также находившихся в состоянии депрессии, но SSRI не получавших, показало, что у экспонированных детей количество баллов по шкале Апгар было значительно меньше, у некоторых оказались изменены психомоторные параметры, а также функции контроля тонких движений; другие показатели умственного развития не различались (исследовали детей в возрасте от 6 до 40 месяцев) [Casper, 2003]. Matson и соавт. (2004) также провели исследование детей 3–34-месячного возраста, пренатально экспонированных SSRI, сравнивая их с детьми контрольной группы, матери которых получали лекарственные препараты, не вызывающие подозрения. У подвергшихся действию SSRI детей немного чаще наблюдали отставание психомоторного развития, однако у них не было повышено число отклонений показателей умственного развития, определяемых по тесту Бейли. Oberlander и соавт. (2005) в небольшом исследовании выявили у экспонированных SSRI детей в возрасте 2 месяцев менее выраженные мимическую реакцию и изменение частоты сердечных сокращений в ответ на болевое раздражение.

В других исследованиях не найдены четкие различия в развитии (по данным психомоторных тестов у детей 2 и 8 месяцев) [Oberlander, 2004].

При сравнении детей в возрасте 2 лет, пренатально экспонированных SSRI (129 – флуоксетин, 28 – пароксетин, 32 – сертралин), и детей из контрольной группы (матери 209 детей получали трициклические анти-

депрессанты, а 185 — лекарственные препараты не получали) также не найдены различия в психомоторном развитии [Simon, 2002]. Heikkinen и соавт. (2002) у 11 годовалых детей, подвергшихся воздействию циталопрама, не обнаружили неврологические отличия от 10 неэкспонированных детей. Nulman и соавт. (2002) также не нашли отклонения после воздействия флуоксетина у 40 детей в возрасте 15–71 месяцев.

Циталопрам

Материалы исследований сотен беременностей, проведенных различными авторами — Европейской сетью тератологической информационной службы (ENTIS) [Garbis, 2005], другими исследователями (обзор см. Hallberg и Sjöblom, 2005), а также данные Шведского регистра родов (более 1600 беременностей) [Hallberg, Sjöblom, 2005; Ericson, 1999], не содержат указаний на тератогенность *циталопрама*. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США сообщает о 92 беременностях с преимущественно осложненным течением, при которых зарегистрировано в общей сложности 19 пороков развития плода, среди них — 4 врожденных дефекта глаз (в основном поражения зрительного нерва и сетчатки). Авторы проводят параллель с данными длительных опытов на крысах [Tabacova, 2004]. В новом исследовании циталопрама и флуоксетина у новорожденных наблюдали существенное повышение частоты возникновения симптомов серотонинэргической гиперстимуляции в первые дни жизни по сравнению с пренатально не экспонированными детьми [Laine, 2003]. В опытах на животных проявлений тератогенности не наблюдали.

Эсциталопрам

Эсциталопрам представляет собой активный изомер циталопрама. Нами было проведено проспективное наблюдение 10 беременностей. У 7 детей, рожденных живыми, пороков развития не было. Две беременности завершились спонтанными абортми, одна была прервана по личным обстоятельствам. Вследствие недостаточности данных дифференцированная оценка риска невозможна. В опытах на животных тератогенный эффект не обнаружен.

Флуоксетин

Риск пороков развития. Результаты многочисленных исследований в общей сложности более 2000 беременностей, а также анализ примерно такого же числа наблюдений, зарегистрированных фирмой-изготовителем, не выявили значительного повышения риска возникновения дефектов развития плода [Garbis, 2005; Hallberg, 2005; Hines, 2004; Källén, 2004 B; Pastuszak, 1993]. Однако недавно появились свидетельства незначительно повышенного риска возникновения пороков сердца [Diav-Citrin, 2006]. Описано также некоторое повышение числа спонтанных

абортов без указания причины — не ясно, было это следствием основного заболевания или применения препарата [Chambers, 1996]. Кроме того, наблюдали увеличение числа малых дефектов развития при лечении в III триместре беременности в случае преждевременных родов, а также нарушения адаптации у новорожденных (обзор см. Hines, 2004; Cohen, 2000; Chambers, 1996). При критическом рассмотрении причинная связь с малыми дефектами развития выглядит маловероятной, в ее существовании сомневаются и другие авторы [Robert, 1996].

Нарушения адаптации после рождения. У некоторых новорожденных возникают длящиеся в течение нескольких дней симптомы, интерпретируемые как проявления феномена отмены или серотонинергической гиперстимуляции (тремор, повышенная возбудимость, повышение мышечного тонуса), если лечение проводят до конца беременности [Laine, 2003] (обзор см. Hines, 2004; Mhanna, 1997; Chambers, 1996; Spencer, 1993 см. также вводную часть раздела 2.11.3). В одном из наблюдений у родившегося недоношенным ребенка были выраженные экстрапирамидные симптомы. Флуоксетин и его метаболиты из всех SSRI имеют наиболее длительный период полувыведения — до 9 дней, поэтому применение флуоксетина создает в неонатальный период больше трудностей, чем при других SSRI. Есть также указания на возможное повышение склонности к кровотечениям после родов [Mhanna, 1997].

Развитие в более поздние сроки. В исследовании 55 детей дошкольного возраста, экспонированных преимущественно в I триместре беременности, не обнаружены отклонения в поведении, развитии умственных способностей и речи по сравнению с детьми 2 контрольных групп, матери которых принимали амитриптилин или лечения не получали [Nulman, 1997]. Проспективное исследование тех же групп, проведенное позднее, показало, что у детей, матери которых получали флуоксетин в течение всей беременности (40 пар мать–ребенок, из них 18 пар были включены в исследование 1997 г.), не было специфических для препарата отклонений развития в возрасте 15–71 месяцев. Однако длительность депрессивного состояния матери оказывала влияние на величину IQ, а частота приступов депрессии — на развитие речи. Авторы делают вывод о необходимости лечения депрессии в период беременности [Nulman, 2002].

Флувоксамин

Заслуживающих внимания указаний на тератогенное действие флувоксамина при его применении для лечения сотен беременных до настоящего времени не появилось [Hallberg, 2005; Garbis, 2005].

Пароксетин

Риск пороков развития. Материал, охватывающий результаты исследований тысяч беременностей и описания отдельных случаев при терапии пароксетином, в основном не дает указаний на существенное повышение риска возникновения пороков развития [Vial, 2006; Garbis, 2005];

Hallberg, 2005; Malm, 2005; Diav-Citrin, 2002; Ericson, 1999; Kulin, 1998]. Однако в некоторых недавних исследованиях отмечен незначительно повышенный риск развития пороков сердца после лечения в I триместре беременности. По данным Diav-Citrin (2006), частота всех пороков развития составляет 5,2% (18/348), в контрольной группе — 2,5%. В 7 наблюдениях зарегистрированы пороки сердца (2,0%) по сравнению с 8 из 1358 (0,6%) в контрольной группе. Относительный риск, составляющий 3,4, обнаруживал достоверное (хотя и слабое) повышение (95% доверительный интервал — 1,25–9,36). Анализ более 800 беременностей в Шведском регистре родов также показал слабозначимое (OR = 1,8) повышение частоты развития пороков сердца при недостоверно увеличенной частоте всех дефектов развития, особенно дефектов перегородки [Källén, 2005, личное сообщение]. Анализ Испанского регистра врожденных пороков развития показал, что наряду с их обычной частотой имеет место высокозначимая ассоциация между приемом пароксетина в I триместре беременности и аномалиями аорты. Правда, это заключение основано на исследовании только 3 детей с такими аномалиями [Rodriguez-Pinilla, 2005, личное сообщение]. По данным регистра фирмы-изготовителя (GlaxoSmithKline), относящихся к бупропиону и пароксетину (2005), немного повышенная частота всех дефектов развития отмечена для пароксетина. Однако повышение частоты развития пороков сердца не достигает уровня значимости.

Alwan и соавт. (2005), анализируя данные регистров родов и пороков развития, установили, что существует повышенный риск омфалоцеле (пуповинной грыжи) (OR = 6,3; 95% доверительный интервал — 2,0–19,6), но не других дефектов развития. В опытах на животных не выявлена тератогенность пароксетина. В целом отдельные указания на более частое возникновение пороков развития (в частности, сердца) под влиянием пароксетина следует оценивать критически, так как оно наблюдалось лишь в единичных работах, а общее число всех пороков развития не было повышено.

Нарушения адаптации после рождения. Нередко после лекарственной терапии матери в течение всей беременности до родов у новорожденных наблюдали такие симптомы, как повышенная возбудимость, нарушения сна и глотания, тремор, повышение мышечного тонуса, синдром одышки и гипогликемия; эти симптомы требовали наблюдения в условиях стационара (обзор см. Moses-Kolko, 2005; Sanz, 2005; Jaiswal, 2003). Herbst и Gortner (2003) в случаях симптомов неонатальной энцефалопатии рекомендуют при дифференциальной диагностике учитывать лечение матери пароксетином. Симптомы появляются в первые дни жизни и сохраняются максимально в течение месяца, обычно не более 1–2 недель. В одном из исследований 55 детей такие симптомы зарегистрированы в 12 случаях [Costei, 2002]. Sanz (2005) приводит данные Международного центра ВОЗ по мониторингу лекарственных средств в Уппсале (Швеция). Среди 93 новорожденных с индуцированной SSRI симптоматикой (из них 13 — с приступами судорог) на долю пароксетина приходится непропорционально большое число (64). Наряду с разли-

чиями, обусловленными специфичностью действия отдельных SSRI на рецепторы, авторы рассматривают в качестве причины возникновения у новорожденного симптомов отмены уменьшение периода полувыведения препарата, обусловленное ингибированием ферментов системы цитохрома P-450–2D6. В одном наблюдении единственным признаком летаргического состояния у доношенного новорожденного оказалось отсутствие болевой реакции в первые 2 недели жизни [Mogag, 2004]. Другие авторы не обнаружили повышения частоты неонатальных осложнений в случае использования пароксетина по сравнению с другими SSRI или трициклическими антидепрессантами [Källén, 2004 A].

В 2 работах обсуждается возможная связь применения пароксетина в поздние сроки беременности с нарушениями функции тромбоцитов, что привело к возникновению субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния и судорожных припадков у доношенных новорожденных [Duijvestijn, 2003; Salvia-Roiges, 2003]. О развитии детей в более поздние сроки после пренатального воздействия SSRI см. вводящую часть раздела 2.11.3.

Сертралин

При анализе более 500 документированных беременностей не обнаружены свидетельства тератогенного эффекта *сертралина* (Garbis, 2005; обзор см. Hallberg, 2005; Hendrick, 2003; Chambers, 1999; Ericson, 1999; Kulin, 1998; собственные данные). В экспериментах на животных тератогенные свойства сертралина также не были выявлены.

После лечения матери во время беременности сертралином у новорожденных наблюдали тремор, беспокойство, повышение возбудимости и мышечного тонуса и пронзительный крик; эти симптомы интерпретировали в первую очередь как проявление неонатальных симптомов отмены [Chambers, 1999; Kent, 1995]. Эти явления, как и нистагм, могут быть признаками токсического действия серотонина (Оса и Donn, 1999; см. также вводящую часть раздела 2.11.3).



Практические рекомендации. SSRI относятся к средствам выбора в случае необходимости лечения депрессии в период беременности. Впервые назначая антидепрессанты, следует предпочесть уже исследованные и хорошо переносимые во время беременности препараты — сертралин и циталопрам. Если уже применяемые другие SSRI дают стабильный эффект, то их следует использовать и во время беременности, чтобы не спровоцировать опасные для матери и ребенка кризы. Применение менее апробированных SSRI в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. главу 1). В таких случаях рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. В случае приема SSRI вплоть до родов нужно иметь в виду возможность нарушений адаптации, а также повышенную склонность к кровотечениям у новорожденных. В связи с этим необходимо обеспечить наблюдение за новорожденными в первые дни жизни, и лучше всего это делать в условиях перинатального центра. С клинической точки

зрения целесообразно получить у пациентки согласие на снижение дозы антидепрессанта или временное прекращение его приема перед родами. Необходимый временной интервал определяется периодом полувыведения препарата. Это особенно важно в случае приема флуоксетина, учитывая длительный период его полувыведения.

▶ 2.11.4 Ингибиторы моноаминоксидазы

Фармакология и токсикология. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) оказывают стимулирующее (психоэнергезирующее) действие при депрессивных состояниях. Они ингибируют обратимо (*новые ингибиторы МАО*, в частности *моклобемид*; например Augoix®) или необратимо фермент моноаминоксидазу, которая инактивирует путем окисления адренергические нейромедиаторы (норадреналин и адреналин). Ингибиторы МАО структурно родственны амфетамину. В настоящее время для лечения используют преимущественно *моклобемид* и только в редких случаях *транилципромин* (Jatrosom®), поскольку при его применении следует соблюдать строгую диету.

Под действием ингибиторов МАО в период беременности могут усиливаться проявления гипертензии и снизиться кровоснабжение плаценты, что неблагоприятно влияет на развитие плода. Кроме того, ингибиторы МАО подавляют токолиз, вызываемый блокаторами β-рецепторов, и при родах взаимодействуют с наркотическими средствами.

Данные одного из исследований (21 беременность) с применением ингибиторов МАО в I триместре (в 13 случаях – *транилципромина*), а также сообщение о 2 детях с аномалиями и об инфаркте плаценты [Kennedy, 2000] дают основания для предположения о неонатальной токсичности лекарственных препаратов этой группы. Однако это не подтвердилось дальнейшими исследованиями, но объем документированной информации невелик. В наибольшей степени это относится к *моклобемиду* и другим ингибиторам МАО. В опытах на животных тератогенность моклобемида и транилципромина не выявлена.



Практические рекомендации. Следует избегать применения необратимо действующих ингибиторов МАО в I триместре беременности; во II и III триместрах эти препараты, а также обратимо действующие ингибиторы МАО могут служить резервными средствами на случай отсутствия эффекта апробированных трициклических антидепрессантов и SSRI. Однако если применяемые во время беременности ингибиторы МАО дают стабильные результаты, не следует заменять их другими препаратами, чтобы не спровоцировать возникновение кризов, опасных для матери и ребенка. Лечение ингибиторами МАО в I триместре беременности не является основанием для ее прерывания по показаниям риска (см. раздел 1.15). После экспозиции в I триместре нормальное морфологическое развитие плода следует контролировать с помощью УЗИ высокого разрешения. Не исключено возникновение симптомов отмены у новорожденного, в связи с чем необходимо постоянное наблюдение за ним в первые

2 дня жизни, поэтому роды по возможности должны происходить в перинатальном центре.

▶ 2.11.5 Другие антидепрессанты

Фармакология и токсикология. Другие антидепрессанты *аминептин*, *амоксапин*, *атомоксетин* (Strattera®), *бупропион* (*амфебутамон*) (например, Zyban®), *дулоксетин* (Cymbalta®), *иприндол*, *медифоксамин*, *миртазапин* (Remergil®), *нефазодон*, *окситриптан*, *ребоксетин* (например, Edronax®), *тианептин*, *тразодон* (например, Thombran®), *венлафаксин* (Trevilor®) и *виллоказин* (Vivalan®) отличаются по структуре от трициклических антидепрессантов, SSRI и ингибиторов MAO.

Атомоксетин представляет собой селективный ингибитор обратного захвата норадреналина. Атомоксетин недавно разрешили применять для лечения у детей расстройств, связанных с недостаточной концентрацией внимания и гиперактивностью. В отличие от метилфенидата он не относится к психостимуляторам. Предметом дискуссии является опасность передозировки с повышенным риском возникновения судорожных припадков в связи с одновременным применением антидепрессантов, также влияющих на изофермент-2D6 цитохрома P-450 (пароксетин, флуоксетин, бупропион). Опыт применения во время беременности отсутствует.

Механизм действия *бупропиона*, используемого прежде всего как средство отвыкания от курения, точно не известен. В Германии его применение в качестве антидепрессанта запрещено. В регистре фирмы-изготовителя [GlaxoSmithKline, 2005] содержатся данные о применении бупропиона более чем при 500 беременностях. До июня 2004 г. из 352 детей, рожденных живыми, зарегистрировано 10 младенцев с пороками развития. Среди дефектов преобладают врожденные пороки сердца (дефекты перегородки, аномалии клапанов, дефекты крупных сосудов). Это же отмечено в ретроспективных сообщениях фирмы-изготовителя. В другом исследовании (Канада) у 136 беременных, получавших препарат в I триместре, родились 105 живых детей с отсутствием грубых пороков развития, однако оказалась повышенной частота спонтанных аборт [Chun-Fai-Chan, 2005].

Дулоксетин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), первоначально применяли в урологии (YENTREVE®) для лечения упорного недержания мочи. Опыт его применения у человека недостаточен, чтобы судить о возможном тератогенном потенциале препарата. В экспериментах на кроликах показано, что в пределах максимально допустимых терапевтических доз дулоксетин вызывает сердечно-сосудистые и скелетные дефекты. Как и в случае применения других серотонинергических антидепрессантов, необходимо считаться с возможными токсическими эффектами дулоксетина, например чрезмерной возбудимостью новорожденных в первые дни жизни.

Использование *миртазапина*, действующего норадренергически и серотонинергически антидепрессанта, зарегистрировано примерно в

100 опубликованных наблюдениях беременности [Yaris, 2004; Biswas, 2003; Kesim, 2002; Saks, 2001] и в наших исследованиях с применением препарата преимущественно в I триместре. Какие-либо данные о тератогенности не получены. Аналогичный результат отмечен и в опытах на животных. Миртазапин используют также при неукротимой рвоте беременных [Guclu, 2005; Rohde, 2003; Dorn, 2002; Saks, 2001].

Опубликовано почти 100 наблюдений применения *нефазодона* (ингибитора обратного захвата норадреналина) преимущественно в I триместре беременности [Yaris, 2004; Einarson, 2003]. Полученные результаты (частота дефектов развития — 1,6%), как и данные опытов на животных, не свидетельствуют о тератогенном эффекте этого препарата.

Окситриптан является физиологическим предшественником нейромедиатора серотонина и повышает его концентрацию в ЦНС. Опыт применения во время беременности недостаточен для оценки риска.

Это же относится и к *тианептину*, увеличивающему захват серотонина в головном мозге.

Тразодон структурно сходен с нефазодоном и обладает седативными свойствами. Его применяют также как снотворное средство. Опубликовано около 70 случаев его применения, в основном в I триместре беременности: тератогенные свойства этого препарата не выявлены [Einarson, 2003; McElhatton, 1996]. Аналогичные данные получены в опытах на животных.

Венлафаксин — один из так называемых бициклических антидепрессантов — ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина. Опыт его применения охватывает около 200 беременностей, включая контролируемое исследование 150 беременностей, и наши собственные данные (80 беременностей). Тератогенный эффект не установлен [Yaris, 2004; Einarson, 2001; Okotore, 1999; Ellingrod, 1994], как и в экспериментах на животных, но не исключено возникновение симптомов отмены у новорожденного после родов.

Лишь при немногих беременностях были использованы *аминептин*, *медифоксамин*, ингибитор обратного захвата норадреналина *ребоксетин* (собственные наблюдения) и *виллоксазин* [McElhatton, 1996; Brunel, 1994]. Специфическое тератогенное действие этих препаратов не обнаружено, однако данных не достаточно для дифференцированной оценки риска.

Это же относится к часто применяемому в период беременности в настоящее время, но недостаточно исследованному антидепрессанту растительного происхождения — *зверобую* (*гиперицин*; например, *Esbericum*®; см. также раздел 2.19).



Практические рекомендации. Перечисленные в этом разделе антидепрессанты (за исключением гиперицина, миртазапина и венлафаксина) не следует назначать во время беременности, так как они недостаточно исследованы. Однако если прием этих лекарственных средств уже дает стабильные результаты, то во время беременности не следует заменять их другими препаратами, чтобы не спровоцировать возникновение кризов, опасных

для матери и ребенка. Их прием в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Не исключено возникновение симптомов отмены у новорожденного после родов, в связи с чем необходимо тщательное наблюдение за ним в первые 2 дня жизни, поэтому роды по возможности должны происходить в перинатальном центре.

▶ 2.11.6 Антипсихотическое лечение

Нейролептики вызывают психофизиологические изменения при сохранении умственных способностей у здоровых и психически больных людей. По-видимому, нейролептики действуют, блокируя дофаминергические рецепторы головного мозга. К группе нейролептиков относятся фенотиазины, тioxантины и бутирофеноны — это первое поколение нейролептиков. Так называемые атипичные нейролептики («атиписки») — это второе поколение препаратов. Перед назначением нейролептиков необходимо оценить соотношение риска и пользы.

- **Лечить или не лечить.** Учитывая потенциальный риск, связанный с применением этих лекарственных средств, нельзя забывать, что недостаточно излеченные психические заболевания могут неблагоприятно повлиять на течение беременности (см. вводную часть данной главы).
- **Атипичные нейролептики в меньшей степени нарушают фертильность.** Состояние нарушенной фертильности, которое может возникнуть при использовании классических нейролептиков, улучшается в результате замены их атипичными нейролептиками благодаря менее выраженному пролактинергическому действию последних. Это ведет к тому, что психически больные женщины могут забеременеть. McKenna и соавт. (2004) обсуждают последствия увеличения числа детей, рожденных психически больными женщинами в результате введения в лечебную практику атипичных нейролептиков.
- **Классические или атипичные нейролептики.** Опыт применения классических нейролептиков, т.е. фенотиазинов и галоперидола, насчитывает десятилетия (в том числе и в период беременности), и свидетельства тератогенного эффекта препаратов данной группы не выявлены. Однако приходится считаться с нарушениями адаптации у новорожденных, особенно при использовании галоперидола. С другой стороны, известны нежелательные эффекты, например острые экстрапирамидные расстройства и возникающие через много лет поздние дискинезии у пациенток, получавших галоперидол; возможные влияния на головной мозг ребенка исследованы недостаточно. В каждом отдельном случае необходимо выяснить: действительно ли атипичные нейролептики имеют преимущество в отношении нежелательных эффектов по сравнению с нейролептиками фенотиазинового ряда или галоперидолом, применяемым в низких дозах (менее 10 мг/сут),

особенно в случае кратковременной терапии (обзор см. Henke, 2005; Davis, 2004; Rosenheck, 2003). В сравнительном исследовании терапии хронической шизофрении не найдены существенные различия между перфеназином и атипичными нейролептиками в отношении нежелательных эффектов, включая экстрапирамидные нарушения [Lieberman, 2005]. Данные о переносимости атипичных нейролептиков при их длительном применении отсутствуют.

▶ 2.11.7 Фенотиазины и тиоксантины

Фармакология и токсикология. Прототипом фенотиазинов является *хлорпромазин* (Propraphenin®), который структурно подобен антигистаминным препаратам с фенотиозиновым ядром, например *прометазину* (Atosil®). Фенотиазины блокируют дофаминергические рецепторы в базальных ганглиях, гипоталамусе и лимбической системе. Их влияние на обмен дофамина служит причиной некоторых нежелательных эффектов, например паркинсоноподобных симптомов. Кроме того, фенотиазины, используемые в лечебных целях, оказывают антиаллергическое и противорвотное действия (см. разделы 2.2 и 2.4.7). Наиболее сильным антипсихотическим действием обладают *флулентиксол* (Fluanxol®) и *перфеназин* (например, Decentan®).

К фенотиазинам и тиоксантинам, применение которых во время беременности документировано, относятся *алимемазин* (см. раздел 2.2), *хлорпромазин* (Propraphenin®), *диксиразин*, *флуфеназин* (например, Darotum®, Omca®), *левопромазин* (например, Neurocil®), *перициазин*, *перфеназин* (например, Decentan®), *прохлорперазин*, *промазин* (например, Protactyl®), *тиоридазин* (например, Melleril®), *трифлуоперазин* и *трифлупромазин* (Psyquil®; в Германии больше не применяют). В отдельных сообщениях и одном контролируемом исследовании сообщается о различных дефектах развития после применения фенотиазинов — микроцефалии, синдактилии, пороков сердца. Однако в крупномасштабных исследованиях существование причинной связи не подтверждено [Altshuler, 1996; McElhatton, 1992]. Большая часть информации об этих препаратах относится к их применению в качестве противорвотных средств при лечении рвоты беременных. Однако в этих случаях использовали более низкие дозы фенотиазинов, чем при антипсихотической терапии.

Особенно немногочисленны сведения о применении таких лекарственных средств, как *хлорпротиксен* (например, Truxal®), *клопентиксол*, *флулентиксол* (например, Fluanxol®), *метофеназат*, *перазин* (например, Taxilan®), *протипендил* (Dominal® forte), *зопетин* (Nipolept®) и *зуклопентиксол* (Ciatyl Z®). На основании данных по их сбыту и частому назначению (это относится к хлорпротиксену, флулентиксолу, перазину и зуклопентиксолу) риск тератогенности этих препаратов незначителен.

После внутриутробного действия фенотиазинов у новорожденных в зависимости от дозы могут возникать экстрапирамидные симптомы, длящиеся до нескольких недель. Кроме того, имеются сообщения о по-

явления у новорожденных симптомов отмены — легкое угнетение или двигательное беспокойство [McElhatton, 1992]. Сообщается о казуистическом случае преждевременных родов на 35 неделе беременности, когда мать лечили хлорпромазином и бипериденом. У ребенка на второй день жизни был диагностирован некротизирующий энтероколит. Обсуждается связь между приемом препарата матерью и заболеванием новорожденного [Meut, 1994], однако это не подтверждается другими авторами.



Практические рекомендации. Фенотиазины и тиоксантины можно использовать для лечения психотических расстройств во время беременности. Они эффективны также при неукротимой рвоте беременных.

В случае необходимости во избежание нежелательного действия (экстрапирамидные расстройства) можно дополнительно назначить бипериден. К производным фенотиазина, хорошо зарекомендовавшим себя в период беременности, относятся алимемазин, флуфеназин, левомепромазин, промазин и тиоридазин. При использовании высоких доз препаратов вплоть до родов необходимо наблюдение за новорожденными по меньшей мере в течение 2 первых дней жизни, чтобы исключить экстрапирамидные расстройства или симптомы отмены. С клинической точки зрения целесообразно получить у пациентки согласие на снижение дозы нейролептика или временное прекращение его приема перед родами, чтобы избежать развития у новорожденных нарушений адаптации. Необходимый временной интервал определяется периодом полувыведения препарата. Для предупреждения рецидива сразу после родов следует использовать препарат в дозах, которые пациентка принимала до беременности. Если в I триместре применяли недостаточно исследованные препараты (см. ранее), это не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.11.8 Галоперидол и другие производные бутирофенона

Фармакология и токсикология. Важнейшим представителем лекарственных веществ этой группы является *галоперидол* (например, Haldol®, Sigeridol®, Haloper®). Менее распространены другие производные — *бенперидол* (например, Glianimon®), *бромперидол* (Impromen®, Tesoprel®), *дроперидол* (Dehydrobenzperidol®), *мелперон* (Eunergan®), *пипамперон* (например, Dipiperon®) и *трифлуперидол*. Структурно родственными нейролептиками являются *флуспирилен* (например, Imap®), *пенфлуридол* и *пимозид* (Ogar®).

Бутирофеноны, в частности галоперидол, снижают фертильность в результате повышения уровня пролактина, однако это не означает, что они могут служить надежными контрацептивами. Часто возникают нарушения менструального цикла и аменорея. Взаимодействие с гормональными контрацептивами не обнаружено.

Ранее сообщалось о дефектах развития, например конечностей, однако позднее эти наблюдения не получили подтверждения. В проспектив-

ных исследованиях, включавших более 400 беременностей, при которых женщины принимали препараты главным образом в I триместре, иногда кратковременно, а также в ретроспективных исследованиях по методу «случай–контроль» [Diav-Citrin, 2005; собственные наблюдения] тератогенное действие не наблюдали. В опытах на животных с применением высоких доз у мышей возникали расщелины рта и дефекты нервной трубки, а у крыс — уменьшение роста мозга.

В первые дни после родов у новорожденных могут возникать токсические явления или симптомы отмены, в частности беспокойство, угнетение, нарушения сосания и экстрапирамидные симптомы. В нашей проспективной базе данных из 64 детей, рожденных живыми, у 13 (20%) обнаружены преходящие симптомы (преимущественно тремор), которые не могли быть обусловлены недоношенностью. В наиболее крупномасштабном из опубликованных проспективных исследований [Diav-Citrin, 2005], в которое частично вошли наши собственные данные, такие дети составляли только 5%. Во многих случаях неонатальной симптоматики беременные перед родами принимали дополнительно и другие психофармакологические средства. Доля недоношенных детей при использовании галоперидола была выше, чем в контрольной группе [Diav-Citrin, 2005; собственные данные]. Сведений о риске развития поздних дискинезий при длительном наблюдении не имеется.

Относительно применения *флуспирилена* и *пенфлуридола* есть данные проспективных наблюдений примерно 40 и 30 беременностей соответственно [Diav-Citrin, 2005; собственные наблюдения], которые указывают на отсутствие тератогенного потенциала у данных препаратов. Применение других бутирофенонов в период беременности исследовано недостаточно, но их структурное родство дает основание оценивать все эти средства аналогичным образом.



Практические рекомендации. Галоперидол можно назначать во время беременности в случае соответствующих психиатрических показаний, а для ослабления экстрапирамидных нежелательных явлений — в комбинации с бипериденом. Прием других бутирофенонов не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. главу 1). Но необходимо тщательное наблюдение за течением беременности и тесный контакт с психиатром, чтобы своевременно предотвратить возможный криз у матери и осложнения развития плода (тенденция к преждевременным родам, задержка роста). Чтобы исключить симптомы отмены и/или экстрапирамидные симптомы, за новорожденным следует наблюдать по меньшей мере 2 дня после родов. С учетом клинического состояния беременной можно попытаться убедить ее снизить дозу нейролептика или на короткий срок прекратить его прием перед родами, чтобы предупредить возможные нарушения адаптации у новорожденного. Во избежание рецидива во время этой критической для матери фазы необходимо сразу после родов назначить нейролептик в той же терапевтической дозе, что и до беременности.

► 2.11.9 Атипичные нейролептики

Большинство атипичных нейролептиков имеет относительно более высокую аффинность к рецепторам серотонина по сравнению с рецепторами дофамина. Считается, что в сопоставлении с галоперидолом и другими классическими нейролептиками атипичные нейролептики лучше переносятся пациентками, если сравнивать нежелательные эффекты препаратов (экстрапирамидные/дискинетические нарушения). Атипичные нейролептики (за исключением *амисульприда*) не повышают концентрацию пролактина или увеличивают ее незначительно либо вызывают кратковременный эффект (*рисперидон*). Менее выраженный пролактинемический эффект увеличивает риск нежелательной беременности, если вместо классических нейролептиков начинают принимать атипичные, поскольку уже не проявляется снижение фертильности, обусловленное пролактином. В связи с этим следует прибегать к более действенной контрацепции. Взаимодействие атипичных нейролептиков с контрацептивами до настоящего времени не установлено. Описаны гипергликемия или отсутствие толерантности к глюкозе при использовании *клозатина* и *оланzapина*. Наблюдали увеличение массы тела беременных в случае применения этих препаратов, а также *кветиапина* и *рисперидона* (обзор см. Gentile, 2004). Отсутствие толерантности к глюкозе, а также чрезмерное увеличение массы тела представляют собой факторы риска для течения беременности. Имеются сообщения о снижении веса новорожденных после лечения атипичными нейролептиками [McKenna, 2005]. Как и в случае применения других психофармакологических средств, в первые дни жизни у новорожденных могут возникать нарушения адаптации, иногда даже судорожные припадки. О персистирующих функциональных расстройствах до сих пор сведений нет, однако имеющихся данных недостаточно для дифференцированной оценки риска.

Амисульприд

Амисульприд (например, SOLIAN®) представляет собой производное бензамида и действует как антагонист D₂- и D₃-рецепторов дофамина. В литературе описаны лишь отдельные случаи его использования, указания на специфическую тератогенность отсутствуют. Исследованы 11 проспективно документированных беременностей, из которых 1 завершилась спонтанным абортom. Ни у одного из 10 детей, рожденных живыми, дефектов развития не было, но число наблюдений слишком мало, чтобы дифференцированно оценить риск. О перинатальной коррекции дозировки см. «Практические рекомендации» далее.

Арипипразол

Арипипразол (Abilify®) называют первым атипичным нейролептиком второго поколения. Его особенность состоит в том, что он действует и как дофаминергический агонист (в областях со сниженной дофаминер-

гической активностью, например, в мезокортикальных структурах), и как дофаминергический антагонист (в областях с повышенной концентрацией дофамина, например, в мезолимбической). В отличие от классических и многих атипичных нейролептиков, в частности рисперидона, арипипразол не повышает концентрацию пролактина, а даже снижает ее. При его назначении вместо классических нейролептиков (производных фенотиазина, бутирофенонов, например, галоперидола) необходимо считаться с возможностью незапланированной беременности, поскольку арипипразол по сравнению с классическими нейролептиками в меньшей степени влияет на уровень пролактина, и фертильность может нормализоваться. Взаимодействие арипипразола с контрацептивами до настоящего времени не установлено. Для оценки риска специфического тератогенного действия препарата во время беременности имеющихся данных недостаточно, в описании отдельных случаев отсутствуют свидетельства его тератогенного эффекта. В опытах на животных наблюдали повышение числа случаев диафрагмальной грыжи у крыс и нарушение развития скелета у кроликов. О перинатальной коррекции дозировки см. «Практические рекомендации» далее.

Клозапин

Клозапин (Leponex®) представляет собой фенотиазинподобную структуру, включающую алифатический, ароматический, трициклический компоненты дибензодиазепина. Клозапин отличается от других атипичных нейролептиков своим действием на различные рецепторы ЦНС. Вследствие потенциальной способности вызывать более тяжелый иммуноаллергический агранулоцитоз или миокардит, а также судорожные припадки в настоящее время клозапин назначают больным шизофренией лишь в случаях рефрактерности к другим терапевтическим средствам. В отличие от классических нейролептиков клозапин практически не влияет на менструальный цикл и фертильность, поскольку он не изменяет уровень пролактина либо вызывает лишь кратковременный эффект. В связи с этим при назначении клозапина вместо классических нейролептиков (производных фенотиазина, бутирофенонов, например, галоперидола) необходимо считаться с возможностью незапланированной беременности, так как клозапин по сравнению с классическими нейролептиками в меньшей степени влияет на уровень пролактина, и фертильность может нормализоваться. В связи с этим следует прибегать к более действенной контрацепции. Взаимодействие клозапина с контрацептивами до сих пор не установлено. Выявлено накопление препарата в сыворотке плода [Barnas, 1994]. Указаний на типичные дефекты развития плода не дают ни опубликованные к настоящему времени исследования около 200 беременных [McKenna, 2005; Gentile, 2004], ни 500 наблюдений беременных, представленные фирмой-изготовителем, ни наши собственные проспективные наблюдения (среди 51 беременностей выявлен 1 грубый порок развития плода с транспозицией крупных сосудов). Описаны 4 случая диабета беременных, при которых заболе-

вание либо возникло впервые, либо его течение ухудшилось при проведении антипсихотической терапии (обзор см. Gentile, 2004). До сих пор отсутствуют указания на значимый риск возникновения нарушений гемопоэза или агранулоцитоза у плода или новорожденного.

Описан казуистический случай variability частоты сердечного ритма у плода в конце беременности [Yogev, 2002]. Имеются единичные сообщения об угнетении новорожденных, треморе или других симптомах отмены, а также приступах судорог и симптоматике врожденной амиотонии (синдром «вялого младенца») (обзор см. Gentile, 2004). В нашей проспективной базе данных из 39 детей, рожденных живыми, у 2 (5%) обнаружены преходящие симптомы, которые не могли быть обусловлены недоношенностью. Некоторые авторы рекомендуют снижать дозу в конце беременности [Barnas, 1994]. О перинатальной коррекции дозировки см. «Практические рекомендации» далее.

Оланзапин

В отличие от классических нейролептиков *оланзапин* (ZYPREXA®) с его комбинированным антагонистическим действием на D₂/5-HT_{2A}-рецепторы практически не влияет на менструальный цикл и фертильность. Уровень пролактина повышается лишь незначительно и кратковременно. При назначении оланзапина вместо классических нейролептиков (производных фенотиазина, бутирофенонов, например, галоперидола) необходимо считаться с возможностью незапланированной беременности, так как оланзапин по сравнению с классическими нейролептиками в меньшей степени влияет на уровень пролактина, и фертильность может нормализоваться. В связи с этим следует прибегать к более действенной контрацепции. Взаимодействие оланзапина с контрацептивами до настоящего времени не установлено.

В экспериментах на крысах и кроликах тератогенное действие оланзапина не обнаружено. Эффекты его применения исследовали на выборке из примерно 200 беременностей, часть из которых входила в число 240 беременностей, описанных фирмой-изготовителем. Какие-либо указания на эмбрио- или фетотоксические эффекты отсутствуют [McKenna, 2005; Levinson, 2003; Ernst, 2002; Mendhekar, 2002; Biswas, 2001; Malek-Ahmadi, 2001; Nagy, 2001; Neumann, 2001; Goldstein, 2000; Kirchheiner, 2000]. При проспективном исследовании 63 беременностей также не выявлены тератогенные свойства оланзапина (обнаружен лишь 1 грубый порок развития).

У одного грудного ребенка, мать которого принимала оланзапин в конце беременности, зарегистрированы угнетение и стойкая желтуха [Goldstein, 2000]. В 3 ретроспективных случаях у детей, матери которых получали препарат вплоть до родов, после рождения наблюдали судорожные приступы [Goldstein, 2000; собственные наблюдения]. Поскольку в проспективных исследованиях такие приступы не описаны, риск их возникновения вряд ли значим, хотя их причинную связь с приемом препарата исключить нельзя. Длительный период полувы-

ведения оланзапина (около 30 час) и недостаточное развитие системы экскреции у новорожденных могут способствовать токсическому действию такого рода. По данным нашего банка проспективных наблюдений, из 44 детей, рожденных живыми, у 8 (18%) зарегистрированы преходящие симптомы (главным образом тремор), не обусловленные недоношенностью. О перинатальной коррекции дозировки см. «Практические рекомендации» далее.

Кветиапин

После отмены классических нейролептиков (производных фенотиазина, бутирофенонов, например, галоперидола) и перехода на прием *кветиапина* (Seroquel®), обладающего комбинированным антагонистическим действием на $D_2/5$ -НТ_{2A}-рецепторы, необходимо иметь в виду возможность незапланированной беременности, так как данный препарат по сравнению с классическими нейролептиками в меньшей степени влияет на уровень пролактина, и фертильность может нормализоваться. В связи с этим следует прибегать к более действенной контрацепции. Взаимодействие кетиапина с контрацептивами до сих пор не установлено.

Исследование примерно 40 беременностей и сведения о 150 беременностях, опубликованные фирмой-изготовителем, не дают указаний на специфическое тератогенное действие кетиапина или на обусловленные влиянием этого лекарственного препарата функциональные нарушения. Однако этих данных недостаточно для дифференцированной оценки риска [McKenna, 2005; Pace, цит. по Gentile, 2004; Taylor, 2003; Tényi, 2002]. Из 42 проспективных наблюдений нашего банка в 2 случаях были зарегистрированы грубые пороки развития: дефект предсердной перегородки и расщелина губы/нёба. Однако это не отличается статистически достоверно от результатов в контрольной группе (беременные, не получавшие препарат). Мать ребенка с расщелиной ежедневно выкуривала 20 сигарет и, кроме того, принимала оланзапин. Курение женщин с дефектом фермента TGF α рассматривается как фактор риска возникновения расщелин у ребенка. В опытах на животных тератогенный эффект кетиапина не описан. По данным наших проспективных исследований, из 36 детей, рожденных живыми, у 3 (9%) зарегистрированы преходящие, не обусловленные недоношенностью симптомы нарушения адаптации (преимущественно тремор). О перинатальной коррекции дозировки см. «Практические рекомендации» далее.

Рисперидон

После отмены классических нейролептиков (производных фенотиазина, бутирофенонов, например, галоперидола) и перехода на прием *рисперидона* (Risperdal®) — производного бензисоксазола, оказывающего комбинированное антагонистическое действие на $D_2/5$ -НТ_{2A}-рецепторы — необходимо иметь в виду возможность незапланированной беременности, так как данный препарат по сравнению с классическими нейролептиками

ми в меньшей степени влияет на уровень пролактина, и фертильность может нормализоваться. В связи с этим следует прибегать к более действенной контрацепции. Взаимодействие рисперидона с контрацептивами до настоящего времени не выявлено.

Наблюдения около 60 беременностей [McKenna, 2005; Ratnayake, 2002; Маскау, 1998], данные фирмы-изготовителя (примерно 200 беременностей) и 32 беременности, проспективно наблюдаемые нами, не дали свидетельств специфической тератогенности рисперидона. Из 32 проспективных наблюдений нашего банка был зарегистрирован 1 ребенок с грубым пороком развития (отличие от контрольной группы статистически недостоверно). Однако малое число наблюдений не позволяет провести дифференцированную оценку риска. В опытах на животных тератогенный эффект рисперидона не описан. О перинатальной коррекции дозировки см. «Практические рекомендации» далее.

Зипрасидон

После отмены классических нейролептиков (производных фенотиазина, бутирофенонов, например, галоперидола) и перехода на прием *зипрасидона* (Zeldox®), оказывающего комбинированное антагонистическое действие на $D_2/5\text{-HT}_{2A}$ -рецепторы, необходимо считаться с возможностью незапланированной беременности, так как данный препарат по сравнению с классическими нейролептиками в меньшей степени влияет на уровень пролактина, и фертильность может нормализоваться. В связи с этим следует прибегнуть к более действенной контрацепции. Взаимодействие зипрасидона с контрацептивами до сих пор не установлено.

О применении зипрасидона в период беременности имеются лишь немногочисленные сообщения. Из 12 беременностей, проспективно наблюдаемых нами (10 детей, рожденных живыми), в 1 случае зарегистрирован грубый порок развития (дефект межпредсердной перегородки). Отличие от контрольной группы статистически недостоверно и не дает свидетельств специфической тератогенности препарата. Кроме того, малое число наблюдений не позволяет провести дифференцированную оценку риска. В опытах на животных (кролики) обнаружено тератогенное действие зипрасидона — возникновение пороков сердца.



Практические рекомендации. При соответствующих показаниях атипичные нейролептики можно использовать во время беременности, но следует предпочесть уже апробированные препараты. Из лекарственных средств этой группы наиболее широко используют во время беременности оланзапин. Поскольку он может вызывать повышение уровня сахара в крови, необходимо учитывать возможность возникновения диабета беременных. Другие названные в этом разделе атипичные нейролептики исследованы в меньшей степени и могут служить во время беременности в качестве резервных лекарственных средств, однако если прием препарата уже дает стабильные результаты, то во время беременности его не следует заменять другим, чтобы не спровоциро-

вать возникновение кризов, опасных для матери и ребенка. Вследствие нежелательных эффектов общего характера клозапин назначать в период беременности впервые не рекомендуется, однако если женщина уже принимает его и препарат эффективен, заменять клозапин другим лекарственным средством не следует. Необходимо тщательное наблюдение за течением беременности и постоянное общение с беременной, чтобы своевременно предупредить возникновение кризов у нее и осложнений у плода (склонность к преждевременным родам, задержка роста). После экспозиции в I триместре необходимо контролировать развитие плода с помощью УЗИ высокого разрешения. Прием атипичных нейролептиков не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). При лечении в III триместре беременности по возможности следует снизить суточную дозу препарата, чтобы избежать появления симптомов у новорожденного. В первые 2 дня после рождения необходимо обеспечить тщательное наблюдение за новорожденным (лучше — в условиях перинатального центра). При заболеваниях с высокой опасностью рецидивов (например, при биполярных расстройствах) необходимо учесть, что слишком быстрое снижение дозы препарата перед родами во время фазы повышенной ранимости матери может привести к осложнениям и сопряжено с наиболее высоким риском рецидива после родов, поэтому необходимо своевременно повысить дозу препарата в пределах терапевтических (или максимальных терапевтических) дозировок.

▶ 2.11.10 Другие нейролептики

Существуют лишь немногочисленные сведения о таких нейролептиках, как *клатиапин*, *локсапин*, *ремоксиприд*, *сертиндол* (Serdolect®) и *сульпирид* (например, Dogmatil®, Meresa®). В прошлом сульпирид благодаря его пролактинергическому действию назначали для стимуляции образования молока.



Практические рекомендации. Названные атипичные нейролептики еще недостаточно изучены, поэтому при планировании беременности назначать их не следует. Однако если уже принимаемый препарат дает стабильные результаты, заменять его во время беременности нецелесообразно, так как это может спровоцировать возникновение кризов, опасных для матери и ребенка. Экспозиция в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). В первые 2 дня после рождения необходимо обеспечить тщательное наблюдение за новорожденным (лучше — в условиях перинатального центра).

▶ 2.11.11 Соли лития

Фармакология и токсикология. Соли лития — *ацетат лития* (Quilonum®), *карбонат лития* (Нурногex®), *гидроаспарат лития* (Lithium-Aspartat®) и *сульфат лития* (Lithium-Duriles®) — используют для про-

филактики маниакальных симптомов при биполярных аффективных расстройствах. В случае приема терапевтических доз здоровыми лицами соли лития не нарушают нормальных психических функций.

После приема внутрь соли лития хорошо всасываются, более 95% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Время полувыведения составляет 24 час. У беременных выделение солей лития почками возрастает на 50–100%. Литий проникает через плаценту, его концентрация в организме плода так же высока, как и в сыворотке матери.

В 1970-е гг. литию приписывали выраженные тератогенные свойства, в частности способность вызывать пороки сердца при применении в I триместре беременности. Особенно это относилось к редко встречающейся аномалии Эбштейна с дефектом закладки трехстворчатого клапана. В 1968 г. в Дании для документирования таких случаев был создан «Регистр детей, подвергшихся действию лития», в дальнейшем такие регистры получили международное распространение. К 1979 г. имелись сообщения о 225 детях, у 25 (11%) из которых были пороки развития; из них в 18 случаях зарегистрированы пороки сердца и крупных сосудов. Другие аномалии относились к развитию мозга, мочеточникам и эндокринной системе, а также к закладке внутреннего уха (обзор см. Kozma, 2005). Высокая доля детей с пороками развития объяснялась ретроспективным характером исследований, при которых отклонения обычно представляются в преувеличенном виде. Проведенные позднее когортные исследования и ретроспективные исследования по методу «случай–контроль» лишь частично подтвердили повышение частоты возникновения дефектов развития, в том числе пороков сердца. Однако риск тератогенного эффекта оказался явно ниже, чем предполагали ранее [Kozma, 2005; Cohen, 1994; Jacobson, 1992; Källén, 1991; Zalzstein, 1990]. Согласно новым исследованиям, более 90% экспонированных детей рождались здоровыми. Частота спонтанного возникновения аномалии Эбштейна равна 1 : 20 000, тогда как у экспонированных плодов, по современным данным, она составляет всего лишь 1 : 1000, т.е. при лечении литием она примерно в 20 раз выше спонтанной [Shepard, 2002]. Сообщалось также, что при терапии литием возрастает число преждевременных родов, повышен вес новорожденных при родах и наблюдается многоводие [Troyer, 1993].

Поскольку у беременных клиренс снижается, а интервал терапевтических доз лития очень узкий, токсические симптомы у матери и ребенка типичны. Появлению токсических симптомов у женщины во время беременности способствует неукротимая рвота беременных; с другой стороны, вызываемый литием токсикоз можно ошибочно принять за рвоту, обусловленную беременностью.

В отдельных случаях у новорожденных могут возникать нарушения дыхания, функциональные расстройства сердечной деятельности, например персистирующее фетальное кровообращение, трепетание предсердий и значительная нагрузка на правые отделы сердца при патологическом сопротивлении легочных сосудов. Описаны также непродолжительный несахарный диабет, требующий лечения антидиуретическим

гормоном (ADH) [Pinelli, 2002], судорожные припадки и гипотиреоз [Malzacher, 2003; Zegers, 2003; Frassetto, 2002; Llewellyn, 1998]. Эти токсические эффекты лития обычно проходят через 1–2 недели после рождения. Однако для новорожденных с выраженным гипотиреозом и врожденным зобом может потребоваться заместительная терапия тироксином в течение нескольких недель [Frassetto, 2002]. Длительное течение может принять врожденная амиотония (синдром Оппенгейма) с летаргией, расстройствами водного обмена, тахипноэ, тахикардией, цианозом, нарушением терморегуляции и мышечной гипотонией. Более позднее развитие детей протекает, по-видимому, нормально [Kozma, 2005].



Практические рекомендации. Если во время беременности требуется терапия солями лития, следует стремиться к созданию постоянной низкой концентрации лития в сыворотке, особенно в I триместре беременности.

Ежедневную дозу для матери (в обычных условиях от 300 до 1200 мг/сут, максимально) нужно разделить на 3–4 части. После экспозиции в I триместре рекомендуется проведение у плода УЗИ высокого разрешения или эхокардиографии. Диета беременной должна содержать достаточное количество соли, не следует принимать диуретики, которые могут проявлять парадоксальный антидиуретический эффект при одновременном приеме солей лития. Вследствие изменений водного баланса во время беременности обязателен ежемесячный контроль концентрации лития в сыворотке (0,5–0,8 мэкв/л) и при необходимости — ее повышение. В последний месяц беременности контроль должен быть еженедельным, а за 2 дня до родов — ежедневным. В последнюю неделю перед родами дозу целесообразно снизить на 30–50%. Дегидратацию следует устранить парентеральным введением жидкости. После родов дозу препарата можно повысить до уровня, обычного при лечении до беременности. При этом сначала необходимо определить концентрацию вещества в сыворотке и, учитывая восстановление водного баланса, некоторое время принимать препарат в более низкой дозе. С учетом еще не развившейся в полной мере системе почечной экскреции у новорожденного, особенно в первые дни жизни, необходимо следить за токсическими проявлениями у ребенка. Роды должны происходить в перинатальном центре. В случае биполярных расстройств при планировании лекарственной терапии матери следует иметь в виду повышенный риск рецидива после родов — возникновения как депрессивного, так и маниакального состояния.

▶ 2.11.12 Другие антиманиакальные психофармакологические средства

Антиэпилептики вальпроевую кислоту, карбамазепин и ламотригин используют также как средства фазовой профилактики при биполярных аффективных (маниакально-депрессивных) заболеваниях. Поскольку вальпроевая кислота и карбамазепин обладают значительным тератогенным потенциалом, применять их во время беременности не следует ни в коем случае, тем более что имеются другие препараты, использование которых связано с меньшим риском (см. раздел 2.10).

▶ 2.11.13 Анксиолитики (транквилизаторы)

Фармакология и токсикология. Анксиолитики предназначены для устранения состояний беспокойства (страха) и напряжения и уменьшения влияния отрицательных эмоций на физическое состояние (психоэмоциональная разрядка). При этих показаниях применяли или продолжают применять различные лекарственные средства: нейролептики, бензодиазепины, мепробамат, бупирон, гидроксизин и кавайн. Данные препараты оказывают седативное действие различной степени выраженности и подавляют возбуждение. О применении бензодиазепинов и нейролептиков см. соответствующие разделы.

Бупирон (Bespar®) обладает аффинностью к рецепторам серотонина и дофамина и способен повышать уровень пролактина. В опытах на животных бупирон не проявлял тератогенного действия. Сведения о применении бупирона в период беременности у человека малочисленны.

Гидроксизин (например, Atarax®) представляет собой антигистаминный препарат, обладающий седативным, противорвотным и снимающим беспокойство свойствами. Имеются данные о его применении при 240 беременностях. Указания на пренатальные токсические эффекты препарата отсутствуют [Diav-Citrin, 2003; Einarson, 1997]. В опытах на животных препарат не вызывал тератогенный эффект.

Кавайн вместе с другими кавалактонами является одним из главных компонентов корня кава-кава (*Piper methysticum*, перец кава). Считается, что это вещество, обладающее антидофаминергическим и, следовательно, пролактинергическим действием, вызывает психостабилизирующий эффект. Исследования по его применению во время беременности отсутствуют, также нет указаний на его тератогенный эффект. Вследствие гепатотоксичности кавайн уже давно не используют как лечебное средство.

Мепробамат — один из наиболее старых транквилизаторов. Со времени введения в практику бензодиазепинов он в значительной степени утратил свое значение как терапевтическое средство. В исследовании, включавшем 400 беременных, получавших мепробамат в I триместре, показано повышение частоты развития пороков сердца [Milkovich, 1974]. В других исследованиях это наблюдение подтверждено не было. Также несостоятельной оказалась гипотеза, что лечение беременных этим препаратом приводит к полидактилии. В опытах на животных установлено, что введение высоких доз препарата вызывает у мышей аномалии конечных фаланг, а у крыс возникают расстройства поведения.



Практические рекомендации. Следует избегать применения во время беременности бупирона, гидроксизина, кавайна и мепробамата. Однако если данные препараты беременные принимали в I триместре, это не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Для анксиолитического действия пригодны низкодозированные антидепрессанты, обладающие седативными свойствами (например, амитриптилин), а для кратковременного лечения — бензодиазепины.

Для достижения успокаивающего эффекта подходит дифенгидрамин, а как противорвотное средство — меклозин.

▶ 2.11.14 Снотворные средства

В качестве снотворных средств (гипнотиков) применяют лекарственные вещества различных групп. В зависимости от дозы они оказывают седативное или снотворное действие. Нарушения сна могут быть вызваны самыми разнообразными причинами, и к медикаментозной терапии следует прибегать только в случаях, когда другие средства оказались неэффективными. Длительное применение снотворных препаратов вследствие опасности развития зависимости противопоказано (и не только в период беременности).

▶ 2.11.15 Барбитураты

Фармакология и токсикология. До введения в практику диазепинов производные барбитуровой кислоты были важнейшими снотворными средствами. С тех пор они почти полностью утратили свое значение. До сих пор применяют только *фенобарбитал* (например, Luminal®).

Опыт применения барбитуратов в период беременности касается главным образом лечения эпилепсии (см. раздел 2.10). Вероятно, при кратковременном применении барбитуратов в качестве снотворных средств и для наркоза они для эмбриона безопасны. Прием препаратов во время родов может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.



Практические рекомендации. Фенобарбитал как снотворное средство в период беременности относительно противопоказан. Ему следует предпочесть бензодиазепины или низкодозируемые трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин). Однако в случае приема барбитуратов, особенно если речь идет об однократных дозах, нет необходимости проводить дополнительные диагностические мероприятия. В случае длительной антиэпилептической терапии с применением барбитуратов в I триместре рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. Если лечение барбитуратами проводят вплоть до родов, необходимо тщательное наблюдение за новорожденными в первые 2 дня жизни, поскольку возможны угнетение дыхания и появление симптомов отмены.

▶ 2.11.16 Бензодиазепины

Фармакология. Производные бензодиазефина используют не только в качестве снотворных средств, но и как антиэпилептики (см. раздел 2.10) и анксиолитики. За последние 30 лет в лечебную практику введено большое количество производных бензодиазефина. Структурно они

родственны друг другу, и период их полувыведения зависит, прежде всего, от биологической активности метаболитов, образующихся в результате окисления в печени.

В качестве наркотических и снотворных средств используют одновременно действующие бензодиазепины (период полувыведения < 6 час): *бротизолам* (Lendormin®), *флуразепам* (например, Dalmadorm®, Staurodorm®), *мидазолам* (Dormicum®), *триазолам* (Halcion®).

К бензодиазепинам средней продолжительности действия (период полувыведения равен 6–24 час), обладающим седативным и снотворным свойствами, относятся *алпразолам* (например, Tafil®), *бромазепам* (например, Bromazanyl®, Lexotanil®), *кломидазепам*, *флунитразепам* (например, Rohypnol®), *лопразолам* (Sonin®), *лоразепам* (например, Tavor®), *лорметазепам* (например, Noctamid®), *метаклазепам*, *нитразепам* (например, Mogadan®, Radedorm®), *оксазепам* (например, Adumbran®, Praxiten®), *темазепам* (например, Planum®, Remestan®).

Длительно действующие бензодиазепины (период полувыведения — от 24 час до нескольких дней) назначают главным образом в качестве седативных средств, анксиолитиков и антиконвульсивных средств. Это *хлордиазепоксид* (например, Librium®, Radepur®), *клобазам* (Frisium®), *клоназепам* (Anteplepsin®, Rivotril®), *диазепам* (например, Faustan®, Valium®), *дикалия клоразепат* (Tranxilium®), *медазепам* (например, Rudotel®), *нордазепам* (Tranxilium® N), *празепам* (Demetrip®).

Диазепам после приема внутрь быстро всасывается и транспортируется в крови, связываясь с белками плазмы. В печени происходит его гидроксилирование и расщепление с образованием все еще активного десметилдиазепама, который после связывания с глюкуроновой кислотой выводится почками. Период полувыведения составляет 1–2 дня, у новорожденных он значительно увеличен вследствие сниженного клиренса.

Оральные контрацептивы в результате подавления метаболизма способны значительно повышать концентрацию алпразолама или диазепама. Кроме того, они могут изменять всасывание диазепинов из кишечника и ослаблять действие лоразепама. С другой стороны, при лечении бензодиазепинами возможно нарушение эффекта контрацептивов за счет индукции ферментов системы цитохрома P-450 [Kuhl, 2002]. Диазепам легко проникает через плаценту. Во время родов его концентрация в крови из пуповины может быть в 3 раза выше, чем в крови матери.

Риск возникновения пороков развития. По имеющимся в настоящее время данным, риск тератогенного действия бензодиазепинов не является значимым, хотя сведения на этот счет противоречивы. В этом отношении наиболее изучен *диазепам*. При его применении в I триместре описано возникновение пороков сердца, расщелин губы/челюсти/неба, паховой грыжи и других комплексных дефектов (обзор см. McElhatton, 1994). В других исследованиях тератогенный эффект не подтвержден [Czeizel, 2003; Ornoy, 1998; Patuszak, 1996]. Мета-анализ данных когортных исследований беременностей в условиях применения бензодиазепинов нарушений не выявил. Однако в результате обобщающего анализа ретроспективных исследований по методу «случай–контроль» обна-

ружен повышенный риск возникновения грубых пороков развития или изолированных расщелин рта после лечения беременных производными бензодиазепина [Dolovitch, 1998]. Rodriguez-Pinilla (1999), сравнивая данные 2 ретроспективных исследований по методу «случай–контроль» и сведения, имеющиеся в регистрах пороков развития, также указывает на существование слабой, но статистически достоверной ассоциации между применением бензодиазепинов в I триместре беременности и возникновением расщелин, кишечных атрезий и микроцефалии.

Свидетельства тератогенного действия *алпразолама* до сих пор отсутствуют [Schick-Boschetto, 1992; St Clair, 1992]. Не обнаружен также значимый тератогенный эффект в 2 исследованиях по методу «случай–контроль» примерно 400 беременных, получавших *хлордиазепоксид* [Czeizel, 2004]; то же самое показано у принимавших *алпразолам* (10 пациенток), *клоназепам* (100 пациенток) (подробнее см. раздел 2.10), *медазепам* (18 пациенток), *нитразепам* (18 пациенток) и *тофизопам* (13 пациенток) [Lin, 2004; Egos, 2002].

Воплот и соавт. (2001) не выявили повышенный риск специфических пороков развития при использовании бензодиазепинов в целом, однако выявили ассоциацию между анальной атрезией и *лоразепамом*: матери 5 из 6 детей с анальной атрезией получали лоразепам.

Нарушения адаптации после рождения. Laegreid и соавт. (1989) опубликовали данные о 8 детях, матери которых в течение всей беременности злоупотребляли приемом лекарственных препаратов: ежедневно принимали минимум 30 мг *диазепама* и 75 мг *оксазепамы*. У всех детей зарегистрированы нарушения морфогенеза лица; кроме того, у некоторых выявили микроцефалию, а также послеродовые токсические симптомы (апноэ) и симптомы отмены. Позднее у них наблюдали задержку умственного развития различной степени выраженности, недостаточную концентрацию внимания и гиперкинезию. Однако к описанию этих случаев необходимо относиться с осторожностью, поскольку отсутствуют точные указания о типе и масштабах экспозиции, а в одном случае нельзя исключить синдром Зельвегера. При дальнейшем исследовании детей в возрасте примерно 18 месяцев было установлено улучшение симптоматики [Laegreid, 1992].

Однако можно считать установленным риск функциональных нарушений у новорожденных, если ко времени родов женщины принимают бензодиазепины в высоких дозах или если регулярный прием *диазепама* (либо других производных *диазепама*) продолжается в течение длительного периода, включая III триместр беременности. С одной стороны, после приема высоких доз *sub partu* необходимо считаться с возможным угнетением дыхания, как это бывает, например, при лечении эклампсии. С другой стороны, при длительной экспозиции могут появиться симптомы отмены (беспокойство, тремор, мышечный гипертонус, рвота, диарея); подобные явления также возникают после употребления опиатов. В неонатальном периоде возможны приступы судорог церебрального генеза, а также возникновение синдрома «вялого младенца» (врожденная амиотония, синдром Оппенгейма) длительностью от 1 недели до

1 месяца, характеризующегося мышечной слабостью, летаргией, нарушением регуляции температуры и затруднением сосания. В отдельных случаях даже при применении невысоких доз диазепама (менее 10 мг) он способен накапливаться в организме плода, вызывая клинические симптомы [Reinemann, 2001].

Метаболизм бензодиазепинов у новорожденных протекает значительно медленнее, чем у взрослых. Влияние длительной пренатальной экспозиции на развитие ребенка в более поздние сроки беременности окончательно не выяснено, и какие-либо тревожные сведения на этот счет до сих пор не опубликованы.

Во время родового периода и после родов бензодиазепины способны вытеснять билирубин из комплекса билирубин–альбумин, и это, по крайней мере теоретически, может способствовать развитию желтухи новорожденных.



Практические рекомендации. При настоятельных показаниях бензодиазепины можно использовать во время беременности как средство выбора для лечения состояния тревоги (страха), а в определенных случаях — и при нарушениях сна. Их следует применять недолго, если все немедикаментозные способы, а также другие лекарственные средства (например, низкодозированные антидепрессанты) не эффективны. С особой осторожностью следует относиться к длительному лечению в последнем триместре беременности, если, например, бензодиазепины используют как средство дополнительной терапии для задержки родовой деятельности или в срок наступления родов — в таких ситуациях у новорожденных возможны осложнения (см. ранее). В первые дни жизни новорожденных необходимо тщательно следить за появлением у них симптомов передозировки препарата. Следует убедить будущую мать снизить принимаемую дозу лекарственного средства перед родами на срок, определяемый длительностью периода полувыведения препарата. Поскольку бензодиазепины индуцируют ферменты, способные препятствовать действию гормональных контрацептивов, рекомендуется не использовать противозачаточные средства этого типа, в том числе и пероральные, так как даже увеличение дозы в 2 раза может не дать нужный эффект. В этих случаях следует предпочесть внутриматочную систему с местным применением гестагенов (Mirena®) или менее надежные внутриматочные спирали (IUD). Если эти методы неприемлемы для пациентки, следует рассмотреть возможность использования высокодозной гормональной контрацепции — в данном случае с ограниченной надежностью. Сюда относится постоянный ежедневный прием двойной дозы низкодозированных монофазных препаратов длительным курсом в 3–9 месяцев.

▶ 2.11.17 Залеплон, золпидем и зопиклон

Залеплон (Sonata®), *золпидем* (например, Stilnox®) и *зопиклон* (Ximovan®) — это новые снотворные средства, агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Эти препараты получают все большее распространение, поскольку привыкание к ним выражено незначительно. По данным

фирмы-изготовителя, в опытах на животных различных видов тератогенный эффект не выявлен.

Залеплон исследован еще недостаточно, поэтому невозможно дифференцированно оценить риск его применения во время беременности.

Золтидем, использованный более чем в 10 наблюдениях беременности (в I триместре), не оказывал тератогенное действие [Wilson, 1998], однако этих данных недостаточно для дифференцированной оценки риска. В проспективном исследовании 40 беременных, получавших в I триместре *зопиклон*, не обнаружены отклонения по сравнению с контрольной группой [Diav-Citrin, 1999]. Опыт применения во время беременности *эзопиклона* (Lunesta®, Estorra®) — S-энантиомера зопиклона — отсутствует.



Практические рекомендации. Лекарственные средства этой группы нельзя применять во время беременности в качестве снотворных. Однако прием препаратов этой группы в I триместре беременности не является основанием для ее прерывания по показаниям риска (см. раздел 1.15). В таких случаях для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.11.18 Хлоралгидрат

Фармакология и токсикология. *Хлоралгидрат* (например, Chloraldurat®) выпущен в продажу более 100 лет назад и является первым снотворным средством, которое используют до настоящего времени. После резорбции хлоралгидрат быстро превращается в трихлорэтанол, обладающий снотворными свойствами, и частично — в трихлоруксусную кислоту. Хлоралгидрат может вызвать хромосомные изменения [Soga, 1987], однако в опытах на животных (мышах) повышение риска возникновения дефектов развития не обнаружено. Существуют лишь единичные данные о его применении в период беременности. Сообщений о повышенном риске возникновения дефектов развития в литературе нет [Heinonen, 1977].



Практические рекомендации. От применения хлоралгидрата во время беременности следует воздержаться. Но прием препарата в I триместре беременности не является основанием ни для ее прерывания по показаниям риска (см. раздел 1.15), ни для дополнительной диагностики. В случае необходимости лечения расстройств сна во время беременности следует в первую очередь использовать антигистаминные препараты, обладающие седативными свойствами, или бензодиазепины.

▶ 2.11.19 Другие снотворные средства

Фармакология и токсикология. Некоторые антигистаминные средства (H₁-блокаторы) являются эффективными снотворными препаратами.

К ним относятся *дифенгидрамин* (например, Dolestan[®], Emesan[®], nervo-ОПТ[®]N) и *доксиламин* (например, Gittalun[®], Hoggar[®] Night, Sedaplust[®]). О применении Н₁-блокаторов в период беременности см. раздел 2.2.1.

Производные *валерианы лекарственной* (например, Baldrian Dispert[®]) часто используют, в том числе и во время беременности, при беспокойстве или нарушениях сна (плохого засыпания). Систематические исследования препаратов не проведены, указания на их тератогенность для человека отсутствуют.

Клометиазол (Distraneurin[®]), *мельперидон* (Eunerpan[®]), *прометазин* (например, Atosil[®]) и *скополамин-НВr* (Scopoderm TTS[®], мембрана-пластырь) в качестве снотворных средств не используют. *Клометиазол* (Distraneurin[®]) применяют для лечения симптомов отмены при хроническом злоупотреблении алкоголем.

Триптофан представляет собой аминокислоту, которую назначают при нарушениях сна. При постоянном употреблении этого препарата во время беременности было зарегистрировано учащение дыхательных движений у плода.



Практические рекомендации. Указанные лекарственные средства во время беременности в качестве снотворных не назначают, за исключением валерианы лекарственной и дифенгидрамина (см. раздел 2.2.1).

Но прием их во время беременности не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

▶ 2.11.20 Психоаналептики

Фармакология и токсикология. Психоаналептики представляют собой психостимуляторы, повышающие активность определенных отделов ЦНС. Они не устраняют депрессию и не улучшают настроение. К аналептикам в широком смысле относятся метилксантины — кофеин и теобромин (см. также раздел 2.21).

Наиболее часто применяемыми аналептиками являются производные *фенилэтиламина*. Прототипом веществ этой группы служит амфетамин (см. раздел 2.21.5). Так называемые «векамины» (от нем. Wecken — будить, пробуждать, Amine — амины. — Прим. пер.), родственные симпатомиметикам, повышают работоспособность при усталости, но могут вызывать привыкание. К веществам этой группы относятся *амфетаминил* (AN 1[®]), *фенетиллин* (Captagon[®]) и *метилфенидат* (Ritalin[®]).

К числу психостимуляторов относятся также *модафинил* (Vigil[®]), применяемый при нарколепсии, *пемолин* (Tradon[®]) и *оксазолдин*, используемый, например, при недостаточной концентрации внимания.

Метилфенидат применяли при 50 беременностях, из них в 12 — в I триместре; убедительные доказательства тератогенности препарата не получены (обзор см. Golub, 2005; DeVooy, 1993; собственные наблюдения). Однако ввиду малого числа наблюдений, а также присутствия дополнительных факторов риска провести дифференцированную оцен-

ку риска невозможно. По данным экспериментов на животных, тератогенный эффект отсутствовал. В литературе опубликованы сообщения о преждевременных родах, внутриутробной задержке роста и симптомах отмены. В одних случаях экспозиция плода может произойти вследствие злоупотребления лекарственными средствами во время беременности, в других случаях — в результате приема матерью возрастающих доз препарата с юных лет до более позднего возраста с целью коррекции недостаточной концентрации внимания или гиперактивности.

Данных о применении *амфетамина*, *модафинила* и *пемолина* во время беременности недостаточно для оценки риска. В опытах на животных тератогенность препаратов не установлена.



Практические рекомендации. От применения перечисленных психоаналептиков во время беременности следует воздержаться, но их прием в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15), ни для инвазивной диагностики.

▶ 2.11.21 Средства для лечения паркинсонизма

Фармакология и токсикология. Синдром Паркинсона встречается преимущественно у лиц старшего возраста. Необходимость терапии в период беременности возникает редко, за исключением ювенильного паркинсонизма и синдрома «беспокойных ног». В 15 наблюдениях длительного применения *L-дофа/бенсеразида* (например, *Levopar*[®]) во время беременности не выявлены нарушения пренатального развития плода [Arai, 1997; Nomoto, 1997; von Graevenitz, 1996].

Агонисты дофамина, такие как производные эрготамина *бромокриптин* (например, *Pravidel*[®]), *каберголин* (например, *Cabaseril*[®]), *α-дигидроэрокриптин* (*Almirid*[®]), *лизурид* (например, *Dopergin*[®]) и *перголид* (например, *Parkotil*[®]), используют также у женщин репродуктивного возраста в случае терапии пролактином и нарушений фертильности (см. раздел 2.15).

К другим антипаркинсоническим средствам, которые применяют также для лечения экстрапирамидных расстройств, индуцированных классическими нейролептиками, относятся противовирусный препарат *амантадин* (например, *Adekin*[®]; см. раздел 2.6), *бипериден* (например, *Akineton*[®]), *бензатропин*, *борнаприн* (*Sormodren*[®]), *будипин* (*Parkinsan*[®]), *метиксен* (например, *Tremarit*[®]), *прамипексол* (*Sifrol*[®]), *придинол* (*Myoson*[®]), *проциклидин* (*Osnervan*[®]), *ротинирол* (*Requip*[®]), *тиаприд* (*Tiapridex*[®]) и *тригексифенидил* (например, *Artane*[®]), а также ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В) *селегилин* (например, *Antiparkin*[®]) и *разагилин* (*Azilect*[®]).

За исключением уже апробированных производных эрготамина, опыт применения большинства указанных препаратов во время беременности недостаточен для оценки риска. Указания на их существенные тератогенные эффекты у человека отсутствуют.



Практические рекомендации. При обоснованных показаниях допустимо применение антипаркинсонических средств в I триместре беременности, например для лечения производными эрготамина пролактином или терапии бипериденом экстрапирамидных расстройств как нежелательного эффекта нейролептиков. При симптомах «беспокойных ног» следует по возможности использовать другие средства. Применение любого из указанных препаратов в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). В случае использования недостаточно исследованных препаратов в I триместре рекомендуется проведение диагностического УЗИ высокого разрешения.

Литература

- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP et al.* Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592–606.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S et al.* Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk for birth defects [abstract]. *Birth Defects Research A* 2005; 73: 291.
- Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M et al.* Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 872–81.
- Arai H, Shinotoh H, Hattori T.* L-dopa/benserazide during pregnancy in a patient with juvenile parkinsonism. *Clin Neurol* 1997; 37: 264–5.
- Barnas C, Bergant A, Hummer M et al.* Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 945.
- Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL et al.* The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacology* 2001; 15: 265–71.
- Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW.* The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 121–6.
- Bolte AC, van Eyck J, Bruinse HW et al.* Ketanserin versus dihydralazine in the management of early-onset pre-eclampsia: maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 15.
- Bonnot O, Vollset SE, Godet PF et al.* Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 456–8.
- Bromiker R, Kaplan M.* Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. *JAMA* 1994; 272: 1722–3.
- Brunel P, Vial T, Roche I et al.* Suivi de 151 grossesses exposées à un traitement antidépresseur (IMAO exclus) au cours de l'organogenèse. *Thérapie* 1994; 49: 117–22.
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancayas JC et al.* Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 142: 402–8.
- Chambers CD, Dick LM, Felix RJ et al.* Pregnancy outcome in women who use sertraline. *Teratology* 1999; 59: 6.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579–87.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM et al.* Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010–5.

Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 932–6.

Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146–50.

Cohen LS, Heller VL, Bailey JW et al. Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 996–1000.

Costei A, Kozier E, Ho T et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1129–32.

Czeizel AE, Eroumls E, Rockenbauer M et al. Short-term oral diazepam treatment during pregnancy: a population-based teratological case-control study. *Clinical Drug Investigation* 2003; 23: 451–62.

Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT et al. A population-based casecontrol study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicology and Teratology* 2004; 26: 593–8.

Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 192–208.

DeBooy VD, Seshia MM, Tenenbein M et al. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy. Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1062–5.

Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study. *Am J Perinatol* 1999; 16: 157–60.

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

Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S et al. The safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 317–22.

Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to paroxetine: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2002; 65: 298.

Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D et al. Increased risk for cardiovascular anomalies after pregnancy exposure to paroxetine or fluoxetine: a prospective, multicenter, controlled, observational study (Manuskript fertiggestellt) 2006.

Dolovich LR, Addis A, Regis Vaillancourt et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839–43.

Dorn C, Pantlen A, Rohde A. Mirtazapin (Remergil®): Behandlungsoption bei therapieresistenter Hyperemesis gravidarum? – ein Fallbericht. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 1–4.

Duijvestijn YCM, Kalmeijer MD, Passier ALM et al. Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxetine. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 581–2.

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

Einarson A, Bonari L, Koren G. Pregnancy and antidepressant counseling. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2137.

Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 106–10.

Einarson A, Fatoye B, Sakar M et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicentre prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1728–30.

Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 44–8.

Ellingrod VL, Perry PJ. Venflaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 3033–46.

Ericson A, Källén B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 503–8.

Ernst LC, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 42–55.

Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M et al. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 147–54.

Frassetto F, Martel FT, Barjhoux CE et al. Goiter in a newborn exposed to lithium in utero. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1745–8.

Garbis H, McElhatton P et al. ENTIS collaborative study of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy (2005; pers. Mitteilung).

Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1265–71.

Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399–403.

Golub M, Costa L, Crofton K et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of methylphenidate. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 300–81.

von Graevenitz KS, Shulman LM, Revell SP. Levodopa in pregnancy. *Mov Disord* 1996; 11: 115–6.

Guclu S, Gol M, Dogan E, Saygili U. Mirtazapine use in resistant hyperemesis gravidarum: report of three cases and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 298–300.

Hallberg P, Sjöblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: a review and clinical aspects. *J Clin Pharmacol* 2005; 25: 59–73.

Hansen D, Lou HC, Olsen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet* 2000; 356: 875–80.

Heikkinen T, Ekblad U, Kero P et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 184–91.

Heinonen OP, Slone D, Dick LM et al. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton/USA: Publishing Sciences Group 1977.

Hendrick V, Stow ZN, Altschuler LL. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 993–6.

Henke M, Schmidt KG. Aktuelle Arzneitherapie der Schizophrenie: Empfehlungen für den Allgemeinarzt. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32: 20–2.

Herbst F, Gortner L. Paroxetin-Entzugs-Syndrom als Differenzialdiagnose der akuten neonatalen Enzephalitis? *Z Geburtsh Neonatol* 2003; 207: 232–4.

Hines RN, Adams J, Buck GM et al. NTP-CERHR expert panel report on reproductive and developmental toxicity of fluoxetine. *Birth Defects Research B* 2004; 71: 193–280.

Jacobson SJ, Jones K, Johnson K et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530–3.

Jaiswal S, Coombs RC, Isbister GK. Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 723–4.

Källén B [A]. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 312–6.

Källén B [B]. Fluoxetine use in early pregnancy. *Birth Defects Research B* 2004; 71: 395–6.

Källén AJB. Lithium therapy and congenital malformations. In: Schrauzer GN, Klippel KF (eds.). Lithium in biology and medicine. Weinheim: VCH 1991, 123–130.

Kennedy DS, Evans N, Wang I et al. Fetal abnormalities associated with highdose tranylcypromine in two consecutive pregnancies [abstract]. *Teratology* 2000; 61: 441.

Kent LSW, Laidlaw JDD. Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 412.

Kesim M, Yaris F, Kadioglu M et al. Mirtazapine use in two pregnant women: is it safe? *Teratology* 2002; 66: 204 [letter].

Kirchheiner J, Berghöfer A, Bolk-Weisedel D. Healthy outcome under olanzapine-treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 78–80.

Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet* 2005; 132 A: 441–4.

Kuhl H. Einfluss von Psychopharmaka auf Reproduktion und Kontrazeption. In: Kuhl H (Hrsg.): Sexualhormone und Psyche, Stuttgart: Georg Thieme 2002, S. 48–56.

Kulin NA, Patuszak A, Sage SR et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998; 279: 609–10.

Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines – a prospective study. *Neuropediatrics* 1992; 23: 60–7.

Laegreid L, Olegard R, Walstrom J et al. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatr* 1989; 114: 126–31.

Laine KL, Heikkinen T, Ekblad U et al. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 720–6.

Levinson AJ, Zipursky RB. Antipsychotics and the treatment of women with psychosis. In Steiner M, Koren G (Hrsg.). Handbook of female psychopharmacology, 2003; S. 63. London: Martin Dunitz Verlag.

Lieberman JA et al. Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–23.

Lin AE, Peller AJ, Westgate MN et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 534–6.

Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 57–64.

MacKay FJ, Wilton LV, Pearce GL et al. The safety of risperidone: a post-marketing study on 7684 patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1998; 12: 413–8.

Malek-Ahmadi P. Olanzapine in pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35: 1294–5.

Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1289–96.

Malzacher A, Engler H, Drack G et al. Lethargy in a newborn: lithium toxicity or lab error? *J Perinat Med* 2003; 31: 340–2.

Mattson SN, Calarco KE, Kao KK et al. Neurodevelopmental outcome of infants and toddlers exposed prenatally to selective serotonin reuptake inhibitors. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 261.

McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 461–75.

McElhatton PR. The use of phenothiazines during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 475–90.

McElhatton PR, Garbis HM, Eléfant E et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the Euro-

- pean Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; 10: 285–94.
- McKenna K, Einarson A, Levinson A *et al*. Significant changes in antipsychotic drug use during pregnancy. *Vet Human Toxicol* 2004; 46: 44–6.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M *et al*. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444–9.
- Mendhekar DN, War L, Sharma JB *et al*. Olanzapine and Pregnancy. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 122–3.
- Meut C, Bavoux F, Cynober E *et al*. Necrotizing enterocolitis in a newborn: maternal psychotropic drugs suspected. *Can J Psychiatry* 1994; 39: 127.
- Mhanna MJ, Bennett JB, Izatt SD. Potenzial fluoxetine chloride (Prozac) toxicity in a newborn. *Pediatrics* 1997; 100: 158–9.
- Milkovich L, van den Berg BJ. Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N Engl J Med* 1974; 291: 1268–71.
- Morag I, Batash D, Keidar R *et al*. Paroxetine use throughout pregnancy: Does it pose any risk to the neonate? *J Toxicology* 2004; 42: 97–100.
- Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J *et al*. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005; 293: 2372–83.
- Nagy A, Tenyi T, Lenard K *et al*. Olanzapine and pregnancy. *Orv Hetil* 2001; 142: 137–8.
- Neumann NU, Frasch K. Olanzapin und Schwangerschaft. *Nervenarzt* 2001; 72: 876–8.
- Nomoto M, Kaseda S, Iwata S *et al*. Levodopa in pregnancy [letter]. *Mov Disord* 1997; 12: 261.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE *et al*. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1889–95.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE *et al*. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336: 258–62.
- Oberlander TF, Eckstein Grunau R, Fitzgerald C *et al*. Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal selective serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics* 2005; 115: 411–25.
- Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE *et al*. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 230–7.
- Oca MJ, Donn SM. Association of maternal sertraline (Zoloft) therapy and transient neonatal nystagmus. *J Perinatol* 1999; 19: 460–1.
- Okotore B, Einarson A, Chambers CD *et al*. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59: 439.
- Ornoy A, Arnon J, Shechtman S *et al*. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998; 12: 511–5.
- Patuszak A, Milich V, Chan S *et al*. Prospective assessment of pregnancy outcome following first trimester exposure to benzodiazepines. *Can J Clin Pharmacol* 1996; 3: 167–71.
- Patuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C *et al*. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269: 2246–8.
- Peinemann F, Daldrup T. Severe and prolonged sedation in five neonates due to persistence of active diazepam metabolites. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 378–81.
- Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA *et al*. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 245–9.
- Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 76–7.

- Robert E. Treating depression in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1056–8.
- Rodriguez-Pinilla E. Prenatal exposure to benzodiazepines: a case-control study. Vortrag 10. Jahreskonferenz des European Network of Teratology Information Services 1999.
- Rohde A, Dembinski J, Dorn C. Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003, 268: 219–21.
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol treatment of schizophrenia. *JAMA* 2003; 290: 2693–702.
- Saks BR. Mirtazapine: treatment of depression, anxiety, and hyperemesis gravidarum in the pregnant patient. A report of 7 cases. *Arch Womens Ment Health* 2001; 3: 165–70.
- Salvia-Roiges GL, Goncè-Mellgren A, Esque-Ruiz MT et al. Neonatal convulsions and subarachnoidal hemorrhage after in utero exposure to paroxetine. *Rev Neurol* 2003; 36: 724–6.
- Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365: 482–7.
- Schick-Boschetto B, Zuber C. Alprazolam exposure during early human pregnancy. *Teratology* 1992; 45: 460.
- Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y et al. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 479–84.
- Shepard TH, Brent RL, Friedman JM et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002; 65: 153–61.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2055–61.
- Sora S, Agostini Carbone ML. Chloral hydrate, methylmercury hydroxide and ethidium bromide affect chromosome segregation during meiosis of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1987; 190: 13–7.
- Spencer MJ. Fluoxetine hydrochloride (Prozac) toxicity in a neonate. *Pediatrics* 1993; 92: 721–2.
- St Clair SM, Schirmer RG. First-trimester exposure to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 843–6.
- Steyn DW, Odendaal HJ. The Effect of Oral Ketanserin on Fetal Heart Rate Parameters. *J Matern Fetal Investig* 1998; 8: 126–9.
- Tabacova SA, McCloskey CA, Fisher JE. Adverse developmental events reported to FDA in association with maternal citalopram treatment in pregnancy. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 361.
- Taylor TM, O'Toole MS, Ohlsen RI et al. Safety of quetiapine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 588–9.
- Tenyi T, Trixler M, Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 674.
- Troyer WA, Pereila GR, Lannon RA et al. Association of maternal lithium exposure and premature delivery. *J Perinatol* 1993; 13: 123–7.
- Vial T, Bernard N, Carlier P et al. Paroxetine and congenital malformations: a prospective comparative study [abstract] Französische Pharmakovilanz-Konferenz 2006.
- Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S et al. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2102–4.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179–84.
- Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 882–9.

Yaris F, Kadioglu M, Kesim M et al. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 435–8.

Yogev Y, Ben-Haroush A, Kaplan B. Maternal clozapine treatment and decreased fetal heart rate variability. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 259–60.

Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–20.

Zalzstein E, Koren G, Einarson T et al. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 1990; 65: 817–8.

Zegers B, Andriessen P. Maternal lithium therapy and neonatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 348–9.

Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004; 113: 368–75.

2.12 Иммуномодуляторы и лечение ревматических заболеваний

▶ 2.12.1 Общие сведения об иммуномодуляторах

Иммуномодуляторы подразделяются на иммуносупрессивные и иммуностимулирующие средства. Различают следующие группы иммуномодуляторов:

- **иммуносупрессивные средства фиксированного состава** (иммунодепрессанты): *азатиоприн, циклоспорин А, микофенолат мофетил, такролимус, сиролимус, эверолимус*;
- **иммуносупрессивные средства группы моноклональных антител**: *базиликсимаб, даклизумаб, инфликсимаб, муромонаб-CD3, паливизумаб*;
- **антитела к фактору некроза опухолей α (TNF α)**: *адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб*.

Кортикостероиды также причисляют к иммуносупрессивным средствам (см. раздел 2.15). К иммуностимуляторам относятся *интерфероны, колониестимулирующие факторы (CSF) и глатирамер*.

Клинический опыт применения иммуномодуляторов (иммунодепрессантов) во время беременности относится прежде всего к женщинам, которым во время беременности была проведена трансплантация почки или печени и которые в течение длительного времени получали азатиоприн, циклоспорин и такролимус в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов (преднизолон). Прогностически особенно благоприятной для беременности является ситуация, когда трансплантация была проведена за 1–2 года до зачатия, и отторжения органа не произошло. В подобных случаях необходимо, как правило, кесарево сечение. Ребенок рождается недоношенным с задержкой внутриутробного развития (размеры плода меньше для данного срока беременности) и преходящим расстройством функции почек. Однако дефекты развития и стойкая недостаточность функций не наблюдаются. При сравне-

нии 2 групп женщин, перенесших трансплантацию органа, у которых беременность наступала за несколько лет до трансплантации и после нее, оказалось, что различные отклонения в обеих группах встречались примерно с одинаковой частотой. Это касалось частоты возникновения преэклампсии (22%), преждевременных родов (46%), низкого веса детей при рождении (41%), задержки роста плода (16%) и гибели детей в грудном возрасте (5%). В обеих группах не наблюдали повышение числа пороков развития [Källén, 2005]. Это исследование дает основания полагать, что осложнения определяются в первую очередь тяжестью заболевания матери, а не трансплантацией или иммуносупрессивной терапией. Количество спонтанных абортс у беременных до трансплантации было выше, чем после нее.

Об антиревматической терапии см. раздел 2.12.7.

▶ 2.12.2 Азатиоприн

Азатиоприн (AZA) (например, Imurek®) представляет собой применяемый для иммуносупрессии антиметаболит, более 80% которого метаболизируется в организме с образованием 6-меркаптопурина (6-МР). После приема внутрь всасывается примерно 47% AZA, тогда как для 6-МР эта величина составляет в среднем лишь 16% [Polifka, 2002]. Многие авторы считают, что при использовании этих веществ в иммуносупрессивных дозах риск примерно одинаков.

В опытах на бактериях AZA действует как мутаген, а в экспериментах на животных проявляет тератогенные свойства. Приблизительно в 40 исследованиях, охвативших в общей сложности более 1000 беременностей, а также в дальнейших исследованиях (120 беременностей) заметное повышение риска возникновения пороков развития не выявлено [Berkovitch, 2005; Moskovitz, 2004; Armenti, 2003; Francella, 2003; Polifka, 2002]. Лишь Norgard (2003) на основании изучения Датского регистра родов, содержащего данные только о 10 беременностях, обнаружил существенное повышение числа грубых структурных дефектов развития, случаев перинатальной смертности и преждевременных родов.

Как и другие цитотоксические агенты, AZA способен угнетать внутриутробный рост плода, в связи с чем наблюдается уменьшение веса детей при рождении, выраженное в различной степени. Однако это может быть обусловлено основным заболеванием матери или лечением глюкокортикоидами. Лейкопения у матери в конце беременности может служить показателем неонатального подавления гемопоэза и иммуносупрессии [Davison, 1985].

У 23 детей, подвергавшихся пренатальному воздействию циклоспорина или AZA, было проведено исследование умственного развития с использованием различных тестов; контрольную группу составляли 18 детей. По данным тестов, у экспонированных детей в отдельных случаях были обнаружены когнитивные расстройства, однако это не относилось к вербальному IQ и речевому и слуховому восприятию [Nulman,

2004]. Однако, учитывая малое число наблюдений, давать оценку результатам этого исследования преждевременно.

По имеющимся к настоящему времени данным, лечение отца AZA или 6-MP к моменту зачатия не оказывает отрицательного влияния на внутриутробное развитие (см. главу 1).



Практические рекомендации. При использовании азатиоприна в качестве иммуносупрессивного средства заметного тератогенного эффекта у человека не выявлено. Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. При лейкопении у беременной в III триместре следует попытаться предотвратить угнетение гемопоэза и иммуносупрессию у ребенка, снизив дозу препарата.

▶ 2.12.3 Циклоспорин А

Циклоспорин А (например, Sandimmun®) уже давно используют в трансплантологии, реже — при иммунопатологии. В опытах на животных он может оказывать фетотоксическое, но не тератогенное действие.

В исследованиях более 1000 беременных с трансплантированными органами тератогенный эффект циклоспорина А не обнаружен [Argenti, 2003; Bar-Oz, 2001; Lamarque, 1997]. Были описаны задержка внутриутробного развития плода и повышенный риск преждевременных родов, однако это обусловлено, вероятно, основным заболеванием матери.

У 6 детей при исследовании в первый год жизни были обнаружены изменения В- и Т-лимфоцитов, а также функций естественных киллерных клеток (NK-клеток), однако без каких-либо клинических последствий [DiPaolo, 2000]. В двух других исследованиях иммунореактивность детей оставалась неизменной до 2-летнего [Baarsma, 1993] или 5-летнего [Rieder, 1997] возраста. У 14 детей, исследованных Rieder (1997), а также у 20 детей в работе Nulman (2004) отсутствовали признаки неврологических нарушений или отклонений в умственном развитии. Описан случай возникновения гепатобластомы у 2-летнего ребенка, мать которого на протяжении всей беременности получала циклоспорин [Roll, 1997].



Практические рекомендации. При использовании циклоспорина А для иммуносупрессии значимый тератогенный эффект у человека не отмечен. Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.12.4 Другие иммуносупрессивные средства

Такролимус (Prograf®) представляет собой макролид, полученный из стрептомицетов, который широко используют при трансплантации органов, а также местно для лечения кожных заболеваний (см. раздел

2.17). Применение такролимуса, как и циклоспорина, во время беременности имеет свои достоинства и недостатки. В случае использования такролимуса реакция отторжения трансплантата и гипертония возникают реже, и требуется меньшая доза преднизолона. Однако по сравнению с циклоспорином чаще развивается диабет беременных и повышено количество случаев преходящей гиперкалиемии и снижения функции почек у новорожденных. Из наиболее тяжелых осложнений описана анурия на протяжении 36 час [Jain, 1997]. Как и в случае применения других иммунодепрессантов, повышена частота развития преэклампсии, преждевременных родов, сниженного веса детей при рождении и операций кесарева сечения.

Опыт применения иммуносупрессивных средств во время беременности составляют данные, полученные при ретроспективном изучении отдельных случаев, в сериях наблюдений [Jain, 2004; Rayes, 1998], небольшом проспективном исследовании [Jain, 2003], а также содержащиеся в Национальном регистре трансплантации, созданном фирмой-изготовителем [Argenti, 2003]. Примерно при 200 беременностях применяли такролимус, как правило, в комбинации с преднизолоном и другими иммунодепрессантами. Значительный риск тератогенного эффекта препарата до настоящего времени не установлен. Указанные выше осложнения беременности и преходящие нежелательные явления у новорожденных наблюдали большинство авторов.

В проспективном исследовании проанализированы данные о 49 детях 37 матерей, перенесших трансплантацию печени [Jain, 2003]: 2 преждевременно родившихся ребенка и 2 ребенка с множественными пороками развития погибли; кроме того, у 1 ребенка обнаружена нефункционирующая кистозная почка. В одном из ретроспективных исследований (100 беременностей, завершившихся рождением 68 живых детей) у 4 детей зарегистрированы различные дефекты развития [Kainz, 2000]. В одном ретроспективном случае из 2 родившихся недоношенными близнецов с кардиомиопатией 1 ребенок умер [Vyas, 1999]. Nagy (2003) сообщил о 9 беременностях, во время которых матери получали такролимус; 2 ребенка имели небольшой дефект межжелудочковой перегородки. После комбинированной иммуносупрессивной терапии (такролимус + ММФ, см. далее) описаны гипопластические изменения ногтей и двустороннее укорочение пятого пальца у недоношенных детей, здоровых по другим показателям [Pergola, 2001].

Маколид *сиролимус* (Rapamune®) подавляет пролиферацию Т-клеток. Описаны лишь единичные случаи применения этого иммунодепрессанта во время беременности [Argenti, 2003]. Сообщения об использовании *эверолимуса* (Certican®) не опубликованы. *Пимекролимус* был использован только местно (см. раздел 2.17).

Микофенолат мофетил (ММФ; CellCept®) в опытах на животных проявлял тератогенные свойства. Описан случай, когда плод у беременной, получавшей в I триместре ММФ, такролимус и преднизолон, имел множественные пороки развития [Le Ray, 2004]. Обнаружены гипопластические изменения ногтей и двустороннее укорочение пятого пальца у

недоношенных детей, здоровых по другим показателям, после комбинированной иммуносупрессивной терапии с применением такролимуса и MMF [Pergola, 2001]. В начале этой главы упомянут описанный шведскими авторами ребенок с атрезией пищевода, дефектами сердца и радужки, родившийся у матери, которой была трансплантирована печень [Källén, 2005]. В противоположность этим наблюдениям примерно в 20 случаях тератогенный эффект не выявлен [Argenti, 2003].



Практические рекомендации. При использовании такролимуса для иммуносупрессии значимый тератогенный эффект у человека до настоящего времени не обнаружен. Вместе с тем у новорожденных, матери которых до конца беременности получали этот иммунодепрессант, описаны нарушения функции почек и гипокалиемия. Чаще возникает диабет беременных. Сиrolimus, эверолимус и микрофенолат мофетил исследованы недостаточно, данных об их тератогенности до сих пор нет. При использовании всех этих препаратов для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения. В случаях, когда иммуносупрессивные средства, назначенные беременным с трансплантированным органом, дают стабильные результаты, следует взвесить все «за» и «против» прежде чем принять решение о смене иммунодепрессанта. При использовании такролимуса, эверолимуса или сиrolимуса во II и III триместрах беременности у ребенка после рождения необходимо определить уровень калия и креатинина.

▶ 2.12.5 Моноклональные антитела (биологические иммуномодуляторы)

Инфликсимаб (Remicade®) — это моноклональные химерные (мышь–человек) антитела, нейтрализующие фактор некроза опухолей α (TNF α) и назначаемые при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, особенно при болезни Крона, а также при ревматоидном артрите. По данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США, частота возникновения лимфом после применения инфликсимаба в 3 раза превышает таковую в нормальной популяции. Данные о применении препарата получены при ретроспективном исследовании (в частности, по историям болезни) около 60 беременных, получавших многократно лечение в связи с болезнью Крона [Mahadevan, 2005; Katz, 2004]. Тератогенный эффект препарата не выявлен.

Сообщения о 10 беременных, получавших лечение *этанерцептом* (Enbrel®), 1 женщина из них — до 32 недели беременности, не содержат указаний на риск тератогенного действия препарата [Chakravarty, 2003; Wallace, 2003; Sills, 2001]. Из 5 проспективно наблюдаемых нами беременностей с экспозицией в I триместре 2 закончились рождением здоровых детей, 1 — спонтанным абортom, а в 2 случаях беременность была прервана по личным причинам.

О применении во время беременности таких моноклональных антител, как *адалимумаб* (Humira®), *базиликсимаб* (Simulect®), *даклизумаб*

(Zenarax®), эфализумаб (Raptiva®), муромонаб-CD3 (Orthoclone® ОКТЗ), паливизумаб (Synagis®) данных недостаточно.

О других моноклональных антителах см. раздел 2.13.



Практические рекомендации. Моноклональные антитела во время беременности использовать не следует. Их случайное применение во время беременности не является основанием ни для ее прерывания по показаниям риска, ни для ее дополнительной инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.12.6 Интерфероны

Интерфероны представляют собой содержащиеся во всех тканях организма белковоподобные макромолекулы, обладающие противовирусной активностью. Их находят также у эмбриона и плода. Различают 4 класса интерферонов: α , β , γ и τ . α -Интерферон играет роль в сохранении беременности. α -Интерфероны и γ -интерфероны имеют значение для функционирования яичников. Роль интерферонов в процессах роста и дифференцировки клеток окончательно не выяснена. Большинство имеющихся в продаже интерферонов получены методами генной инженерии.

Лекарственные препараты, содержащие α -интерферон, используют при хроническом активном гепатите В и С, а также для лечения хронического миелолейкоза, волосато-клеточного лейкоза и других злокачественных опухолей. К таким препаратам относятся *интерферон альфа-2а* (Roferon®), *интерферон альфа-2b* (Intron А®), *интерферон альфакон-1* (Inferax®), а также *пегинтерферон альфа-2а* (Pegasys®) и *пегинтерферон альфа-2b* (PegIntron®). Препараты α -интерферона применяют также при эссенциальной тромбоцитемии. α -Интерферон не проникает через плаценту. В многочисленных сообщениях о применении интерферонов во время беременности отсутствуют указания о специфическом повреждающем действии на внутриутробное развитие плода (обзор см. Briggs, 2005). 15-летняя беременная, постоянно получавшая интерферон альфа-2а при терапии тромбоцитемии, родила недоношенную девочку с задержкой роста. У матери и ребенка были клинические и лабораторные признаки волчаночного (неонатального) синдрома [Fritz, 2005].

Применение *человеческого β -интерферона* (Fiblaferon®) разрешено при тяжело протекающих вирусных заболеваниях, *интерферона бета-1а* (AVONEX™, Rebif®) и *интерферона бета-1b* (Betaferon®) — при рассеянном склерозе. Boskovic (2005) провел небольшое проспективное исследование 23 беременных, больных рассеянным склерозом и получавших β -интерферон, сравнивая их с беременными 2 контрольных групп (в первой группе больные рассеянным склерозом женщины интерферон не получали, а вторую группу составляли здоровые беременные). В группе с применением интерферона число спонтанных аборт

и мертворождений было выше. По нашим данным, из 27 беременностей, при которых применяли интерферон бета-1а, 2 завершились спонтанным абортom, а 5 беременностей были искусственно прерваны по личным причинам. Среди 20 детей, рожденных живыми, был 1 ребенок с тяжелой дисплазией тазобедренного сустава. В случае использования интерферона бета-1b беременность у 3 женщин из 10 закончилась спонтанным абортom, 2 были прерваны по личным причинам, а 5 детей, рожденных живыми, были здоровы. Пока не ясно, является ли применение β-интерферонов причиной повышенного числа спонтанных абортom.

Интерферон гамма-1b (Imukin®) используют для предотвращения тяжело протекающих инфекций при септическом гранулематозе.

В целом интерферонотерапия может вызывать различные нежелательные явления, например лихорадку. В свою очередь это может оказывать токсическое воздействие на развитие эмбриона или плода (см. раздел 2.6). Накопленный опыт недостаточен для дифференцированной оценки риска, однако значительный тератогенный эффект препарата маловероятен.



Практические рекомендации. Интерфероны можно использовать во время беременности, если применение других, хорошо изученных лекарственных средств не дает эффекта. Для подтверждения нормального развития плода рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.12.7 Антиревматическая терапия и болезнь Вильсона

Базисная фармакотерапия ревматических заболеваний (*англ.* Disease modifying antirheumatic drugs, DMARD – антиревматические лекарственные средства, модифицирующие заболевание) включает применение *метотрексата* (см. раздел 2.13.10), *сульфасалазина* (см. раздел 2.6.7), *хлорохина*, а также *гидроксихлорохина*, *лефлуномида*, *препаратов золота* и *D-пенициллина*. Дополнительно могут быть использованы *циклоспорин* (см. раздел 2.12.3) и *азатиоприн* (см. раздел 2.12.2). *Нестероидные противовоспалительные средства* (см. раздел 2.11.1), *ингибиторы ЦОГ-2* (см. раздел 2.1.12) и *кортикостероиды* (см. раздел 2.15.9) являются средствами повышения эффективности лечения. Так называемые *биологические препараты* (см. раздел 2.12.5), а также *адалимуаб*, *этанерцепт* и *инфликсимаб*, назначают при ревматоидном артрите (РА) лишь после исчерпания возможностей двух DMARD. *Анакинру* обычно используют вместе с метотрексатом при недостаточной эффективности последнего. Новым средством является *абатацепт*.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Гидроксихлорохин (Quensyl®) и *хлорохин* (Resochin®) используют, в частности, при РА и системной красной волчанке (СКВ). О применении хлорохина для профилактики малярии см. раздел 2.6.

Гидроксихлорохин и хлорохин в дозах, необходимых для лечения хронических воспалительных процессов, могут оказывать abortивное действие. В опытах на животных установлено, что хлорохин способен накапливаться в сетчатке и ЦНС плода. Неоднократно цитируется случай, когда женщина, больная СКВ, родила 3 детей с аномалиями развития и 1 здорового ребенка. У 2 из этих детей был диагностирован кохлеовестибулярный парез, а у 1 ребенка в возрасте 5 лет была обнаружена опухоль Вильмса [Hart, 1964]. Однако данные, полученные при исследовании около 300 беременностей, не свидетельствуют о специфическом риске препаратов.

В возрасте 3 лет (в среднем) у 21 ребенка 15 матерей, которые страдали СКВ или РА и во время беременности (в среднем 7 месяцев) получали высокие дозы гидроксихлорохина или хлорохина, офтальмологические нарушения не обнаружены [Klinger, 2001]. Эти данные были подтверждены Motta (2005), исследовавшим детей 24 женщин, получавших гидроксихлорохин во время беременности и лактации.

В других небольших исследованиях, включавших в общей сложности более 100 беременных с СКВ или РА, также не получены свидетельства тератогенного эффекта [Motta, 2005; Buchanan, 1996; Parke, 1996; Levy, 1991]. В крупномасштабном проспективном исследовании (133 беременных) у 117 детей, средний возраст которых составлял 2 года, не были зарегистрированы задержка роста или иные нарушения развития [Costedoat-Chalumeu, 2003]. Некоторые авторы настоятельно рекомендуют продолжать лечение СКВ во время всей беременности, так как при возможном обострении заболевания риск возникновения офтальмологических нарушений возрастает [Costedoat-Chalumeu, 2005; Khamashta, 1997].

D-Пеницилламин

D-Пеницилламин (например, Metalcaptase®, Trolovol®) в настоящее время для лечения РА практически не применяют. Пеницилламин является хелатирующим агентом (комплексоном), поэтому его можно использовать в качестве антидота при отравлении металлами, а также для лечения болезни Вильсона, связанной с накоплением в организме меди. Кроме того, пеницилламин обладает противовоспалительными свойствами. В литературе описаны 6 случаев рождения детей с врожденной гиперэластичностью кожи, частично с паховой грыжей и другими разнообразными и грубыми дефектами развития в случае приема *D-пеницилламина* беременными с цистинурией, хроническим полиарtritом и болезнью Вильсона; однако в противоположность этим данным описано более 100 беременностей с отсутствием нарушений [Sinha, 2004; Tarnacka, 2000; Messner, 1998; Schaefer, 1994; Dupont, 1991]. Не ясно, обуславливает ли прием пеницилламина иногда обратимые нарушения развития соединительной ткани у плода. Некоторые пороки развития, например расщелины губы/нёба, воспроизведены у мышей путем введения им высоких доз препарата [Martinez-Frias, 1998].

Вызванный пеницилламином как комплексоном дефицит меди вряд ли может служить причиной тератогенного эффекта, так как при лечении болезни Вильсона неонатальная концентрация меди не снижается. Возможной причиной может быть недостаток цинка.

Можно сделать вывод, что пеницилламин обладает незначительной тератогенностью для человека.

Поскольку пеницилламин является антагонистом пиридоксина, необходимо назначить дополнительный прием пиридоксина (витамина В₆) в дозе 25 мг/сут [Schmidt, 2003].

Триентин

Триентин также применяют при болезни Вильсона. У 13 женщин, получавших лечение во время всей беременности, не обнаружены специфические изменения течения беременности и нарушения у новорожденных (собственные наблюдения; обзор см. Devesa, 1995). Нежелательным эффектом приема препарата часто бывает железодефицитная анемия, поэтому рекомендуется одновременное проведение заместительной терапии препаратами железа [Schmidt, 2003].

Соединения золота

Ауранофин (Ridaura®) и *ауротиомалат натрия* (Taugedon®) (период полувыведения этих препаратов составляет 70–80 и 225–250 дней соответственно) представляют собой старые базисные препараты, предназначенные для длительного лечения хронических воспалительных процессов, например РА. В отличие от экспериментов на животных тератогенный эффект соединений золота у человека не обнаружен. Показан трансплацентарный переход соединений золота в печень и почки плода. В отдельных наблюдениях и более обширных исследованиях, включавших в частности 119 беременных с назначением препаратов в I триместре по поводу бронхиальной астмы (Япония), не обнаружено повышение частоты возникновения специфических нарушений развития органов (обзор см. Briggs, 2005).

Лефлуноמיד

Лефлуноמיד (Arava®) — ингибитор синтеза пиримидинов — в опытах на животных вызывал тератогенный эффект при концентрации препарата в сыворотке, соответствующей терапевтической дозе у человека. У животных возникали анофтальмия или микрофтальмия и гидроцефалия. Токсический эффект проявлялся и у беременных самок. Таким образом, тератогенный характер поражений остается спорным. Период полувыведения лефлуномида составляет 2 недели и более. Достаточный опыт его применения у человека отсутствует [Brent, 2001]. Автор обсуждает многодневное применение колестирамина (3×8 г) для сокращения периода полувыведения примерно на 1 день, если рекомендуемый времен-

ной интервал не захватывает срока беременности. При планировании беременности рекомендуется прекратить прием примерно за 1 месяц до зачатия.

До настоящего времени не появились сообщения о тератогенном эффекте лефлуномида у человека. Из 6 беременностей 2 были прерваны, 1 завершилась спонтанным абортом и 3 — рождением 1 недоношенного и 2 доношенных детей без дефектов развития [Chakravarty, 2003]. Нами зарегистрировано рождение 2 здоровых детей после приема женщинами лефлуномида за 4 недели до зачатия; 4 здоровых ребенка родились у женщин, принимавших препарат в I триместре беременности, из них в 1 случае — до 9 недели.

Анакинра и абатацепт

Анакинра (Kineret®) — антагонист рецептора к интерлейкину-1β, *абатацепт* (Orencia®) — селективный костимулирующий блокатор при РА. До настоящего времени не проведены исследования применения этих лекарственных средств во время беременности.

Адеметионин, гиалуроновая кислота, оксацепрол и глюкозамин

Систематические исследования эффективности и переносимости во время беременности *адеметионина* (Gumbagal®), препаратов *гиалуроновой кислоты* (например, Нуаject®) и *оксацепрола* (АНР 200®) не проведены.

При лечении *глюкозамином* (Dona®) 34 беременных с целью устранения боли при РА и гонартрозе грубые структурные дефекты развития плода не выявлены [Sivojelezova, 2005]. При 10 других проспективно наблюдаемых беременностях (прием препарата в I триместре) аномалии плода также не обнаружены (собственные данные).



Практические рекомендации. Из всех препаратов, которые можно применять при базисной антиревматической терапии (DMARD) во время беременности, предпочтительнее назначать сульфасалазин. Возможно использование азатиоприна, циклоспорина, (гидрокс-) хлорохина, а также препаратов золота и D-пеницилламина. Противопоказаны метотрексат, лефлуномид, анакинра и биологические препараты. При необходимости можно назначить нестероидные антиревматические средства до 30 недели беременности, а преднизон/преднизолон — в течение всей беременности. Если требуется применить пеницилламин в качестве хелатирующего агента, например при болезни Вильсона, препарат следует назначать в низких дозах. Прием меди в целях профилактики не рекомендуется, так как эффективность пеницилламина снижается, однако целесообразен дополнительный прием пиридоксина (витамина В₆). Еще не решен вопрос о возможности применения для лечения болезни Вильсона хелатирующего агента триентина вследствие недостаточного опыта

его использования. Применение (непреднамеренное) любого из указанных средств в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако следует провести дополнительные исследования, в частности УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.12.8 Талидомид

Талидомид (Contergan®) с 1998 г. был разрешен для применения в США под названием Thalomid™ с целью лечения узловой лепроматозной эритемы — тяжелой воспалительной формы течения проказы. В рамках программы STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety — система правил, предписывающих обучение и соблюдение мер предосторожности при использовании талидомида) (обзор см. Neiger, 2000) разработанные для врачей, имеющих дело с талидомидом, ограничения и методы контроля дают возможность исключить тератогенный эффект препарата. Однако возникло опасение, что этот эффективный препарат будет бесконтрольно использоваться при других воспалительных и иммуноопосредованных заболеваниях, например при язвенных кожных поражениях, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, других болезнях, сопутствующих СПИДу, а также болезни Бехчета, хронической болезни «трансплантат против хозяина», рефрактерных к лечению артритов и т.д. [Teratology Society, 2000].

Повышенный риск тератогенного действия этого препарата со времени его изъятия из продажи в начале 1960-х гг. остался прежним. Согласно данным литературы, в Латинской Америке с 1965 г. зарегистрировано 34 «контергановых» ребенка, в основном в тех районах Бразилии, где проказа является эндемичной. Талидомид там был широко доступным. Очевидно, что число пораженных детей, не поддающееся статистическому учету, во много раз больше [Castilla, 1996]. Согласно недавно опубликованным данным тератологического центра в Порто Аллегре [Schüler, 2006, личное сообщение], не исключено, что молодые беременные ничего не знали о риске применения талидомида, особенно в неграмотных семьях, для которых прочитать указанные предписания было невозможно.

Наряду с такими известными пороками развития, как фокомелия и амелия (недоразвитие или отсутствие проксимальных отделов конечностей, преимущественно рук), талидомид вызывает менее выраженные поражения закладок мышц и скелета конечностей. Часто наблюдаются аномалии больших пальцев (например, наличие трех фаланг). Кроме того, встречаются аномалии ушных раковин, слухового прохода и среднего уха, которые могут сопровождаться глухотой. Описаны также парезы черепно-мозговых нервов (в частности, лицевого нерва), пороки сердца и других органов. Редко возникают нарушения умственного развития, симптомы, подобные аутизму, ненормальное слезоотделение («крокодиловы слезы»), другие аномалии глаз — колобома, глаукома, микрофтальмия и птоз [Miller, 1999].

Механизмы повреждающего действия талидомида еще не выяснены полностью. Предполагается, что талидомид нарушает транскрипцию генов, которые детерминируют образование кровеносных сосудов (ангиогенез) в развивающихся органах [Stephens, 2000].

Были исследованы также потомки «контртергановых» пациентов. Согласно одной из гипотез, эти лица также составляют группу повышенного риска возникновения пороков развития, например вследствие дополнительного мутагенного действия талидомида. Это предположение не подтвердилось [Strömland, 2002].

Очевидно, что в отдельных случаях имеют место генетически обусловленные, наследуемые аномалии с такими же проявлениями, как и у «контртерганового» синдрома. О риске, связанном с приемом талидомида отцом, см. раздел 1.12.



Практические рекомендации. Талидомид как наиболее сильный для человека тератоген абсолютно противопоказан во время беременности.

▶ 2.12.9 Другие иммуномодуляторы

Глатирамер (Соракхеп®) — синтетический пептид, состоящий из 4 аминокислот, — применяют при рассеянном склерозе. Фирма-изготовитель сообщает, что даже при введении очень высоких доз препарата крысам и кроликам пороки развития у животных не возникали. Опыт применения у человека ограничен лишь несколькими случаями: среди 14 детей, рожденных живыми, ни у одного не было пороков развития [Paulus, 2005; Johnson, 1995; собственные данные].

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, такие как *левограстим* (Granocyte®), *негфильграстим* (Neulasta®) и *нартограстим*, исследованы недостаточно. В физиологических условиях эти вещества образуются также в плаценте и децидуальной оболочке и выявляются в крови из пуповины, поэтому риск тератогенного действия маловероятен.

К иммуностимуляторам и гемопоэтическим факторам роста относится также цитокин *фильграстим* (Neupogen®) [Sangalli, 2001]. Имеются данные о его применении во II и III триместрах, и в немногих случаях — в I триместре беременности. Большинство детей родились здоровыми. Фильграстим проходит через плаценту, и его используют во время беременности для профилактики неонатальных инфекций у недоношенных детей [Calhoun, 1996].

О применении *инозина* (Isoprinosine®) данных для оценки риска недостаточно.

Левамизол используют в качестве иммуномодулятора в комбинации с флуороурацилом при лечении колоректального рака или как противоглистное средство в ветеринарии. Он сходен с метронидазолом. У 11 беременных (4 из них получали препарат в I триместре) не обнаружены какие-либо отклонения [Kazy, 2004].



Практические рекомендации. Все препараты, перечисленные в этом разделе, еще недостаточно изучены. Их применение в I триместре (случайное, ошибочное) не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). В таких случаях рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального развития плода.

Литература

Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al. Report from the national transplantation pregnancy registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2003; 131–41.

Baarsma R, Kamps WA. Immunological responses in an infant after cyclosporine: an exposure during pregnancy. Eur J Pediatr 1993; 152: 476–7.

Bar-Oz B, Ma J, Hackman R et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. Transpl 2001; 71: 1051–5.

Berkovitch M, Goldstein LH, Dolinsky G et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy: a prospective multicenter study. [abstract] Reprod Toxicol 2005; 20: 454.

Boskovic R. The reproductive effects of beta interferon therapy for multiple sclerosis. Birth Defects Res A M 2005; 73: 298.

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 & 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.

Calhoun DA, Rosa C, Christensen RD. Transplacental passage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in women with an imminent preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1306–11.

Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. Teratology 1996; 54: 273–7.

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.

Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong du LT. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Autoimm Rev 2005; 4: 111–5.

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.

Davison JM et al. Maternal azathioprine therapy and depressed haematopoiesis in the babies of renal allograft patients. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 233–9.

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.

DiPaolo S, Schena A, Morrone LF et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis

of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. *Transplantation* 2000; 69: 2049–54.

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

Francella A, Dyan A, Bodian C et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9–17.

Fritz M, Vats K, Goyal RK. Neonatal lupus and IUGR following alpha-interferon therapy during pregnancy. *J Perinatol* 2005; 25: 442–4.

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

Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 559–65.

Jain A, Reyes J, Marcos A et al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003; 76: 827–32.

Jain A, Shapiro R, Scantlebury VP et al. Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. *Transplantation* 2004; 77: 897–902.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268–76.

Källén B, Westgren M, Aberg A, Otterblad Olausson P. Pregnancy outcome after maternal organ transplantation in Sweden. *BJOG* 2005; 112: 904–9.

Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385–92.

Kainz A, Harabacz I, Cowelrick IS et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000; 70: 1718–21.

Kazy Z, Puhó E, Czeisel AE. Levamisole (Decartis®) treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 3.

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

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.

Lamarque V, Leleu MF, Monka C et al. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proceed* 1997; 29: 2480.

Le Ray C, Coulomb A, Elefant E et al. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1091–4.

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

Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction of maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733–8.

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.

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

Miller MT, Strömmland K. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology* 1999; 60: 306–21.

Moskowitz DN, Bodian C, Chapman ML et al. The effect on the fetus of medications

- used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656–61.
- 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.
- Nagy S, Bush M, Berkowitz R et al.* Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 121–8.
- Neiger BL.* The re-emergence of thalidomide: results of a scientific conference. *Teratology* 2000; 62: 432–5.
- Norgard B, Pedersen L, Fonager K et al.* Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 827–34.
- Nulman I, Sgro M, Barrera M et al.* Neurodevelopment in children exposed in utero to cyclosporine and azathioprine following maternal renal transplant: preliminary results. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 707–56.
- Parke A, West B.* Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1715–8.
- Paulus WE, Imhof C, Schömp S et al.* Immunomodulatoren zur Therapie der Multiplen Sklerose bei Frauen im fertilen Alter. *Perinataalkongress Berlin 2005 (Poster)*.
- Pergola PE, Kancharla A, Riley DJ.* Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy: immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation* 2001; 71: 994–7.
- Pinter B, Hogge WA, McPherson E.* Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with wilson disease. *Am J Med Genet* 2004 (Part A); 128: 294–8.
- Polifka JE, Friedman JM.* Teratogen uptake: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240–61.
- Rayes N, Neuhaus R, David M et al.* Pregnancies following liver transplantation – how safe are they? A report of 19 cases under cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Transplant* 1998; 12: 396–400.
- Rieder MJ, McLean JL, Morrison C et al.* Long-term follow-up of children with in utero exposure to immunosuppressives. *Teratology* 1997; 55: 37.
- Roll C, Luboldt HJ, Winter A et al.* Hepatoblastoma in a 2-year-old child of a liver-transplanted mother. *Lancet* 1997; 349: 103.
- Rosa F.* Teratogen update: penicillamine. *Teratology* 1986; 33: 127–31.
- Sangalli MR, Peek M, McDonald A.* Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor treatment for acquired chronic severe neutropenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 470–1.
- Schaefer C.* Kupfer und Penicillamin in der Schwangerschaft. *Internistische Praxis* 1994; 34: 436–7.
- Schmidt HHJ.* Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson. *Dt Ärztebl* 2003; 4: 171–5.
- 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.
- Stephens TD, Fillmore BJ.* Hypothesis: Thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action. *Teratology* 2000; 61: 189–95.
- Strömmland K, Philipsson E, Grönlund MA.* Offspring of male and female parents with thalidomide embryopathy: birth defects and functional anomalies. *Teratology* 2002; 66: 115–21.
- Tarnacka B, Rodo M, Cichy S et al.* Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 395–8.

Teratology Society Public Affairs Committee Position Paper: Thalidomide. *Teratology* 2000; 62: 172–3.

Vyas S, Kumar A, Piecuch S et al. Outcome of twin pregnancy in a renal transplant recipient treated with tacrolimus. *Transplantation* 1999; 67: 490–2.

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

2.13 Противоопухолевые средства

▶ 2.13.1 Злокачественные опухоли и беременность

Изложение данной темы предполагает рассмотрение двух ее разных аспектов: (1) влияние ранее проведенной в течение нескольких лет химио- или радиотерапии, результатом которой стала ремиссия или выздоровление, на возникающую позднее беременность; (2) необходимые действия в случае диагностированной во время беременности злокачественной опухоли.

В настоящее время полихимиотерапия у большинства пациенток не приводит ни к длительно продолжающемуся бесплодию, ни к существенному повышению частоты спонтанных абортов или снижению веса новорожденных в случае возникшей после лечения беременности [Falconer, 2002]. Помимо длительности введения, доз и вида использованных цитостатиков на состояние репродуктивной функции женщины существенно влияет ее возраст во время проведения химиотерапии [Minton, 2002]. В одной из недавних работ исследовали функцию яичников после интенсивной терапии при неходжкинских лимфомах с применением циклофосфида, доксорубина и винкристина (Mega-СНОР). Только у 1 из 13 пациенток, старшей из которых было 40 лет, через 70 месяцев после окончания лечения была обнаружена дисфункция яичников; 8 пациенток забеременели и родили в общей сложности 12 детей; 7 женщин ежемесячно получали профилактически аналоги GnRH (40-летней женщины среди них не было), однако 5 из них позднее забеременели [Dann, 2005].

Проведенная до беременности цитостатическая терапия не связана со значительным риском возникновения пороков развития. Несмотря на мутагенные и цитотоксические свойства многих противоопухолевых веществ, до сих пор не описано увеличение частоты клинически значимых хромосомных нарушений или дефектов генов, которые потребовали бы проведения амниоцентеза или биопсии ворсин хориона. При изучении около 2300 беременностей, когда отцы в анамнезе имели курс противораковой терапии, соотношение числа родившихся мальчиков и девочек изменилось в сторону девочек (1,0 : 1,03, в контроле — 1,24 : 1,0) [Green, 2003].

Радиотерапия не вызывает бесплодия ни у мужчин, ни у женщин, если мишенью для облучения не были яичники или яички [Stovall, 2004], и,

по имеющимся в настоящее время данным, не оказывает влияния на последующую беременность. В одном из исследований указано на несколько большую вероятность рождения детей весом менее 2500 г, если ранее было проведено облучение в области таза [Green, 2002]. В многоцентровом исследовании Voise (2003) обследовал более 6000 детей, родители которых в детстве подверглись радиотерапии. У 46% родителей гонадная доза составила более 100 mSv (Sv — единица эквивалентной дозы излучения), у 16% — более 1000 mSv. Не получены свидетельства существенного повышения частоты хромосомных аномалий.

Во время беременности злокачественные опухоли возникают редко (0,2–1 на 1000). Чаще всего развиваются лимфомы, лейкемии, рак молочной железы, шейки матки и яичников, меланома, а также рак щитовидной железы и толстой кишки. Отсутствуют сведения о влиянии беременности на прогноз. То же относится и к раку молочной железы [Merlob, 2004], который, однако, во время беременности часто диагностируют лишь в поздней стадии. Не считая меланомы, сообщения о метастазировании в плаценту или плод не опубликованы.

Если в I триместре беременности у женщины диагностируют злокачественную опухоль, многие супружеские пары решаются на прерывание беременности из-за возможного тератогенного действия предстоящей терапии. Поэтому данные о риске лекарственной терапии опухолей немногочисленны. Однако документированные наблюдения показывают, что возникновение пороков развития совсем не обязательно. Полихимиотерапия во II или III триместрах в зависимости от типа применяемых препаратов и их дозы приводит к задержке роста плода и/или преходящему угнетению костного мозга с развитием фетальной анемии, лейкопении и тромбоцитопении. Внутриутробная гибель плода происходит лишь в редких случаях. Поразительно, что в большинстве случаев плод переносит химиотерапию без каких-либо стойких повреждений. До настоящего времени не установлены также нарушения умственного развития [Nulman, 2001]. Во время III триместра беременности часто обсуждается вопрос о целесообразности ускорения родов, чтобы врачи могли проводить лечение матери и не подвергать плод дальнейшему воздействию потенциально токсичных лекарственных препаратов.



Практические рекомендации. Рекомендуется, чтобы после проведения противоопухолевой терапии до наступления беременности прошло

2 года, если лечению подвергалась женщина, и 6 месяцев — в случае лечения мужчины. Наступление беременности до истечения указанных сроков не является основанием для прерывания нормально протекающей желанной беременности. Злокачественные опухоли во время беременности возникают редко. Решение супружеской пары о проведении противоопухолевой терапии во время беременности должно быть принято после тщательного обсуждения с врачом возможного риска применения препаратов. Любое раковое заболевание во время беременности требует индивидуального консультирования и лечения. Как правило, при неопластических заболеваниях в настоящее время используют оптимизированные схемы лечения, которые необходимо применять и во вре-

мя беременности, чтобы предоставить беременной максимальные шансы на выживание. В данном разделе в отличие от других глав этой книги терапевтические рекомендации направлены, прежде всего, на сохранение жизни и здоровья матери, тогда как эмбриотоксикологические аспекты имеют второстепенное значение. Для подтверждения нормального развития плода у этих женщин рекомендуется проведение УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.13.2 Классификация противоопухолевых химиотерапевтических средств

Для химиотерапии злокачественных опухолей используют лекарственные средства следующих групп.

Химиопрепараты-цитостатики

- Алкалоиды и производные подофиллотоксина:
 - алкалоиды барвинка (*Vinca*), например винбластин, винкристин;
 - производные подофиллотоксина, например этопозид.
- Алкилирующие агенты:
 - нитрозомочевина;
 - азотиприты и их аналоги, например циклофосфамид;
 - другие алкилирующие агенты, например бусульфан.
- Цитотоксические антибиотики:
 - антрациклины и родственные вещества, например даунорубицин, доксорубицин;
 - другие цитотоксические антибиотики, например блеомицин.
- Антиметаболиты:
 - аналоги фолиевой кислоты, например метотрексат;
 - аналоги пуринов, например меркаптопурин, тиогуанин;
 - аналоги пиримидинов, например цитарабин, 5-флуороурацил.
- Другие цитостатики, например доцетаксел, таклитаксел.

Другие антинеопластические средства

- Соединения платины, например карбоплатин, цисплатин.
- Иные антинеопластические вещества определенной химической структуры, например иматинаб, гидроксикарбамид, третиноин.
- Антинеопластические средства других классов:
 - ферменты, например аспарагиназа;
 - моноклональные антитела.

Эндокринные препараты и их антагонисты с противоопухолевым действием

- Гормоны, например медроксипрогестерон.
- Антагонисты гормонов, например тамоксифен.
- Ингибиторы ферментов, например аминоклутетимид.

Цитостатики растительного происхождения, например препараты омелы.

Поскольку злокачественные новообразования в период беременности, к счастью, встречаются редко, лечение в основном проводят с помощью полиохимиотерапии по разработанным схемам.

Определить тератогенный потенциал отдельных цитостатиков для человека затруднительно. Очевидно, что антиметаболиты являются самыми сильными тератогенами после ретиноевой кислоты (третиноин, см. раздел 2.17).

▶ 2.13.3 Алкалоиды Vinca и их аналоги

Винбластин (Vinblastin®) представляет собой растительный алкалоид. Он подавляет клеточное деление, как и родственный ему *винкристин*, действуя на митотическое веретено. Опубликованы более 15 наблюдений применения *винбластина* в I триместре беременности, в основном в комбинации с другими цитостатиками. В большинстве случаев отклонений не наблюдали. Однако имеются сообщения о возникновении у детей дефектов развития: ребенок с гидроцефалией после внутриутробного воздействия только *винбластина* на 3 неделе беременности; ребенок с расщелиной губы/нёба, мать которого после лечения *винкристином* до 6 недели получала, начиная с 9 недели до родов, *винбластин* и другие цитостатики; описан также случай спонтанного аборта вскоре после инъекции *винбластина* на 6 неделе [Mulvihill, 1987]. Приводятся случаи спонтанного аборта на 24 неделе беременности (плод мужского пола имел только 4 пальца стопы и синдактилию) [Garrett, 1974] и рождения ребенка весом 1900 г с дефектом межпредсердной перегородки, который умер при явлениях синдрома удушья [Thomas, 1976]. Матери этих 4 детей получали *винбластин* в рамках комбинированной цитостатической терапии. Описаны несколько случаев отсутствия отклонений после лечения *винбластином* во II–III триместрах беременности.

В литературе имеется более 20 сообщений о рождении здоровых детей после лечения в I триместре беременности *винкристином* (например, *cellcristin*®) (обзор см. Schardein, 2000; www.motherisk.org). Однако опубликованы случаи с другим исходом: агенезия почек у абортированного плода после комбинированной терапии [Mennuti, 1975]; у матери, получавшей *винкристин* и *винбластин*, родился ребенок весом 1900 г с дефектом межпредсердной перегородки, и умер при явлениях синдрома удушья [Thomas, 1976]; расщелина нёба у ребенка после лечения матери *винкристином* до 6 недели беременности и последующего применения *винбластина* и других цитостатиков [Mulvihill, 1987]; у женщины с болезнью Ходжкина, получавшей в I триместре комбинированную терапию, родился ребенок с гидроцефалией, который умер через 4 час после рождения [Zemlicki, 1992]. В литературе есть данные о нормальной беременности после экспозиции во II или III триместрах, однако описаны случаи неонатальной панцитопении [Pizzuto, 1980] и внутриутробной задержки роста плода.

Три ребенка матерей, страдавших раком молочной железы и получавших во II или III триместрах комбинацию *винорелбин* (Navelbine®) + *5-флуороурацил*, развивались нормально при исследовании в возрасте 2–3 лет [Cuvier, 1997].

Опыт применения *виндезина* (Eldisine®) пока отсутствует.

► 2.13.4 Производные подофиллотоксина

Этопозид (например, Riboposid®) применяли, по меньшей мере, при 13 беременностях [Han, 2005; Rodriguez, 1995; Horbelt, 1994; Arango, 1994; Brunet, 1993]. Родившиеся дети были здоровы. В 2 наблюдениях женщины принимали этопозид в I триместре беременности [Aviles, 1991], и дальнейшее развитие двух детей при исследовании в возрасте 3 и 8 лет соответственно было нормальным.

При экспозиции во II или III триместрах беременности у некоторых детей возникла преходящая панцитопения [Hsu, 1995; Murray, 1994]. Описан случай, когда у недоношенного ребенка, матери которого с опухолью яичников наряду с блеомицином и цисплатином на 26–27 неделе беременности был назначен также *этопозид* (100 мг/м² в течение 5 дней), возникла церебральная атрофия с увеличением желудочков мозга [Elit, 1999]. У другого недоношенного ребенка (27 недель беременности), мать которого получала на 26 неделе полихимиотерапию, начиная с 3 дня жизни возникли тяжелая лейкопения и анемия, а с 10 дня стали выпадать волосы на голове и теле. При исследовании через год развитие ребенка было нормальным, не считая умеренной двусторонней глухоты нейросенсорного типа [Raffles, 1989].

Тенипозид (VM 26-Bristol®) представляет собой полусинтетическое производное подофиллотоксина. Он ингибирует топоизомеразу, синтез ДНК и клеточную пролиферацию в профазе. Описано только одно наблюдение рождения здорового ребенка у матери, получавшей препарат во II триместре беременности вместе с другими химиопрепаратами [Lowenthal, 1982].

► 2.13.5 Алкилирующие препараты нитрозомочевины

Соединение нитрозомочевины *стрептозоцин* (антибиотическое противоопухолевое вещество) назначают только при метастатическом раке клеток островков поджелудочной железы. Описан случай нормально-го исхода беременности после проведенного лечения [Schariga, 1984]. Диабетогенный эффект, наблюдаемый в экспериментах на животных, у человека, очевидно, отсутствует.

Отсутствует информация о применении во время беременности таких препаратов, как *кармустин* (BCNU; Carmubris®), *фотемустин*, *ломустин* (CCNU; Сесепу®), *нимустин* (ACNU®) и *семустин* (Methyl-CCNU).

▶ 2.13.6 Алкилирующие препараты группы азотипритов

Хлорамбуцил (Leukeran®) блокирует репликацию ДНК. Опубликованы 3 сообщения о прерывании беременности после экспозиции в I триместре: у 2 плодов обнаружена односторонняя агенезия почки и мочеточника [Steege, 1980; Shotton, 1963], причем у одного из них был явно здоровый близнец. У третьего плода выявлен дефект сетчатки глаза [Rugh, 1965]. Сообщается также о нормально протекавшей беременности [Jacobs, 1981].

Циклофосфамид (Endoxan®) относится к алкилирующим веществам, используемым для лечения многих опухолевых и аутоиммунных заболеваний, например системной красной волчанки. В экспериментах, проведенных на крысах, мышах, кроликах, обезьянах и курах, было установлено, что этот препарат вызывает дефекты ЦНС, черепно-мозговых нервов и скелета [Enns, 1999].

Опыт применения *циклофосфамида* в период беременности (в I триместре) включает одно небольшое исследование [Aviles, 1991] и ретроспективное описание отдельных случаев. В общей сложности лечение в I триместре беременности проведено более чем у 30 женщин, среди них была беременность двойней: 16 детей оказались здоровыми [Peres, 2001; Aviles, 1991; Pizzuto, 1980], 11 плодов/детей имели большие или малые аномалии развития [Paskulin, 2005; Paladini, 2004; Vaux, 2003; Giannakopoulou, 2000; Enns, 1999; Mutchinick, 1992; Kirshon, 1988; Murray, 1984; Toledo, 1971; Greenberg, 1964], 2 беременности завершились спонтанным абортom [Clowse, 2005], а при 2 других беременностях через 25–26 недель произошла гибель плода [Peres, 2001; Va-Thike, 1990]. Один мальчик родился с множественными пороками развития, в возрасте 11 лет у него возник рак щитовидной железы, в 14 лет — нейробластома, а в возрасте 16 лет был диагностирован метастазирующий папиллярный рак щитовидной железы. Его сестра-близнец была здорова [Zemlickis, 1993].

Наш опыт включает проспективную оценку 5 беременностей с экспозицией в I триместре: 1 беременность завершилась спонтанным абортom, 1 — была искусственно прервана во II триместре по показаниям со стороны матери, хотя при УЗИ нарушения не найдены, 3 ребенка родились здоровыми.

В настоящее время обсуждается вопрос о существовании фенотипа, получившего название «эмбриопатия, вызванная циклофосфамидом» [Enns, 1999], или «эмбриопатия, вызванная циклофосфамидом–метотрексатом–цитарабином» [Vaux, 2003]: признаки поражения ЦНС, нарушения морфогенеза лица, дефекты (редукция) дистальных отделов конечностей, а также дефекты органов слуха и зрения и задержка роста. Из приведенных наблюдений 9 случаев соответствуют (по меньшей мере, частично) этому фенотипу; 1 случай из них — применение в качестве цитостатика только циклофосфамида при лечении у матери системной красной волчанки.

Использование циклофосфамида во II и III триместрах беременности может вызвать панцитопению и снижение веса у новорожденных,

чаще происходят преждевременные роды [Kerr, 2005]. Имеются многочисленные данные о нормальном исходе беременности, в том числе и при опухолевых заболеваниях [Ring, 2005; Köseoglu, 2001; Luisiri, 1997; Oates, 1990]. Двум пациенткам с волчанкой вследствие тяжести заболевания во II триместре был назначен циклофосфамид; беременности завершились поздним спонтанным абортom [Clowse, 2005].

Ифосфамид (например, *Нолохан*[®]) и *трофосфамид* (*Ixoten*[®]) структурно сходны с циклофосфамидом. Описан случай рождения здорового ребенка, мать которого в III триместре беременности получала ифосфамид по поводу саркомы Эвинга в области таза [Merimsky, 1999].

При использовании *мелфалана* (*Alkeran*[®]) для лечения пациентов (не в период беременности) наблюдали возникновение хромосомных аномалий и злокачественных опухолей. Подобные эффекты у внутриутробно экспонированных детей неизвестны. Однако имеется сообщение о спонтанном аборте при монотерапии этим препаратом в I триместре беременности [Zemlickis, 1992].

Описан случай рождения здорового ребенка у матери, получавшей в I триместре беременности *бендамустин* (*Ribamustin*[®]) [Schardein, 2000].

Опыт применения *эстрамустина* (например, *cellmustin*[®]) в период беременности отсутствует.

► 2.13.7 Другие алкилирующие препараты

Бусульфан (например, *Myleran*[®]) специфически действует на костный мозг, поэтому препарат применяют при лейкозах и как средство подготовки к трансплантации костного мозга. Сообщается, по меньшей мере, о 49 беременностях, при которых использовали этот препарат (при 31 — в I триместре). В 6 случаях дети/плоды имели различные дефекты развития [Briggs, 2005].

Четырем беременным из 12, получавшим *дакарбазин* (*Detimedac*[®]), препарат был назначен в I триместре. Все новорожденные были здоровы [DiPaola, 1997; Aviles, 1991].

В 4 из 12 случаев лечения *мехлорэтамином* в I триместре беременности (в комбинации с другими цитотоксическими веществами) были зарегистрированы следующие аномалии: олигодактилия, кровоизлияния в мозг, гидроцефалия и аномалии почек [Zemlickis, 1992; Mennuti, 1975]. В 4 случаях произошел спонтанный аборт, 2 беременности были прерваны искусственно, а остальные протекали без нарушений [Aviles, 1991].

Прокарбазин (*Natulan*[®]) используют как один из компонентов комбинированной терапии при болезни Ходжкина и других лимфомах. Из 10 новорожденных, экспонированных в I триместре беременности, лишь 3 были здоровы [Aviles, 1991; Scharira, 1984]. Описаны следующие аномалии: множественная гемангиома, аномалии почек и конечностей, расщелины губы/челюсти/неба, дефект межпредсердной перегородки, а также задержка внутриутробного роста. Одна женщина, которая по

неосторожности принимала ежедневно по 50 мг препарата в течение 30 дней во время II триместра беременности, родила здорового ребенка [Daw, 1970]. Прокарбазин является слабым ингибитором моноаминоксидазы, поэтому при одновременном приеме синергично действующих лекарственных средств могут возникать гипертензивные расстройства кровообращения.

У ребенка, мать которого была больна лейкозом и в III триместре беременности принимала ежедневно по 30 мг *тиотена* (тиофосфамид) (например, Thioteпа «Lederle»®), фетотоксический эффект не обнаружен. Другие документированные случаи применения данного препарата отсутствуют.

Данные о применении в период беременности *хлорметина*, *темозоламида* (Temodal®) и *треосульфана* (Ovastat®) не опубликованы. Это же относится к *типоброману* (назначают при истинной полицитемии) и *пликамицину*.

▶ 2.13.8 Цитотоксические антибиотики группы антрациклинов

Даунорубицин (например, Daunoblastin®) нарушает синтез ДНК. Большая молекулярная масса и относительная гидрофильность даунорубицина обуславливают незначительный и замедленный переход препарата через плаценту. Его концентрация в тканях плода в 100–1000 раз ниже, чем у взрослых и в опухолевой ткани [Germann, 2004].

В обзоре Briggs (2005) описаны 29 беременных, 4 из которых получали препарат в I триместре [Feliu, 1988; Alegre, 1982]. У 22 детей, рожденных живыми, дефектов развития не было. Лишь у 2 из них в возрасте 2 месяцев была выявлена преходящая нейтропения. Последующее обследование 13 детей этой группы в возрасте 6 месяцев – 9 лет показало, что дети развивались нормально. Zuazu (1991) описал 2 случая экспозиции в I триместре беременности. Одна из беременностей через 20 дней после окончания полихимиотерапии завершилась спонтанным абортom, а во втором наблюдении на 34 неделе родился здоровый недоношенный ребенок. Artlich (1994) приводит данные о пациентке, которую к моменту зачатия лечили даунорубицином и цитарабином, а через 5 недель она получала цитарабин и тиогуанин. У ребенка были обнаружены краниосиностоз и аплазия лучевой кости. В случае применения даунорубицина во II или III триместрах беременности иногда может возникать миелосупрессия.

Доксорубицин (например, Adriblastin®), именуемый в англоязычной литературе *адриамицином*, применяли при многих беременностях, в том числе в 12 случаях – в I триместре [Garcia, 1981; Blatt, 1980; Hasenstein, 1978]. У ребенка, мать которого одновременно принимала циклофосфамид и получала радиотерапию (кобальтовое облучение левой подмышечной и надключичной областей на 8–13 неделе беременности), обнаружили анальную атрезию и ретровагинальную фистулу [Mungraу,

1984]. Kim (1996) описал недоношенного ребенка с блефарофимозом, микроцефалией, гидроцефалией и сбалансированной аутосомной транслокацией, унаследованной от матери, которой в I триместре беременности было проведено 2 цикла химиотерапии с применением циклофосфамида, доксорубина и цисплатина. У других детей аномалии не обнаружены.

Germann (2004) в обзорной работе проанализировал 160 беременностей, сообщения о которых были опубликованы в 1976–2001 гг.; при 50 беременностях применяли *даунорубин*, при 99 — *доксорубин*. Часть материала составляли уже приведенные случаи. Приблизительно 30 пациенток из 160 получали препараты в I триместре беременности и родили 20 здоровых детей; у 3 новорожденных были дефекты развития.

Сообщение Nakajima (2004) показало, что после цитостатической терапии (доксорубин и ифосфамид) во II или III триместре беременности могут рождаться здоровые дети, но с задержкой роста. Вместе с тем доксорубин может оказывать нежелательное кардиотоксическое действие. Так, у 3 молодых беременных, получавших в детстве или юности доксорубин и не имевших отклонений со стороны сердца, в конце беременности наступила декомпенсация [Pan, 2002].

Известны, по меньшей мере, 20 случаев применения во время беременности *эпирубина* (например, Farmorubicin®) при комбинированной терапии, из них 2 наблюдения — в I триместре, которые закончились спонтанным абортom. При остальных беременностях зарегистрирован 1 спонтанный аборт, 1 мертворождение и 1 ребенок погиб вскоре после родов. Кроме того, в литературе описаны случаи внутриутробной задержки роста, преждевременных родов и преходящей лейкопении [Ring, 2005; Gadducci, 2003; Giacalone, 1999; Müller, 1996; Goldwasser, 1995]. Трансплацентарный переход эпирубина незначителен и лишь не много превышает этот показатель для доксорубина [Gaillard, 1995].

В литературе есть сообщения о 5 документированных случаях комбинированной терапии с применением *идарубина* (Zavedos®) после I триместра беременности [Claahsen, 1998; Reynoso, 1994]. В первом случае после начала лечения произошла внутриутробная гибель плода, во втором — отмечена задержка роста, в остальных случаях новорожденные были здоровы. Третий ребенок родился на 28 неделе, и у него была выявлена обратимая сердечная недостаточность длительностью 3 дня, причиной которой авторы считают применение идарубина [Achtari, 2000]. В двух сообщениях приведены данные о наличии у ребенка обратимого увеличения размеров правых отделов сердца [Niedermeier, 2005; Siu, 2002]. Кроме того, в одном из этих случаев у ребенка были дополнительно диагностированы дефект межжелудочковой перегородки, короткие пальцы с дисплазией ногтей, короткие конечности и изменения лица. Эти дефекты невозможно объяснить только воздействием идарубина и цитарабина во II и III триместрах беременности [Niedermeier, 2005]. Идарубин обладает меньшей кардиотоксичностью, чем традиционные антрациклины, однако его более высокая липофильность способствует переходу препарата через плаценту. Это объясняет, почему в

немногих описанных случаях у плода часто возникали осложнения со стороны сердца.

Известны 4 наблюдения применения во время беременности *митоксантрона* (например, Oncotrone®). Одно из них относится к комбинированному лечению, включая идарубицин, с последующей гибелью плода [Reynoso, 1994]. Один ребенок после проведенной на 24–34 неделях беременности полихимиотерапии родился здоровым [Azuno, 1995], а после лечения во II триместре беременности родились 1 здоровый ребенок и 1 ребенок с задержкой роста [Giacalone, 1999]. Митоксантрон обладает иммуномодулирующими свойствами, его назначают при определенных формах рассеянного склероза.

Информация о лечении беременных *акларубицином* и *пирарубицином* отсутствует.

▶ 2.13.9 Другие цитотоксические антибиотики

Блеомицин (например, BLEO-cell®) представляет собой гликопептидный антибиотик, который вместе с другими химиопрепаратами применяют при болезни Ходжкина, неходжкинских лимфомах и тератомах. Он не вызывает ни фетопатий, ни хромосомных аномалий [Lowenthal, 1982]. У ребенка, мать которого до последней недели перед родами получала вместе с блеомицином этопозид и цисплатин, диагностировали нейтропению и лейкопению [Raffles, 1989]. При использовании тех же препаратов во II или III триместре беременности 2 детей родились здоровыми [Nap, 2005]. Аномалии не обнаружены также у 22 детей, причем полихимиотерапия, проведенная у 11 матерей, была начата в I триместре беременности [Aviles, 1991].

Здоровыми оказались также 6 детей при применении *дактиномицина* (LYOVAC-COSMEGEN®) во II и III триместрах беременности [Briggs, 2005]. Сведения об использовании во время беременности *митомицина* (например, Mito-medac®) отсутствуют.

▶ 2.13.10 Антиметаболиты — аналоги фолиевой кислоты

Аминоптерин

Уже в 1950-е гг. были описаны пороки развития, возникающие после применения *аминоптерина* — препарата, родственного метотрексату [Warkany, 1959; Meltzer, 1956; Thiersch, 1952]. Имеются сообщения о неудачных попытках вызвать аборт с помощью аминоптерина, при которых наряду с другими были обнаружены следующие дефекты: аномалии ЦНС, в том числе менингоэнцефалоцеле, гидроцефалия, брахицефалия, анэнцефалия; черепно-лицевые аномалии, такие как микрогнатия, расщелины губы/нёба, краниосиностоз, низко посаженные уши, гипертелоризм и различные дефекты конечностей, а также задержка

роста и умственного развития (обзор см. Briggs, 2005). Опубликованы также отдельные сообщения о нормальном исходе беременности после экспозиции плода в I триместре.

Метотрексат

Метотрексат (МТХ) — метиловое производное аминоптерина (*аминоптерин*; например, МТХ Hexal®) — имеет период полувыведения, равный всего 12–24 час, однако 5–35% вещества в виде производного полиглутамина сохраняется в гепатоцитах и эритроцитах в течение многих месяцев [Hendel, 1984]. Существует широкий спектр показаний для назначения МТХ: прерывание эктопической или нежелательной беременности, лечение аутоиммунных, хронических воспалительных и опухолевых заболеваний.

МТХ оказывает тератогенное действие, а возникающие пороки развития плода по своему характеру сходны с вызываемыми аминоптеринном. В связи с этим нередко объединяют эти дефекты под названием «синдром, вызываемый аминоптеринном — метотрексатом» [Bawle, 1998]. При сопоставлении описанных для метотрексата, циклофосфида и цитарабина пороков развития (см. раздел 2.13.6, циклофосфамид) выделение такого синдрома представляется неоправданным. Является ли механизм эмбриотоксического действия этих препаратов общим, как предполагает Vaux (2003), остается не ясным. О том, вызывают ли другие антиметаболиты сходные дефекты развития, в настоящее время неизвестно.

В 30 сообщениях описаны более 200 беременностей с применением МТХ в I триместре. Речь идет, как правило, о ретроспективных, а не о проспективных исследованиях, поэтому рассчитать риск возникновения пороков развития невозможно. К тому же в некоторых из этих публикаций отсутствуют данные о дозах МТХ и показаниях для его применения. Так, McElhatton (2000) сообщает о 82 экспонированных плодах, причем в 53 наблюдениях экспозиция относится к I триместру беременности. В 12 случаях, в которых были зарегистрированы дефекты развития, в том числе 9 аномалий черепа и 6 других дефектов скелета, сроки экспозиции указаны не были. Далее рассматриваются лишь те работы, в которых содержатся все необходимые данные.

В 10 сообщениях описаны беременные, которым в I триместре проводили полихимиотерапию, включая применение метотрексата. Интересно, что в этой группе высокого риска родились 16 здоровых детей [Zemlickis, 1992; Aviles, 1991; Feliu, 1988; Dara, 1981; Pizzuto, 1980], выявлен 1 ребенок с паховой грыжей [Giannakopoulou, 2000], зарегистрированы 1 спонтанный аборт [Giacalone, 1999], 1 мертворождение (при отсутствии дефектов) [Peres, 2001] и 1 ребенок с типичными пороками развития [Bawle, 1998], мать которого с карциномой молочной железы получала с 8 до 29 недели беременности 80 мг МТХ еженедельно. Кроме того, с 16 до 25 недели ее облучали (оцениваемая фетальная доза составила 14 рад).

МТХ, применяемый во II и III триместрах беременности, как и другие цитостатики, может вызывать внутриутробную задержку роста, миелосупрессию у плода, в редких случаях — внутриутробную гибель плода.

Применение МТХ с целью вызвать аборт. В 8 публикациях описаны неудачные попытки вызвать аборт. У всех 11 детей отмечены типичные для МТХ пороки развития [Seidahmed, 2006; Milunsky, 1968]. Общая доза МТХ составляла от 10 до 100 мг. В 7 наблюдениях (8 детей) через несколько дней после МТХ женщины принимали мизопропрост [Yedlinski, 2005; Adam, 2003; Wheeler, 2002]. В одном случае предварительно (безуспешно) выполняли выскабливание [Bawle, 1998]. В других сообщениях рассматриваются пренатально диагностированные повреждения экспонированных плодов, которые привели к прерыванию беременности [Chara, 2003; Krähenmann, 2002].

Антиревматическая терапия с помощью МТХ. В 10 публикациях содержатся сведения о 110 беременностях, при которых в I триместре проводили так называемую низкодозную терапию различных ревматических заболеваний. За исключением недавно опубликованного небольшого проспективного исследования, проведенного во Франции [Lewden, 2004], и наших собственных, еще не опубликованных данных, речь идет о ретроспективных описаниях или только о небольших сериях (максимум 4 беременности) проспективных наблюдений [Ostensen, 2000; Donnenfeld, 1994].

В общей сложности выявлены 4 ребенка с типичными пороками развития. Причем матери 2 детей получали МТХ в большем количестве, чем принято при низкодозной терапии (максимум 25 мг/нед): в одном случае — 3×12,5 мг/нед (до 10 недели), в другом — 5 мг/сут (до 8 недели) [Del Campo, 1999; Powell, 1971]. Третья женщина принимала МТХ по 7,5 мг/сут 2 дня на 6 неделе [Nguyen, 2002] и четвертая — 12,5 мг/нед до 10 недели в комбинации с ежедневным приемом 1 мг фолиевой кислоты [Buckle, 1997].

В отличие от этих результатов опубликованы данные о 14 здоровых детях, рожденных после приема матерями МТХ в дозе 7,5–15 мг/нед [Ostensen, 2000; Donnenfeld, 1994; Feldkamp, 1993; Kozlowski, 1990], 4 спонтанных абортах [Ostensen, 2000; Kozlowski, 1990] и 2 прерванных беременностях вне связи с эмбриопатией. Chakravarty (2003) приводит ретроспективные данные о 38 беременностях, при которых использовали низкодозную терапию МТХ, причем точные сведения о дозах и сроках приема препарата отсутствуют. Родился 21 здоровый ребенок, при 3 беременностях обнаружены дефекты развития (их особенности не описаны), 7 — закончились спонтанным абортом, 8 беременностей были искусственно прерваны. В проспективном исследовании 28 беременных, проведенном во Франции [Lewden, 2004], еженедельная доза МТХ составляла в среднем 10,5 мг; зарегистрированы 4 спонтанных аборта, 5 беременностей были прерваны, родились 19 живых детей, у которых МТХ-эмбриопатии не было.

Эти данные дополняют наши собственные исследования: из 22 проспективно документированных беременностей с экспозицией в I три-

местре (еженедельная доза составляла от 10 до 25 мг МТХ) 3 беременности были прерваны (без нарушений, определяемых при УЗИ), 5 — завершились спонтанным абортom, в 13 случаях родились здоровые дети и 1 ребенок был недоношенным (36 недель). Один ребенок, мать которого дополнительно принимала фенпрокумон и другие препараты, после родов весил 1600 г (задержка роста), имел паховую грыжу, и на протяжении 14 дней у него была повышенная возбудимость.

У детей с типичными пороками развития сохранялась сопутствующая малорослость. При дальнейшем обследовании наблюдали как нормальное развитие умственных способностей, так и умственную отсталость.

Диапазоны дозировок МТХ, используемых при полихимиотерапии, попытках вызвать аборт и лечении ревматических заболеваний (низкодозная терапия), перекрываются, поэтому нельзя согласиться с гипотезой, что для применения МТХ существуют безусловные и сомнительные (связанные с риском) показания. При еженедельном применении МТХ в дозе 10 мг описан лишь 1 случай с подозрительной симптоматикой, однако вывод Feldkamp (1993) о том, что МТХ действует тератогенно лишь при еженедельной дозе, начиная с 10 мг, выглядит правомерным. Автор постулирует существование фазы чувствительности между 8 и 10 неделями. Однако для окончательного определения риска применения препаратов данных недостаточно.



Практические рекомендации. После лечения метотрексатом, обладающим тератогенными свойствами, во время беременности в некоторых случаях наблюдаются аномалии развития плода, обусловленные пренатально начинающейся задержкой роста: тяжелые дефекты оссификации свода черепа, нарушения морфогенеза лица, расстройства ЦНС со снижением умственного развития или без него и дефекты конечностей. Необходимо тщательно подбирать дозу препарата, хотя до настоящего времени нет указаний на тератогенный эффект МТХ при еженедельной дозе в пределах 10 мг. Продолжение низкодозной терапии в I триместре беременности при лечении ревматических заболеваний лишь незначительно повышает риск возникновения дефектов развития. При экспозиции в I триместре появление пороков развития плода совсем не обязательно, как и при лечении злокачественных опухолей. Утверждение, что женщина, которая хочет иметь ребенка, должна прервать лечение МТХ (при ревматических заболеваниях) по меньшей мере за 3 месяца до зачатия, в настоящее время не считается обоснованным. Каждая беременная, которая принимала МТХ в I триместре, должна быть обследована с помощью УЗИ высокого разрешения для подтверждения нормального развития плода.

▶ 2.13.11 Антиметаболиты — аналоги пуриновых оснований

6-Меркаптопурин (6-МР; Puri-Nethol®) является аналогом пуринов, подавляющим синтез нуклеиновых кислот (см. также азатиоприн, AZA, предшественник 6-МР). Специфические пороки развития при его при-

менении до сих пор не описаны. 6-МР используют также как иммуномодулятор, в частности при хроническом воспалительном заболевании кишечника (IBD). Хотя период полувыведения 6-МР и AZA очень велик (1–3 час), однако этот срок у активных цитостатических метаболитов, тиогуаниннуклеотидов, составляет 3–13 дней. Механизм действия и метаболизм 6-МР зависят от индивидуальных особенностей. Существенную роль при этом играет тиопуринометилтрансфераза (TPMT), активность которой генетически детерминирована. AZA и 6-МР способны проникать через плаценту [Polifka, 2002].

Из более 100 беременных с IBD, экспонированных в I триместре, более 60 женщин получали 6-МР [Francella, 2003], часто в комбинации с преднизолоном, а небольшая группа женщин продолжала прием в течение всей беременности. В этом исследовании, как и в других работах, у большинства детей, матери которых получали 6-МР, аномалий не наблюдали [Moskowitz, 2004; Polifka, 2002; Aviles, 1990; Daga, 1981; Pizzuto, 1980]. У некоторых детей/плодов были обнаружены дефекты развития, например полидактилия [Mulvihill, 1987], гипоспадия [Sosa, 1983], гидроцефалия [Francella, 2003], гипоплазия легких, а также дефекты мочевого пузыря и мочеточников [Norgard, 2003], расщелины нёба и нарушения морфогенеза лица [Tegay, 2002]. Однако эти данные не позволяют утверждать, что названные дефекты развития обусловлены тератогенными свойствами препарата. Диапазоны дозировок для лечения IBD и лейкозов перекрываются, поэтому показания не могут служить фактором, определяющим различия потенциальной тератогенности.

Тиогуанин (Thioguanin-GSK®) представляет собой аналог пуринов, вызывающий разрывы ДНК в клетках млекопитающих. Он сходен с 6-МР по своей структуре, механизму действия, нежелательным эффектам и взаимодействию. У 5 матерей, получавших лечение в I триместре беременности, дети аномалий не имели (обзор см. Schardein, 2000). В другом наблюдении описан ребенок с краниосиностозом, аномалиями пальцев и аплазией лучевой кости, его мать на 8 неделе беременности принимала одновременно также цитарабин, вероятно, и вызвавший эти дефекты [Schafer, 1981]. Artlich (1994) также сообщил об 1 случае возникновения дефектов развития у ребенка, мать которого в I триместре беременности принимала этот препарат (см. раздел 2.13.12, цитарабин).

Кладрибин (например, Leustatin®), использованный в течение 10 недель для лечения волосато-клеточного лейкоза у матери, не оказал тератогенного влияния на ребенка [Allothman, 1994].

Информация о *флударабине* (Fludara®) отсутствует.

▶ 2.13.12 Антиметаболиты — аналоги пиримидиновых оснований

Антагонист пиримидинов *цитарабин* (*цитозинарабинозид*, или *Ara C*; например, Alexan®, Udicil) ингибирует синтез ДНК и РНК, замещая

цитозин, от которого он отличается своим углеводным компонентом — арабинозой. Сообщается об 11 случаях терапевтического применения цитарабина в I триместре беременности. При этом 6 детей были здоровы [Aviles, 1991, 1990], зарегистрирован 1 спонтанный аборт через 20 дней после окончания цитостатической терапии [Zuazu, 1991], 2 беременности были прерваны, из них 1 — через 20 недель при отсутствии дефектов у плода [Zemlickis, 1992; Lilleyman, 1977]. У 3 детей были аномалии конечностей, кроме того, у 1 из них были выявлены двусторонняя микроотия и атрезия наружного слухового прохода [Wagner, 1980]. Матери этих детей в качестве поддерживающей терапии при остром лимфолейкозе получали исключительно цитарабин: к моменту зачатия, на 6–7 неделе и 10 неделе беременности. Это единственное сообщение о монотерапии, во всех других случаях проводили полихимиотерапию. У другого ребенка была двусторонняя аплазия лучевой кости и четырехпалость с гипоплазией большого пальца, тяжелая брахицефалия, гипоплазия основания черепа и средней части лица, а также синостоз швов черепа. Острый миелолейкоз (AML) у матери лечили цитарабином к моменту зачатия и на 35–37 дни [Artlich, 1994]. В третьем случае [Schafer, 1981] применяли тиогуанин. О специфичности тератогенного действия цитарабина сообщает Vaux (2003), который обсуждает вопрос об «общей» эмбриопатии, вызываемой циклофосфамидом–метотрексатом–цитарабином (см. раздел 2.13.6).

Известны примерно 30 опубликованных наблюдений применения цитарабина во II–III триместрах беременности, в обзорах упоминаются и другие случаи. Большинство детей были здоровы [Peres, 2001; Veneri, 1996; Requena, 1995; Aviles, 1991, 1990; Blatt, 1980]. Сообщается также о 3 спонтанных абортах или мертворождениях [Greenlund, 2001; Zuazu, 1991] и 3 недоношенных детях с тяжелой, но обратимой панцитопенией [Hsu, 1995; Murray 1994; Engert, 1990]. Reynoso (1987) описывает 3 здоровых детей и 1 недоношенного ребенка (29 недель), мать которого с AML получала цитостатическую терапию, начиная с 25 недели беременности. В возрасте 2 лет у ребенка была диагностирована врожденная спайка радужки с роговицей левого глаза. В остальном до 3 лет ребенок развивался нормально.

5-Флуороурацил (5-ФУ; например, 5-FU Hexal®) также нарушает синтез ДНК и РНК, замещая урацил. Опубликованы данные о рождении 5 здоровых детей при местном вагинальном применении 5-ФУ в I триместре беременности [Korelman, 1990; Odom, 1990]. Описаны случаи применения 5-ФУ в I триместре вместе с другими химиопрепаратами: зарегистрированы рождение 4 здоровых детей [Andreadis, 2004; Peres, 2001; Zemlicki, 1992], 2 спонтанных аборта [Giacalone, 1999] и 1 случай комплексных пороков развития после экспозиции на 11 и 12 неделе беременности [Stephens, 1980]. Paskulin (2005) приводит описание ребенка, мать которого получала циклофосфамид, флуороурацил и доксорубин до 16 недели беременности. Ребенок родился с задержкой роста, нарушениями морфогенеза лица и различными дефектами дистальных отделов конечностей.

После внутриутробной экспозиции 5-ФУ во II и III триместрах беременностей из 40 детей большинство родились здоровыми [Ginopoulos, 2004; Berry, 1999]. В редких случаях сообщается о внутриутробной задержке роста [Zemlickis, 1992]. Dreicer (1991) описывает мальчика, мать которого во II и III триместрах беременности лечили высокими дозами 5-ФУ (суммарно 20 г). Вес ребенка при рождении через 38 недель беременности был ниже среднего (2660 г), а в возрасте 2 лет его развитие было нормальным. О местном применении 5-ФУ см. раздел 2.17.

О применении *гемцитабина* (Gemzar®) и *капецитабина* (Xeloda®) во время беременности информация отсутствует.

▶ 2.13.13 Таксаны

Таксаны действуют антинеопластически, подавляя образование микротрубочек. Таксаны назначают при раке молочной железы. Опыт применения препарата в I триместре беременности отсутствует.

В 6 случаях использования *паклитаксела* (Taxol®) во II–III триместрах беременности родились здоровые дети [Gonzales-Angulo, 2004; Cardonick, 2004; Gaducci, 2003; Mendez, 2003; Sood, 2001].

В одной из работ сообщается о рождении здоровой девочки при использовании *доцетаксела* (Taxotere®) — аналога паклитаксела [DeSantis, 2000].

▶ 2.13.14 Соединения платины

Цисплатин (например, Platinex®) применяют для лечения различных опухолей. Имеются данные, что в начале беременности цисплатин проникает в эмбрион в незначительной степени, а по мере созревания плаценты переход препарата возрастает [Korf-Maier, 1983]. Опубликовано лишь одно сообщение о полихимиотерапии — цисплатин + циклофосфамид + доксорубицин — в I триместре беременности [Kim, 1996]. Молодой женщине было проведено 2 цикла терапии на 7 и 12 неделях беременности. На 25 неделе с помощью кесарева сечения был извлечен мальчик весом 1020 г, у которого обнаружены блефарофимоз, микроцефалия и двустороннее расширение боковых желудочков. Как и у матери, у ребенка диагностировали сбалансированную аутосомную транслокацию. До 30 дня беременности при УЗИ черепа плода изменения не были обнаружены. Jacobs (1980) описал крайне грубые дефекты плода после применения цисплатина на 12 неделе беременности.

Известны около 27 публикаций об использовании цисплатина во II и III триместрах беременности как при моно-, так и при полихимиотерапии. Nap (2005) сообщил о 2 случаях благополучного исхода беременности после применения цисплатина, эпопозида и блеомицина. Ferrandina (2005) приводит случай рождения здорового недоношенного мальчика у женщины, которая во время беременности прошла 6 циклов лечения цис-

платином. Tomlinson (1997) описывает нормальную беременность в условиях применения цисплатина и циклофосфамида и дает обзор 9 других наблюдений. Среди них фигурирует недоношенный ребенок с нейтропенией и обратимым выпадением волос на 10 день жизни; его мать за 6 дней до родов принимала цисплатин и этопозид. В возрасте 1 года дефектов у ребенка не было, за исключением умеренного нарушения слуха [Raffles, 1989]. Elit (1999) приводит случай, когда мать ребенка получала во время беременности блеомицин, цисплатин и этопозид. Ребенка наблюдали до 16-месячного возраста, при этом подтвердилась отмеченная еще пренатально вентрикуломегалия, которая привела к атрофии головного мозга. В работе Peres (2001) описан случай мертворождения на 26 неделе при отсутствии у плода пороков развития. Мать с неходжкинской лимфомой получала на 22 неделе цисплатин и этопозид. Кроме 2 случаев внутриутробной задержки роста, все остальные дети были здоровы [Ohara, 2000; DiPaola, 1997; Giacalone, 1996; Hoffmann, 1995].

В опытах на животных наблюдали повышенный риск развития опухолей, например кожи, в результате пренатального воздействия цисплатина, однако нельзя переносить эти результаты на человека.

Карбоплатин (например, Ribocarbo®) является родственным цисплатину препаратом. Применение карбоплатина в период беременности в интервале 17–33 недели не оказывало фетотоксического действия [Mendez, 2003].

О переносимости **оксалиплатина** (Eloxatin®) во время беременности информация отсутствует.

▶ 2.13.15 Другие противоопухолевые средства

Гидроксикарбамид, или **гидроксимочевина** (например, Litalig®), подавляет синтез ДНК. Препарат применяют для лечения хронических лейкозов, истинной полицитемии, а также тромбоцитемии и серповидно-клеточной анемии. К настоящему времени опубликованы около 25 сообщений об использовании гидроксикарбамида в период беременности. У детей, рожденных живыми, матерей которых лечили в I триместре беременности, грубые структурные дефекты не обнаружены [Merlob, 2005; Pata, 2004; Thauvin-Robinet, 2001; Wright, 2001; Diav-Citrin, 1999].

Анагрелид предназначен для лечения эссенциальной тромбоцитемии. Он подавляет активность фосфодиэстеразы III и действует в постмитотической фазе развития мегакариоцитов. Таким образом, он избирательно снижает лишь число тромбоцитов и не обладает ни цитотоксическим, ни мутагенным действием. Опыт его применения в период беременности ограничен примерно 10 сообщениями, в которых проявления тератогенности не отмечены [AlKindi, 2005; Doubek, 2004; собственные наблюдения].

Полностью транс-ретиноевую кислоту (ATRA), или **третиноин** (Vesanoïd®), назначают перорально при промиелоцитарном лейкозе в дозе 45 мг/м² в сутки. Опыт лечения акне и псориаза показал, что ретиноиды

являются наиболее сильными тератогенами после талидомида. Около 20 документированных случаев применения препарата в период беременности (из них только один – в I триместре) не дали свидетельств возникновения пороков развития плода. Если говорить о новорожденных, то имеющие дефекты были обусловлены главным образом недоношенностью и носили преходящий характер. Описаны также задержка роста и фетальная аритмия, а также остановка сердца с успешной реанимацией [Consoli, 2004; Carradice, 2002; Fadilah, 2001]. У 1 девочки, мать которой, начиная с 15 недели беременности, получала АТРА и ида-рубидин, были диагностированы дефект межпредсердной перегородки и умеренная правожелудочковая дилатационная кардиомиопатия, полностью исчезнувшая через 1–2 месяца. Дефект межпредсердной перегородки, сопровождавшийся лишь незначительными гемодинамическими расстройствами, остался [Siu, 2002].

Отсутствует информация о переносимости во время беременности таких препаратов, как *амсакрин* (Amsidy[®]), *мильтефозин* (Miltex[®]), который применяют еще и при лейшманиозе, а также *пентостатин* (Nipent[®]) и *митогуазон*. Это же относится к ингибиторам топоизомеразы *иринотекану* (Campto[®]), *топотекану* (Tucamtin[®]) и фотосенсибилизаторам *темопорфину* (Foscan[®]) и *порфимеру натрия* (Photofrin[®]), а также агонисту X-рецепторов ретиноидов *бексаротену* (Targretin[®]). Нет сведений о применении в период беременности ингибитора синтеза тимидилата *пеметрекседа* (Alimta[®]) и *митотана* (Lysodren[®]).

Иматиниб – ингибитор протеинтирозинкиназы (Glivec[®]) – наряду с другими средствами назначают при лечении хронического миелолейкоза. О его применении во время беременности опубликованы несколько сообщений. Женщина 44 лет, получавшая иматиниб до 8 недели беременности, родила здоровую девочку весом 3200 г [Ali, 2005]. Hensley (2003) описывает мальчика с гипоспадией и 2 случая прерывания беременности вследствие пороков развития у плодов (гидроцефалия, порок сердца). В другом сообщении речь идет о пилоростенозе у девочки, мать которой принимала иматиниб до 7 недели беременности [Heartin, 2004].

Эрлотиниб (Tarceva[®]) представляет собой новый цитостатик, предназначенный для лечения немелкоклеточного рака легких. Данные о его применении в период беременности отсутствуют.

▶ 2.13.16 Ферменты и антитела, обладающие противоопухолевыми свойствами

Аспарагиназа (Asparaginase[®]) является ферментом растительного происхождения, уменьшающим содержание аминокислоты аспарагина, необходимой для роста опухолей. Аспарагиназу используют в комбинации с другими химиопрепаратами при остром лейкозе. У 7 детей, экспонированных во II триместре беременности, пороки развития не обнаружены, однако у 2 детей диагностирована гипоплазия костного мозга, а у 1 ребенка – хромосомные аномалии [Turchi, 1988; Scheuning, 1987].

Алемтузумаб (MabCampath®), *ибритумомаб тиуксетан* (Zevalin®), *цетуксимаб* (Erbitux®), *эдреколомаб*, *бортезомиб* (Velcade®) и *тоситумомаб* (Bexxar®) представляют собой моноклональные антитела, переносимость которых во время беременности еще не выяснена.

Опубликованы 3 сообщения о нормально протекавших беременностях при использовании *ритуксимаба* (MabThera®). В 2 случаях препарат по недосмотру применяли в I триместре беременности, в одном случае — начиная с 21 недели [Ojeda-Urbe, 2006; Kimby, 2004; Herold, 2001].

Трастузумаб (Herceptin®) — это моноклональные антитела, блокирующие рецептор 2 эпидермального фактора роста человека. Период полувыведения препарата составляет 12 дней. Опубликовано сообщение об ошибочном его применении у 28-летней женщины, страдающей раком молочной железы, которая до 20 недели получала препарат каждые 3 недели. Когда на 23 неделе была установлена беременность, обнаружили ангидрамнион при наличии здорового плода женского пола. Постепенно количество околоплодных вод восстановилось. На 37 неделе родилась здоровая девочка, у которой и в 6-месячном возрасте почки функционировали нормально, и не было оснований подозревать гипоплазию легких [Watson, 2005].

Гефитиниб еще проходит стадию апробации при лечении мелкоклеточного рака бронхов, и опыт его применения в период беременности отсутствует. Это же относится и к таким препаратам, как *лапатиниб* и *бевацизумаб* (Avastin®), которые вместе с 5-флуороурацилом применяют при метастазирующем раке толстой или прямой кишки.

Альдеслейкин (Proleukin®) получен с помощью генно-инженерных методов из *E. coli* и предназначен для лечения метастазирующего рака почки. Опыт его применения в период беременности еще не накоплен. Отсутствуют также данные о применении *леналидомида* для лечения миелодиспластического синдрома.

Проходят клинические испытания липосомная вакцина L-BLP25 против немелкоклеточного рака бронхов и *актинонин* — антибиотик, обладающий антипролиферативными свойствами. Естественно, что опыт применения этих противоопухолевых препаратов в период беременности отсутствует.

▶ 2.13.17 Противоопухолевые средства, действующие на эндокринную систему

Тамоксифен (антагонист эстрогенов) применяют для лечения рака молочной железы. Действие препарата на эндометрий может нарушить пренатальное развитие. Фирма-изготовитель сообщает о 37 беременностях, исходом которых было рождение 19 здоровых детей и 2 детей с черепно-лицевыми дефектами. В 2 других случаях описан ребенок с дефектами, напоминающими синдром Гольденара [Cullins, 1994], и новорожденная девочка с недифференцированным развитием гениталий [Tewari, 1997]. У одной девочки, мать которой принимала тамоксифен

на 4 месяце беременности, была диагностирована аденома влагалища в возрасте 2 лет. Имеются также сообщения о нормальном течении беременности [Andreadis, 2004; Isaacs, 2001; Lai, 1994]. При 9 беременностях после индукции овуляции тамоксифеном пороков развития у новорожденных не было [Ruiz-Velasco, 1979]. Однако имеющийся опыт недостаточен для дифференцированной оценки риска.

Опыт применения в период беременности *торемифена* (Fareston®) и *фульвестранта* (Faslodex®) — антагонистов эстрогенов — отсутствует. Ингибиторы ферментов, например *аминоглутетимид* (Orimeten®), предназначены также для терапии синдрома Кушинга у пациентов с аденомой и аденокарциномой коры надпочечников и при эктопическом АКТГ-синдроме. Описаны случаи применения аминоглутетимида, в которых наблюдали как маскулинизацию плода женского пола, так и нормальное развитие плода (обзор см. Schardein, 2000).

Ингибиторы ароматазы *летрозол* (Femara®) и *эксместан* (AROMATASE®) назначают женщинам в климактерическом периоде для лечения гормонозависимого рака молочной железы. В настоящее время летрозол находит применение для лечения стерильности как альтернативное (например, кломифену) средство, вызывающее овуляцию. Исследования эмбриотоксичности препарата еще не проводили [Mitwally, 2005].

О *медроксипрогестероне*, *мегестроле* и *гозерелине* см. раздел 2.15.

▶ 2.13.18 Цитостатики растительного происхождения

О препаратах *омелы* (*Viscum album*; например, Iscador®) см. раздел 2.19.

▶ 2.13.19 Цитостатики как факторы профессионального риска

Предметом обсуждения служит повышенный риск спонтанных аборт у большого персонала, имеющего дело с цитостатиками. На основании опыта причинная связь не может быть ни подтверждена, ни исключена [Stucker, 1990], однозначного ответа нет.



Практические рекомендации. Регулярный профессиональный контакт с цитостатиками во время беременности должен быть исключен. Но работа женщины в соответствующем отделении до наступления беременности не может служить основанием для проведения дополнительных диагностических мероприятий или для прерывания беременности по показаниям риска.

Литература

Achtari C, Hohlfeld P. Cardiotoxic tranplacental effect of idarubicin administered during the second trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 511–2.

Adam MP, Manning MA, Beck AE et al. Methotrexate/Misoprostol Embryopathy: Report of four cases resulting from failed medical abortion. Am J Med Gen 2003; 123A: 72–8.

- Alegre A, Chunchurreta R, Rodriguez-Alarcon J et al.* Successful pregnancy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1982; 49: 152–3.
- Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T et al.* Pregnancy under treatment of imatinib and successful labor in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML). Outcome of discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular remission. *Leuk Res* 2005; 29: 971–3.
- AlKindi S, Dennison D, Pathate A.* Successful outcome with anagrelide in pregnancy. *Ann Hematol* 2005; 84: 758–9.
- Allothman A, Sparling TG.* Managing hairy cell leukemia in pregnancy. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1048–9.
- Andreadis Ch, Charalampidou M, Diamantopoulos N et al.* Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 252–5.
- Arango HA, Deceare SL, Lyman GH et al.* Management of chemotherapy in a pregnancy complicated by a large neuroblastoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 665–8 (zitiert nach *Elit L* 1999).
- Artlich A, Möller J, Tschakaloff A et al.* Teratogenic effects in a case of maternal treatment for acute myelocytic leukaemia — neonatal und infantile course. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 488–1.
- Aviles A, DiazMaqueo JC, Talavera A et al.* Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36: 243–8.
- Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Torras V et al.* Non-Hodgkin's Lymphomas and Pregnancy: Presentation of 16 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 335–7.
- Azuno Y, Kaku K, Fujita N.* Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol* 1995; 48: 131–2.
- Ba-Thike K, Oo N.* Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1990; 16: 229–32.
- Bawle EV, Conard JV, Weiss L.* Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998; 57: 51–5.
- Berry DL, Theirault RL, Holmes FA et al.* Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855–61.
- Blatt J, Mulvihill JJ, Ziegler JL.* Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980; 69: 828–32.
- Boice JD, Tawn EJ, Winther JF et al.* Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Physics* 2003; 7: 65–80.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.* *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2005.
- Brunet S, Sureda A, Mateu R et al.* Full-term pregnancy in a patient diagnosed with acute leukemia treated with a protocol including VP-16. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 757–8.
- Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L et al.* Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of mother. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 971–3.
- Byrne J, Nicholson HS, Mulvihill LL.* Absence of birth defects in offspring of women treated with dactinomycin. *N Engl J Med* 1992; 326: 137
- Cardonick E, Iacobucci A.* Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283–91.
- Carradice D, Austin N, Bayston K et al.* Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia during pregnancy. *Clin Lab Haem* 2002; 24: 307–11.
- 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.

Chapa JB, Hibbard JU, Weber EM et al. Prenatal diagnosis of methotrexate embryopathy. *Obstet & Gynecol* 2003; 101: 1104–7.

Claahsen HL, Semmekrot BA, van Dongen PW et al. Successful fetal outcome after exposure to idarubicin and cytosine-arabinoside during the second trimester of pregnancy – a case report. *Am J Perinatol* 1998; 15: 295–7.

Clowse MEB, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus* 2005; 14: 593–7.

Consoli U, Figuera A, Milone G et al. Acute promyelocytic leukemia during pregnancy: Report of 3 cases. *Int J Hematol* 2004; 79: 31–36.

Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation [letter]. *JAMA* 1994; 271: 1905–6.

Cuvier C, Espie M, Extra JM et al. Vinorelbine in pregnancy. *Europ J Cancer* 1997; 33: 168–9.

Dann EJ, Epelbaum R, Avivi I et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Hum Reprod* 2005; 20: 2247–9.

Dara P et al. Successful pregnancy during chemotherapy for acute leukemia. *Cancer* 1981; 47: 845–6.

Daw EG. Procarbazine in pregnancy. *Lancet*. 1970; 2: 984.

DeSantis M et al. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer* 2000; 9: 235–7.

Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC et al. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999; 60: 10–2.

Diav-Citrin O, Hunnisett L, Sher GD et al. Hydroxyurea use during pregnancy: a case report in sickle cell disease and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 60: 148–50.

DiPaolo SR, Goodin S, Ratzell M et al. Chemotherapy for metastatic melanoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 526–30.

Donnenfeld AE, Pasuszak A, Salkoff Noah J et al. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994; 49: 79–81.

Doubek M, Brychtova Y, Doubek R et al. Anagrelide therapy in pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 2004; 83: 726–7

Dreicer R, Love RR. High total dose 5-fluorouracil treatment during pregnancy. *Wis Med J* 1991; 90: 582–3.

Elit L, Bocking A, Kenyon C et al. An endodermal sinus tumor diagnosed in Pregnancy: Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 123–7.

Enns GM, Roeder E, Chan RT et al. Apparent cyclophosphamide (Cytosan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; 86: 237–41.

Engert A, Lathan B, Cremer R et al. Non-Hodgkin-Lymphom und Schwangerschaft. *Med Klin* 1990; 85: 734–8.

Fadilah SAW, Hattaa Z, Keng Cs et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in pregnancy with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 2001; 15(10): 1665–6.

Falconer AD, Fernis P. Pregnancy outcomes following treatment of cancer. *J Obstet Gynaec* 2002; 22: 43–4.

Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; 47: 533–9.

Feliu J, Juarez S, Ordoñez A et al. Acute leukemia and pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 580–4.

Ferrandina G, Distefano M, Testa A et al. Management of an advanced ovarian cancer

at 15 weeks of gestation: Case report and literature review. *Gynecologic Oncology* 2005; 97: 693–6.

Francella A, Dyan A, Bodian C et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9–17.

Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A et al. Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res* 2003; 23: 5225–9.

Gaillard B, Leng JJ, Grellet J et al. Passage transplacentaire de l'épirubicine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995; 24: 63–8.

Garcia V et al. Doxorubicin in the first trimester of pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 547.

Garrett MJ. Teratogenic effects of combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 1974; 80: 667.

Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 146–50.

Giacalone PL, Benos P, Rousseau O et al. Cis-platinum neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 932–4.

Giacalone PL, Laffargue F, Bénos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 1999; 86: 2266–72.

Giannakopoulou C, Manoura A, Hatzidaki E et al. Multimodal cancer chemotherapy during the first and second trimester of pregnancy: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 95–7.

Ginopoulos PV, Michail GD, Kourounis GS. Pregnancy associated breast cancer: a case report. *Eur J Gynaec Oncol* 2004; 25: 261–3.

Goldwasser F, Pico JL, Cerrina J et al. Successful chemotherapy including epirubicin in a pregnant non-Hodgkin's lymphoma patient. *Leuk Lymphoma* 1995; 20: 173–6.

Gonzales-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 317–9.

Green DM, Zevon MA, Lowrie G et al. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991; 325: 141–6.

Green DM, Whitton JA, Stovall M et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1070–80.

Green DM, Whitton JA, Stovall M et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 716–21.

Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA* 1964; 188: 423–6 (zitiert nach Coates 1970).

Greenlund IJS, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 571–7.

Han Jung-Yeo, Nava-Ocampo AA, Kim T-J. Pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for malignant ovarian germ cell tumors: report of 2 cases. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 557–61.

Hassenstein E, Riedel H. Teratogenicity of adriamycin. A case report. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1978; 38: 131–3.

Heartin E, Walkinshaw S, Clark RE. Successful outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia treated with Imatinib. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1307–8.

Hendel J, Nyfors A. Pharmacokinetics of methotrexate in erythrocytes in psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 607–10.

- Hensley ML, Ford JM.* Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40: 21–5.
- Herold M, Schnohr S, Bittrich H.* Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3439.
- Hoffmann M.* Primary ovarian carcinoma during pregnancy. *Clinical Consultations in Obstet and Gynecol* 1995; 7: 237–42.
- Horbelt D, Delmore J, Meisel R et al.* Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 28: 662–4 (zitiert nach Elit L. 1999).
- Hsu K-F, Chang Ch-H, Chou Ch-Y.* Sinusoidal fetal heart rate pattern during chemotherapy in a pregnant woman with acute myelogenous leukemia. *J Formos Med Assoc* 1995; 94: 562–5.
- Isaacs RJ, Hunter W, Clark K.* Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy — case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 405–8.
- Jacobs AJ et al.* Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with cis-diamminedichloroplatinum. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 405–10.
- Jacobs AJ et al.* Management of the pregnant patient with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 95: 669–75 (zitiert nach www.motherisk.org).
- Kerr JR.* Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 438–41.
- Kim WY, Wehbe TW, Akerley W.* A woman with a balanced autosomal translocation who received chemotherapy while pregnant. *Med Health RI* 1996; 79: 396–9.
- Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G.* Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004; 72: 292–5.
- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R et al.* Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 462–4.
- Köseoglu HK, Yücel AE, Künefecci G et al.* Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus* 2001; 10: 818–20.
- Kopelman JN, Miyazawa K.* Inadvertent 5-fluorouracil treatment in early pregnancy: a report of three cases. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 233–5.
- Kopf-Maier P.* Stage of pregnancy-dependent transplacental passage of 195mPt after cis-platinum treatment. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 533–6.
- Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH et al.* Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88: 589–92.
- Krähenmann F, Ostensen M, Stallmach Th et al.* In utero first trimester exposure to low-dose methotrexate with increased fetal nuchal translucency and associated malformations. *Prenat. Diagn* 2002; 22: 487–500.
- Lai CH, Hsueh S, Chao AS et al.* Successful pregnancy after tamoxifen and megestrol acetate therapy for endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 547–9.
- Lewden B, Vial T, Elefant E et al.* Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: result of a french collaborative study. *J Rheumatol* 2004; 31: 2360–5.
- Lilleyman JS et al.* Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. *Cancer* 1977; 40: 1300–3 (zitiert nach Wagner 1980).
- Lowenthal RM, Funnell CF, Hope DM et al.* Normal infant after combination chemotherapy including teniposide for Burkitt's lymphoma in pregnancy. *Med Pediatr Oncol* 1982; 10: 165–9.
- Luisiri P, Lance NJ, Curran JJ.* Wegener's granulomatosis in pregnancy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1354–60.
- McElhatton.* A review of the reproductive toxicity of methotrexate in human pregnancy. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 549.

Melzer HJ. Congenital anomalies due to attempted abortion with 4-amino pteroylglutamic acid. *JAMA* 1956; 161: 1253 (zitiert nach Milunsky 1968).

Mendez LE, Mueller A, Salom E et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 1200–2.

Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 194–6.

Merimsky O, Le Chevalier T, Missenard G et al. Management of cancer in pregnancy: A case of Ewing's sarcoma of the pelvis in the third trimester. *Annal Oncol* 1999; 10: 345–50.

Merlob P. Infant or mother with malignant disease. *Beltis* 2004; 12: 40–9.

Merlob P. Hydroxyurea in pregnant women with polycythemia vera. *Beltis Newsletter* 2005, 13: 45–50.

Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF. Methotrexate-induced congenital malformations. *Journal Pediatr* 1968; 72: 790–5.

Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control* 2002; 9: 466–72.

Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 381–6.

Moskowitz DN, Bodian C, Chapman ML et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 656–61.

Müller T, Hofmann J, Steck T. Eclampsia after polychemotherapy for nodalpositive breast cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 197–8.

Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F et al. Pregnancy outcome in cancer patients: experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987; 60: 1143–50.

Murray NA, Acolet D, Deane M et al. Fetal marrow suppression after maternal chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; 71: F209–10.

Murray NA et al. Multimodal cancer therapy for breast cancer in first trimester of pregnancy. *JAMA* 1984; 252: 2607–8.

Mutchimick O, Aizpuru E, Grether P. The human teratogenic effect of cyclophosphamide. *Teratology* 1992; 45: 329.

Nakajima W, Ishida A, Takahashi M et al. Good outcome for infant of mother treated with chemotherapy for ewing sarcoma at 25 to 30 weeks' gestation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 308–11.

Nguyen Ch, Duhl AJ, Escallon C et al. Multiple anomalies in a fetus exposed to low-dose methotrexate in the first trimester. *Obstet & Gynecol* 2002; 99: 599–602.

Niedermeier DM, Frei-Lahr DA, Hall PD. Treatment of acute myeloid leukemia during the second and third trimesters of pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1134–40.

Norgard B, Pedersen L, Fonager K et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 827–34.

Nulman I, Laslo D, Fried S et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 1611–8.

Oates S. Non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1990; 10: 531–2.

Odom LD, Plouffe I, Butler WJ. 5-Fluorouracil exposure during the period of conception: report on two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 76–77.

Ohara N, Teramoto K. Successful treatment of an advanced cystadenocarcinoma in pregnancy with cisplatin, adriamycin and cyclophosphamid (CAP) regimen. Case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 2: 123–4.

Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G et al. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006; 26: 252–5.

- Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K.* Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of literature. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27: 1872–5.
- Paladini D, Vassallo M, D'Armiento MR et al.* Prenatal detection of multiple fetal anomalies following inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester of pregnancy. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 99–100.
- Pan PH, Moore CH.* Doxorubicin-induced cardiomyopathy during pregnancy: three case reports of anesthetic management for cesarean and vaginal delivery in two kyphoscoliotic patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 513–5.
- Paskulin GA, Gazzola Zen PR, Camargo Pinto LL et al.* Combined chemotherapy and teratogenicity. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 634–7.
- Pata O, Tok CE, Yazici G et al.* Polycythemia vera and pregnancy: a case report with the use of hydroxyurea in the first trimester. *Am J Perinatol* 2004; 21: 135–7.
- Peres RM, Sanseverino MTV, Guimaraes JLM et al.* Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1551–9.
- Pizzuto J, Aviles A, Noriega L et al.* Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 679–83.
- Polifka JE, Friedman JM.* Teratogen uptake: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002; 65: 240–61.
- Powell HR, Ekert H.* Methotrexate-induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971; 2: 1076–7.
- Raffles A, Williams J, Costeloe K et al.* Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case Report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1099–100.
- Requena A, Velasco JG, Pinilla J et al.* Acute leukemia during pregnancy: obstetrics management and perinatal outcome of two cases. *Eur J of Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63: 139–41.
- Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA et al.* Acute leukemia during pregnancy: the Toronto leukemia study group experience with long-term followup of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1098–106.
- Reynoso EE, Huerta F.* Acute leukemia and pregnancy – fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncol* 1994; 33: 703–16.
- Ring AE, Smith IA, Jones A et al.* Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192–7.
- Rodriguez JM, Haggag M.* VACOP-B chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7: 319–20.
- Rugh R, Skaredoff L.* Radiation and radiomimetic chlorambucil and the fetal retina. *Arch Ophthalmol* 1965; 74: 382–93 (zitiert nach: www.motherisk.org).
- Ruiz-Velasco V, Rosas-Arceo J, Matute MM.* Chemical inducers of ovulation: comparative results. *Int J Fertil* 1979; 24: 61–4.
- Schafer AI.* Teratogenic effects of antileukemic chemotherapy. *Arch Intern Med* 1981; 141: 514–5.
- Schapira DV, Chudley AE.* Successful pregnancy following continuous treatment with combination chemotherapy before conception and throughout pregnancy. *Cancer* 1984; 54: 800–3.
- Schardein JL.* *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2000.
- Scheuning M, Clemm C.* Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *N Eng J Med* 1987; 317: 1666–7.
- Seidahmed MZ, Shaheed MM, Abdulbasit OB et al.* A case of methotrexate embryopathy with holoprosencephaly, expanding the phenotype. *Birth Defects Res A* 2006; 76: 138–42.

Shotton D, Monie IW. Possible teratogenic effect of chlorambucil on a human fetus. *JAMA* 1963; 186: 180–1.

Siu BL, Alonzo MR, Vargo TA et al. Transient dilated cardiomyopathy in a newborn exposed to idarubicin and all-trans-retinoic acid (ATRA) early in the second trimester of pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 399–402.

Sood AK, Shahin MS, Sorosky JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 599–600.

Sosa Munoz JL, Perez Santana MT, Sosa Sanchez R et al. Acute leukemia and pregnancy. *Rev Invest Clin* 1983; 35: 55–8 (zitiert nach: reprotox).

Steeger JF, Caldwell DS. Renal agenesis after first trimester exposure to chlorambucil. *South Med J* 1980; 73: 1414–5 (zitiert nach www.motherisk.org).

Stephens TD, Golbus MS, Miller TR et al. Multiple con-genital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 747–9.

Stovall M, Donaldson SS, Weathers RE et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: gonadal dose reconstruction. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 542–52.

Stucker I, Caillard JF, Collin R et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 102–7.

Tegay DH, Tepper R, Willner JP. 6-Mercaptopurine teratogenicity. *Postgrad Med J* 2002; 78: 572.

Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997; 350: 183.

Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. *Leukemia* 2001; 15: 1309–11.

Thiersch JB. Therapeutic abortion with a folic acid antagonist, 4-amino pteroylglutamic acid, administered by the oral route. *Am J Obst & Gynec* 1952; 63: 1298 (zitiert nach Milunsky 1968).

Thomas PRM, Peckham MJ. The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. *Cancer* 1976; 38: 1443–51.

Toledo TM, Harper RC, Moser RH. Fetal effects during cyclophosphamide and irradiation therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 87–91.

Tomlinson MW, Treadwell MC, Deppe G. Platinum based chemotherapy to treat recurrent Sertoli-Leydig cell ovarian carcinoma during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 44–6. Review.

Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 435–40.

Vaux KK, Kahole NCO, Jones KL. Cyclophosphamide, methotrexate and cytarabine embryopathy: Is apoptosis the common pathway? *Birth Defects Res A* 2003; 67: 403–8.

Veneri D, Todeschini G, Pizzolo G et al. Acute leucemia and pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23: 112–5.

Wagner VM, Hill JS, Weaver D et al. Congenital abnormalities in baby born to cytarabine treated mother. *Lancet* 1980; 2: 98–9.

Warkany J, Beaudry PH, Hornstein S. Attempted abortion with aminopterin. *Am J Dis Child* 1959; 97: 274 (zitiert nach Milunsky 1968).

Watson WL. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 642–3.

Wheeler M, O'Meara P, Stanford M. Fetal methotrexate and misoprostol exposure: the past revisited. *Teratology* 2002; 66: 73–6.

Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001; 66: 152–9.

Yedlinski NT, Morgan FC, Whitecar PW. Anomalies associated with failed methotrexate and misoprostol termination. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1203–5.

Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1992; 152: 573–6.

Zemlickis et al. Teratogenicity and carcinogenicity in a twin exposed in utero to cyclophosphamide. Teratogenesis Carcinog Mutagen 1993; 13: 139–43 (www.motherisk.org).

Zuazu J, Julia A, Sierra J et al. Pregnancy outcome in hematologic malignancies. Cancer 1991; 67: 703–9.

2.14 Средства, вызывающие сокращение матки, токолитики, вагинальные терапевтические средства и местные контрацептивы

▶ 2.14.1 Простагландины

Фармакология и токсикология. Простагландины (PG) представляют собой биологически активные вещества, содержащиеся во многих тканях. Особое практическое значение в период беременности имеют PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} и PGI₂. Они образуются из арахидоновой кислоты под действием фермента фосфолипазы A₂. Период полувыведения естественных PG, продуцируемых в матке, составляет лишь несколько минут. Почки, печень, желудочно-кишечный тракт и легкие содержат ферменты, разрушающие PG. Синтез простагландинов регулируется гормонами эстрадиолом и прогестероном, а также катехоламинами.

PGE₁ и PGE₂ вызывают созревание шейки матки с разрыхлением тканей, что ведет к ее укорочению и облегчает раскрытие маточного зева при родовой деятельности. PGF_{2α} в отличие от PGI₂ способствует сокращению мышц.

С 2006 г. препарат *динопрост* (PGF_{2α}; Minprostin®F_{2α}) в Германии не применяют (в Швейцарии его перестали использовать еще раньше). Коммерчески доступный препарат *мизопростол* (PGE₁; Cytotec®), а также второй препарат *гемепрост* (PGE₁; Sergem®) не назначают по акушерско-гинекологическим показаниям (в 2006 г. препарат был изъят из продажи в Германии).

На практике препараты PG нашли следующее применение.

■ Подготовка к родам, созревание шейки матки

Динопростон (PGE₂; Minprostin®E₂, Prepidil®) в виде таблеток, суппозиторий или геля интравагинально или как гель интрацервикально; или *мизопростол* (PGE₁) в минимальных дозах, например 25 мкг интравагинально или перорально.

■ Ведение родов и усиление родовых схваток

Динопростон (PGE₂; Minprostin®E₂, Propess®-Pessar-Band) интравагинально в виде геля или как гель интрацервикально и экстраамниально. В международной практике применяют в основном *мизопростол* (PGE₁) интравагинально, орально или сублингвально.

■ Лечение послеродовой атонии матки

Сулпростон (PGE₂; Nalador®) внутривенно или *мизопроустол* (PGE₁) орально, сублингвально или ректально.

■ Индукция аборта, индивидуально после проведения

Динопростон (PGE₂) в виде геля интрацервикально, *сулпростон* (PGE₂; Nalador®) внутривенно, *гемепрост* (PGE₁; Cergem®) интравагинально или *мизопроустол* (PGE₁) интравагинально, орально или сублингвально.

Для ускорения инволюции матки в послеродовом периоде простагландины практически не используют.

Все средства, вызывающие сокращение матки, могут привести к гиперстимуляции миометрия. В этих случаях простагландины в отличие от окситоцина, повышающего базальный тонус, вызывают бурную родовую деятельность, которую можно ослабить с помощью токолитиков. Подобные ситуации сопряжены с прямым эмбрио- и фетоксическим риском, поскольку уменьшение кровоснабжения матки может привести к дефектам развития, а иногда и к гибели плода [Bond, 1994]. Редкие подобные случаи описаны в сообщениях о неудачных попытках вызвать аборт и случаях передозировки.

Исследования, проведенные в Бразилии, указывают на причинную связь между неудачными попытками вызвать аборт с помощью *мизопростола* (Cytotec®), применяемого также для лечения язвы, и наблюдаемым в немногих случаях синдромом Мёбиуса (аплазия черепно-мозговых нервов и дефекты конечностей) у детей. Описаны также другие пороки развития, например дефекты костей черепа, омфалоцеле и гастрошизис [Orioli, 2000; Gonzalez, 1998; Hofmeyr, 1998; Castilla, 1994; Schüler, 1992]. Доза мизопростола, принимаемая перорально в случае попытки вызвать аборт (а иногда дополнительно и вагинальная аппликация), варьировала от 200 до 16 000 мкг, в среднем — 800 мкг. Высокие дозы распределяли для приема в срок до 20 дней. В одном из ретроспективных исследований по методу «случай–контроль», проведенном в Бразилии, было показано, что матери 94 детей с синдромом Мёбиуса почти в 50% случаев принимали мизопроустол. В контрольной группе детей с дефектами нервной трубки такие матери составляли лишь 3%. В 2 проспективных когортных исследованиях нарушения течения беременностей, а также состояния новорожденных под влиянием мизопростола не обнаружены; однако число экспонированных матерей составляло лишь 125 (и соответственно 86), и при настолько редко встречающемся дефекте рассчитать риск невозможно [Bellemin, 2000; Schüler, 1999]. Некоторые женщины принимали мизопроустол как средство защиты от язвы желудка при лечении нестероидными антиревматическими средствами.

Уже в случае приема 200 мкг мизопростола удается зарегистрировать с помощью доплеровской сонографии повышение сосудистого сопротивления маточных артерий. Этим можно объяснить наблюдаемые пороки развития плода (то есть вследствие нарушений кровоснабжения) [Yip, 2000]. В случае неосмотрительного применения мизо-

простола риск тератогенного действия следует считать незначительным.

Круг показаний для применения мизопростола во время беременности не очерчен, однако наблюдается тенденция все более широкого его использования — для индукции аборт, ведения родов, а также в послеродовом периоде. Здесь играют роль простой способ применения (пероральный) и экономические соображения (цена). Так, мизопростол является наиболее действенным средством при ведении родов после разрыва плодного пузыря, поскольку отпадает опасность инфекции, обусловленная дополнительным вмешательством. В списке ВОЗ он фигурирует как незаменимый препарат [World Health Organization, 2005].

Ввиду возможной гиперстимуляции и ее патологических последствий, определяемых с помощью кардиотокографии, следует предостеречь от некритического назначения препарата. При состояниях, наблюдаемых после кесарева сечения или других трансмуральных вмешательств, мизопростол противопоказан из-за повышенной опасности разрыва матки.



Практические рекомендации. Показаниями для применения простагландинов во время беременности могут быть подготовка к родам (созревание шейки матки), ведение родов, поддержка родовых схваток и атония. После неудачной попытки вызвать аборт с помощью простагландинов продолжение беременности следует оценивать как проблематичное, особенно если появляются симптомы со стороны подчревной области, обусловленные действием препарата. Морфологическое развитие плода необходимо контролировать с помощью УЗИ высокого разрешения, так как тератогенный эффект препарата не исключен.

▶ 2.14.2 Окситоцин

Фармакология. *Окситоцин* (например, Syntocinon®) представляет собой октапептид, который образуется в гипоталамусе и накапливается в задней доле гипофиза, а затем поступает в кровь. Инактивирует окситоцин специфический фермент, содержащийся в печени, селезенке и яичниках. Во время беременности окситоцин инактивируется так называемой окситоциназой беременности, продуцируемой плацентой. Время полувыведения окситоцина равно всего нескольким минутам; он накапливается в жировой ткани.

Мишенями для действия окситоцина являются мышцы матки и выводящие протоки молочных желез. Предпосылку действия окситоцина на беременную матку создают очень сложные процессы. К ним относятся снижение концентрации эстрогена и прогестерона в крови вместе с ослаблением α - и β -адренергического контроля мышц матки. В результате деполяризации мембраны мышечных клеток стимулируется родовая деятельность. Во время беременности концентрация окситоцина в

крови повышается лишь незначительно. Только в конце беременности заметно возрастают как концентрация окситоцина, так и количество его рецепторов в миометрии. В течение различных фаз родов, вплоть до схваток, наблюдается увеличение концентрации окситоцина в 3–4 раза. Такое повышение концентрации, например в фазе изгнания плода, обусловлено так называемым рефлексом Фергюсона. Возникающее в результате давления плодом раздражение ганглия Франкенхойзера, расположенного в крестцовой ямке, передается через спинномозговые пути в заднюю долю гипофиза.

Токсикология. Окситоцин, который структурно сходен с вазопрессином, также оказывает антидиуретический эффект. Это способствует реабсорбции в дистальных отделах почечных канальцев жидкости, лишенной солей, что может привести к водной интоксикации и коме, в редких случаях — со смертельным исходом. Риска водной интоксикации можно избежать путем ограничения количества жидкости при контроле содержания электролитов.

Как и при использовании любых средств, повышающих сократительную способность матки, может произойти сверхстимуляция миометрия. При этом окситоцин повышает базальный тонус, что иногда бывает трудно определить, с последующим нарушением маточно-плацентарного кровоснабжения. Это может вызвать гипоксию плода со всеми вытекающими отсюда последствиями.



Практические рекомендации. Окситоцин можно использовать для индукции или усиления родовой деятельности.

▶ 2.14.3 Алкалоиды спорыньи

Фармакология и токсикология. Средствами этой группы, действующими на матку, являются *эргометрин* и *метилэргометрин* (Methergin®, Methylergobrevin®). Сначала первое место при родовспоможении принадлежало *алкалоидам спорыньи* (производным эрготамина), но со временем они утратили свое значение. Препараты этой группы, вводимые с целью воздействия на матку, вызывают не ритмическое, а постоянное сокращение миометрия, что может обусловить высокий риск асфиксии плода.



Практические рекомендации. Метилэргометрин и эргометрин можно применять только после рождения ребенка в случае послеродовой атонии матки. Во время беременности эти препараты противопоказаны. Случайное или неосмотрительное применение этих средств в I триместре не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако непосредственные функциональные нарушения и более поздние морфологические отклонения развития должны быть исключены с помощью кардиотокографии или УЗИ высокого разрешения. О других производных эрготамина см. разделы 2.1.13 и 2.15.3.

▶ 2.14.4 Общие сведения о токолитиках

Критический анализ показывает, что эффективность медикаментозного токолиза ограничена почти во всех случаях коротким периодом 24–48 час, т.е. временем, которое позволяет доставить беременную в перинатальный центр и провести лечение глюкокортикоидами, способствующими созреванию легких (образованию сурфактанта) [Higby, 1999; Katz, 1999]. После этого необходимо принять действенные меры по предотвращению преждевременных родов. Длительно проводимый токолиз, безусловно, не приводит к снижению детской заболеваемости и смертности [Higby, 1999].

В качестве средств, подавляющих родовую деятельность, используют β -адренергические вещества, препараты магния, антагонисты простагландинов и окситоцина, а также нитроглицерин. Наибольшее распространение получили избирательно действующие β_2 -симпатомиметики. Они хорошо зарекомендовали себя также при лечении астмы, в меньшей степени вызывая нежелательные сердечно-сосудистые явления по сравнению с неспецифическими β -симпатомиметиками.

▶ 2.14.5 β_2 -Симпатомиметики

Фармакология и токсикология. *Фенотерол* (Partusisten®) относится к симпатомиметикам, наиболее часто применяемым в Германии для подавления родовой деятельности. К используемым для токолиза средствам принадлежат также *кленбутерол*, *ритодрин*, *сальбутамол*, *тербуталин* и *гексопреналин*, который избирательно стимулирует β_2 -адренорецепторы.

Действие на сердечно-сосудистую систему ограничивает внутривенное применение β_2 -симпатомиметиков. Уже давно высказываются противоречивые мнения относительно эффективности их перорального применения [Baumgarten, 1985]. Сопоставимые концентрации препарата могут быть достигнуты как при внутривенном, так и пероральном путях введения [Von Mandach, 1995], однако эффективность токолитического действия в случае приема препарата внутрь сомнительна.

В опытах на животных, а также в отдельных случаях у человека при использовании для токолиза β_2 -симпатомиметиков наблюдали некроз миокарда у плода и инфаркт миокарда у матери. В качестве причины этих явлений рассматриваются повышенная потребность миокарда в кислороде и обусловленное токолитиками увеличение концентрации кальция в клетках. Предполагаемое кардиозащитное действие верапамила позволило создать комбинацию обоих препаратов [Weidinger, 1973], но появилось сообщение об отеке легких с гипергидратацией при использовании этой комбинации [Grospietsch, 1981]. Нередки также сообщения об отеке легких, возникающем при токолизе, даже если его проводят с помощью одного лишь ритодрина.

При введении β_2 -симпатомиметиков возрастает концентрация глюкозы, особенно в случае комбинированного применения вместе с кор-

тикостероидами. У женщин с инсулинзависимым диабетом это может привести к внезапному повышению потребности в инсулине.

Нередко предметом обсуждения является вопрос о возникновении гиперкинетических расстройств поведения в детском возрасте как следствии токолиза, проводимого в течение нескольких недель с помощью β -симпатомиметиков. Сообщается также о временных неврологических отклонениях в первые дни жизни (по сравнению с неэкспонированными детьми), выявляемых с помощью соответствующих тестов [Thayer, 1997]. Однако сделать определенное заключение на основании этих данных невозможно.



Практические рекомендации. Кратковременный токолиз с помощью β_2 -симпатомиметиков, вводимых внутривенно непрерывно или одномоментно [Spätling, 1993], создает более благоприятные условия для родов, особенно при терапии, способствующей созреванию легких. Одновременное введение антагонистов, например верапамила, уже не практикуется. К показаниям для длительного проведения токолиза (более 48 час) следует относиться критически. Для кратковременного или неотложного токолиза можно использовать также β -миметики в виде спрея.

▶ 2.14.6 Антагонисты кальция

Фармакология и токсикология. Блокаторы Ca^{2+} -каналов, например *нифедипин* или *никардипин*, также применяют в качестве токолитиков. Во многих исследованиях были подтверждены переносимость и эффективность этих средств по сравнению с другими токолитиками, например β_2 -симпатомиметиками и антагонистами простагландинов [El-Sayed 1998, Janet, 1997; Papatsonis, 1997]. При гипертонии, преэклампсии (см. также раздел 2.8) или сахарном диабете антагонисты кальция, снижающие артериальное давление, имеют преимущество перед β_2 -симпатомиметиками, так как вызывают нежелательные явления реже и менее тяжелые. Однако описаны отдельные случаи инфаркта миокарда [Oei, 1999]. Комбинация антагонистов кальция с препаратами магния вследствие кумулятивного эффекта может настолько снизить артериальное давление, что возникнет ситуация, угрожающая матери и ребенку [Van Veen, 2004] (см. также раздел 2.8.5). Поскольку действие препарата, снижающее артериальное давление, сильнее всего выражено при сублингвальном применении (именно в таких случаях наблюдалась опасная гипотония), нифедипин как токолитик следует принимать только перорально. В настоящее время считается, что нифедипин, β -миметики и атосибан одинаково эффективны при подавлении преждевременной родовой деятельности [Soomarasamy, 2003; King, 2003]. Несмотря на отсутствие разрешения в Германии, нифедипин рекомендуют для применения. Например, в Великобритании такую рекомендацию дает Королевская коллегия акушеров и гинекологов (RCOG). В списке ВОЗ нифедипин значится как эссенциальный (незаменимый) препарат [World Health Organization, 2005].



Практические рекомендации. При соответствующих показаниях антагонисты кальция можно использовать в качестве токолитиков. Необходимо соблюдать осторожность при их сублингвальном применении и одновременном внутривенном введении препаратов магния.

▶ 2.14.7 Препараты магния

До настоящего времени отсутствуют доказательства эффективности внутривенного введения препаратов магния при их использовании с целью подавления родовой деятельности. О сульфате магния *см.* также раздел 2.8.5.

▶ 2.14.8 Антагонисты простагландинов

Фармакология и токсикология. Некоторые авторы рекомендуют использовать для подавления родовой деятельности ингибиторы синтеза простагландинов. Специального разрешения на их применение в этом качестве нет. Используют преимущественно *индометацин* и *сулиндак* [Higby, 1999; Morales, 1993]. Higby и соавт. (1993) считают даже, что антагонисты простагландинов, в частности индометацин, являются единственно эффективными токолитиками. По данным других авторов, сулиндак оказывает те же нежелательные эффекты, что и другие антагонисты простагландинов [Kramer, 1999]. Эти средства могут вызывать преждевременное закрытие боталлова протока, а в результате снижения функций почек у плода – привести к развитию олигогидрамниона. При кратковременном токолизе (максимально 48 час) до 30 недели беременности эти проблемы вряд ли возникают [Norton, 1993]. Таким образом, преимущество веществ этой группы по сравнению с β_2 -симпатомиметиками и антагонистами кальция не доказано. Индометацин применяют также для лечения полигидрамниона [Nordstrom, 1992].

В случае, если с момента последнего применения индометацина прошло не более 48 час, то при одинаковом в иных отношениях состоянии новорожденных необходимость терапии с помощью сурфактантов возникает несколько чаще, чем у неэкспонированных детей [Abbasi, 2003]. При сопоставлении 56 недоношенных детей с внутричерепными кровоизлияниями с 224 детьми из контрольной группы не обнаружена связь кровоизлияний с проведением токолиза с помощью индометацина [Suarez, 2001]. Из 8 недоношенных детей, которым потребовалось провести хирургическое вмешательство по поводу персистирующего боталлова протока, большее число подверглось внутриутробному воздействию индометацина, чем среди 69 детей, получавших консервативное лечение [Suarez, 2002]. Высказано предположение, что причиной этого могло быть повреждение интимы протока, которое препятствовало его спонтанному закрытию (*см.* также раздел 2.1.11). Проводя мета-анализ, Cuzzolin и соавт. (2001) описывают случаи почечных осложнений как

проявления нефротоксичности антагонистов простагландинов после их применения для токолиза, но указывают при этом, что такие случаи довольно редки. При сравнении переносимости препаратов этой группы получены противоречивые результаты. Sawdy и соавт. (2003) не нашли различий в эффективности токолитического действия индометацина, сулиндака и нимесулида, как и в отношении нежелательных эффектов у матери или новорожденного. Однако Sciscione и соавт. (2000) указывают, что при использовании индометацина риск бронхопульмональных дисплазий повышен.



Практические рекомендации. Для токолиза можно применять антагонисты простагландинов. При этом необходимо учитывать возможность неблагоприятного воздействия на кровообращение и функции почек у плода, поскольку возможен олигогидрамнион (см. также раздел 2.1.11).

▶ 2.14.9 Антагонисты окситоцина

Фармакология и токсикология. С 2000 г. для подавления родовой деятельности разрешено использовать антагонист окситоцина *атосибан*. Он представляет собой специфический токолитик для парентерального применения, обладающий незначительным нежелательным действием. Учитывая его стоимость, в Германии этот препарат применяют лишь в проблемных ситуациях, например при сахарном диабете. Фетотоксическое действие атосибана до настоящего времени не описано.



Практические рекомендации. Клиническая ценность атосибана при подавлении родовой деятельности достоверна.

▶ 2.14.10 Другие токолитики

Раньше в качестве токолитика с успехом применяли *этиловый спирт*. Его действие основано на торможении выделения окситоцина. При внутривенном введении концентрация в крови матери должна составлять 2‰ и более. Доказано повреждающее действие алкоголя на развитие ребенка, поэтому такой способ индукции токолиза уже нельзя считать приемлемым.

Нитроглицерин в виде пластыря или вводимый внутривенно, по данным небольших исследований, оказался эффективным токолитиком. Часто возникающие головные боли как следствие применения лекарственного препарата послужили препятствием для дальнейшего распространения этого способа. Отрицательное воздействие на кровообращение новорожденных маловероятно ввиду короткого периода полувыведения препарата [Black, 1999; David 1998].

Релковатан — орально применяемый ингибитор рецептора вазопрессина V_{1a} — по данным небольшого рандомизированного исследо-

вания, оказался эффективным при подавлении родовой деятельности при сравнении с плацебо [Steinwall, 2005].



Практические рекомендации. Применение алкоголя в качестве токолитика противопоказано. При соответствующих показаниях в качестве токолитика можно использовать нитроглицерин с учетом возможного нежелательного действия.

▶ 2.14.11 Вагинальные терапевтические средства

Лечение бактериальных вагинозов может предотвратить преждевременные роды [Hoупe, 2003; Donders, 1999]. В случаях беременности с факторами риска защитный эффект можно получить с помощью системной антибиотикотерапии; вагинальная аппликация таких препаратов, как *клиндамицин* (например, Sobelin®) или *метронидазол* (например, Arilin®), способна предотвратить или излечить восходящую инфекцию [Donders, 2000; Joesoef, 1999]. Системная (оральная) противoinфекционная терапия с помощью рекомендованных в период беременности средств не сопряжена с риском нарушений развития плода (см. раздел 2.6).

Проблематичным является применение *повидон-йода* в виде вагинальных суппозиторий и *йодных орошений* влагалища из-за возможности преходящих нарушений функции щитовидной железы у плода, начиная с 12 недели (см. раздел 2.17.3).

Применение других вагинальных препаратов, содержащих *дезинфектанты*, таких как *хлорид деквалиния* (Fluomycin®), *гексетидин* (Vagi-Hex®), *поликрезулен* (Albothyl®), или *эстрогенов* до настоящего времени не вызывает никаких подозрений относительно их тератогенного действия. Однако при разработке рациональных схем лечения необходимо избегать применения устаревших препаратов или препаратов с сомнительной эффективностью. Следует также критически относиться к назначению *нитрофуранов*, например *фуразолидона* и *нифуратела* (inimur®) и противогрибкового средства *хлорфенезина*.

▶ 2.14.12 Спермицидные контрацептивы

Имеющиеся в продаже вагинальные контрацептивы в виде кремов, гелей, таблеток или пенящихся средств (например, Patentex®) содержат *ноноксинол 9* в качестве спермицидно действующего вещества. Эта форма контрацепции долго считалась безопасной, пока в 1981 г. в США не появились данные исследования 763 детей, матери которых забеременели, несмотря на применение вагинальных контрацептивов. Эти данные свидетельствовали о небольшом повышении риска возникновения пороков развития плода [Jick, 1981]. Мета-анализ многих работ это не подтвердил [Einarson, 1990]. Существует предположение, что применение данного спермицида в результате повреждения слизистой оболочки

влагалища и нарушения состава физиологической бактериальной флоры может способствовать передачи ВИЧ-инфекции при половом контакте [Rosenstein, 1998; Stafford, 1998].



Практические рекомендации. По имеющимся в настоящее время данным, зачатие, произошедшее несмотря на применение вагинальных контрацептивов, содержащих ноноксинол 9, не сопряжено с риском возникновения пороков развития плода.

▶ 2.14.13 Внутриматочные приспособления

У женщин, применяющих *внутриматочные противозачаточные приспособления* (англ. Intrauterine contraceptive devices, IUCD), содержащие медь, повышается концентрация меди в фаллопиевых трубах. Однако содержание церулоплазмينا и меди в сыворотке не возрастает [Wollen, 1994]. К настоящему времени описаны около 100 беременных, которые оставили IUCD после зачатия. Частота спонтанных аборт и преждевременных родов у них оказалась повышенной по сравнению с беременными, которые IUCD удаляли. Свидетельства специфического риска возникновения пороков развития не получены (обзор см. Schardein, 2000). Это же относится и к *внутриматочной системе* (IUS) с *левоноргестролом* (Mirena®).



Практические рекомендации. Оставляемые после зачатия внутриматочные противозачаточные приспособления (IUCD) не дают оснований (по соображениям эмбриотоксичности) ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

Литература

Abbasi S, Gerdes JS, Sehdev HM et al. Neonatal outcome after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study. Am J Obstet Gynaecol 2003; 189: 782–5.

Baumgarten K. Der Unwert der oralen Tokolyse. Vortrag 12. Dtsch. Kongr. f. Perinatale Medizin, Berlin 1986. Perinatale Medizin, Band XI. Stuttgart, New York: Thieme, 1986, 53.

Bellemin B, Carlier P, Vial T et al. Misoprostol exposure during pregnancy: a french collaborative study. Im Druck.

Black RS, Lees C, Thompson C et al. Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine. Obstet Gynecol 1999; 94: 572–6.

Bond GR, van Zee A. Overdosage of misoprostol in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 71: 561–2.

Castilla EE, Orioli IM. Teratogenicity of misoprostol: Data from the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). Am J Med Genet 1994; 51: 161–2.

Coomarasamy A, Knox EM, Gee H et al. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG 2003; 110: 1045–9.

- Cuzzolin L, Dal Ceré M, Fanos V.* NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child. *Drug Safety* 2001; 24: 9–18.
- David M, Guengoer L, Lichtenegger W.* Tokolyse mit einem Nitroglycerinplaster. *Zentralbl Gynäkol* 1998; 120: 126–8.
- Donders GG.* Treatment of sexually transmitted bacterial diseases in pregnant women. *Drugs* 2000; 59(3): 477–85.
- Donders GG.* Bacterial vaginosis during pregnancy: screen and treat? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 1–4.
- Einarson TR et al.* Maternal spermicide use and adverse reproductive outcome: A meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 655–60.
- El-Sayed Y, Holbrook jr RH, Gibson R et al.* Diltiazem for maintenance tocolysis of preterm labor: comparison to nifedipine in a randomized trial. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 217–21.
- Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA et al.* Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1624–7.
- Grospietsch G, Fenske M, Kühn W.* Pathophysiologie der Lungenödementstehung bei der tokolytischen Therapiemitt Fenoterol. *Arch Gynäkol* 1981; 232: 504–12.
- Higby K, Suiter CR.* A risk-benefit assessment of therapies for premature labour. *Drug Safety* 1999; 21: 35–56.
- Higby K, Xenakis EMJ, Pauerstein CJ.* Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247–59.
- Hofmeyr GJ, Milos D, Nikodem VC et al.* Limb reduction anomaly after failed misoprostol abortion. *S Afr Med J* 1998; 88: 566–7.
- Hoyme UB, Möller U, Saling E.* Aktuelle Aspekte der Thüringer Frühgeburtenvermeidungsaktion 2000. *Zbl Gynäkol* 2003; 125: 107–11.
- Jannet D, Abankwa A, Guyard B et al.* Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labor. A prospective randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 11–6.
- Jick H, Walker AM, Rothman KJ et al.* Vaginal spermicides and congenital disorders. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 1329–32.
- Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL.* Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28 Suppl 1: S57–65.
- Katz VL, Farmer RM.* Controversies in tocolytic therapy 1999; 42(4): 802–19.
- King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM et al.* Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2003.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 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.
- Morales WJ, Madhav H.* Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 97–102.
- Nordstrom L, Westgren M.* Indomethacin treatment for polyhydramnios. Effective but potentially dangerous? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 239–41.
- 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.
- Oei SG, Oei SK, Brodmann HAM.* Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N Engl J Med* 1999; 340: 154.

2
Беременность
2.14 Средства, вызывающие сокращение матки, токолитики

Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG* 2000; 107: 519–23.

Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ et al. Nifedipine and ritrodine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 230–4.

Rosenstein IJ et al. Effect on normal vaginal flora of three intravaginal microbicidal agents potentially active against human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1998; 177: 1386–90.

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 Gynaecol* 2003; 188: 1046–51.

Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects*, 4th ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 2000.

Schüler L, Ashton PW, Sanseverino MT. Teratogenicity of misoprostol. *Lancet* 1992; 339: 437.

Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino MTV et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 147–51.

Sciscione A, Leef K, Vakili B et al. Neonatal effects after antenatal treatment with indomethacin vs. sulindac [abstract]. *Am J Obstet Gynaecol* 2000; 182: 66.

Spätling L, Fallenstein F (Hrsg.) *Bolustokolyse in Theorie und Praxis*. Steinkopff Verlag Darmstadt 1993.

Stafford MK, Ward H, Flanagan A et al. Safety study of nonoxynol-9 as a vaginal microbicide: evidence of adverse effects. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 327–31.

Steinwall M, Bossmar T, Brouard R et al. The effect of relcovaptan (SR 49059), an orally active vasopressin V1a receptor antagonist, on uterine contractions in preterm labor. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 104–9.

Suarez RD, Grobman WA, Parilla BV. Indomethacin tocolysis and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynaecol* 2001; 97: 921–5.

Suarez VR, Thompson LL, Jain V et al. The effect of in utero exposure to indomethacin on the need for surgical closure of a patent ductus arteriosus in the neonate. *Am J Obstet Gynaecol* 2002; 187: 886–8.

Thayer JS, Hupp SC. In utero exposure to terbutaline. Effects on infant behavior and maternal self-esteem. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1997; 27: 691–700.

Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynecol* 2004; 111: 1–2.

VonMandach U, Boni R, Danko J et al. Pharmacokinetics of fenoterol in pregnant women. *Arzneimittel-Forschung* 1995; 45: 186–9

Weidinger H, Wiest H. Die Behandlung des Spätabortes und der drohenden Frühgeburt mit Th1165a in Kombination mit Isoptin. *Z Geburtsh Perinatol* 1973; 177: 233–7.

World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines. 14th edition. March 2005 (www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html).

Wollen AL, Sandvei R, Skare A et al. The localization and concentration of copper in the fallopian tube in women with or without an intrauterine contraceptive device. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 195–9.

Yip SK, Tse AOK, Haines CJ et al. Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 232–5.

2.15 Гормоны

Гормоны представляют собой вещества, регулирующие физиологические процессы в организме. Регуляция осуществляется на трех уровнях: межучочный мозг — гипоталамус (в основном рилизинг-функция), гипофиз (стимулирующая функция) и эндокринные железы в соответствующих органах. Эффекты всех трех уровней связаны между собой по принципу обратной связи.

При лечении беременной гормонами плод также может подвергаться их воздействию на различных уровнях.

Описанные в данном разделе классические гормоны следует отличать от тканевых гормонов или медиаторов, к которым, в частности, относятся простагландины (см. раздел 2.14.1) и лейкотриены.

▶ 2.15.1 Рилизинг-гормоны гипоталамуса

Гипоталамические рилизинг-гормоны, образующиеся в межучочном мозге, имеют низкую молекулярную массу, позволяющую им проникать через плаценту. К этой группе относятся следующие гормоны.

Рилизинг-гормон тиреотропина (TRH). Его синтетические аналоги — *протирелин* (например, Anteran®) и *кортикорелин* (CortiRel®, CRH Ferring®). TRH регулирует функции щитовидной железы и стимулирует секрецию пролактина. Его аналог протирелин усиливает действие пренатально вводимых кортикоидов на созревание легких у плода, однако благоприятное действие на неонатальный синдром одышки (по данным исследования более 1000 новорожденных) не оказывает [Ballard, 1998; Collaborative, 1998; АСТОВАТ, 1995]. Эффект введения только глюкокортикоидов был точно таким же. До конца не ясен вопрос, обуславливает ли TRH некоторое замедление развития детей в экспонированной группе в возрасте 1 года [Crowther, 1997; McCormick, 1997].

Рилизинг-гормон гормона роста (GHRH). Синтетическими аналогами этого гормона являются *серморелин* и *соматорелин* (GHRH Ferring®). GHRH и его аналоги действуют, уменьшая кровообращение в матке и подавляя пролиферацию эндометрия, поэтому их назначают перед операциями при миомах. В случае ошибочного применения во время беременности следует считаться с возможностью аборта и внутриутробной задержки роста плода. Однако до настоящего времени эти эффекты наблюдали так же редко, как и гормональное действие на плод (обзор см. Briggs, 2005).

Рилизинг-гормон гонадотропина (GnRH), соответственно рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (LHRH). К его синтетическим аналогам относятся *бусерелин* (например, Profact®), *гонадорелин* (например, КRYPTOCUR®), *гозерелин* (Zoladex®), *лейпрорелин* (например, Enantone®), *нафарелин* (Synarela®) и *трипторелин* (например, Decareptyl®). *Цетропеликс* (Cetrotide®) и *ганиреликс* (Orgalutran®) являются антагонистами GnRH. Аналоги GnRH используют при недостаточности

функции яичников гипоталамического происхождения и в онкологии, а также в качестве GnRH-антагонистов для предотвращения преждевременного повышения уровня лютеинизирующего гормона (ЛН) и, соответственно, преждевременной овуляции.

Исследования, охватившие более 340 случаев ошибочного применения аналогов GnRH в I триместре беременности, показали отсутствие повышения частоты врожденных аномалий или спонтанных аборт, а также задержки внутриутробного развития плода (обзор см. Cahill, 1998; Elefant, 1995). Однако при исследовании 6 детей у 4 из них были диагностированы нарушения развития в среднем в возрасте 8 лет: недостаточность концентрации внимания, двигательные и речевые нарушения, а у 1 ребенка — и эпилепсия. Авторы объясняют эти явления возможным токсическим действием аналогов GnRH [Lahat, 1999]. Клинический опыт ошибочного применения антагонистов GnRH во время беременности недостаточен для оценки риска, однако наблюдения поврежденных эмбриона до сих пор отсутствуют. Сопоставимые данные относительно эффективности и влияния на течение беременности получены также при обычном применении агонистов и антагонистов GnRH для лечения расстройств репродуктивной функции.

Соматостатин (Somatostatin®) и **октреотид** (Sandostatin®) — синтетический октапептид, производное соматостатина — подавляют высвобождение как соматотропина (СТН), так и тиреотропина (ТШН), поэтому среди гормонов гипоталамуса соматостатин занимает особое место. Соматостатин применяют как гемостатик, при карциноидах и для снижения секреции гормона роста при акромегалии. В некоторых случаях его использовали для лечения беременных вместе с октреотидом, причем нежелательных явлений при этом не наблюдали [Boulanger, 2004; Blackhurst, 2002; Takeuchi, 1999; Colao, 1997]. **Ланреотид** (Somatuline Autogel®), аналог соматостатина, с 2005 г. назначают для лечения акромегалии.

Пегвизомант (Somavert®) является антагонистом рецептора соматотропина и, соответственно, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), поэтому по сравнению с применяемыми ранее препаратами он наиболее эффективно ослабляет симптомы акромегалии [Stewart, 2003]. Опыт применения данного препарата в период беременности отсутствует.



Практические рекомендации. Во время беременности нет показаний для назначения релизинг-гормонов. Ошибочное применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.15.2 Гормоны передней доли гипофиза

В передней доле гипофиза (HVL) образуются гормоны, которые либо стимулируют эндокринные железы организма, либо регулируют их функции. Секреция HVL-гормонов находится под контролем рели-

зинг-гормонов гипоталамуса. Вследствие высокой молекулярной массы гормоны гипофиза не проникают через плаценту, поэтому их прямое действие на плод отсутствует. К гормонам этой группы относятся следующие.

Адренкортикотропный гормон (АСТН), например *тетракозактид* (Synacthen®), стимулирует синтез глюко- и минералокортикоидов в коре надпочечников.

Тиреотропин, или **тиреостимулирующий гормон (ТШН)**, стимулирует синтез гормонов щитовидной железы.

Соматотропин (СТН), или **гормон роста (ГН)** (например, Genotropin®, Norditropin®), структурно и функционально сходный с соматотропином, в течение беременности образуется в плаценте в возрастающем количестве. Его называют также плацентарным лактогеном человека (HPL) или (реже) хорионическим соматомаммотропином человека (HCS). Функционально он сходен с пролактином (см. далее).

К **гонадотропинам** также относят **фолликулостимулирующий гормон (FSH)** (*урофоллитропин*, *фоллитропин альфа*, *фоллитропин бета*; например, Gonalf®75, Puregon®) и **лютеинизирующий гормон (ЛН)**. Во время беременности в плаценте синтезируется *хорионический гонадотропин человека* (HCG), действующий аналогично ЛН.

Пролактин вместе с некоторыми другими гормонами способствует развитию протоков молочной железы и синтезу белков молока; кроме того, он влияет на водный баланс в организме матери. Терапевтического значения не имеет.

Из гормонов передней доли гипофиза в лечебных целях назначают FSH и комбинацию FSH и LH, а также плацентарный HCG (например, Choragon®) и человеческий гонадотропин, обнаруживаемый в период менопаузы (HMG). Аналогами являются *менотропин* (Menogon®) или *урогонадотропин*. Показаниями для их назначения служат индукция овуляции и сохранение желтого тела.

Стимуляция овуляции с помощью гонадотропинов может привести к многоплодной беременности, в 5–6% случаев встречается беременность тройней [Scialli, 1986]. В 2 публикациях описан комплексный порок развития и 4 случая нейробластомы у детей на первом году жизни после стимуляции гонадотропинами [Mandel, 1994; Litwin, 1991]. Эти результаты не получили подтверждения в других исследованиях, также не подтвержден повышенный риск других нарушений беременности или отклонений развития у детей в более позднем возрасте. Отсутствуют также достоверные сведения о патологии в случае неосторожного применения гормонов передней доли гипофиза во время беременности.

Мелатонин регулирует периферические процессы в организме, подчиняющиеся биоритмам. Он стимулирует секрецию прогестерона, подавляет синтез простагландинов и вызывает токолитический эффект (в условиях эксперимента). Опыт применения мелатонина в лечебных целях в период беременности недостаточен (например, чтобы избежать расстройства биоритмов в связи с авиаперелетом через несколько часовых поясов).



Практические рекомендации. Во время беременности нет показаний для применения гормонов передней доли гипофиза. Случайное их использование не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.15.3 Антагонисты пролактина/агонисты дофамина

Фармакология и токсикология. Стерильность вследствие гиперпролактинемического гипогонадизма (синдром галактореи–аменореи) или образующие пролактин опухоли обычно лечат агонистами дофамина – производными алкалоидов спорыньи. К ним относятся *бромокриптин* (например, Pravidel®), *каберголин* (например, Dostinex®), *лизурид* (Dopergin®), *метерголин* (Liserdol®) и агонист дофамина *хинаголид* (Norgrolac®), не принадлежащий к алкалоидам спорыньи.

При исследовании 2587 беременных, во время которых в первые недели применяли *бромокриптин*, не выявлен тератогенный эффект препарата, несмотря на незначительное повышение частоты спонтанных абортс [Krupp, 1987]. Поскольку у большинства женщин после установления факта беременности лечение прекращали, результаты данного исследования могут служить свидетельством безвредности гиперпролактинемии для развивающегося плода. Наблюдение 27 беременностей также показало переносимость и эффективность лечения микро- и макропролактином *бромокриптином* или *лизуридом* даже при продолжении терапии в ранние сроки беременности. Если при макропролактинемии во время беременности выявляются офтальмологические осложнения, лечение рекомендуется возобновить [Ventz, 1996], причем в отдельных случаях допустимо проводить терапию в течение всей беременности.

Каберголин обладает длительным действием, поэтому его следует принимать 1–2 раза в неделю. Исследование более 300 случаев, когда беременность наступила во время проводимой терапии, не выявило тератогенный эффект препарата [Ricci, 2002; Robert, 1996] даже при продолжении лечения [de Turris, 2003; Jones, 1997].

У детей 9 женщин, которые во время беременности получали *хинаголид* вследствие резистентности к бромокриптину, отклонения не отмечены. В 4 наблюдениях потребовалось проведение лечения вплоть до родов [Morange, 1996]. В проводимых фирмой-изготовителем наблюдениях 159 беременностей, во время которых женщинам проводили лечение в среднем в течение 37 дней, также не обнаружено токсическое влияние препарата на развитие плода [Webster, 1996].

Метерголин сходен с другими агонистами дофамина. Опыт его применения недостаточен для дифференцированной оценки риска.



Практические рекомендации. Бромокриптин и каберголин служат средствами выбора при гиперпролактинемической аменорее как апробированные агонисты дофамина. После зачатия их применение, как прави-

ло, прекращают. Однако дальнейшее лечение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Это же относится и к лизуриду, метерголину, квинаголиду.

► 2.15.4 Гормоны задней доли гипофиза

Фармакология и токсикология. Нейрогипофиз — задняя доля гипофиза (ННЛ) — секретирует окситоцин и вазопрессин (антидиуретический гормон). Эти гормоны, представляющие собой октапептиды, структурно сходны с гормонами гипоталамуса.

Окситоцин (например, Syntocinon®) является классическим гормоном родовой деятельности. Во время беременности он образуется в увеличивающихся количествах, но одновременно инактивируется ферментом окситоциназой беременности, синтез которой в этот период также возрастает. Это равновесие сдвигается в пользу окситоцина лишь при наступившей зрелости плода или преждевременно в случае нарушения функций плаценты, когда сокращения матки индуцируются плацентарным кортикотропин-рилизинг гормоном через α -рецепторы. В случае передозировки окситоцина и гиперстимуляции матки в начале родов у плода может возникнуть гипоксия (см. также раздел 2.14).

Вазопрессин, или **антидиуретический гормон (ADH)**, имеет терапевтическое значение при лечении несахарного диабета во время беременности. Сведения о его тератогенном действии до настоящего времени отсутствуют [Ray, 1998].

Из синтетических аналогов, таких как *аргипрессин*, *дезмопрессин* (например, Minirin®), *липрессин*, *орнипрессин* и *терлипрессин* (например, Glucylpressin®), для лечения несахарного диабета, обусловленного беременностью, чаще всего используют дезмопрессин. В опытах на животных препарат индуцирует аномалии периферических отделов конечностей, возникающие, очевидно, вследствие вазоконстрикции, которые у человека наблюдают так же редко, как и другие специфические нарушения беременности. Однако ограниченное число документированных наблюдений (около 50) слишком мало для дифференцированной оценки риска [Siristatidis, 2004; Ray, 1998].

В случае нарушения функций тромбоцитов, например после лечения ацетилсалициловой кислотой (ASS), окситоцин способен активировать тромбоциты. Его применение, в основном кратковременное, приурочивают ко времени родов.



Практические рекомендации. Окситоцин можно использовать при родовспоможении для инициации и усиления родовой деятельности. В тяжелых случаях недостаточности АДН (при несахарном диабете) во время беременности применение вазопрессина или дезмопрессина оправдано. Однако при этом необходим тщательный контроль состояния кровообращения и функции почек у матери. Дезмопрессин можно использовать также при нарушении функции тромбоцитов. Лечение другими аналогами вазопрессина не яв-

ляется основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.15.5 Функции щитовидной железы и прием йода во время беременности

Гормональные сдвиги и изменения обмена веществ в период беременности у каждой здоровой женщины происходят при одновременной физиологической адаптации щитовидной железы. Это обстоятельство служит важной предпосылкой развития эмбриона и плода без отклонений и нормально протекающей беременности. Щитовидная железа плода становится активной к концу 3 месяца беременности [Burgow, 1994], до этого срока обеспечение эмбриона тироксином полностью зависит от матери.

Во время беременности возрастает потребность женщины в йоде. Функции щитовидной железы как матери, так и плода зависят от достаточного его количества, поэтому в областях с дефицитом йода необходимо еще до наступления беременности обеспечить достаточное поступление йода в организм женщины. Дефицит йода может вызвать прогрессирующие нарушения развития ЦНС, и начало возмещения недостатка йода лишь после II триместра не приводит к улучшению состояния плода [Хуе-Йи, 1994; Pharoah, 1984]. Суточная потребность в йоде во время беременности составляет 260 мкг. В Германии количество поступающего с пищей йода часто недостаточно. Содержание йода в йодированной соли, йодированных пищевых продуктах и морской рыбе не покрывает потребности в йоде, поэтому во время беременности женщина должна принимать ежедневно по 200 мкг йода в таблетках.

▶ 2.15.6 Гипотиреоз, трийодтиронин (T_3) и тироксин (T_4)

У беременных с гипотиреозом существует повышенный риск осложнений [Glinoe, 1997], кроме того, гипотиреоз может привести к нарушениям умственного развития ребенка. Появление таких дефектов давно известно, особенно в связи с дефицитом йода.

Результаты нового исследования, включавшего 60 женщин с гипотиреозом (диагностированным после 12 недели беременности), показали, что их дети, наблюдаемые до возраста 2 лет, в тестах на умственное и двигательное развитие показали худшие результаты, чем дети, у матери которых функция щитовидной железы была нормальной или гипотиреоз был выражен слабо [Pop, 2003]. Haddow (1999) на основании исследования около 60 детей в возрасте 7–9 лет (матери этих детей во время беременности страдали умеренным гипотиреозом) пришел к подобному заключению. В связи с этим диагностика и лечение сниженной функции щитовидной железы у матери во время беременности необходимы и в интересах будущего ребенка. О риске гипотиреоза новорожденных после тиреостатической терапии матери см. также раздел 2.15.7.

Фармакология и токсикология. Гормоны щитовидной железы представляют собой L-формы *трийодтиронина* (T_3) и *тироксина* (T_4), которые активны лишь в свободной, не связанной с белками форме. T_3 представляет собой биологически активный гормон, высвобождаемый сравнительно быстро и действующий в течение короткого периода времени, а T_4 является менее активным прогормоном, образующим депо гормона, который в зависимости от потребности организма превращается в T_3 путем дейодирования. Гормоны щитовидной железы необходимы для развития плаценты, в ней T_4 дейодируется в rT_3 (реверсивный T_3), а T_3 — в T_2 . Плацента лишь в ограниченной степени проницаема для гормонов щитовидной железы [Burgow, 1994]. Однако при агенезии щитовидной железы у плода этот перенос происходил в результате возникающего в данных условиях высокого градиента концентрации.

В качестве лекарственных средств доступны *левотироксин* (например, Eferox®) и *лиотиронин* (например, Thybon®) или комбинированные препараты (например, Novothyral®). При обычно применяемых дозировках (соответствующих физиологическим) тератогенное или фетотоксическое действие не наблюдали. Во время беременности потребность в гормонах щитовидной железы возрастает, поэтому при гипотиреозе дозу необходимо соответствующим образом корректировать. В качестве контрольного параметра для выбора правильной терапевтической схемы терапии служит TSH-показатель [Alexander, 2004].



Практические рекомендации. В случае необходимости следует назначить препараты с левотиоксином, поскольку в результате его превращения в трийодтиронин организм матери сохраняет контроль гормональной активности. Можно прибегнуть к заместительной терапии йодом. В начале беременности (начиная с 5 недели) дозу T_4 следует повысить примерно на 30%. За основу необходимо принять рекомендацию увеличения дозы тирокина на 25–50 мкг после наступления беременности. Во II триместре требуется дальнейшее повышение дозы, а именно на 40–50% по сравнению с дозой, принимаемой до беременности. TSH-показатель позволяет контролировать правильность назначения. Гормоны щитовидной железы не следует давать при одновременно проводимой тиреостатической терапии, так как при этом возрастает потребность в тиреостатиках, проникающих через плаценту.

▶ 2.15.7 Гипертиреоз и тиреостатики

Клинически выраженный гипертиреоз у матери, не получавшей лечения, является фактором риска как для беременной, так и для плода. Описаны задержка роста плода, преэклампсия, преждевременные роды, мертворождения и внутриутробная гибель плода [Glinoe, 1997]. При базедовой болезни, а также тиреоидите Хашимото, который, как правило, приводит к гипотиреозу, необходимо в ранние сроки беременности и в начале III триместра определить у беременной титр антител к щитовидной железе. Высокие титры, особенно TSH-R-иммуноглобулинов

(TSI), указывают, что эти антитела могут проникать через плаценту. Считается, что у 1–2% беременных, страдающих базедовой болезнью, это обстоятельство обуславливает возникновение преходящего гипертиреоза у плода или новорожденного [Carrol, 2005]. В недавно опубликованном проспективном исследовании 115 женщин приведена существенно более высокая величина — 12,6%; 4 новорожденных с повышенной функцией щитовидной железы имели зоб [Rosenfeld, 2005].

Фармакология и токсикология. К тиреостатикам относятся *пропилтиоурацил* (PTU; Propylcil®), *карбимазол* (например, Carbimazol-Henning®) и *тиамазол* или *метимазол* (например, Favistan®), активный метаболит карбимазола. Все препараты способны проникать в плод. Уровень трансплацентарного перехода метимазола и пропилтиоурацила примерно одинаков [Briggs, 2005]. Не обнаружены существенные различия между действиями разных тиреостатиков на функции щитовидной железы новорожденных.

В случае приема беременными постоянной дозы PTU до 100 мг/сут или метимазола до 10 мг/сут повышенные значения TSH зарегистрированы у 21% и 14% новорожденных соответственно [Momotani, 1997]. В приведенном ранее исследовании Rosenfeld (2005) после внутриутробной экспозиции PTU у 9,5% новорожденных диагностирован гипотиреоз и у 5,4% — одновременно и зоб. Не у всех детей функция щитовидной железы оказалась подавленной сразу после рождения, а, как показали контрольные исследования, эффект проявился лишь через 2 недели.

На основании клинических описаний была высказана гипотеза, что метимазол может вызвать у плода кожные дефекты (аплазию кожи), атрезию хоан и пищевода, трахеоэзофагальные свищи, гипоплазию сосков грудной железы, а также задержку умственного и двигательного развития [Barbero, 2004; Karg, 2004; Ferraris, 2003; Karlsson, 2002; Clementi, 1999; Wilson, 1998; Hall, 1997; Johnsson, 1997; Vogt, 1995]. Foulds (2005) на основании анализа описаний всех случаев пришел к заключению, что спектр пороков развития, наблюдаемых в 16 случаях у детей или плодов, подвергшихся воздействию метимазола/карбимазола в I триместре, следует квалифицировать как эмбриопатию.

С другой стороны, опубликовано много сообщений об отсутствии морфологических нарушений развития [Wing, 1994] или влияния на размеры и функции щитовидной железы, а также физическое и интеллектуальное развитие у детей после лечения беременных PTU или метимазолом/карбимазолом [Eisenstein, 1992; Messer, 1990]. В многоцентровом проспективном исследовании по методу «случай–контроль» 204 беременных, получавших метимазол, не обнаружено повышение риска возникновения пороков развития. Однако среди 8 детей с дефектами развития у 1 ребенка была диагностирована атрезия хоан, а у другого — атрезия пищевода [Di Gianantonio, 2001].

Имеющиеся к настоящему времени данные позволяют предположить, что тиреостатики не приводят к существенному увеличению общей частоты пороков развития. Однако метимазол может вызывать у плодов

указанные нарушения развития органов с частотой 1/1000–1/10 000 [Cooper, 2002; Diav-Citrin, 2002].

В настоящее время тщательно спланированная тиреостатическая терапия уже не приводит к возникновению тяжелого врожденного зоба. Раньше в печати появлялись сообщения о нарушениях проходимости дыхательных путей, обусловленных зобом, и осложнениях при родах как следствиях лечения тиреостатиками, иногда в комбинации с высокими дозами йода или гормонами щитовидной железы (обзор см. Briggs, 2005). В целом при лечении тиреостатиками следует руководствоваться скорее клиническими проявлениями, например частотой сердцебиений у матери, а не лабораторными показателями.

Натрия перхлорат (Irenat®) используют лишь при чрезмерном приеме йода. Во время беременности препарат может препятствовать переносу йода в организм плода.

При тяжелом тиреотоксикозе у женщины оперативная резекция зоба показана и во время беременности.



Практические рекомендации. Клинически выраженный гипертиреоз необходимо лечить и во время беременности. Тиреостатиком выбора является пропилтиоурацил, особенно в I триместре; тиамазол (метимазол) и карбимазол следует считать резервными средствами. Доза тиреостатиков должна быть низкой, насколько это возможно. Тиреостатическую терапию нельзя сочетать с заместительной терапией тироксином, поскольку при гипертиреозе возрастает потребность матери в тиреостатиках. Иногда после лечения матери тиреостатиками возникает фетальный гипотиреоз, а также гипертиреоз вследствие трансплацентарного перехода материнских аутоантител, поэтому состояние щитовидной железы плода следует контролировать с помощью ультразвуковой эхографии. Необходимо проводить скрининг параметров щитовидной железы, определяемых с помощью лабораторных методов, и у новорожденных. Во многих странах такой скрининг стал рутинной процедурой. Через 14 дней следует провести повторный контроль. Легкие проявления гипертиреоза с пороговыми значениями лабораторных показателей во время беременности можно лечить симптоматически, не прибегая к тиреостатикам, например с помощью блокаторов β -рецепторов, таких как пропранолол или метопролол. После применения тиамазола (метимазола) и карбимазола в I триместре беременности необходимо проведение УЗИ для подтверждения нормального развития плода.

▶ 2.15.8 Гипертиреоз и лечение радиоактивным йодом

См. раздел 2.20, диагностика.

▶ 2.15.9 Глюкокортикоиды

Фармакология. В коре надпочечников образуются гормоны 2 различных групп — глюкокортикоиды и минералокортикоиды, которые регу-

лируют углеводный и минеральный обмен. Во время беременности происходят изменения баланса гормонов коры надпочечников. Примерно с 3 месяца беременности концентрация кортизола в сыворотке возрастает, а к концу беременности его выведение увеличивается.

Терапевтическое значение имеют в первую очередь глюкокортикоиды. Среди них различают негалогенированные и галогенированные кортикоиды. Производные, применяемые исключительно местно, наочно и в виде ингаляций, описаны в других разделах (см. средства для лечения астмы, дерматологические препараты, капли для глаз, носа и ушей). В плаценте ферментативным путем инактивируются *кортизол* и *преднизолон*, но не *бетаметазон* и *дексаметазон*. Перинатально в крови плода концентрация *преднизона* и *преднизолона* составляет лишь 10% материнской; в случае *бетаметазона* она равна 30%, а *дексаметазона* — почти 100%.

Основные показания для применения глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды применяют при лечении аллергических, воспалительных и пролиферативных заболеваний. При этом используют нефизиологические (высокие) дозы. Кроме того, глюкокортикоиды вводят как средство заместительной терапии при недостаточности надпочечников и для стимуляции созревания легких у плода. В табл. 2.1 приведены дозы различных глюкокортикоидов, эквивалентные по эффекту 10 мг преднизолона.

Таблица 2.1 Терапевтические дозы различных глюкокортикоидов, эквивалентные действию 10 мг преднизолона.

Глюкокортикоид	Доза (мг)	Некоторые коммерческие наименования	Галогенированные/фторированные
Бетаметазон	1,5	Celestamine® N	+
Будезонид*		Budenofalk®	
Гидрокортизон	40	Posterisan®	
Дексаметазон	1,5	Fortecortin®	+
Дефлазакорт	12	Calcort®	
Клопреднол	5	Syntestan®	+
Кортизона ацетат	50	Cortison CIBA®	
Метилпреднизолон	8	Urbason®	
Параметазон	4		
Преднизон	10	Decortin®	
Преднилен	12		
Римексолон**		Rimexel®	
Триамцинолон	8	Volon®	+
Флуокортон	10	Ultralan®	+

* Будезонид выпускают также в виде таблеток, тем не менее он действует преимущественно местно в концевом отделе подвздошной кишки и в восходящей ободочной кишке.

** Римексолон применяют только местно.

Заместительную терапию назначают редко, например при болезни Аддисона. Терапевтические дозы глюко- и минералокортикоидов помогают восстановить физиологическое соотношение гормонов и не дают нежелательного эффекта ни у матери, ни у экспонированного плода. Длительное лечение с применением высоких терапевтических доз при аллергических, воспалительных и пролиферативных заболеваниях ведет к серьезным нежелательным явлениям у матери, например симптомам, сходным с болезнью Кушинга и остеопорозом. В случае прекращения лечения может возникнуть недостаточность функции надпочечников. При необходимости лечения плода следует предпочесть *дексаметазон*, поскольку он лучше проникает через плаценту. Для длительного системного лечения матери фторированные кортикоиды непригодны.

Тератогенные и фетотоксические эффекты. Опыт системного применения глюкокортикоидов относится главным образом к лечению *преднизона* и *преднизолоном* (биологически активная форма преднизона), особенно в I триместре беременности. В экспериментах на животных глюкокортикоиды могут действовать тератогенно. В частности, у мышей они вызывают появление расщелин нёба. Результаты ретроспективных исследований не позволяют полностью исключить риск возникновения расщелин губы/нёба у человека [Pradat, 2003; Rodriguez-Pinilla, 1998]. Мета-анализ результатов всех проведенных к настоящему времени когортных исследований и исследований по методу «случай-контроль» [Carmichael, 1999; Czeizel, 1997; Fraser, 1995; Robert, 1994] показал существенно повышенный риск появления расщелин (OR = 3,4) при отсутствии повышения общего числа пороков развития [Park-Wyllie, 2000]. В недавнем проспективном контролируемом исследовании 311 беременных, экспонированных в I триместре, не обнаружено повышение общего числа дефектов развития и расщелин губы/нёба [Gur, 2004]. Hardy (2005) также не нашел связь между пероральным применением стероидов и образованием расщелин. Тем не менее, нельзя исключить существование незначительного риска возникновения расщелин нёба (вместе с расщелиной губы или без нее), если лечение глюкокортикоидами проводят во время фазы чувствительности между 8 и 11 неделями беременности. Невозможно назвать величину безопасной дозы, однако назначение преднизолона в дозе 10–15 мг/сут делает индивидуальный риск крайне незначительным.

В зависимости от длительности лечения, дозы и показаний при лечении глюкокортикоидами могут быть внутриутробная задержка роста (IUGR), преждевременные роды, а также преходящая гипогликемия, гипотония и нарушение баланса электролитов у новорожденных. В одной из последних работ показано, что вес детей при рождении, базисная концентрация кортизола и ее величина после стресса, индуцированного прививками, не различались у детей, матерей которых длительно лечили преднизолоном во время беременности, и детей здоровых матерей. Наблюдение за детьми проводили до 4-месячного возраста [Miller, 2004].

Индукция созревания легких. Хорошо изучены эффекты пренатально вводимых галогенированных глюкокортикоидов, проникающих через

плаценту и применяемых с целью стимуляции созревания легких и предупреждения респираторного дистресс-синдрома (RDS) у новорожденных. Такая терапия повышает выживаемость недоношенных детей, и кровоизлияния в мозг встречаются реже. В 2 исследованиях 140 беременных было предпринято лечение *бетаметазоном* и *дексаметазоном* с целью стимуляции созревания легких у плода. Терапию проводили в период между 24 и 33 неделями беременности. После аппликации бетаметазона у экспонированных плодов возникли выраженные реакции, которые интерпретировали как симптомы стресса: снижение дыхательных движений и двигательной активности плода, а также ограниченная вариабельность частоты сердечных сокращений. Тем не менее, состояние новорожденных не претерпело серьезных нарушений [Senat, 1998; Mulder, 1997]. В ретроспективном исследовании была отмечена повышенная частота возникновения гастроинтестинального рефлюкса у новорожденных, матери которых во время беременности получали стероиды [Chin, 2003].

Способствующий родовой деятельности эффект препарата, как и преждевременное закрытие артериального протока у плода после применения глюкокортикоидов на поздних сроках беременности, не приводит к клиническим осложнениям. Вопреки немногим сообщениям частота сепсиса новорожденных после индукции созревания легких с помощью глюкокортикоидов не возрастала.

Наряду с этим длительные наблюдения (до возраста 12–30 лет) не выявили физические, интеллектуальные и психосоциальные отклонения после применения глюкокортикоидов с целью стимуляции созревания легких у плода [Dalziel, 2005; Dessens, 2000; French, 1999; Rotmensch, 1999].

В настоящее время считается, что при угрозе преждевременных родов после 28 недели беременности достаточно однократной аппликации глюкокортикоидов. Если беременные получали дексаметазон или бетаметазон для созревания легких у плода до 28 недели, а позднее угроза преждевременных родов возникла вновь, целесообразно повторное применение глюкокортикоидов [RCOG, 2004; NIH, 2001]. После 34 недели беременности медикаментозная поддержка созревания легких, как правило, не требуется.



Практические рекомендации. Заместительную терапию кортикоидами следует продолжать и во время беременности. Индукцию созревания легких плода первый раз проводят в интервале между 28 и 34 неделями

беременности. Системную терапию матери глюкокортикоидами при соответствующих показаниях можно проводить и во время беременности. Средством выбора в таких случаях служат преднизон и преднизолон. Поддерживающая доза между 8 и 11 неделями беременности по возможности не должна превышать 10 мг/сут. При неотложных состояниях дозировку не ограничивают. В редких случаях, когда для лечения требуется применение повышенных доз препарата в течение многих недель, необходимо контролировать рост плода с помощью УЗИ. Если такое лечение продолжают вплоть до родов, следует учиты-

вать возможность недостаточности надпочечников у новорожденного и при необходимости провести соответствующее лечение.

▶ 2.15.10 Гормоны мозгового слоя надпочечников

См. раздел 2.3.

▶ 2.15.11 Сахарный диабет и беременность

Сахарный диабет — это понятие, объединяющее гетерогенные нарушения обмена веществ, ведущим симптомом которых является хроническая гипергликемия. Различают три типа диабета. В основе диабета I типа лежит нарушение секреции инсулина, для диабета II типа и диабета беременных характерно нарушение действия инсулина. Оба механизма могут существовать одновременно.

Диабет, развившийся у женщин до беременности или к ее началу, при недостаточном контроле содержания сахара в крови ($HbA_{1c} > 6,5\%$) коррелирует с повышенной частотой возникновения пороков развития у детей. HbA_{1c} служит маркером состояния углеводного обмена у пациенток («память о сахаре в крови») с учетом продолжительности жизни эритроцитов (120 дней). Чем выше содержание HbA_{1c} , тем выше риск. Так, при содержании HbA_{1c} , равном 8,5%, риск аномалий составляет 4%, а при HbA_{1c} , равном 10,5%, риск возрастает до 6%. К наиболее частым порокам развития у детей при диабете у матери относятся аномалии позвоночника и конечностей, дефекты сердечно-сосудистой системы и нервной трубки, реже встречаются нарушения развития уrogenитальной системы, желудочно-кишечные фистулы и атрезии (обзор см. Briggs, 2005; Loffredo, 2001).

У беременных, больных диабетом, повышена частота спонтанных аборт, перинатальная смертность явно превышает среднюю величину, а частота преждевременных родов составляет почти 20% [Arbeitsgemeinschaft, 2004; Gamson, 2004]. Для неонатальной заболеваемости характерна макросомия (гигантизм) новорожденных с недостаточной зрелостью органов, недостаточность развития и послеродовые нарушения обмена веществ, особенно гипергликемия. У всех новорожденных, матери которых больны диабетом, необходимо исключить гипергликемию.

Явный диабет в период беременности может привести к нарушениям маточно-плацентарного кровоснабжения и возникающим вследствие этого заболеваниям у матери, например преэклампсии.

В подавляющем большинстве случаев диабета II типа, а также при диабете, впервые возникшем во время беременности (GDM), основой развития заболевания служат метаболические синдромы (ожирение как результат «всеобщего благосостояния» с гиперлипидемией, гипертонией и нарушением толерантности к глюкозе). Сначала возникает резистентность к инсулину инсулинзависимых тканей, что приводит к

необходимости повышения уровня инсулина для использования глюкозы тканями. Вследствие гиперинсулинемии усиливается чувство голода, что ведет к повышенному потреблению пищи и ожирению — возникает порочный круг. При голодании уровень инсулина падает и повышается чувствительность и плотность рецепторов к инсулину. Необходимо добиться, чтобы индекс массы тела по возможности стал $\leq 27 \text{ кг/м}^2$. О риске ожирения для течения беременности см. также раздел 2.5.26.

Установление правильного обмена веществ с нормогликемией — цель любой терапии в период беременности, так как диабетическая фетопатия связана с гипергликемией у матери, приводящей также к гипергликемии у плода. Плод реагирует повышением продукции инсулина, в результате происходит гипертрофия/гиперплазия β -клеток поджелудочной железы. Фетальная гиперинсулинемия способствует также развитию респираторного дистресс-синдрома новорожденных в результате формирования гиалиновых мембран и нарушения образования сурфактанта в пневмоцитах плода вследствие изменения ферментативных процессов. У детей, матери которых страдали расстройством регуляции уровня сахара в крови во время беременности (чаще всего вследствие недиагностированного или недостаточно контролируемого GDM), уже в раннем детском или юношеском возрасте повышен риск развития ожирения или сахарного диабета и, соответственно, нарушения толерантности к глюкозе. Избыточная масса тела и диабет беременных чаще встречается в индустриально развитых странах (частота GDM приближается к 20%). Согласно рекомендациям Комитета научных медицинских сообществ (AWMF), каждой беременной следует проводить тест на толерантность к глюкозе [Arbeitsgemeinschaft, 2001].

Во время беременности изменяется чувствительность к инсулину: на 8–12 неделе она повышается, увеличивая опасность гипогликемии, а во второй половине беременности снижается, в связи с чем часто возникает необходимость повышения дозы инсулина. Сразу после родов чувствительность к инсулину возвращается к исходному значению.



Практические рекомендации. При сахарном диабете установление и поддержание нормогликемии служит гарантией нормального пре- и постнатального развития ребенка и снижения материнской заболеваемости. Эта цель должна быть, насколько возможно, достигнута уже до наступления запланированной беременности. Каждая больная диабетом женщина независимо от типа диабета должна находиться под наблюдением специалистов разного профиля, а для родоразрешения беременную следует поместить в перинатальный центр.

▶ 2.15.12 Инсулин

Фармакология и токсикология. В клетках островков Лангерганса поджелудочной железы образуются и секретируются инсулин, глюкагон и

соматостатин. Клиническое значение, прежде всего, имеет нарушение продукции инсулина, а глюкагон выполняет противоположно направленную регуляторную функцию при гипогликемии.

Инсулин человека в отличие от принимаемых внутрь противодиабетических средств через плаценту не проходит. Для обеспечения контроля уровня сахара в крови и состояния новорожденного целесообразно проводить лечение в форме интенсивной инсулинотерапии с ежедневным применением кратковременно действующего инсулина, по меньшей мере, 3 раза в день до принятия пищи; эту схему можно дополнить введением длительно действующего инсулина на ночь, вместо того чтобы принимать последний дважды.

Согласно данным крупномасштабных исследований, заместительная терапия с помощью инсулина человека при диабете у беременных не дает эмбриотоксический эффект.

В идеале инсулин, используемый для лечения беременных, подобно естественному инсулину, секретируемому поджелудочной железой, должен обеспечить хороший гликемический контроль у матери и не проникать через плаценту. Кроме того, он не должен вызывать образования антител (или индуцировать их продукцию в минимальной степени), поскольку антитела проходят через плаценту. Новый инсулин не должен осложнять течение заболевания у матери, а при уже имеющейся диабетической ретинопатии ухудшать ее состояние (минимальная активность IGF-1). По всем правилам, беременные должны получать нормальный инсулин человека и длительно действующие препараты инсулина.

Уже в течение нескольких лет существуют аналоги инсулина: кратковременно действующие *инсулинлизпро* (HUMALOG®), *инсулина-спарт* (NovoRapid®, NovoMix®), *инсулинглулизин* (например, Apidra®) и длительно действующие препараты *инсулингларгин* (Lantus®) и *инсулиндетемир* (Levemir®).

Инсулинлизпро в многочисленных, но в основном небольших ретро- и проспективных исследованиях, включавших в общей сложности более 500 беременных, изучен лучше всего [Wyatt, 2005; Сурпук, 2004; Garg, 2003; Masson, 2003; Scherbaum, 2002; Persson, 2002; Bhattacharyya, 2001]. При его использовании повышения частоты возникновения пороков развития до сих пор не наблюдали, дневной уровень сахара в крови был таким же, как и при лечении инсулином человека, а содержание глюкозы в крови через 1 час после еды было ниже [Mecacci, 2003]. Из этого, однако, не следует, что показатели риска у новорожденных улучшались. В одном исследовании 289 беременных с диабетом I типа, проведенном в Голландии, было установлено, что число детей с макросомией у матерей, получавших инсулин, составляло 15% по сравнению с 8% в контроле [Evers, 2002]. Прогрессирования диабетической ретинопатии при лечении *инсулинлизпро* не наблюдали, однако этот вопрос еще недостаточно изучен [Loukovaaga, 2003; Buchbinder, 2000]. По имеющимся к настоящему времени данным, при использовании *инсулинлизпро* и *инсулина* человека образование антител к инсулину было примерно одинаково низким [Gamson, 2004].

Инсулинаспарт пока недостаточно исследован. В многоцентровом исследовании, проведенном в странах Европы, сравнивали осложнения у матери и плода при лечении женщин с диабетом I типа инсулинаспартом и инсулином человека (*Astrapid*[®]). *Инсулинглулизин* и длительно действующий препарат *инсулиндетемир* почти не изучены. Поскольку имеются указания на возможное усиление ретинопатии при использовании *инсулингларгина*, при наступлении беременности длительно действующие аналоги инсулина следует отменить или заменить другими (обзор см. Gamson, 2004). Описаны отдельные случаи [Devlin, 2002] тяжелой ночной гипогликемии при использовании нормального инсулина, которые после замены инсулина инсулингларгином больше не повторялись.

Испытания проходят ингалируемый инсулин *прамлинтид* короткого действия.



Практические рекомендации. При сахарном диабете I типа необходимо с помощью инсулина купировать заболевание еще до беременности.

Средством первого выбора является инсулин человека. Если применение инсулинлипро дает хорошие результаты, заменяя препарат во время беременности без особой необходимости не следует. Однако длительно действующие аналоги необходимо отменить. Беременные с диабетом II типа или диабетом беременных, диетическое лечение у которых неэффективно, должны получать инсулин человека. Инсулинотерапию следует начать также в случаях, когда уровень сахара в крови достигает верхней границы нормы и наблюдаются признаки макросомии плода. Инсулин животного происхождения во время беременности не применяют вследствие возможной продукции антител к нему. Для больных диабетом беременных, которые уже приобрели инсулинзависимость, потребность в инсулине может сильно возрасти. Для контроля лечения следует использовать ультразвуковую биометрию растущего плода. Поскольку глюкокортикоиды и токолитики снижают толерантность матери к углеводам, при использовании этих препаратов рекомендуется тщательный контроль обмена веществ.

▶ 2.15.13 Пероральные противодиабетические средства

Фармакология и токсикология. Пероральные противодиабетические средства не являются гормонами и в отличие от инсулина не могут быть использованы как средства заместительной терапии. Обычно применяют производные *сульфонилмочевины*, которые стимулируют еще способные функционировать β -клетки поджелудочной железы. К этим производным относятся препараты второго поколения *глибенкламид* (глибурид) (например, *Euglucon*[®] N), *глиборнирид* (*Glutril*[®]), *гликлазид* (*Diamicon Uno*[®]), *глиметирид* (например, *Amaryl*[®]), *глипизид* и *гликвидон* (*Glurenorm*[®]). Производные сульфонилмочевины первого поколения — это *ацетогексамид*, *хлорпропамид*, *толазамид* и *тольбутамид* (*Orabet*[®]).

Производные *бигуанида метформин* (*Glucophage*[®]) и *фенформин* снижают синтез глюкозы в печени, замедляют всасывание глюкозы из кишечника и ведут к повышенному ее потреблению.

Акарбоза (Glucobay®) и *миглитол* (Diastabol®) — ингибиторы α -глюкозидазы — уменьшают всасывание углеводов из кишечника, что имеет большое значение для терапии диабета. *Натеглинид* (Starlix®) и *пенаглинид* (NovoNorm®) принимают после еды. Они относятся к регуляторам уровня глюкозы, вызывающим кратковременную секрецию инсулина β -клетками. Доказательства действия этих препаратов, как и *глитазонов пиоглитазона* (Actos®) и *розиглитазона* (Avandia®) (инсулин-сенситизаторов, повышающих чувствительность периферических клеток к инсулину), на специфические для диабета осложнения отсутствуют. Клинический опыт показывает, что положительный результат можно получить лишь с помощью инсулина, метформина и препаратов сульфонилмочевины.

Мураглитазар (Pargluva®), как и другие глитазоны, является селективным агонистом активаторов рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR). По данным проведенных исследований, этот препарат обуславливает повышенный риск сердечно-сосудистых расстройств и летальных исходов, в связи с чем Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США до сих пор не дало разрешение на его применение.

Ситаглиптин является *миметиком инкретина*: присутствующий в кишечнике гормон инкретин повышает секрецию инсулина, необходимую при приеме пищи. У больных диабетом образование инкретина снижается, и ситаглиптин ингибирует быстрое ферментативное расщепление инкретина, которое происходит в нормальных условиях. Клиническое применение препарата еще не разрешено.

Пероральные противодиабетические средства менее надежно регулируют уровень сахара в крови по сравнению с инсулином, поэтому не подходят для лечения диабета в период беременности. В литературе есть данные о применении во время беременности *глибенкламида* и *метформина*.

Глибенкламид

У новорожденных этот препарат способствует гипогликемии, если лечение матерей проводят до конца беременности. В некоторых из ранее проведенных исследований наблюдали повышенный риск возникновения пороков развития [Pisquadio, 1991]. Эти данные сначала интерпретировали как указание на риск тератогенного действия пероральных противодиабетических средств [Towner, 1995]. В настоящее время считается, что гипергликемия, наступающая при пероральном применении этих средств, сама является тератогенным фактором, поскольку проницаемость плаценты для различных препаратов этой группы имеет второстепенное значение. Так, тольбутамид проходит через плаценту лучше, чем глипизид [Elliott, 1994], а глибенкламид способен к трансплацентарному переходу в минимальной степени [Koren, 2001]. В более поздних работах повышенный риск возникновения дефектов развития не наблюдали, однако дифференцированно оценить риск тератогенного действия этих препаратов невозможно.

В рандомизированных исследованиях не найдены различия в течении беременности и состоянии новорожденных при лечении глибенкламидом (у большинства из 100 беременных, получавших лечение) и инсулином. В каждом случае лечение начинали после завершения эмбриогенеза. В крови из пуповины глибенкламид не обнаружен, а концентрация инсулина в обеих группах была одинаковой. Существенно не различались количество детей с гипогликемией и средний вес детей при рождении [Jacobson, 2005; Langer, 2005; Kremer, 2004]. Jacobson (2005) наблюдал при использовании глибенкламида существенное повышение частоты преэклампсии у беременных. Спорным является вопрос о возможности на основании этих наблюдений подвергать сомнению существующие до настоящего времени рекомендации по терапии диабета беременных инсулином [Greene, 2000].

Метформин

В отличие от глибенкламида *метформин* не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии у беременных. Лечение диабета у тучных больных данным препаратом, который повышает чувствительность к инсулину и уменьшает потребность в нем, более целесообразно, чем применение глибенкламида.

Метформин назначают не только женщинам, больным диабетом II типа, но также при поликистозном овариальном синдроме (PCOS) в рамках проблемы лечения стерильности, для снижения повышенной частоты спонтанных абортс и предупреждения или лечения диабета беременных. Данные о переносимости препарата в I триместре беременности немногочисленны. Glueck (2004), исследуя 126 беременностей, не обнаружил свидетельств тератогенного эффекта метформина. Во многих исследованиях показано снижение числа спонтанных абортс у женщин с PCOS [Palomba, 2005; Jakubowicz, 2002]. Обсуждается вопрос о периоде, в течение которого следует принимать метформин для «стабилизации беременности» при PCOS. До настоящего времени нет достоверных доказательств, что прием этого препарата на 6–8 неделях беременности дает лучшие результаты. Утверждаемое Glueck (2002, 2004) профилактическое действие препарата в отношении диабета беременных при лечении после I триместра не получило подтверждения в рандомизированном проспективном исследовании [Vanky, 2004]; необходимы дальнейшие исследования.

О применении *розилитазона* и *акарбозы* есть лишь немногочисленные сообщения [Kalyoncu, 2005; Yaris, 2004]. Опыт использования других противодиабетических средств в период беременности отсутствует.



Практические рекомендации. Женщинам, больным диабетом II типа, инсулин необходимо назначать еще при планировании беременности. Однако начатая и проводимая далее терапия с помощью пероральных противодиабетических средств не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Необходимо контролировать

морфологическое развитие плода с помощью УЗИ высокого разрешения. До настоящего времени не доказано, может ли глибенкламид или метформин быть альтернативным по отношению к инсулину средством лечения диабета после I триместра. Как и раньше, препаратом выбора является инсулин. Если метформин назначают при PCOS для сохранения беременности, его следует принимать с 6 до 8 недели.

▶ 2.15.14 Эстрогены

Фармакология и токсикология. Во время беременности в организме женщины, кроме эстрона и эстрадиола, синтезируется также эстриол, который в других условиях встречается лишь как метаболит. Физиологически и фармакологически эстрогены оказывают стимулирующее действие на рост матки, яйцеводов и особенно — на рост эндометрия. Эстрогены влияют на пролиферацию вагинального эпителия, увеличивают секрецию в шейке матки и расширяют цервикальный канал. Ранее их иногда применяли для усиления родовой деятельности, теперь для этой цели используют другие эффективные лекарственные препараты.

В настоящее время эстрогены применяют в качестве гормональных контрацептивов, а также для заместительной терапии в климактерическом периоде и лечения опухолей. К эстрогенам относятся *эстрадиол* (например, Estrifam®) и его производные *этинилэстрадиол* (составная часть большинства эстрогенсодержащих таблеток), *эстриол* (например, Estriol JENAPHARM®) и *местранол* (в составе Esticia®). *Полиэстрадиол*, а также эстрогены *фосфэстрол*, *хлоротрианизен* и *эпиместрол* в настоящее время не применяются.

Использование небольших доз эстрогенов для гормональной контрацепции (комбинированные препараты, содержащие эстроген и гестаген), включая неотложную контрацепцию («таблетки сразу после»), а также частое применение (по ошибке) при аменорее на ранних сроках беременности дало возможность хорошо исследовать действие этих гормонов. Очевидно, что их применение во время фазы чувствительности после 8 недели беременности не связано со значительным риском для плода [Ahn, 2005; Raman-Wilms, 1995; Källén, 1991], а также с нарушением дифференцировки пола.

Тем не менее, в 1970-е гг. появились сообщения о случаях развития пороков сердца, VACTERL-синдрома (комбинированные пороки развития позвоночника, сердца, почек, конечностей, трахеопищеводный свищ и атрезия заднего прохода) и других нарушений в связи с приемом оральных контрацептивов в период беременности. Есть также отдельные более поздние публикации, в которых обсуждается вопрос о повышенной частоте аномалий (в частности, мочевыводящих путей) [Li, 1995].

Влияние внутриутробного воздействия эстрогенов на фертильность в будущем до сих пор не установлено. В одной из обзорных работ были проанализированы все имеющиеся к настоящему времени данные о нарушениях репродуктивной функции у мужчин вследствие внутриут-

робного воздействия эстрогенов. Особое внимание уделено препаратам, принимаемым матерями, физиологически повышенному уровню эстрогенов (например, при беременности двойней), растительным веществам в пище (например, соя содержит нестероидные *фитоэстрогены*; см. также West, 2005) и вредным веществам окружающей среды с эстрогеноподобным действием (хлорорганические соединения типа полихлорированного бифенила или диоксины; см. также раздел 2.23). Удалось выявить определенную ассоциацию с раком яичек, но не с гипоспадией, крипторхизмом или количеством сперматозоидов [Storgaard, 2006]. В одной из более ранних публикаций приведены сведения об отклонениях психосексуального развития у пренатально экспонированных мальчиков, матери которых при диабете получали эстрадиол и прогестерон [Yalom, 1973]. Данные о нарушениях развития плода в случаях приема противозачаточных таблеток отсутствуют.

Опыт применения высоких доз эстрогенов, например при лечении злокачественных опухолей, недостаточен для оценки риска.



Практические рекомендации. Во время беременности показаний для применения эстрогенов нет. Прием эстрогенов (случайный или ошибочный) на ранних сроках беременности не служит основанием ни для ее прерывания по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). Это относится также к низкодозируемым одно- или многофазным препаратам и этинилэстрадиолу и норэтистеронацетату, применяемым для лечения аменореи. Ошибочный прием высокодозируемых препаратов по другим показаниям также не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска. Однако для контроля нормального развития плода необходима диагностика с помощью УЗИ, по крайней мере при повторном применении препарата.

▶ 2.15.15 Гестагены

Фармакология и токсикология. Прогестерон образуется клетками оболочки и желтого тела яичников, во время беременности его продукция усиливается за счет плаценты. В организме плода прогестерон метаболизируется. В плаценте некоторые метаболиты могут окисляться ферментативным путем с образованием прогестерона. Прогестерон выделяется в виде прегнандиола и частично расщепляется, образуя прегнантриол.

В качестве лекарственных средств предложены следующие препараты: *хлормадион* (например, Chlormadinon Jenapharm®), *дезогестрел* (например, Cerazette®), *дрозпиренон* (в составе Petibelle®, Yasmin®), *дидрогестон* (Duphaston®), *гестонорон*, *гестоден* (в составе Femovan®, Minulet®), *гидроксипрогестерон* (например, Proluton®), *левоноргестрел* (например, Microlut®), *линэстренон* (например, Orgametril®), *медрогестон* (Prothil®), *медроксипрогестерон* (например, Clinofem®), *мегестрол* (Megestat®), *норэтистерон* (например, Gestakadin®, Primolut-Nor®),

норгестимат (например, в составе Cilest®) и *норгестрел* (например, в составе Cyclo-Progynova®).

Примерно 40 лет назад *прогестерон* (например, Utrogest®), а также его полусинтетические или синтетические производные (например, 17-гидроксипрогестерон) применяли для лечения угрожающих абортов, что было распространено в Германии, Франции и Италии, но не практиковалось в странах Скандинавии. Однако до настоящего времени не получены доказательства эффективности этих средств, в связи с чем концепция лечения была пересмотрена [ACOG, 2003]. Успех применения прогестерона сомнителен, поскольку часто пациентки были обеспечены надлежащей врачебной помощью и хорошим уходом. На симпозиуме ВОЗ, посвященном лекарственной терапии во время беременности, была признана бесполезность такого лечения [WHO-Report, 1984]. Тем не менее, в настоящее время при угрожающих абортах продолжают проводить лечение гестагенами с помощью естественного прогестерона. Одним из актуальных вопросов предупреждения абортов с помощью гормональных средств является лечение недостаточности желтого тела хорионическим гонадотропином человека (HCG).

Спорной является связь между гормонотерапией и повышенной встречаемостью гипоспадии [Carmichael, 2004; Källén, 1992], хотя гестагены крайне редко приводят к развитию этой аномалии плода (в основном слабовыраженной), к тому же часто возникающей спонтанно.

Использование относительно небольших доз гормонов для контрацепции, включая неотложную контрацепцию («таблетки сразу после»), а также частое применение (по ошибке) при аменорее при наступлении беременности дало возможность хорошо исследовать действие этих гормонов. По имеющимся данным, их применение не связано с заметным риском появления аномалий, в особенности экстрагенитальных [Ahn, 2005; Brent, 2000; Martinez-Frias, 1998; Raman-Wilms, 1995; Källén, 1991]. Однако в 1970-е гг. появились сообщения о случаях развития пороков сердца, VACTERL-синдрома и других нарушений в связи с приемом оральных контрацептивов в период беременности. В более поздних публикациях обсуждается вопрос о повышенной частоте аномалий (в частности, мочевыводящих путей) [Li, 1995].

Неотложная контрацепция в настоящее время проводится как исключительно гестагенная терапия: 2×0,75 мг или 1×1,5 мг *левоноргестрела* (duofem®, Levogynon®). Профиль надежности, переносимости и нежелательных явлений настолько благоприятен, что в некоторых странах, например в Швейцарии, препарат отпускают без рецепта. Такая терапия препятствует овуляции и не индуцирует аборт. В случае все же наступившей беременности эмбриотоксическое действие препарата до сих пор не описано [American Academy of Pediatrics, 2005; Food and Drug Administration, 2003].

Нарушений дифференцировки пола гестагенами, применяемыми в контрацептивных дозах в фазу чувствительности (с 8 недели беременности), не наблюдали. Однако если повторно применяют высокие дозы 19-нор-гестагена, обладающего андрогенными свойствами, может

появиться преходящее увеличение клитора у плода (обзор см. Briggs, 2005).

Отрицательное влияние внутриутробного воздействия гестагенов на фертильность в будущем не зарегистрировано. По данным долгосрочных наблюдений, развитие в юношеском возрасте после пренатального воздействия гестагенов, например депо-препаратов медоксипрогестерона («трехмесячный» шприц), протекало соответственно возрасту [Pardthaisong, 1992]. Раньше предполагали, что прием андрогенных гестагенов (производных норэтистерона) в высоких дозах, как это принято в настоящее время с целью контрацепции, оказывает влияние на половую идентификацию детей.

Опыт применения высоких доз гестагенов, например при лечении злокачественных опухолей, недостаточен для оценки риска.



Практические рекомендации. Во время беременности настоятельных показаний для применения гестагенов нет. Это относится также к пересмотренной концепции лечения прогестероном в случае угрожающего аборта. Однако ни такого рода терапия, ни ошибочный прием контрацептивов не требуют прерывания беременности по показаниям риска или дополнительной диагностики (см. раздел 1.15). Это же относится к распространенным в настоящее время низкодозируемым одно- или многофазным препаратам, неотложной контрацепции с применением левоноргестрела и лечению аменореи с помощью норэтистеронацетата и этинилэстрадиола. Применение (по ошибке или недосмотру) высоких доз препаратов по другим показаниям также не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска. В таких случаях нормальное развитие плода можно контролировать с помощью УЗИ высокого разрешения.

▶ 2.15.16 Диэтилстильбэстрол

Фармакология и токсикология. *Диэтилстильбэстрол* (DES) представляет собой синтетический нестероидный препарат, обладающий эстрогенной активностью, который в 1970-е гг. был предложен в США для лечения угрожающих абортов, а также с целью ограничения роста подрастающих девочек [Venn, 2004]. Большой интерес вызвало открытие, что у дочерей, матери которых получали во время беременности DES, в подростковом возрасте с повышенной частотой развивалась аденокарцинома влагалища [Herbst, 1975]. У человека это единственный доказанный случай возникновения карциномы в неонатальном периоде (трансплацентарный канцерогенез). Риск возникновения этого редкого заболевания у молодых женщин составляет до 0,14%. Риск возникновения других опухолей, например рака молочной железы, не доказан [Hatch, 1998].

По меньшей мере, у 25% пренатально экспонированных молодых женщин обнаруживают, кроме того, аномалии влагалища, матки или фаллопиевых труб [Mittendorf, 1995]. Другие авторы не выявили по-

вышение риска возникновения лейомиомы и овариальных кист, однако установили повышенную частоту паровариальных кист [Wise, 2005]. У потомства мужского пола повышен риск крипторхизма, тестикулярной гипоплазии и аномалий морфологии сперматозоидов [Mittendorf, 1995]. Относительно повышенного риска гипоспадии у мальчиков, матери которых сами были пренатально экспонированы (в период эмбрионального развития), существуют противоречивые мнения [Storgaard, 2006; Palmer, 2005; Klip, 2002]. Позднее появились свидетельства, что у таких женщин повышен риск преждевременных родов и других осложнений беременности [Papiernik, 2005].

Диэтилстильбэстрол уже давно не используют. В отличие от США в странах Центральной Европы его практически не применяют [Centers for Disease Control and Prevention, 2006].

▶ 2.15.17 Андрогены и анаболики

Фармакология и токсикология. К андрогенам, которые можно использовать как лекарственные средства, относятся *местеролон*, *тестолактон* и *тестостерон* (Andriol®). Не существует показаний для применения препаратов этой группы в период беременности. Все ранее принятые показания для назначения андрогенов женщинам, например психосексуального характера, в настоящее время считаются устаревшими. Применение препаратов с целью подавления лактации уже давно не практикуется.

К анаболикам относятся *кlostебол*, *метенолон* (например, в составе Anti-Focal®), *нандролон* (например, Deca-Durabolin®) и *тиболон* (Livella®). Также нет показаний для их применения в период беременности. Однако люди, занимающиеся силовыми видами спорта и бодибилдингом, используют импортируемые «серые» препараты, которые могут содержать (также без соответствующей декларации) андрогены или анаболики. Их могут по ошибке принимать и в период беременности.

Практический опыт, касающийся переносимости андрогенов и анаболиков, а также их андрогенного действия, недостаточен для дифференцированной оценки риска.



Практические рекомендации. Андрогены и анаболики во время беременности абсолютно противопоказаны. Однако их ошибочное использование не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). В этих случаях для контроля нормального развития плода необходимо проведение УЗИ высокого разрешения, особенно при повторном приеме этих препаратов.

▶ 2.15.18 Антиандрогены, антиэстрогены и даназол

Фармакология и токсикология. К антиандрогенам относятся *бикалутамид* (Casodex®), *ципротерон* (Androcur®; в составе Diane®35) и

флутамид (например, Fugerel®). *Форместан* и *ралоксифен* (например, EVISTA®), избирательный модулятор эстрогеновых рецепторов, используемый для лечения остеопороза, представляют собой антиэстрогенные средства. *Даназол* является ингибитором гонадотропина, обладающий андрогенными свойствами. Об *аминоглютетимиде* и *тамоксифене* см. раздел 2.13.17.

Ципротерона ацетат является антиандрогенным препаратом, назначаемым чаще всего в репродуктивном возрасте. В комбинации с этинилэстрадиолом ципротерона ацетат используют как противозачаточное средство (Diane®35). Этот препарат особенно часто назначают при существующей угревой сыпи (акне). Федеральный институт лекарственных средств и медицинских продуктов (BfArM) в 1995 г. резко ограничил применение Diane®35 вследствие предполагаемых онкогенных свойств препарата (опухоль печени). Его можно назначать только при явлениях андрогенизации и акне с образованием рубцов.

Антиандрогенное действие *ципротерона ацетата* теоретически может привести к феминизации плода мужского пола. Однако даже при неосмотрительном продолжении лечения (2 мг/сут в составе Diane®35) до наступления фазы чувствительности после 8 недели беременности явлений феминизации не наблюдали. Фирма-изготовитель располагает зарегистрированными материалами по 23 беременностям (плоды мужского пола), во время которых женщины в течение всей (или почти всей) фазы развития гениталий принимали ципротерон по 2 мг/сут, а еще при 6 беременностях суточная доза составляла даже 25–100 мг; 28 детей, рожденных живыми, были развиты нормально. При одном позднем аборте также не были обнаружены нарушения развития. Дальнейшие исследования показали отсутствие тератогенного эффекта этого препарата у человека (ENTIS; собственные данные), но объем исследований не достаточен для дифференцированной оценки риска.

Даназол — синтетический модифицированный андроген, производное этистерона — представляет собой ингибитор продукции гонадотропных гормонов. Даназол используют для лечения эндометриоза, при образовании доброкачественных узлов в молочной железе, наследственном ангионевротическом отеке, а также как средство контрацепции.

В многочисленных опубликованных работах (более 100 экспонированных беременных) выявлен повышенный риск вирилизации плодов женского пола, если беременные ежедневно принимали даназол в дозе 200 мг/сут после 8 недель беременности (время начала функционирования рецепторов андрогенов). При нормальном развитии внутренних половых органов более чем у 50% пренатально экспонированных девочек отмечено увеличение клитора или полная картина женского псевдогермафродитизма. При более позднем развитии дальнейшие отклонения отсутствовали, например вирилизация или нарушения сексуального поведения (обзор см. Briggs, 2005). Повышенную склонность к спонтанным абортам после приема даназола можно объяснить эндометриозом как основным заболеванием.

Действие других упомянутых в этом разделе антиэстрогенов и антиандрогенов не исследовано, поэтому нет возможности провести дифференцированную оценку риска.



Практические рекомендации. Антиэстрогены, антиандрогены и даназол во время беременности абсолютно противопоказаны. Однако их применение не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). В таких случаях для подтверждения нормального развития плода необходимо проведение УЗИ высокого разрешения, по крайней мере в случае приема высоких доз данных препаратов.

▶ 2.15.19 Мифепристон

Фармакология и токсикология. *Мифепристон* (RU486) — это антагонист прогестерона и глюкокортикоидов. Его применение в качестве abortивного средства в Германии было разрешено в 1999 г. Для преждевременного прерывания беременности необходима доза 600 мг. Однако в комбинации с препаратом простагландинов так же эффективна доза 200 мг [Peugon, 1993].

К фармакологическим эффектам мифепристона относятся снижение секреции лютеинизирующего гормона (ЛН), ускорение инволюции желтого тела и повышение сократимости мышц матки. Также наблюдали влияние препарата на продукцию плацентой прогестерона, хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена.

Мифепристон является антагонистом прогестерона, поэтому предпринимались попытки использовать его в качестве ежемесячно принимаемого «интерцептивного» средства (в отличие от контрацептивов оно действует лишь после зачатия). Однако действие этого препарата оказалось таким же ненадежным, как и медикаментозное прекращение внематочной беременности. Кроме того, обсуждается вопрос о возможности применения препарата для созревания шейки матки, ведения родов, при эндометриозе и миоматозе матки.

Мифепристон проникает через плаценту. В экспериментах на животных было показано, что он не влияет на концентрацию фетального прогестерона, эстрадиола или кортизола. По-видимому, повышается лишь концентрация альдостерона.

Изучение тератогенного действия в опытах на животных дало противоречивые результаты. В одном из исследований примерно 70 беременных, у которых беременность, несмотря на применение мифепристона, не была прервана, наблюдали различные пороки развития плода; у 4 детей обнаружена косолапость [Sitruk-Ware, 1998]. По данным этой публикации, а также других сообщений невозможно сделать однозначный вывод о специфическом тератогенном действии мифепристона, поскольку большинство новорожденных были здоровы [Pons, 1991; Lim, 1990]. Однако в целом можно утверждать, что неудавшиеся попытки прервать беременность угрожают развитию плода.



Практические рекомендации. В случаях, когда после применения мифепристона беременность продолжается, для подтверждения нормального развития плода необходимо проведение УЗИ высокого разрешения. Неудачная попытка вызвать аборт не является безусловным показанием для прерывания беременности по соображениям риска (см. раздел 1.15).

▶ 2.15.20 Кломифен

Фармакология и токсикология. Уже более 20 лет при отсутствующей овуляции без гиперпролактинемии применяют антагонист эстрогенов *кломифен* (ClomHEXAL®, Dyneric®) с целью вызвать овуляцию. Передозировка препарата, особенно при комбинированном применении с хорионическим гонадотропином человека (HCG), может привести к гиперстимуляции яичников. К нежелательным явлениям относятся повышение частоты многоплодных беременностей и увеличение яичников. Вероятно, действие препарата основано на конкурентном связывании эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе, что приводит к повышенному высвобождению лютеинизирующего гормона (ЛН).

Продолжается дискуссия о влиянии кломифена на возникновение пороков развития, например дефектов нервной трубки [Van Loop, 1992]. Описана аномалия стекловидного тела глаза у ребенка, мать которого принимала кломифен в дозе 100 мг/сут до 6 недели беременности [Bishai, 1999].

В Японии на протяжении 5 лет проводили наблюдение за 1034 беременностями, индуцированными кломифеном. Из 935 детей, рожденных живыми, пороки развития обнаружены у 2,3%, т.е. с частотой, не превышающей таковую в контрольной группе [Kurachi, 1983]. Однако отсутствуют сведения о периоде приема кломифена — до беременности или после зачатия. Фирма-изготовитель приводит данные о 2379 беременных, принимавших кломифен; было зарегистрировано 58 пороков развития (2,4%). Из этой выборки 158 женщин принимали кломифен и после зачатия, и пороки развития найдены у 8 детей (5,1%). По данным регистра пороков развития, повышение числа краниостоза обнаружено у 20 детей, матери которых получали кломифен до беременности или во время нее [Reefhuis, 2002]. В другом аналогичном исследовании с неопределенным количеством беременных установлено существенное повышение частоты возникновения членомошоночной гипоспадии [Meijer, 2005]. Однако имеющиеся к настоящему времени данные не позволяют сделать вывод о повышении частоты индивидуального риска.



Практические рекомендации. Кломифен можно назначать, чтобы вызвать овуляцию. Однако женщину необходимо предупредить о невозможности полностью исключить риск возникновения нарушений развития плода, а также о реальной возможности многоплодия (причем не только двойней). Перед началом лечения необходимо убедиться в отсутствии беременности.

▶ 2.15.21 Эритропоэтин

Рекомбинантный эритропоэтин человека представляет собой полученные с помощью биотехнологических методов производные — *эпоэтин альфа* (Eprex®, Eгуро®), *эпоэтин бета* (NeoRecormon®) и *дарбепозэтин альфа* (Aranesp®). Все три эритропоэтина вызывают такой же биологический эффект, как и эритропоэтин человека, т.е. стимулируют эритропоэз. Эритропоэтины назначают при тяжелой анемии, например при хронических заболеваниях почек и после трансплантации почки, а также при лечении в период беременности раковых заболеваний и ВИЧ-инфекции, талассемии и анемии, резистентных к лечению. Рекомбинантный эритропоэтин человека не проходит через плаценту и, по данным ряда исследований, беременные хорошо его переносят. Его применение не связано со значимым риском для эмбриона или плода. Описаны 4 беременности, когда после введения эритропоэтина у матерей возникла тяжелая гипертония и ухудшилась функция почек, однако окончательно не выяснена связь этих осложнений с применением гемопоэтина [Briggs, 2005].

Сведения об использовании *дарбепозэтина альфа* менее многочисленны по сравнению с эпоэтином; отрицательные эффекты до сих пор не описаны [Goshorn, 2005].



Практические рекомендации. При настоятельных показаниях эпоэтин альфа или эпоэтин бета можно использовать во время беременности. Дарбепозэтин альфа назначать не следует, так как он менее изучен.

Литература

ACTOBAT study group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995; 345: 777–842.

Ahn HK, Choi JS, Han JY et al. Fetal outcome after exposure to oral contraceptives during the periconceptional period [abstract]. *Birth Defects Res A* 2005; 73: 350.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004; 351: 241–9.

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Emergency contraception. *Pediatrics* 2005; 116: 1026–35.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1115–6.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-Leitlinien-Register; Nr. 015/020). Die ärztliche Betreuung der schwangeren Diabetikerin, Stand 3/2004 unter www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/015-020.htm.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-Leitlinien-Register; Nr. 057/008). Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM), Stand 6/2001 unter www.uniduesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/057/008.htm.

Ballard RA, Ballard PL, Cnaan A et al. Antenatal thyrotropin-releasing hormone to prevent lung disease in preterm infants. North American — Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 493–8.

Barbero P, Ricagni C, Mercado G et al. Choanal atresia associated with prenatal methimazole exposure: three new patients. *Am J Med Gen* 2004; 129: 83–6.

Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S et al. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001; 94: 255–60.

Bishai R, Arbour L, Lyons C et al. Intrauterine exposure to clomiphene and neonatal persistent hyperplastic primary vitreous. *Teratology* 1999; 60: 143–5.

Blackhurst G, Strachan MW, Collie D et al. The treatment of a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 401–4.

Boulanger C, Vezzosi D, Bennet A et al. Normal pregnancy in a woman with nesidioblastosis treated with somatostatin analog octreotide. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 465–70.

Brent RL. Nongenital malformations and exposure to progestational drugs during pregnancy: the final chapter of an erroneous allegation [abstract]. *Teratology* 2000; 61: 449.

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

Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S et al. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1162–5.

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072–8.

Cahill DJ. In: *Filiconi M, Flamigni C (ed.)*. Risk of GnRH agonist administration in early pregnancy in ovulation induction, update 98. Parthenon Publishing Group: New York 1998, 97 pp.

Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86: 242–4.

Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C et al. Hypospadias and maternal intake of progestins and oral contraceptives. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 255.

Carroll DN, Kamath P, Stewart L. Congenital viral infection? *Lancet* 2005; 365: 1110.

Centers for Disease Control and Prevention 2006. Diethylstilbestrol (DES) (www.cdc.gov/DES/).

Chin SO, Brodsky N, Bhandari V. Antenatal steroid use is associated with increased gastroesophageal reflux in neonates. *Am J Perinatol* 2003; 20: 203–13.

Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E, et al. Methimazole Embryopathy: Delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43–6.

Colao A, Merola B, Ferone D et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 2777–81.

Collaborative Santiago Surfactant Group. Collaborative trial of prenatal thyrotropin-releasing hormone and corticosteroids for prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 33–9.

Cooper DS, Mandel S. Author's response: severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 948–9.

Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR et al. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone: adverse effects at 12-month follow-up. ACTOBAT Study Group. *Pediatrics* 1997; 99: 311–7.

Cypryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic woman treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004; 10: 129–32.

Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997; 56: 335–40.

Dalziel SR, Walker NK, Parag V et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1856–62.

Dessens AB, Smolders-de Haas H, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000; 105: 77.

De Turris P, Venuti L, Zuppa AA. Long-term treatment with cabergoline in pregnancy and neonatal outcome: report of a clinical case. *Pediatr Med Chir* 2003; 25: 178–80.

Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman [letter]. *Diabetes Care* 2002; 25: 1095–6.

Diav-Citrin O, Ornoy A. Teratogen update: Antithyroid drugs – methimazole, carbimazole and propylthiouracil. *Teratology* 2002; 65: 38–44.

Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001; 64: 262–6.

Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y et al. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 558–9.

Elefant E, Biour B, Blumberg-Tick J et al. Administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during pregnancy, follow-up of 28 pregnancies exposed to triptorelin. *Fertil Steril* 1995; 63: 1111–3.

Elliott BD, Schenker S, Langer O et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 653–60.

Evers IM, de Valk HW, Mol BWJ et al. Macrosomia despite good glycaemic control in type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45: 1484–9.

Ferraris S, Valenzise M, Lerone M et al. Malformations following methimazole exposure in utero: an open issue. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 989–92.

Food and Drug Administration (FDA). Nonprescription Drugs Advisory Committee and the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. December 16, 2003. (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4015b1.htm).

Foulds N, Walpole I, Elmslie F et al. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Gen* 2005; 132: 130–5.

Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995; 51: 45–6.

French NP, Hagan R, Evans SF et al. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114–21.

Gamson K, Chia S, Jovanovic L. The safety and efficacy of insulin analogs in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2004; 15: 26–34.

Garg SK, Frias JP, Anil S et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 2003; 9: 187–93.

Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404–33.

Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J et al. Height, weight, and motor-social development during first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Human Reproduction* 2004; 19: 1323–30.

Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17: 2858–64.

Glueck CJ, Wang P, Kobayashi et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520–5.

Goshorn J, Youell TD. Darbepoetin alfa treatment for post-renal transplantation anemia during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 81–6.

Greene MF. Oral hypoglycemic drugs for gestational diabetes (editorial). *N Engl J Med* 2000; 343: 1178–9.

- Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S et al.* Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93–101.
- Haddow JE et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuro-psychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549–55.
- Hall BD.* Methimazole as a teratogenic etiology of choanal atresia/multiple congenital anomaly syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61(4 Suppl): A100.
- Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR et al.* *Birth Defects Res A* 2005; 73: 300 [abstract].
- Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L et al.* Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA* 1998; 280: 630–4.
- Herbst AL, Poskanzer DC, Robboy SJ et al.* Prenatal exposure to stilbestrol. *N Engl J Med* 1975; 292: 334–9.
- Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY et al.* Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 118–24.
- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S et al.* Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524–9.
- Johnsson E, Larsson G, Ljunggren M.* Severe malformations in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. *Lancet* 1997; 350: 1520.
- Jones J, Bashir T, Olney J et al.* Cabergoline treatment for a large macroprolactinoma throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17: 375–6.
- Källén B, Martinez-Frias ML, Castilla EE et al.* Hormone therapy during pregnancy and isolated hypospadias: an international case-control study. *Int J Risk Saf Med* 1992; 3: 183–98.
- Källén B, Mastroiacovo P, Lancaster PA et al.* Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception* 1991; 44: 173–82.
- Kalyoncu NI, Yaris F, Ulku C et al.* A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 19: 563–4.
- Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H.* Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 946–51.
- Klip H, Werloop J, van Gool JD et al.* Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1102–7.
- Koren G.* Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 227–9.
- Karg E, Bereg E, Gaspar L et al.* Aplasia cutis congenita after methimazole exposure in utero. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 491–4.
- Kremer CJ, Duff P.* Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1438–9.
- Krupp P, Monka C.* Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 823–7.
- Kurachi K, Aono T, Minigawa J et al.* Congenital malformations of newborn infants after clomiphen-induced ovulation. *Fertil Steril* 1983; 40: 187–9.
- Lahat E, Raziell A, Friedler S et al.* Long-term follow-up of children born after inadvertent administration of a gonadotrophin-releasing hormone agonist in early pregnancy. *Human Reproduction* 1999; 14: 2656–60.
- Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ et al.* Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 134–9.
- Li DK, Daling JR, Mueller BA et al.* Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology* 1995; 51: 30–6.
- Lim BH, Lees DA, Bjornsson S et al.* Normal development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1990; 336: 257–8.

- Litwin A, Amodai I, Fisch B et al.* Limb-body wall complex with complete absence of external genitalia after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1991; 55: 634–6.
- Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz Ch.* Maternal diabetes: an independent risk factor for major malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology* 2001; 64: 98–106.
- Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA et al.* Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 2003; 26: 1193–8.
- Mandel M, Toren A, Rechavi G et al.* Hormonal treatment in pregnancy: a possible risk factor for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 133–5.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E et al.* Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology* 1998; 57: 8–12.
- Masson EA, Patmore JE, Brash PD et al.* Pregnancy outcome in type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diab Med* 2003; 20: 46–50.
- McCormick MC.* The credibility of the ACTOBAT follow-up study. *Pediatrics* 1997; 99: 476–8.
- Mecacci F, Carignani L, Cioni R et al.* Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 2003; 111: 19–24.
- Meijer WM, de Jong-van den Berg, van den Berg MD et al.* Clomiphene and hypospadias: the necessity to investigate on a detailed level [abstract]. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 472–3.
- Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T.* Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990; 123: 311–6.
- Miller NM, Williamson C, Fisk NM et al.* Infant cortisol response after prolonged antenatal prednisolone treatment. *BJOG* 2004; 111: 1471–4.
- Mittendorf R.* Teratogen update: carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol (DES) in utero. *Teratology* 1995; 51: 435–45.
- Momotani N, Noh JY, Ishikawa N et al.* Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3633–6.
- Morange I, Barlier A, Pellegrini I et al.* Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Europ J Endocrinol* 1996; 135: 413–20.
- Mulder EJH, Derks JB, Visser GHA.* Antenatal corticosteroid therapy and fetal behavior: a randomised study on the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1239–47.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel.* Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses – National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17–18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 144–50.
- Norman RJ, Wang JX, Hague W.* Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 245–50.
- Palmer JR, Wise LA, Robboy SJ et al.* Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Epidemiology* 2005; 16: 583–6.
- Palomba S, Orio F, Falbo A et al.* Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4068–74.
- Papiernik E, Pons JC, Hessabi M.* Obstetrical outcome in 454 women exposed to diethylstilbestrol during their fetal life: a case-control analysis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34: 33–40.

- Pardthaisong T, Yencht C, Gray R.* The long-term growth and development of children exposed to Depo-Provera during pregnancy and lactation. *Contraception* 1992; 45: 313–24.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al.* Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–92.
- Persson B, Swahn M-L, Hjertberg R et al.* Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2002; 58: 115–21.
- Peyron R, Aubeny E, Targosz V et al.* Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med* 1993; 328: 1509–13.
- Pharoah POD, Connolly KJ, Ekins RP et al.* Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and the subsequent cognitive and motor performance of the children. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 265–70.
- Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H.* Effects of in-utero exposure to oral hypoglycemic drugs. *Lancet* 1991; 338: 866–9.
- Pons JC, Imber MC, Elefant E et al.* Development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1991; 338: 763.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL et al.* Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282–8.
- Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL et al.* First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 968–70.
- Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S et al.* Fetal genital effects of first trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 141–9.
- Ray JG.* DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Survey* 1998; 53: 450–5.
- Reefhuis J, Shaw G, Romitti PA et al.* Ovulation stimulation, assisted reproductive techniques, and craniosynostosis — Atlanta, California, and Iowa, 1993–1997 [abstract]. *Teratology* 2002; 65: 300.
- Ricci E, Parazzini F, Motta T et al.* Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol.* 2002; 16: 791–3.
- Robert E, Musatti L, Piscitelli B et al.* Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 333–7.
- Robert E, Vollset SE, Botto L et al.* Malformation surveillance and maternal drug exposure: the MADRE project. *Int J Risk Safety Med* 1994; 6: 78–118.
- Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML.* Corticosteroids during pregnancy and oral defects: a case-control study. *Teratology* 1998; 58: 2–5.
- Rosenfeld H, Diav-Citrin O, Arnon J et al.* Impaired thyroid function in offspring of propylthiouracil treated women: a prospective controlled study on 115 pregnancies. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 480.
- Rotmensch S, Wishne TH, Reece EA et al.* Longterm outcomes of infants exposed to multiple courses of betamethasone in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 98.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).* Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Guideline No. 7 revised February 2004. (www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Antenatal-corticosteroids-No7.pdf)
- Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B et al.* Insulin lispro in pregnancy — retrospective analysis of 33 cases and matched controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 6–9.
- Scialli A.* The reproductive toxicity of ovulation induction. *Fertil Steril* 1986; 45: 315–23.
- Senat MV, Minoui S, Multon O et al.* Effect of dexamethasone and betamethasone on

- fetal heart rate variability in preterm labour: a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 749–55.
- Siristatidis C, Salamalekis E, Iakovidou H et al.* Three cases of diabetes insipidus complicating pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 61–3.
- Sitruk-Ware R, Davey A, Sakiz E.* Fetal malformations and failed medical termination of pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 323.
- Stewart PM.* Pegvisomant: an advance in clinical efficacy in acromegaly. Review. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 27–32.
- Storgaard L, Bonde JP, Olsen J.* Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure: a review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 4–15.
- Takeuchi K, Funakoshi T, Oomori S et al.* Successful pregnancy in an acromegalic woman treated with octreotide. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 848.
- Towner D, Kjos SL, Leung B et al.* Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1446–51.
- Van Loon K, Besseghir K, Eshkol A.* Neural tube defects after infertility treatment: a review. *Fertil Steril* 1992; 58: 875–84.
- Vaux KK, Chambers CH, Chamit R et al.* Placental abnormalities associated with misoprostol administration [abstract]. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 257.
- Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R et al.* Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndromewomen: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1734–40.
- Venn A, Bruinsma F, Werther G et al.* Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004; 364: 1513–8.
- Ventz M, Puhlmann B, Knappe G et al.* Schwangerschaften bei hyperprolaktinämischen Patientinnen. *Zentralbl Gynäkol* 1996; 118: 610–5.
- Vogt T, Stolz W, Landthaler M.* Aplasia cutis congenita after exposure to methimazole: a causal relationship? *Br J Dermatol* 1995; 133: 994–6.
- Webster J.* A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of pregnancy. *Drug Safety* 1996; 14(4): 228–38.
- West MC, Anderson L, McClure N et al.* Dietary oestrogens and male fertility potential. *Hum Fertil (Camb)* 2005; 8: 197–207.
- Wilson LC, Kerr BA, Wilkinson R et al.* Choanal atresia and hypothelia following methimazole exposure in utero: a second report. *Am J Med Genet* 1998; 75: 220–2.
- WHO-Report.* Drugs in pregnancy and delivery. Report on the 13th European Symposium on Clinical Pharmacological Evaluation in Drug Control. Copenhagen: Provis Edit, 1984.
- Wing DA, Millar LK, Koonings PP et al.* Comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 90–5.
- Wise LA, Palmer JR, Rowlings K et al.* Risk of benign gynecologic tumors in relation to prenatal diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 167–73.
- Wyatt JW, Fraix JL, Hoyme HE et al.* Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005; 22: 803–7.
- Xue-Yi C, Xin-Min J, Zhi-Hong D et al.* Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med* 1994; 331: 1739–44.
- Yalom ID, Green R, Fisk N.* Prenatal exposure to female hormones. Effect of psychosexual development in boys. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 554–61.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M et al.* Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol*. 2004; 18: 619–21.

2.16 Наркотические средства, местные анестетики и миорелаксанты

Наркотические средства вследствие хорошей растворимости в липидах легко проникают через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Помимо усыпляющего действия они часто оказывают угнетающее влияние на дыхательный центр. Во время перинатальной фазы существует опасность кислородной недостаточности у новорожденных в результате торможения спонтанного дыхания. Протекающий без осложнений наркоз не вызывает у человека нарушений развития в пренатальном периоде. По имеющимся в настоящее время данным, ни инъекционные, ни ингаляционные наркотики не обладают тератогенными свойствами. Однако возникающие у матери во время наркоза нарушения дыхания, усиленные сокращения матки или другие явления, например злокачественная гипертермия, могут повредить плоду.

Имеются лишь немногочисленные эпидемиологические данные о действии некоторых наркотических средств, однако в отдельных крупномасштабных исследованиях изучали влияние анестезии, применяемой при хирургических вмешательствах во время беременности. При этом были использованы различные комбинации наркотических средств. Ни в одном из исследований не обнаружены существенные нарушения в течении беременности [Ebi, 1994; Duncan, 1986; Brodsky, 1980].

Некоторые авторы наблюдали повышение частоты спонтанных абортов после наркоза, однако это трудно приписать действию наркотических средств. Результаты экспериментов на животных, в которых повторно применяли высокие дозы отдельных наркотиков, не могут быть перенесены на человека.

Инъекции и поверхностную аппликацию (обрызгивание) местными анестетиками долгое время считали средством выбора в период беременности, полагая, что анестетик остается в месте введения и в плод не проникает. Однако такая форма анестезии не исключает осложнений, поскольку препарат в зависимости от места введения и кровоснабжения данного участка может попасть в плод с кровотоком матери.

Применяемые во время оперативных вмешательств миорелаксанты (четвертичные аммониевые соединения) при физиологических условиях сильно ионизированы, поэтому медленно проходят через плаценту. Тем не менее такой переход через плаценту в плод удается обнаружить.

▶ 2.16.1 Галогенированные ингаляционные наркотические средства

Фармакология и токсикология. К галогенированным ингаляционным наркотическим средствам относятся *десфлуран* (Suprane®), *энфлуран*, *галотан*, *изофлуран* (например, Forene®) и *севофлуран* (Sevorane®). В перинатальной фазе необходимо принять во внимание их релаксирующее

воздействие на матку, которое может привести к ослаблению родовой деятельности, а также подавлению дыхания у новорожденного, что может иметь значение при осложненных родах.

Галотан

Галотан представляет собой один из наиболее старых и широко распространенных галогенированных ингаляционных наркотических средств. Его тератогенное действие на организм человека неизвестно. Однако в опытах на животных выявлены аномалии скелета и другие дефекты, задержка роста, отклонения в поведении животного и гибель плода. Нарушения подобного рода у человека не наблюдали при обычных способах применения наркотического средства. В случае использования галотана к исходу беременности (например, при оперативном вмешательстве) необходимо учитывать возможное повышенное расслабление матки, опасность усиления кровотечения, а также угнетение дыхания у новорожденного. Из всех летучих анестетиков галотан оказывает наиболее сильное воздействие на кровообращение. Высокие дозы могут вызывать нарушения сердечного ритма и остановку сердца, особенно в случае дополнительного назначения α -симпатомиметических токолитиков или катехоламинов. В литературе имеются сообщения о токсическом действии на печень при повторном наркозе.

Энфлуран

Энфлуран представляет собой фторированный эфир, который метаболизируется в организме лишь в незначительной степени (2–5%). В случаях применения данного препарата при оперативном вмешательстве у беременной плод хорошо его переносит [Tunstall, 1989; Abboud, 1985]. В экспериментах на животных, проведенных в условиях, резко отличающихся от клинических, иногда проявляется его эмбриотоксический эффект. Тератогенное действие на организм человека не описано. Почти во всех работах отмечают отрицательные качества энфлурана (введение в наркоз, выход из наркоза, угнетение кровообращения, скорость метаболизма), поэтому его используют для наркоза в немногих центрах.

Изофлуран

Изофлуран является структурным изомером энфлурана. Точно так же, как и десфлуран, он относится к галогенированным ингаляционным наркотическим средствам, в наименьшей степени подверженным метаболизму (0,2%). Veilin и соавт. (1999) установили, что в условиях оплодотворения *in vitro* в случае применения для наркоза изофлурана частота успешных имплантаций перенесенных яйцеклеток не снижается. Наркоз при оперативном вмешательстве у беременной плод переносит хорошо. Спорным является вопрос о незначительном повышении уровня билирубина у новорожденных [De Amivi, 2001]. В экспериментах на

животных, проведенных в условиях, резко отличающихся от клинических, иногда проявляется эмбриотоксический эффект изофлурана. Терапевтическое действие на организм человека не описано.

Десфлуран

Из всех анестезирующих средств *десфлуран* характеризуется самым низким коэффициентом распределения кровь/газ и ткань/кровь, а также наименьшей растворимостью. Это наиболее слабодействующий наркотический газ. Из всех галогенированных ингаляционных наркотических средств десфлуран метаболизируется в наименьшей степени, поэтому его токсический потенциал незначителен. С учетом быстрого засыпания пациента при наркозе и легкого пробуждения после него десфлуран часто используют при оперативном вмешательстве. Он не оставляет вредных последствий ни у матери, ни у новорожденного. Описаны 2 случая злокачественной гипертермии. Терапевтическое действие на организм человека неизвестно. Эффект десфлурана, расслабляющий матку, зависит от глубины наркоза, как и в случае применения других галогенированных ингаляционных наркотических средств. Несмотря на быстро наступающий эффект, слабое действие десфлурана не позволяет использовать его для введения в наркоз. Требуемая для наркоза концентрация более 6% вызывает раздражение дыхательных путей и может привести к остановке дыхания.

Севофлуран

Севофлуран — еще один галогенированный анестетик, содержащий в качестве галогена только фтор. Вследствие особых физических свойств нарастание его содержания в крови происходит несколько медленнее, чем десфлурана, но быстрее, чем всех других галогенированных ингаляционных наркотических средств. В отличие от десфлурана севофлуран вполне пригоден для введения в наркоз. Уровень метаболизма севофлурана составляет 3–5%. При его применении в крови увеличивается содержание неорганического фтора и так называемого компонента А. Оба вещества обладают нефротоксическим потенциалом, однако их концентрация не достигает токсического уровня. В настоящее время севофлуран используют во многих родовспомогательных центрах как стандартное наркотическое средство при оперативных вмешательствах. Сведения о его отрицательном влиянии на новорожденных отсутствуют, не описано также его терапевтическое действие на организм человека.



Практические рекомендации. Галогенированные ингаляционные наркотические средства относятся к стандартным наркотическим средствам при родовспоможении. Их можно использовать (с учетом возможного нежелательного действия) в течение всей беременности. В случае применения при родах следует учитывать возможное расслабление матки и угнетение дыхания у новорожденного.

▶ 2.16.2 Эфир для наркоза

Фармакология и токсикология. *Эфир для наркоза* (диэтиловый эфир) является жидкостью с температурой кипения 35°C. Вследствие своих отрицательных свойств, например взрывоопасности в смеси с воздухом, постнаркотической рвоты и состояния возбуждения, эфир лишь в редких случаях используют как наркотическое средство. Он беспрепятственно проникает в плод и уже через несколько минут его концентрация у беременной и плода выравнивается. Степень угнетения дыхания у новорожденных определяется длительностью и глубиной наркоза. Свидетельства тератогенного действия на организм человека отсутствуют.



Практические рекомендации. Капельный эфирный наркоз во время беременности и родов не показан. Его можно использовать лишь в крайних случаях при отсутствии других наркотических средств. Применение капельного эфирного наркоза в I триместре беременности не является основанием ни для ее прерывания по показаниям риска, ни для дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.16.3 «Веселящий» газ

Фармакология и токсикология. «Веселящий» газ (закись азота, N_2O) представляет собой слабый химически инертный газ, обладающий хорошим анальгетическим и незначительным наркотическим действием, поэтому его следует комбинировать с другими наркотиками и/или миорелаксантами.

В отличие от галогенированных ингаляционных наркотических средств пациентки хорошо переносят закись азота, поскольку она не оказывает отрицательного влияния ни на сердечно-сосудистую систему, ни на матку. Ингаляция смеси закиси азота с кислородом при родах позволяет получить простой и быстрый анальгетический эффект, который к тому же очень легко регулировать. В редких случаях закись азота может вызывать у новорожденных угнетение дыхания, заставляющее прибегать к искусственному дыханию [Langanke, 1987].

Крупномасштабные исследования применения закиси азота более чем у 1000 беременных не выявили тератогенный эффект [Crawford, 1986; Heiponen, 1977]. В других работах изучался риск при использовании закиси азота во время родов. Taylog и соавт. (1993) установили, что повышенная доза N_2O приводит к замедлению течения родов. Polvi и соавт. (1996) обнаружили изменения состояния сосудов мозга у ребенка. Однако результаты этих исследований были подвергнуты критике, поскольку в них не учтено возможное действие других факторов.



Практические рекомендации. «Веселящий» газ представляет собой идеальное ингаляционное наркотическое средство при необходимости выполнения небольших оперативных вмешательств во время беременнос-

ти. При родовспоможении необходимо учитывать возможное угнетение дыхания у новорожденных. Закись азота — наиболее быстро действующий анальгетик при родах.

▶ 2.16.4 Ингаляционные наркотические средства как профессиональные факторы риска

Несмотря на все старания по удалению наркотических газов из помещения с помощью системы кондиционирования воздуха, персонал операционных и беременные подвергаются воздействию наркотических средств. Источником является аппаратура для наркоза и сами пациентки, что выявлено с помощью соответствующих тестов.

Ингаляционные анестетики легко проходят через плаценту, поэтому нельзя исключить риск их влияния на плод [Herman, 2000; Cordier, 1992]. В связи с этим установлена верхняя граница содержания газообразных наркотических средств в рабочем помещении. В США для закиси азота эта граница составляет 25 частей на миллион, в Германии считается допустимой концентрация 100 частей на миллион. Соблюдение максимальной допустимой концентрации наркотических газов в воздухе на практике затруднительно, поэтому необходимо проводить повторные контрольные измерения.

Имеются сообщения о повышенной частоте спонтанных абортс среди персонала операционных, в том числе врачей-анестезиологов, что объясняют хроническим воздействием ингаляционных наркотиков [Hemminki, 1985; Vessay, 1980]. Это предположение не получило подтверждения в последующих детальных эпидемиологических исследованиях, возможными причинами могли быть стресс, курение, употребление кофе и напряженное положение тела, а также предрасположенность к спонтанным абортс [Rowland, 1995, 1992].

Различные авторы отмечали сниженный вес детей при рождении и сокращение срока беременности [Ericson, 1979; Rosenberg, 1978; Pharoah, 1977; Cohen, 1971]. Ratzon (2004) было прослежено развитие 40 детей в возрасте от 5 до 13 лет. Их матери были анестезиологами либо медсестрами в операционных помещениях, где подвергались влиянию наркотических газов в остаточной концентрации. Контрольную группу составляли 40 детей, матери которых работали в других отделениях больницы. Не были отмечены различия в общем развитии между группами новорожденных и группами детей 5–13-летнего возраста. Однако у детей экспонированной группы чаще наблюдали ограничения грубой моторики, недостаточную концентрацию внимания и гиперактивность. Величина экспозиции коррелировала с ограничениями тонкой моторики и сниженным уровнем умственного развития. Вместе с тем численность исследуемых групп слишком невелика, чтобы сделать определенные выводы.

Подводя итоги, можно сказать, что воздействие наркотических газов, связанное с особенностями профессии, не вызывает опасений относительно риска возникновения пороков развития. Вопросы влияния нар-

котических газов на частоту спонтанных абортов и другие нарушения развития плода нуждаются в дальнейших исследованиях.



Практические рекомендации. Беременным можно работать в операционных, снабженных кондиционерами для удаления наркотических газов; их концентрация в воздухе не должна превышать максимально допустимую на рабочем месте.

▶ 2.16.5 Средства для инъекционного наркоза

Фармакология и токсикология. К инъекционным наркотическим средствам относятся *этомидат* (например, Etomidat-Lipuro[®], Hypnomidate[®]), *кетамин/кетамин S* (например, Ketamin[®]), *метогекситал* (Brevymital[®], в настоящее время не производят), *пропофол* (Disoprivan[®]) и *тиопентал* (например, Tgaranal[®]). После инъекции концентрация наркотика в крови сразу же достигает максимального уровня, а затем быстро снижается в результате перераспределения и выведения вещества. Действие наркотического средства кратковременно вследствие интенсивного кровообращения в головном мозге и быстро прекращается при перераспределении наркотика. Все инъекционные наркотические средства обладают высокой растворимостью в липидах, поэтому легко проходят через плаценту, однако до поступления в головной мозг плода они еще больше разводятся в его крови и частично связываются в печени плода. В связи с этим однократное одномоментное введение инъекционного наркотического средства в невысокой дозе не приводит к анестезии плода (соответственно, новорожденного), а при повторных инъекциях следует учитывать возможность депрессивного влияния на плод.

Концентрация наркотика в организме новорожденных при использовании инъекционных наркотических средств во время родов тем меньше, чем больше интервал между инъекцией наркотического средства и моментом появления ребенка на свет. Все названные инъекционные наркотические средства можно применять во время беременности; описание их свойств приведено далее.

Этомидат

Этомидат представляет собой производное имидазола, которое расщепляется неспецифическими эстеразами. Его эффект проявляется крайне быстро и очень скоро исчезает (период полувыведения из сыворотки составляет 3 мин). Кратковременность действия этомидата, как и в случае барбитуратов, обусловлена его перераспределением и поступлением из головного мозга, где скорость кровотока высока, в другие соудистые области с менее интенсивным кровообращением — мышечную и жировую ткани (липофилия). Этомидат не обладает кардиодепрессивными свойствами, но может вызывать миоклонию и дискинезии, а также угнетение функции коры надпочечников.

Кетамин

Кетамин является быстродействующим инъекционным наркотическим средством, обладающим хорошим анальгетическим действием и слабо влияющим на дыхание. Воздействие препарата на пренатальное развитие человека не исследовано. Кетамин повышает чувствительность к симпатомиметикам и вследствие этого вызывает заметные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности увеличение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления. Кетамин дозозависимым способом стимулирует тонус и частоту сокращений матки, в связи с чем его не назначают при гиперактивности матки и угрожающей гипоксии плода. Высокие дозы могут вызывать нарушения функций у плода, поэтому при родах необходимо вести расширенный мониторинг [Barak, 1990; Reich, 1989]. При кесаревом сечении кетамин приводит к появлению чувства страха (частично обусловленного самим хирургическим вмешательством) вследствие возникновения пугающих галлюцинаций, что сильно ограничивает его применение, несмотря на хорошие анальгетические свойства. В этом отношении лучше переносится кетамин S.

Пропофол

В Северной Америке *пропофол* наряду с тиопенталом является наиболее часто применяемым в период беременности инъекционным наркотическим средством. Как препарат для введения в наркоз он вполне может заменять тиопентал [Richardson, 1991; Gin, 1990 A и B]. Его отличительной чертой при интубации является индукция быстрой потери сознания. Короткий период пробуждения и незначительное нежелательное действие являются большим достоинством препарата при его использовании во время беременности. После инъекции пропофол быстро проникает через плаценту, его концентрация в крови плода составляет приблизительно 70% материнской [Jauniaux, 1998; Dailland, 1989]. Пропофол быстро выводится из крови новорожденных [Dailland, 1990; Moore, 1989; Valtonen, 1989]. В клинических исследованиях сравнивали используемые при операциях пропофол (в дозе 2–2,8 мг/кг в расчете на массу тела) и тиопентал (в дозе 4–5 мг/кг в расчете на массу тела). У новорожденных не найдены различия по таким показателям, как количество баллов по шкале Апгар, кислотно-щелочные параметры и неврологический статус [D'Alessio, 1998]. В другом исследовании для оценки использовали шкалу ENNS (Early neonatal neurobehavioral scale) [D'Alessio, 1998; Celleno, 1989]. После применения пропофола для операционного наркоза были получены неблагоприятные результаты в отношении отдельных неврологических функций по сравнению с тиопенталом. Однако эти эффекты оказались кратковременными. Gin и соавт. (1990 B) сделали вывод, что пропофол превосходит тиопентал как средство введения в наркоз при кесаревом сечении. Падение артериального давления наблюдали не чаще, чем при использовании тиопен-

тала. В случае применения пропофола как наркотического средства при получении яйцеклеток для оплодотворения *in vitro* не обнаружено отрицательное влияние на исход беременности [Beilin, 1999; Christiaens, 1998].

Тиопентал натрий

Тиопентал натрий представляет собой тиобарбитурат, отличающийся быстротой эффекта. Кратковременность действия обусловлена его перераспределением в организме. Сначала препарат накапливается в головном мозге благодаря его хорошему кровоснабжению. В результате последующего перераспределения (поступление в мышечную и жировую ткани) концентрация тиопентала в мозге быстро падает ниже пороговой, действующей наркотически. Поскольку тиобарбитураты не влияют на тонус матки и родовую активность, способность матки к сокращению после родов сохраняется. Кроме того, не обнаружено взаимодействие препарата с β -симпатомиметиками. Тиобарбитураты обнаруживают в крови плода уже через 1 мин после инъекции. При низких дозах, используемых во время беременности (внутривенно до 5 мг/кг в расчете на массу тела), можно не опасаться вредного воздействия на плод. Применяя более высокие дозы, следует иметь в виду возможность угнетения дыхания у новорожденного [Langanke, 1987].



Практические рекомендации. Этомидат можно использовать при родовспоможении, учитывая возможность угнетения дыхания у новорожденных. Кетамин с его повышающим артериальное давление эффектом особенно противопоказан беременным с гипертонией и преэклампсией. Пропофол в качестве анестетика можно применять как при родовспоможении, так и для введения в наркоз при операциях во время беременности. Необходимо следить за угнетением дыхания у новорожденных. У детей описан так называемый пропофол-синдром с летальным исходом после многодневного применения этого препарата, поэтому его нельзя использовать в период беременности длительное время как седативное средство. Тиопентал натрий можно назначать как при родовспоможении, так и для введения в наркоз во время беременности. Следует обратить внимание на возможное угнетение дыхания у новорожденных. Это относится и к еще более кратковременно действующему барбитурату — метогекситулу (в настоящее время его уже не производят).

▶ 2.16.6 Местные анестетики

Фармакология и токсикология. Местные анестетики не остаются в месте их аппликации, а в зависимости от участка тела, где их применяли, и его кровоснабжения резорбируются и попадают в плод через кровоток матери. Помимо своего прямого эффекта — прерывания проведения нервных импульсов — они возбуждающе действуют на ЦНС (вплоть до возникновения судорог), тормозят распространение возбуждения на

сердце и расширяют кровеносные сосуды. У беременных, которым была проведена эпидуральная анестезия, частота системных токсических реакций, вызываемых местными анестетиками, составляет 1% по сравнению с 0,2–0,3% у небеременных пациенток. Токсичность местных анестетиков для ЦНС тесно коррелирует с их анестезирующим потенциалом. *Бупивакаин* более чем в 4 раза кардиотоксичен по сравнению с *лидокаином*. Добавление сосудосуживающих веществ, таких как *адреналин* или *норадреналин*, может усилить эффект местных анестетиков и снизить их уровень в крови в результате уменьшения скорости резорбции. Однако это дает не только преимущество, но и повышает возможность развития осложнений. Могут возникать некроз и гангрена тканей. Метабисульфид, который добавляют к растворам местных анестетиков, содержащим адреналин, для предотвращения его окисления, действует к тому же нейротоксически и, возможно, является ответственным за возникновение так называемого синдрома «конского хвоста».

Однако в целом пациентки на всех сроках беременности хорошо переносят местные анестетики. Препараты этой группы, по-видимому, не оказывают продолжительного влияния на нейрофизиологический статус новорожденных. После применения в I триместре беременности тератогенные эффекты препарата не обнаружены.

Лидокаин

Лидокаин — наиболее часто применяемый местный анестетик. Он действует быстро благодаря низкому значению рКа (7,7–7,8) и легко проходит через плаценту. Отрицательное влияние препарата на беременность не установлено. В исследовании более 1200 беременных повышение частоты возникновения пороков развития не обнаружено [Heinonen, 1977]. Лидокаин применяют также в случае проведения эпидуральной анестезии при родовспоможении. Он уменьшает боли при родах, не нарушая интенсивности родовой деятельности и участия роженицы в этом процессе. Тем не менее, имеются единичные сообщения об отрицательном воздействии лидокаина: временные изменения сердечно-легочной адаптации у плода [Bozynski, 1987], изменения вызванных потенциалов в стволе мозга [Bozynski, 1989] и нарушения терморегуляции с гипертермией после многочасовой эпидуральной анестезии [Macauly, 1992]. Некоторые авторы связывают перидуральную анестезию с изменениями поведения новорожденных. Однако более поздние исследования показали, что такие изменения встречаются редко и носят преходящий характер [Decocq, 1997; Fernando, 1997].

Бупивакаин

Бупивакаин в настоящее время служит наиболее употребительным местным анестетиком при родовспоможении. Он обладает сильным действием и оказывает выраженные нежелательные эффекты — кардиотоксический и нейротоксический. Во время беременности эти эффекты

дополнительно усиливает прогестерон. Бупивакаин может вызывать феномен циркуляции возбуждения (*англ.* re-entry) с появлением желудочковой тахикардии и мерцания желудочков. Частота токсических явлений существенно снизилась, после того как при родовспоможении перестали применять 0,75% раствор бупивакаина. Главное преимущество этого препарата состоит в длительности действия (3–10 час). В низких концентрациях он вызывает скорее сенсорную, а не моторную блокаду. Вследствие выраженной способности связываться с белками бупивакаин слабо проникает через плаценту.

Ропивакаин

Ропивакаин — местный анестетик амидного типа, фармакокинетика и фармакодинамика которого сходны с таковыми бупивакаина. Сенсорная блокада, вызываемая этим препаратом, более выражена по сравнению с применением бупивакаина. Однако в отличие от бупивакаина ропивакаин достаточно часто вызывает моторную блокаду (которая делает необходимым инструментальное вмешательство во время родов) при одинаковом качестве анестезии [Eddleson, 1996]. По сравнению с бупивакаином токсические эффекты и нежелательное действие на ЦНС ропивакаина проявляются лишь при введении более высокой суммарной дозы этого анестетика [Santos, 1995]. Определение минимальной местно анестезирующей концентрации (MLAC) показало, что анестезирующая активность ропивакаина на 30% ниже, чем бупивакаина.

Местные анестетики в комбинации с опиоидами

Добавление опиоидов к эпидурально вводимым местным анестетикам создает ряд преимуществ: более быстрое действие, улучшение качества анальгезии и снижение дозы анальгетиков. Таким образом снижается частота появления моторной блокады и реже возникает потребность инструментального ведения родов. В случае проведения местной анестезии поблизости от спинного мозга следует предпочесть липофильные опиоиды, например *суфентанил* и *фентанил*, так как эти вещества быстро связываются в месте введения и не попадают в системный кровоток. Риск возникающего позднее угнетения дыхания снижается, поскольку препарат находится в спинномозговой жидкости очень короткое время. Другие нежелательные явления, обусловленные опиоидами, например тошнота и рвота, возникают редко [Gogarten, 1997]. Однако липофильные опиоиды, в частности суфентанил, легче проникают в сосудистую систему и могут быть обнаружены в плазме в значительных концентрациях. Сравнение фентанила и суфентанила показало, что последний лучше снимает боли и, несмотря на доказанный переход через плаценту, в меньшей степени накапливается в организме новорожденных [Loftus, 1995]. Общая доза эпидурально вводимого суфентанила, равная 30 мкг, не вызывает у новорожденных клинически значимых нарушений (см. также раздел 2.1).



Практические рекомендации. Местные анестетики можно использовать во время беременности для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Это относится и к препаратам, содержащим адреналин. При родовспоможении следует предпочесть апробированные препараты этой группы, например бупивакаин. Использовать прилокаин не рекомендуется вследствие сравнительно высокого риска образования метгемоглобина.

2.16.7 Миорелаксанты

Фармакология и токсикология. Миорелаксанты всегда используют при наркозе, если с помощью только одних наркотических средств не удается получить достаточное расслабление скелетных мышц.

Алкуроний (Alloferin®), *атракурий* (Tracrium®), *цисатракурий* (Nimbex®), *мивакурий* (Mivacron®), *панкуроний* (Pancuronium duplex®), *рокуроний* (Esmeron®) и *векуроний* (Norcuron®), а также *тубокурарин* относятся к конкурентным ингибиторам мышечного сокращения. В отличие от наркотических средств и местных анестетиков миорелаксанты лишь в незначительном количестве проникают через гематоэнцефалический барьер и плаценту вследствие высокой степени диссоциации и слабой растворимости в липидах. Концентрация препаратов в крови из пуповины (соответственно, в тканях плода) составляет лишь около 10% концентрации, определяемой у матери. Такая концентрация недостаточна, чтобы вызвать релаксацию у плода. Однако имеется сообщение о параличе у новорожденного, продолжавшемся 10 час, после приема матерью 245 мг *d-тубокурарина* для лечения эпилептического статуса [Lusso, 1993]. Описан также случай артрогрипоза у ребенка, напоминающий состояние, наблюдаемое в экспериментах на животных, после лечения столбняка у матери в течение 2,5 недели в конце I триместра беременности [Jago, 1970].

Тератогенные свойства миорелаксантов до настоящего времени не выявлены. При родовспоможении особенно хорошо зарекомендовал себя *панкуроний*. Применение этого препарата в дозе 0,03 мг/кг при кесаревом сечении (800 случаев) не вызывало нежелательных явлений у новорожденных [Langanke, 1987]. Его можно использовать также для релаксации плода при внутриматочной трансфузии [Moise, 1987].

При подготовке к внутриматочной трансфузии по поводу анемии *атракурий* имеет преимущество перед *векуронием* как средство прямой индукции релаксации плода [Mouw, 1999]. В другом исследовании применение *векурония* для этой цели оказалось более успешным. Замедление частоты сердечных сокращений у плода было менее выраженным, чем при использовании *панкурония* [Watson, 1996].

Суксаметоний (*сукцинилбисхолин*; Lysthenon®, Pantolax®) представляет собой деполаризующий миорелаксант, который быстро разрушается холинэстеразой плазмы. Heinonen (1977) не обнаружил аномалий у 26 детей, матери которых во время беременности получали сукцинилхолин. Описаны отдельные случаи проходящего угнетения дыхания у

новорожденных после применения сукцинилхолина при родах. Приблизительно у 3–4% людей уровень холинэстеразы в плазме снижен. Кроме того, активность этого фермента в конце беременности снижается примерно на 30%. У таких пациенток действие введенного сукцинилхолина удлинняется, что может вызвать апноэ у новорожденных [Cherala, 1989]. Подобных осложнений можно избежать, применяя минимальную эффективную дозу препарата. Сукцинилхолин уже в дозе 1 мг/кг способен повышать тонус матки и стимулировать родовую деятельность. Этот нежелательный эффект следует учитывать при угрожающей фетальной гипоксии.

Мивакурий (Mivacron®) представляет собой кратковременно действующий, недеполяризующий миорелаксант, который, как и сукцинилхолин, расщепляется холинэстеразой плазмы. Вследствие обычно недолгого пребывания рожениц в операционном помещении при кесаревом сечении мивакурий используют как миорелаксант, однако при недостаточности холинэстеразы в плазме продолжительность его действия, как и в случае сукцинилхолина, увеличивается.

Препараты, содержащие токсин *Clostridium botulinum* (BOTOX®, Dysport®), применяют по совершенно иным показаниям – при блефароспазме и других местных спастических явлениях, а также при первичном гипергидрозе. Систематические исследования по применению таких препаратов во время беременности не проведены. Не исключено возникновение анафилактикоидных реакций (см. также раздел 2.22).



Практические рекомендации. При наркозе во время беременности можно использовать обычные миорелаксанты (панкуроний, суксаметоний), применяя по возможности низкие дозы препарата. Ботулинический токсин во время беременности не используют, если нет жизненно важных показаний. Однако в случае его применения нет необходимости принимать какие-либо меры, если только у матери не возникают нежелательные явления.

Литература

- Abboud TK et al. Comparative maternal and neonatal effects of halothane and enflurane for cesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29: 663–8.
- Baraka A, Louis F, Dalleh R. Maternal awareness and neonatal outcome after ketamine induction for anesthesia for Cesarean section. Can J Anaesth 1990; 37: 641–4.
- Beilin Y, Bodian CA, Mukerjee T et al. The use of propofol, nitrous oxide or isoflurane does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT). Anesthesiology 1999; 90: 36–41.
- Bozynski MEA, Rubarth LB, Patel JA. Lidocaine toxicity after maternal pudendal anesthesia in a term infant with fetal distress. Am J Perinatol 1987; 4: 164–6.
- Bozynski MEA, Schumacher RE, Deschener LS et al. Effect of prenatal lignocaine on auditory brain stem evoked response. Arch Dis Child. 1989; 64: 934–8.
- Brodsky JB et al. Surgery during pregnancy and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol; 1980; 138: 1165–7.
- Celleno D, Capogna G, Thomasseti M et al. Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. Br J Anaesth 1989; 62: 649–54.

Cherala SR, Eddie DN, Sechzer PH. Placental transfer of succinylcholine causing transient respiratory depression in the newborn. *Anaesth Intensive Care* 1989; 17: 202-4.

Christiaens F, Janssenswillen C, Van Steirteghem AC et al. Comparison of assisted reproductive technology performance after oocyte retrieval under general anaesthesia (propofol) versus paracervical local anaesthetic block. A case controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13: 2456-60.

Cohen EN, Bellville JW, Brown BW. Anaesthesia, pregnancy, and miscarriage: A study of operating room nurses and anaesthetists. *Anesthesiology* 1971; 35: 343-7.

Cordier S, Ha MC, Ayme S et al. Maternal occupational exposure and congenital malformations. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1992; 18: 11-7.

Crawford JS, Lewis M. Nitrous oxide in early human pregnancy. *Anaesthesia* 1986; 41: 900-5.

Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD et al. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989; 71: 827-34.

D'Alessio JG, Ramanathan J. Effects of maternal anesthesia in the neonate. *Semin Perinatol* 1998; 22: 350-62.

De Amivì D, Delmonte P, Martinotti L et al. Can anesthesiologic strategies for cesarean section influence newborn jaundice? A retrospective and prospective study. *Biol Neonate* 2001; 79: 97-102.

Decocq G, Brazier M, Hary L. Serum bupivacaine concentrations and transplacental transfer following repeated epidural administrations in term parturients during labour. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 365-70.

Duncan PG et al. The safety of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64: 790-4.

Ebi KL, Rice SA. Reproductive and developmental toxicity of anesthetics in humans. In Rice SA, Fish KA eds. *Anesthetic Toxicity*. New York: Raven Press Ltd 1994, pp. 175-98.

Eddleson JM, Holland JJ, Griffin RP et al. A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Brit J Anaesth.* 1996; 76: 66-71.

Ericson HA, Källén AJB. Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancy. *Anesth Analg* 1979; 58: 302-5.

Fernando R, Bonello E, Gill P et al. Neonatal welfare and placental transfer of fentanyl and bupivacaine during ambulatory combined spinal epidural analgesia for labour. *Anaesthesia* 1997; 52: 517-24.

Gin T (A), Gregory MA, Chan K et al. Maternal and fetal levels of propofol at caesarean section. *Anaesth. Intensive Care* 1990; 18: 180.

Gin T (B), Gregory MA, Oh TE. The hemodynamic effects of propofol and thiopentone for induction of caesarean section. *Anaesth. Intensive care* 1990; 18: 175.

Gogarten W, Marcus MA, van Aken H. Geburtshilfliche Schmerztherapie. *Der Anästhesist* 1997; 46: 159-64.

Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Mass: John Wright PSG; 1977.

Herman NL, Li AT, Van Decar TK et al. Transfer of methohexital across the perfused human placenta. *J Clin Anesth* 2000; 12: 25-30.

Hemminki K, Vineis P. Extrapolation of the evidence on teratogenicity of chemicals between humans and experimental animals: chemicals other than drugs. *Teratogen. Carcinogen Mutagen* 1985; 5: 251-318.

Jago RH. Arthrogryposis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. *Arch Dis Child* 1970; 45: 277-9.

- Jauriaux E, Gulbis B, Shannon C et al.* Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 290–1.
- Langanke D, Jährig K.* Narkotika, Muskelrelaxantien und Lokalanästhetika. In: H. Hüller, D. Jährig, G. Göretzlehner, A. Träger (eds.), *Arzneimittelanwendung in Schwangerschaft und Stillperiode*. Berlin: Volk und Gesundheit, 1987, pp. 105–17.
- Levin ED, De Luna R, Uemura E et al.* Long Term effects of developmental halothane exposure on radial arm maze performance in rats. *Behav Brain Res* 1990; 36(1–2): 147–54.
- Loftus JR, Hill H, Cohen SE.* Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administration with bupivacaine during labor. *Anesthesiology* 1995; 83: 300–8.
- Lusso SA, Datta S.* Anaesthesia for caesarean delivery. Part III: General anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 1993; 2: 109.
- Macaulay JH, Bond K, Steer PJ.* Epidural analgesia in labor and fetal hyperthermia. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 665–8.
- Moise KR Jr, Carpenter RJ Jr, Kirshon B et al.* The use of fetal neuromuscular blockade during intrauterine procedures. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 874–9.
- Moore J, Bill KM, Flynn RJ et al.* A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 753.
- Mouw RJ, Klumper F, Hermans J et al.* Effect of atracurium or pancuronium on the anaemic fetus during and directly after intravascular intrauterine transfusion. A double blind randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 763–7.
- Pharoah PO, Alberman E, Doyle P.* Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1977; 1: 34–6.
- Polvi HJ, Pirhonen JP, Erkkola RU.* Nitrous oxide inhalation: effects on maternal and fetal circulation at term. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 1045–8.
- Reich DL, Silvay G.* Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989; 36: 186–97.
- Ratzon NZ, Ornoy A, Pardo A et al.* Developmental evaluation of children born to mothers occupationally exposed to waste anaesthetic gases. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 476–82.
- Richardson M, Abboud TK, Zhu MD et al.* Propofol as an induction and maintenance agent for caesarean section: maternal and neonatal effects [abstract]. *Anesthesiology* 1991; 75: 1077.
- Rosenberg PH, Vanttinen H.* Occupational hazards to reproduction and health in anaesthetists and paediatricians. *International Journal of Epidemiology* 1978; 11: 250–6.
- Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR et al.* Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 1992; 327: 993–7.
- Rowland AS, Baird DD, Shore DL et al.* Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 531–8.
- Santos AC, Arthur GR, Wlody D et al.* Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995; 82: 734–40.
- Taylor DJ, Nelson J, Howie PW.* Neurodevelopmental disability: a sibling-control study. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 957–64.
- Tunstall ME, Sheikh A.* Comparison of 1.5% enflurane with 1.25% isoflurane in oxygen for caesarean section: avoidance of awareness without nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1989; 62: 138–43.
- Valtonen M, Kanto J, Rosenberg P.* Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section. *Anaesthesia* 1989; 44: 758.
- Vessey MP, Nunn JF.* Occupational hazards of anaesthesia. *Br Med J* 1980; 281: 696–8.
- Watson WJ, Atchison SR, Harlass FE.* Comparison of pancuronium and vecuronium for fetal neuromuscular blockade during invasive procedures. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 151–4.

2.17 Средства для лечения кожных заболеваний и другие препараты местного применения

В этом разделе речь пойдет о важнейших препаратах, применяемых в дерматологии, и других средствах, часто используемых местно. Дополнительную информацию об отдельных лекарствах можно найти в других разделах данной книги, где описаны соответствующие препараты. О вагинальных терапевтических средствах см. раздел 2.14.11.

▶ 2.17.1 Изменения кожи, типичные для беременности

Перестройка организма во время беременности приводит к появлению типичных морфологических и функциональных изменений кожи.

- **Пигментация.** На лице появляется пятнистая гиперпигментация (мелазма), которая вскоре после родов обычно спонтанно исчезает. Она усиливается под влиянием УФ-лучей, например прямого солнечного света, и ее можно ослабить с помощью солнцезащитных мазей. Кроме того, у беременных усиливается пигментация сосков молочных желез, околососковых кружков, кожи вокруг пупка и на плечах, в области гениталий и ануса. В целом чувствительность к свету у беременных повышается.
- **Стрии беременности.** Во второй половине беременности сравнительно часто появляются полосы растяжения кожи на животе, в области таза, на бедрах и груди. С увеличением объема тела они становятся шире и многочисленнее. Кожа в области стрий истончается, делается дряблой и теряет эластичность. Какие-либо физические или лекарственные средства, которые могли бы предупредить образование стрий, неизвестны.
- **Фиброма.** Мягкие фибромы особенно часто встречаются в области горла и подмышечных впадин.
- **Сосудистые изменения.** Кровоснабжение кожи усиливается, она становится теплее, повышается вазомоторная возбудимость кожных сосудов. Кожа быстрее краснеет или бледнеет, усиливается дермографизм. Кроме того, становятся отчетливо видны вены на груди и животе, могут возникать варикозное расширение вен нижних конечностей и вульвы, а также геморроидальные узлы.
- **Кожные железы, волосы и ногти.** Секретия потовых желез усиливается, особенно на ранних сроках беременности. Если у женщины была угревая сыпь, во время беременности часто наступает улучшение. С другой стороны, начиная с 3 месяца беременности может появиться острое угревое высыпание (акне беременных), которое проходит после родов. Рост волос на голове и ногтей в период беременности обычно усиливается. После родов часто происходит угрожающее выпадение волос. Этот феномен, называемый послеродовым выпадением волос, представляет собой физиологическое явление. В

последующие месяцы рост волос нормализуется, и какое-либо лечение не требуется.

Резорбция препаратов, применяемых наружно, во время беременности увеличивается; особенно это проявляется в случаях лечения воспаления кожи и раневых поверхностей. Это может привести к воздействию применяемых лекарственных средств на плод.

▶ 2.17.2 Противоинфекционные лекарственные средства

Антибиотики, применяемые местно

Фармакология и токсикология. *Фузидиновая кислота* (например, Fucidine®) представляет собой антибиотик, который применяют почти всегда местно. Систематические исследования переносимости этого препарата в пренатальном периоде не проводили, несмотря на его давнее использование. Он обладает узким спектром активности, действуя на грамположительные бактерии (стафилококки), поэтому его нужно применять только целенаправленно.

В принципе к любой местной антибиотикотерапии следует относиться критически при выборе метода лечения проблем на коже, ведь с успехом можно использовать системное лечение. Кроме того, при местной терапии следует думать о возможной сенсбилизации и развитии резистентности микроорганизмов.

Для лечения акне из бактериостатических агентов применяют сульфонамид — *сульфацетамид натрия*, часто в комбинации с препаратами, содержащими серу (см. раздел 2.17.9); при местной аппликации чрескожно резорбируется около 4% сульфонамида [Akhavan, 2003]. Применение *сульфацетамида натрия* и *сульфадиазина серебра* (например, Flammazine®, крем), используемых для профилактики инфекций и лечения ожогов, в период беременности систематически не исследовано.

Описано 12 проспективно наблюдавшихся случаев местной терапии *неомицином*, из них 7 — в I триместре беременности; о возникновении пороков развития не сообщается.

Отсутствует достаточный опыт исключительно местного применения таких антибиотиков, как *фрамицетин* (Leukase®), *меклоциклин* (Meclosorb®, крем), *мутироцин* (например, Turixin®, мазь), *надифлоксацин* (Nadixa®, крем), *неомицин* (например, Nebacetin®) и *тиротрицин* (например, Tygosur®, гель). Результаты исследований показывают, что ни один из местно применяемых антибиотиков не вызывает опасений относительно его тератогенного действия. Средства, безопасные при системной терапии, можно использовать также с целью местного лечения, если для этого имеются показания (см. также раздел 2.6).

Противогрибковые средства, применяемые местно

См. раздел 2.6.34 и далее.

Вирусостатические средства, применяемые местно

При местном применении вирусостатических средств тератогенный эффект до настоящего времени не обнаружен. Это относится также к *ацикловиру* (например, *Zovirax*[®]). В случае инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, местную противовирусную терапию проводить не рекомендуется вследствие возможного развития резистентности. Лучше использовать препараты для смягчения сухости кожи, а при соответствующих показаниях проводить системное лечение.

В нашей базе данных есть описание 35 проспективно наблюдавшихся беременностей, во время которых применяли местно *ацикловир*, из них 21 беременность — с экспозицией в I триместре. Влияние препарата на пренатальное развитие не обнаружено. В других, значительно более обширных исследованиях системное лечение ацикловиром также не сопровождалось повышением риска возникновения дефектов развития в пренатальном периоде (см. раздел 2.6.52).

При местном лечении остроконечных кондилом (*Condylomata acuminata*) *подофиллотоксином* (например, *Condulox*[®], *Wartec*[®]) — ингибитором клеточных митозов растительного происхождения [Robert, 1994; Bargman, 1988; Karol, 1980] — также не получены свидетельства тератогенности (собственные данные), но систематические исследования не проводили.

Имеются сообщения о местном применении при 8 беременностях иммуномодулятора (вирусостатика) *имиквимода* (*Aldara*[®]) по поводу остроконечных кондилом и других бородавок; в 2 случаях препарат применяли в I триместре. Все женщины родили здоровых детей [Einarson, 2006; Maw, 2004]. Наши данные о 5 беременностях, наблюдавшихся проспективно, показали: 2 беременности завершились спонтанным абортом, а у 3 детей, рожденных живыми, пороков развития не было.

Еще мало данных о местном применении таких вирусостатиков, как *фоскарнет натрия* (например, *Triapten*[®]), *идоксуридин* (например, *Virunguent*[®]), *пенцикловир* (*Vectavir*[®]), *тромантадин* (*Viru-Merz*[®]) и *видарабин*. Вирусостатические средства, системное применение которых допустимо в период беременности, не вызывают осложнений при их местном использовании (см. разделы 2.6.52–2.6.55).



Практические рекомендации. Противоионфекционные лекарственные средства при соответствующих показаниях можно применять во время беременности местно для лечения поражений кожи, слизистых оболочек, а также глаз и ушей. Следует использовать апробированные вещества, но не хлорамфеникол. В случаях, когда поражение захватывает большую площадь, к наружному лечению вследствие опасности резорбции препарата в значительных количествах следует подходить критически, как и к системной терапии. При *Condylomata acuminata* средством выбора во время беременности является криотерапия или трихлоруксусная кислота.

▶ 2.17.3 Антисептики и дезинфектанты

Дезинфицирующие средства должны обладать сильным бактерицидным или бактериостатическим действием, с одной стороны, и не вызывать осложнений при аппликации на кожу, слизистые оболочки и раневые поверхности — с другой. Кроме того, при резорбции они, насколько возможно, не должны приводить к системным токсическим явлениям.

Спирты

Фармакология и токсикология. При местном применении во время беременности используют только *этанол* или *изопропиловый спирт* (*изопропанол*). До настоящего времени токсические эффекты спиртов не наблюдали.



Практические рекомендации. Производные спирта безопасны, их можно использовать во время беременности в качестве дезинфицирующих средств.

Бензоилпероксид

Фармакология и токсикология. *Бензоилпероксид* (например, Benzoyt®) особенно эффективен при наружном лечении акне. Резорбируется около 5% вещества, причем в коже из него частично образуется бензойная кислота. При одновременном местном лечении ретиноидами их резорбция повышается. Бензоилпероксид используют также в качестве добавки к пищевым продуктам и при изготовлении полимерных материалов. Экспериментальные и эпидемиологические данные по оценке риска отсутствуют. Несмотря на широкое применение этого препарата, указания на его тератогенный эффект не получены.



Практические рекомендации. Бензоилпероксид можно использовать для лечения акне на ограниченной поверхности кожи (например, на лице).

Повидон-йод

Фармакология и токсикология. При местной аппликации *повидон-йода* (например, Betaisodona®, PVP-Iod-ratiopharm®) как дезинфицирующего средства на неповрежденную кожу, раны и слизистые оболочки, а также в полости тела следует учитывать возможность попадания йода в плод. Это может привести к нарушению функций щитовидной железы у плода [Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 1985] (см. разделы 2.3 и 2.15). При вагинальных орошениях во время родов у новорожденных может произойти преходящее повышение уровня TSH как признак гипотиреоза, связанного с проникновением йода в плод [Weber, 1998]. В сравнительном ретроспективном исследовании, включавшем детей

с пороками развития и здоровых, не получены свидетельства тератогенного эффекта при вагинальном применении повидон-йода [Czeizel, 2004]. Отсутствие нарушений функций щитовидной железы у плода важно для дифференцировки без отклонений со стороны ЦНС.



Практические рекомендации. Содержащие йод дезинфицирующие вещества можно применять во время беременности лишь на небольших поверхностях в течение нескольких дней. Следует избегать орошения полостей тела растворами, содержащими йод. В то же время, по имеющимся данным, такой способ применения не сопровождается осложнениями.

Производные фенола

Фармакология и токсикология. Производные фенола, используемые как лекарственные средства, применяют преимущественно для орошения полости рта, дезинфекции кожи и периаанальной области. Применение растворов производных фенола, таких как *крезол* (Lysol®) и *тимол*, а также *хлорированных производных фенола* (например, *4-хлоркрезол*, Sagrotan®; *триклозан*, например в Sicorten plus®), во время беременности считается относительно безопасным. Их следует апплицировать в концентрации не более 2% и только на неповрежденную кожу. При более высоких концентрациях необходимо учитывать повышенную резорбцию препарата.

Хлоргексидин (например, Lemocin CX®) пригоден для дезинфекции кожи и слизистых оболочек у беременных. Его можно использовать для дезинфекции влагалища при родах и брюшной полости при кесаревом сечении (обзор см. Briggs, 2005).

Следует проявлять сдержанность при использовании во время беременности нейротоксического производного фенола *гексахлорофена*, так как при аппликации препарата на обширные поверхности тела и в концентрации более 3% у женщин наблюдали картину резорбтивного отравления с симптомами со стороны ЦНС. В некоторых экспериментальных исследованиях на животных показано тератогенное действие гексахлорофена. В последнее десятилетие во многих публикациях обсуждается вопрос о возможном фетотоксическом действии этого вещества при контакте с ним в производственных условиях. В одном из ранее проведенных исследований 3000 беременных, работающих в промышленности, нарушения не обнаружены [Baltzar, 1979], тогда как в другом ретроспективном исследовании установлена связь между задержкой умственного развития детей и профессиональной экспозицией матери в III триместре беременности [Roeleveld, 1993].



Практические рекомендации. Следует избегать применения гексахлорофена во время беременности. Однако его использование (по ошибке, случайно) не требует принятия каких-либо мер. Другие производные фенола, например хлоргексидин, во время беременности можно применять по показаниям для дезинфекции кожи и слизистых оболочек.

Соединения ртути

Фармакология и токсикология. *Ртуть* может резорбироваться из препаратов для наружного применения (например, в применявшемся ранее Mercurochrome®) и потенциально способна токсически влиять на развитие плода [Lauwerys, 1987].



Практические рекомендации. Дезинфицирующие средства, содержащие ртуть, во время беременности противопоказаны. Однако их применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

Другие антисептики

Фармакология и токсикология. *Хинолиолсульфат* (например, Leioderm®) в экспериментальных условиях обнаруживает мутагенные свойства. *Клиохинол* (например, Linola-sept®) относится к антисептикам, содержащим йод. Терапевтический эффект *солей деквалиния* (например, Evazol®, крем), которые применяют также для лечения бактериальных и грибковых инфекций кожи, до сих пор не обнаружен, однако систематические исследования не проводили. *Генцианвиолет* и *кристаллвиолет* уже давно и широко используют. Результаты опытов на животных указывают на канцерогенные свойства препаратов, данные об их тератогенности противоречивы, но эти эффекты препаратов у человека не обнаружены. Не описаны также отрицательные последствия применения во время беременности *пиоктанина*. Однако систематические исследования токсичности этих средств в пренатальном периоде не проведены, как и антисептика *этакридина* (Rivanol®), который применяют местно при гнойных инфекциях. В наших собственных исследованиях нарушения у новорожденных не выявлены.



Практические рекомендации. Хинолиол во время беременности применять не следует. Кратковременная аппликация на небольшую поверхность других названных средств при соответствующих показаниях возможна и во время беременности.

▶ 2.17.4 Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные средства

Фармакология и токсикология. При длительном применении или аппликации на большие участки кожи *глюкокортикоидов* (см. также раздел 2.15.9) и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), таких как *буфексамак* (например, Parfenac®), необходимо учитывать резорбцию этих веществ и их поступление в плод. Следует указать, что применение буфексамака — широко используемого в дерматологии средства — в период беременности систематически не исследова-

но. Этот препарат может вызывать аллергические реакции, поэтому к показаниям для его применения следует относиться с осторожностью. При системной терапии НПВС тератогенный эффект не выявлен, однако вследствие их антагонизма с простагландинами следует избегать их назначения после 30 недель беременности (см. также раздел 2.1.11).

При обследовании 363 детей, матерей которых во время беременности лечили с помощью местной аппликации глюкокортикоидов, из них 170 — в I триместре, не было обнаружено ни повышение риска возникновения пороков развития, ни отклонений в ходе родов по сравнению с контрольной группой (без применения глюкокортикоидов) [Mygind, 2002].

Применяемые местно мази и растворы таких противовоспалительных средств, как *левоменол* (например, в составе Sensicutan® Salbe) и *бензидамин* (Tantum® Rosa Lösung, Tantum® Verde Lösung), в период беременности систематически не были исследованы, однако указания на их тератогенное действие отсутствуют.



Практические рекомендации. Во время беременности допустимо местное применение глюкокортикоидов, буфексамака или других противовоспалительных средств при аппликации в течение короткого срока на ограниченные участки поверхности тела.

▶ 2.17.5 Вяжущие средства

Фармакология и токсикология. Вяжущие средства, апплицируемые на слизистые оболочки и раны, вследствие свертывания белков вызывают уплотнение и сморщивание поверхностных слоев тканей. Эти препараты применяют для местного лечения воспаления слизистых оболочек и ран. Эти средства делятся на две группы: препараты, содержащие дубильные вещества, в частности *танин* (например, Tannalbin®), и разведенные растворы солей металлов, например *ацетат алюминия* или *соли цинка*.



Практические рекомендации. Для лечения вяжущими средствами во время беременности противопоказаний нет, поскольку отсутствует опасность их резорбции.

▶ 2.17.6 Средства для лечения зуда и эфирные масла

Антиаллергические средства и местные анестетики

Местное применение антиаллергических средств и местных анестетиков в качестве средств для лечения зуда, как правило, не создает никаких проблем в период беременности (см. раздел 2.2).

Полидоканол

Фармакология и токсикология. *Полидоканол* (например, Anaesthesulf®) применяют местно для лечения зуда. Кроме того, его используют внутрисосудисто для облитерации варикозно-расширенных вен, при повреждениях слизистой оболочки полости рта, как вагинальное спермицидное средство, а также в косметике. Другая область применения препарата — лечение ран, иногда в комбинации с *бензетоном* и *мочевинной* (например, в виде геля для лечения ожогов и ран Medice® N). Тератогенное действие этого широко распространенного препарата до сих пор не обнаружено ни в экспериментах на животных, ни у человека. Данные систематических исследований до настоящего времени не опубликованы.



Практические рекомендации. Полидоканол можно применять во время беременности в качестве средства для лечения зуда.

Камфора и ментол

Фармакология и токсикология. При нанесении небольшого количества на кожу *камфора* оказывает охлаждающий и местный анестезирующий эффект, а при интенсивном втирании в кожу — повышает ее кровоснабжение. Благодаря этому свойству камфору вместе с другими эфирными маслами используют в составе многих дерматологических препаратов, вызывающих гиперемию.

Ментол применяют наружно при зуде.

Тератогенное действие не обнаружено ни в экспериментах на животных, ни у человека.



Практические рекомендации. Камфору и другие эфирные масла во время беременности можно использовать наружно.

▶ 2.17.7 Препараты каменноугольного дегтя и сланцевого масла

Фармакология и токсикология. Препараты *каменноугольного дегтя* (например, Teer-Linola®-Fett), предназначенные главным образом для лечения нейродермита, до настоящего времени не вызывали подозрений относительно тератогенного действия. При ретроспективном исследовании 23 экспонированных беременных какие-либо отклонения не обнаружены [Franssen, 1999]. Экспериментально установлено, что продукты, полученные из дегтя, обладают мутагенными или канцерогенными свойствами. Однако терапевтическое применение давно используемых препаратов этой группы не дало свидетельств подобных эффектов у человека.

Экстракты сланцевого масла *битуминосульфонат аммония* (например, Ichtholan®) и *битуминосульфонат натрия* (Ichthosin®) используют местно при подострых хронических воспалительных дерматозах и по другим показаниям. Систематические исследования их токсичности в пренатальный период не проведены, сведений об их тератогенных эффектах у человека нет. Не следует применять эти препараты в комбинации с *хлорамфениколом* (например, Ichthoseptal®).



Практические рекомендации. Препараты каменноугольного дегтя во время беременности по возможности применять не следует. Однако в случае их использования (по ошибке или случайно) не требуется принимать какие-либо меры. Экстракты сланцевого масла допустимо наносить на небольшие участки кожи.

▶ 2.17.8 Иммуномодуляторы для местного лечения нейродермита

Фармакология и токсикология. *Такролимус* (например, Protopic®) и *пимекролимус* (например, Elidel®) применяют для местного лечения нейродермита. Исследования по местному использованию этих средств во время беременности не проводили, однако существует обширный опыт системного применения *такролимуса* как иммуносупрессивного средства при трансплантации (см. раздел 2.12.4) и не получены свидетельств тератогенного действия препарата.

Опыт применения *пимекролимуса* во время беременности недостаточен для оценки риска.



Практические рекомендации. При строгих показаниях такролимус можно использовать во время беременности для аппликации на ограниченные участки кожи. От лечения пимекролимусом следует воздержаться. Однако применение препарата не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.17.9 Кератолитики

Салицилаты и препараты мочевины

Фармакология и токсикология. *Кератолитики* предназначены для размягчения рогового материала и удаления чешуйчатых образований. *Салицилаты* в качестве кератолитиков применяют в виде 2–10% раствора (например, Squamasol®) или 30–50% раствора (например, в вазелине для удаления обыкновенных бородавок). Препараты *мочевины* используют в виде 10% раствора (например, Elacutan®). При наружном применении во время беременности по обоснованным показаниям системного действия этих препаратов можно не опасаться.



Практические рекомендации. Местное применение указанных кератолитиков во время беременности безопасно, если их применять кратковременно на небольшие участки кожи.

Кальципотриол и дитранол

Фармакология и токсикология. *Кальцитотриол* (например, Psorcutan[®]) представляет собой производное витамина D₃. Кальципотриол применяют как наружно, так и внутрь для лечения псориаза. Препарат уменьшает пролиферацию кератиноцитов и обладает иммуномодулирующими свойствами. Во время беременности следует избегать гипervитаминоза D. Однако, по имеющимся к настоящему времени данным, применение препарата в диапазоне рекомендуемых доз (≤ 100 г в неделю 0,005% препарата) не приводит к нарушению обмена кальция.

Систематические исследования токсичности кальцитотриола для человека в пренатальном периоде не проведены. Это же относится и к *дитранолу* (например, Micanol[®]), нежелательное действие которого как антимитотического средства во время беременности теоретически можно было бы предполагать; однако при использовании препаратов 1–3% концентрации значимая резорбция маловероятна.

Опыт применения в период беременности местно апплицируемого производного витамина D *такальцитолола* (например, Curatoderm Salbe[®]) недостаточен; его следует оценивать, как и кальцитотриол.



Практические рекомендации. Не рекомендуется применять названные средства при обширных воспалительных поражениях кожи, способствующих резорбции этих препаратов.

Селена дисульфид

Фармакология и токсикология. *Селена дисульфид* (например, Ellsurex[®] Paste) используют для поддерживающей терапии псориаза, а также при разноцветном лишае. Систематические исследования его применения в период беременности не проведены, указания на риск тератогенного действия отсутствуют.



Практические рекомендации. Местное применение селена дисульфида во время беременности допустимо при кратковременной аппликации на небольшие участки кожи.

Азелаиновая кислота

Фармакология и токсикология. *Азелаиновую кислоту* (например, Skingo-gen[®]), обладающую антибактериальными, противовоспалительными и кератолитическими свойствами, используют для лечения акне. Из нанесенного на кожу препарата резорбируется примерно 4–8%. В экспериментах на животных показано, что даже при использовании в боль-

ших дозах азелаиновая кислота не оказывает тератогенное действие [Akhavan, 2003]. Однако систематические исследования у человека не проведены.



Практические рекомендации. Во время беременности азелаиновую кислоту следует применять лишь по строгим показаниям, по возможности не в I триместре и для лечения небольших участков пораженной кожи. Использование кислоты во время беременности не является основанием ни для инвазивной диагностики, ни для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15).

Серосодержащие препараты

Фармакология и токсикология. *Сера* (2–10%), используемая в качестве добавки к лосьонам, мазям, пудре, протираниям, обладает слабо выраженным кератолитическим и бактериостатическим действием. Биологическая доступность апплицируемой местно серы составляет около 1% [Akhavan, 2003]. Данные о ее применении в период беременности отсутствуют.



Практические рекомендации. При соответствующих показаниях серу можно использовать во время беременности, апплицируя серу на ограниченные участки кожи. При местном использовании сера системного действия не оказывает.

Резорцинол

Фармакология и токсикология. *Резорцинол* представляет собой ароматический спирт, предназначенный для лечения акне, себорейного дерматита и псориаза. Он входит также в состав средств для окраски волос и косметических средств. Какие-либо указания на тератогенный эффект до настоящего времени не получены, систематические исследования применения этого препарата в период беременности не проведены.



Практические рекомендации. Местная аппликация резорцинола на ограниченные участки кожи во время беременности допустима при соответствующих показаниях.

▶ 2.17.10 Ретиноиды для лечения угрей и псориаза

Фармакология. *Изотретиноин* (13-цис-ретиноевая кислота; Roacutan[®], Isotrex-Gel[®]) и *третиноин* (полностью транс-ретиноевая кислота; например, Cordes[®] VAS, Vesanoid[®]) представляют собой природные производные витамина А (ретинола). Уже более 20 лет их успешно используют при акне (наружное и системное применение). Кроме того, третиноин назначают для лечения промиелоцитарного лейкоза (систем-

ное применение). Ретиноевая кислота выполняет в организме функцию фактора роста, присутствует во всех клетках и связывается со специфическими рецепторами ретиноидов. Особенно важна роль ретиноевой кислоты во время эмбриональной фазы развития, поскольку наряду с другими эффектами она регулирует развитие мозга и позвоночника.

Ретиноиды стимулируют пролиферацию эпидермальных клеток, разрыхляют роговой слой кожи и таким образом способствуют отшелушиванию. Кроме того, изотретиноин вызывает атрофию сальных желез. Этими свойствами обусловлен эффект ретиноидов при лечении акне. Период полувыведения изотретиноина и его метаболита 4-оксо-изотретиноина составляет в среднем 29 и 22 час соответственно, в крайнем случае – 1 неделю [Nulman, 1998].

Хороший эффект при лечении псориаза вызывают *ацитретин* (Neotigason®) и *этретинат* (Tigason®) (последний изъят из продажи в Германии). Оба препарата приводят к длительному поддержанию высокой концентрации ретиноидов в организме. При этом ацитретин метаболизируется с образованием этретината, период полувыведения которого составляет 80–175 дней. Употребление алкоголя усиливает процесс превращения ацитретина в этретинат [Larsen, 2000].

К синтетическим полиароматическим, избирательно реагирующим с рецепторами ретиноидам относятся *адапален* (Differin®), который используют для лечения обыкновенных угрей, и *тазаротен* (Zogac®), предназначенный для лечения псориаза.

С целью местной терапии саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом, предложен новый препарат – 0,1% *алитретиноин-гель* (Panretin®), который в результате активации рецепторов ретиноидов тормозит рост опухолевых клеток.

Токсикология. Выраженные тератогенные свойства ретиноидов, обнаруженные в экспериментах на животных, были известны еще до введения этих веществ в практику лечения людей. В настоящее время ретиноиды считаются наиболее сильными тератогенами для человека после талидомида (Contergan®). Использование ретиноидов во время беременности повышает риск спонтанных аборт и приводит к возникновению характерного ретиноидного синдрома: дефекты закладок ушей, включая агенезию или стеноз слухового прохода, нарушение формирования лица и нёба, микрогнатия, дефекты сердечно-сосудистой системы, нарушения развития тимуса и ЦНС – от неврологических расстройств с вовлечением глаз и внутреннего уха до гидроцефалии [Lammer, 1988, 1985]. У детей также наблюдали недостаточность умственного развития при отсутствии видимых пороков [Adams, 1991]. Проспективные исследования показали, что прием *изотретиноина* во время беременности обуславливал до 40% спонтанных аборт, увеличивал частоту преждевременных родов и повышал число грубых пороков развития до 35%. При последующем наблюдении за детьми, подвергшихся пренатальному воздействию ретиноидов, в возрасте 5–10 лет установлено повышение частоты задержки умственного развития, особенно нарушение визуально-пространственной ориентации. У 25% детей с дефекта-

ми умственного развития не диагностированы грубые пороки развития [Adams, 2004].

Особенно много детей с дефектами развития, связанными с приемом *изотретиноина* во время беременности, было зарегистрировано в Северной Америке, хотя научные сообщества настоятельно указывали на риск тератогенного эффекта, например общество тератологов в США (1991). Очевидно, что эти рекомендации не были приняты во внимание [Honein, 2000]. До 2000 г. фирма-изготовитель и Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США сообщили более чем о 150 таких случаях. В многочисленных публикациях были описаны отдельные наблюдения или небольшие серии наблюдений, например 14 беременностей в Калифорнии, из которых 5 завершились прерыванием беременности, 4 — спонтанным абортom и 5 — рождением живых детей. У одного из этих детей были пороки развития, у остальных они не обнаружены [Honein, 2001]. Moericke (2002) приводит описание 2 плодов после прерывания беременности, у которых не было внешних дефектов развития, но обнаружены аномалии среднего и внутреннего уха.

Наряду с опубликованными сообщениями о возникновении множественных пороков развития после приема *ациtretина* [De Die-Smulders, 1995] недавно появилось описание еще одного случая типичной эмбриопатии после применения препарата в дозе 10 мг/сут до 10 недели беременности (микроцефалия, нарушение морфогенеза лица, дефект предсердной перегородки, двусторонняя сенсорно-невральная глухота). В возрасте 18 месяцев у ребенка наблюдались персистирующая микроцефалия и задержка развития неврологических функций [Barbero, 2004]. Geiger и соавт. (1994) описали 8 беременностей, во время которых женщины принимали *ациtretин*: 2 беременности были прерваны, 4 — завершились спонтанным абортom и 2 — рождением живых детей. У одного из абортированных плодов найдены типичные пороки развития. Оба новорожденных были здоровы, лишь у одного отмечено нарушение восприятия звуков высокой частоты. Из 67 беременностей, во время которых женщин лечили *ациtretинom* до зачатия (в среднем за 5 месяцев), 9 — закончились спонтанным абортom, 18 — прерыванием беременности и 40 — рождением живых детей. У 4 детей обнаружены неспецифические дефекты развития.

Сообщается о рождении 29 живых детей у 75 женщин, получавших во время беременности *этретинат*; 6 детей имели специфичные для ретиноидов пороки развития, 3 — неспецифические дефекты. В 41 случае прерывания беременности обнаружены 5 плодов со специфичными для ретиноидов пороками развития и 2 плода с иными дефектами; 5 беременностей завершились спонтанным абортom. Приведены 173 случая применения *этретината* до беременности (в среднем за 15 месяцев до зачатия). Из 88 детей, рожденных живыми, у 5 были обнаружены типичные, а у 13 — неспецифические дефекты развития. В 3 случаях прерывания беременности у плодов диагностированы специфичные для ретиноидов пороки развития [Geiger, 1994].

В исследовании, проведенном после начала продажи препарата, были изучены 11 беременностей, когда к моменту зачатия ацитретином лечили *отца*; 5 беременностей закончились рождением здоровых детей, 5 — спонтанным абортom и 1 — прерыванием беременности [Geiger, 2002].

Наружное применение. Описанные в последние годы 5 случаев позволяют предположить, что и при местном применении *третиноина* нельзя с уверенностью исключить возможность возникновения типичных для витамина А пороков развития плода [Selcen, 2000; Colley, 1998; Navarre-Belhassen, 1998; Lipson, 1993; Camera, 1992]. С другой стороны, в 2 контролируемых исследованиях примерно 300 беременных не получены свидетельства тератогенного эффекта [Shapiro, 1997; Jick, 1993]. Однако на основании представленных протоколов невозможно уверенно сказать, что матери действительно применяли препараты, назначенные врачом. Кроме того, выполнение этих исследований, а также количество наблюдений заставляют сомневаться в безупречности их проведения [Martinez-Frias, 1999]. В более позднем проспективном исследовании 106 беременных, получавших местные аппликации третиноина в I триместре, не выявлено повышение риска абортов и пороков развития. Не обнаружено также увеличение частоты малых аномалий, которые можно было бы связать с применением ретиноида, по сравнению с контрольной группой. Правда, в этой работе не приведены данные о дозах третиноина и частоте его применения [Lougeiro, 2005]. В наших собственных проспективных исследованиях был изучен эффект местного применения третиноина у 30 беременных. Все беременности, за исключением одного аборта, завершились рождением живых детей, грубых дефектов развития у которых не наблюдали.

На основании фармакокинетических данных вряд ли можно ожидать, что местное применение сопряжено со значительным риском тератогенного действия, если только обрабатываемая поверхность не слишком велика: резорбируемое количество нанесенного препарата составляет в среднем 2% и максимально около 6% [van Hoogdaem, 1998]. Концентрация местно используемых ретиноидов лежит в пределах 0,05%, после их наружного применения уровень эндогенных ретиноидов в плазме (2–5 мкг/л) существенно не возрастает. Обычные суточные дозы составляют максимально 2 г мази, содержащие 1 мг активного вещества (0,05%). Однако следует иметь в виду, что в случае сильного воспаления кожи или дополнительного применения дезинфицирующих средств, например бензилпероксида, резорбируемое количество препарата может возрасти.

Федеральный институт лекарственных средств и медицинских продуктов (ВfArM) предостерегает от наружного применения третиноина в период беременности [ВfArM, 1994]. Местное применение *изотретиноина* следует оценивать так же, как и третиноина. Наш собственный материал включает 23 проспективных наблюдения использования изотретиноина во время беременности. Лишь у одного из 18 детей, рожденных живыми, обнаружен дефект развития (расщелина нёба).

Описан случай местного лечебного применения *адапалена* (Differin®) до 13 недели беременности. При ультразвуковом исследовании у плода

были диагностированы дефекты головного мозга и глаз, не типичные для ретиноидов, и беременность была прервана [Autret, 1997]. Проспективно наблюдавшиеся нами 6 беременностей, при которых в I триместре использовали адапален, завершились рождением здоровых детей.

В проспективном исследовании 94 беременных, проведенном во Франции, для местного лечения использовали ретиноиды (третиноин, изотретиноин или адапален); не было зарегистрировано ни повышенного риска аборт, ни увеличения частоты тератогенных эффектов [Carlier, 1998]. Однако не было проведено сравнение отдельных препаратов и не указано время начала и длительность терапии.

При местном применении *тазаротена* (Zogac®) чрескожно резорбируется 6% апплицированной дозы. Период полувыведения препарата равен 17–18 час. Его метаболиты обладают гидрофильными свойствами, поэтому их накопление в жировой ткани не происходит. Сообщается о рождении здоровых детей после применения препарата, однако не приводятся сведения о длительности лечения и дозировке [Menter, 2000]. Мы наблюдали проспективно 5 беременных, получавших лечение в I триместре; в 2 случаях имел место спонтанный аборт, 3 беременности завершились рождением здоровых детей, у 1 ребенка из них была небольшая гемангиома. У 2 других детей нарушения не обнаружены (собственные данные).

О применении во время беременности *алиtretиниоин-геля* (Panretin®) сведения отсутствуют.



Практические рекомендации. Системное лечение ретиноидами (ацитретин, этретинат, изотретиноин, третиноин) во время беременности абсолютно противопоказано. У женщин детородного возраста такая терапия допустима лишь при надежной контрацептивной защите и исключении беременности, если другие лечебные средства оказались неэффективными. После завершения лечения ацитретином и этретинатом надежную контрацепцию необходимо продолжать еще в течение 2 лет, а после отмены изотретиноина — 1 месяц. В случае несоблюдения указанных сроков, особенно если лечение проводят вплоть до ранних сроков беременности, возможны существенные нарушения эмбрионального развития. Наружное применение ретиноидов во время беременности также противопоказано. В случае проведения местного лечения в ранние сроки беременности ее прерывание на основании возможного риска (см. раздел 1.15) не показано, поскольку риск тератогенного эффекта незначителен, если вообще существует. Однако необходимо провести ультразвуковую диагностику.

▶ 2.17.11 Фотохимиотерапия и препараты фумаровой кислоты

Фармакология и токсикология. Фотохимиотерапию (PUVA-терапию) тяжело протекающего псориаза осуществляют путем перорального введения или, что предпочтительнее, с помощью наружного применения *8-метоксипсоралена* (*метоксалена*; Meladinine®) с последующим долго-

временным УФ-облучением. Под влиянием УФ-лучей псорален химически активируется, сильнее связывается с ДНК и повреждает клетки. Цитотоксический эффект PUVA-терапии ограничен кожей, поскольку УФ-лучи проникают на небольшую глубину.

Европейской сетью тератологической информационной службы проанализирован 41 случай применения системной PUVA-терапии 8-метоксипсораленом во время беременности [Garbis, 1995]. Лечение проводили только в I триместре. Эмбриотоксический эффект не обнаружен, как и в исследовании скандинавских авторов [Gunnarskog, 1993].

Фумаровую кислоту в небольших количествах используют в качестве антиоксиданта при изготовлении пищевых продуктов, а при лечении псориаза принято использовать ее в постепенно нарастающей дозировке, начиная с дозы 100 мг/сут в течение нескольких дней. Могут возникнуть нежелательные эффекты, в частности лейко- и лимфопения. Переносимость плодом препарата не была исследована. Проанализированы 15 беременностей, при которых в I триместре было проведено лечение псориаза фумаровой кислотой (*диметилфумарат + этилгидрогенфумарат*; Fumaderm®). Признаков эмбриотоксичности или тератогенного эффекта не наблюдали: 1 спонтанный аборт, 1 мертворождение, у 13 детей, рожденных живыми, грубые пороки развития не обнаружены.



Практические рекомендации. Фотохимиотерапия с применением метоксипсоралена и УФ-облучения во время беременности противопоказана вследствие возможного мутагенного действия. Лечение фумаровой кислотой предпринимать также не следует. Однако проведение такого лечения не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.17.12 Половые гормоны и ципротерона ацетат

См. также раздел 2.15.

Ципротерона ацетат

Фармакология и токсикология. Андрогены, например тестостерон, оказывают прямое действие на волосяной покров и сальные железы; это объясняет появление юношеских угрей в период полового созревания. Благодаря антиандрогенным свойствам ряд половых гормонов, среди них некоторые гестагены и эстрогены и особенно антагонист *ципротерона ацетата*, подавляют возникновение угрей. Это свойство используют в терапевтических целях. Наибольшее распространение получила комбинация *этинилэстрадиол + ципротерона ацетат* в составе оральных контрацептивов (*Diane®35*). См. также раздел 2.15.18.



Практические рекомендации. Лечение акне с помощью половых гормонов и их ингибиторов во время беременности противопоказано. Одна-

ко их применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.17.13 5-Флуороурацил

Фармакология и токсикология. Цитостатик *5-флуороурацил* (например, Efudix-Salbe®) применяют системно при лечении опухолей (см. раздел 2.13). Местное применение препарата при вагинальном кондиломатозе на ранних сроках беременности не сопровождается эмбриотоксическим эффектом [Kopelman, 1990; Odom, 1990]. Это же относится и к лечению бородавок (собственные наблюдения). Однако эти данные получены на основании наблюдения небольшого числа пациенток.



Практические рекомендации. Местное применение 5-флуороурацила во время беременности противопоказано, за исключением единичных обыкновенных бородавок. В качестве альтернативного средства следует применять салициловую кислоту. Лечение кондилом следует отложить на период после родов или использовать другие способы — криотерапию и трихлоруксусную кислоту. Однако местное применение цитостатика не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.17.14 Литий

Фармакология и токсикология. Наряду с пероральной терапией биполярных нарушений (см. раздел 2.11.11) *литий* используют также для лечения себорейного дерматита (например, Efadermin Salbe®). Литий обладает противовоспалительным действием. Его чрескожное проникновение крайне незначительно, а концентрация в плазме существенно ниже, чем после приема внутрь [Sparsa, 2004].



Практические рекомендации. Наружное применение лития во время беременности не рекомендовано, поскольку опыт его использования недостаточен. Однако применение лития не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики.

▶ 2.17.15 Средства для лечения чесотки и педикулеза

Фармакология и токсикология. Для наружного лечения чесотки (*Ska-bies*) применяют *бензилбензоат* (Antiscabiosum®), *линдан* (Jacutin®) и пиретроид *аллетрин* (*биоаллетрин*; Spregal®), для приема внутрь — *ивермектин* (см. раздел 2.6.51). Против вшей используют *кокосовое масло* (Aesculo®), *экстракт пиретрума* (Goldgeist forte®), пиретроид *аллетрин* (с пролонгированным действием пиперонилбутоксидом в Jacutin N®) и

пиретрин, а также *линдан* (Jacutin®, Delitex N®, средство для мытья волос). Для лечения чесотки и педикулеза применяют *кротамитон* (Crotamitex®) и пиретроид *перметрин* (например, Infectopedicul®, Infecto-scab®).

Бензилбензоат не рекомендован для применения в неонатологии, поскольку в США были зарегистрированы случаи тяжело протекающей интоксикации плода («судорожный синдром» с прогрессирующей энцефалопатией, тяжелый метаболический ацидоз, угнетение костного мозга и множественные нарушения функции органов) с летальным исходом. Однако в этих случаях *бензилбензоат* использовали в виде раствора для орошения с применением центрального катетера. В экспериментах на животных и при использовании у человека наружная аппликация препарата, кроме раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки, не вызывала значимые токсические явления [Fölster-Holst, 2000].

Чрескожная резорбция *кротамитона* составляет менее 1% апплицированной дозы. Кумулятивное действие препарата не зарегистрировано. По сравнению с другими средствами для лечения чесотки кротамитон менее эффективен [Fölster-Holst, 2000].

Кокосовое масло не проявляет токсические свойства [Richter, 2005].

Линдан обладает нейротоксическим потенциалом. Из 0,3% препарата чрескожно резорбируются 10% вещества [Fölster-Holst, 2000] (см. также раздел 4.12.7). Результаты экспериментов на животных показали, что линдан накапливается как в жировой ткани, так и в яйцках, и может вызывать разрушение клеток Лейдига [Suwalsky, 2000]. Согласно Европейской директиве линдан можно было применять лишь до конца 2007 г.

Синтетические пиретроиды *аллетрин I*, *перметрин* и *пиретрин* имеют более длительный период полувыведения, чем природный *пиретрум*, в связи с этим последний следует предпочесть при лечении педикулеза. Чрескожно резорбируется около 2% *перметрина* [Fölster-Holst, 2000]. Вследствие более длительного действия его считают более эффективным, чем пиретрум, хотя систематические исследования по сравнению этих препаратов не проведены. Общепризнанным является факт существенного снижения эффективности производных пиретроида, включая перметрин [Richter, 2005]. В проспективном исследовании 113 беременностей, при которых применяли шампунь с перметрином (у 31 женщины — в I триместре), не обнаружено повышение риска эмбриотоксического действия [Kennedy, 2005, 2003]. Можно сделать вывод, что ни одно из названных средств при обычных способах применения у человека не обладает тератогенным действием.



Практические рекомендации. Чесотку во время беременности следует лечить кротамитоном или бензилбензоатом, педикулез — кокосовым маслом или экстрактом пиретрума. Альтернативным средством лечения педикулеза может служить 2,5% раствор уксусной кислоты (столовый уксус, разведенный 1 : 1). Синтетические пиретроиды во время беременности являются средством второго выбора. Линдан применять не следует, однако его использование не требует принятия каких-либо мер.

▶ 2.17.16 Репелленты

Фармакология и токсикология. Средства, отпугивающие комаров (репелленты), например *диэтилтолуамид* (DEET; Nobite®, кожный спрей) или *икаридин* (Baygerel®, Autan®), используют для нанесения на кожу в виде спрея. DEET резорбируется через кожу в количестве от 8% до 17% нанесенного препарата [Sudakin, 2003]. В Африке одна женщина, которая в течение всей беременности помимо приема хлорохина (для профилактики малярии) ежедневно натирала руки и ноги лосьоном с 25% DEET, родила ребенка с задержкой умственного развития [Schaefer, 1992]. Поскольку DEET обладает нейротоксическими свойствами и резорбируется через кожу, авторы не исключают существования причинной связи между применением репеллента и дефектом развития у ребенка. Однако следует заметить, что другие сообщения о токсическом действии этого лекарственного средства на организм человека не появились. В проспективном рандомизированном исследовании 449 беременных, применявших во II и III триместрах DEET в дозе в среднем 1,7 г/сут, проведенном двойным слепым методом, не были обнаружены различия в развитии новорожденных по сравнению с контрольной группой. У 8% женщин DEET определялся в крови из пуповины. Развитие детей до 1 года протекало так же, как в контрольной группе [McGready, 2001]. Систематические исследования по применению DEET в I триместре беременности не проведены, лишь в 3 случаях зарегистрировано рождение здоровых детей (собственные данные). Токсический потенциал икаридина меньше, чем у DEET, хотя систематические исследования его применения в период беременности отсутствуют.



Практические рекомендации. Избыточное нанесение репеллентов DEET на обширные поверхности кожи в течение длительного времени в период беременности не рекомендуется. В районах с высоким риском заболевания малярией, где беременная вынуждена находиться, риск для матери и ребенка, связанный с применением DEET, безусловно, ниже, чем опасность маляриозной инфекции. Следует избегать применения репеллентов, содержащих пиретроиды. При любой возможности следует предпочесть другие репелленты, включая икаридин. Применение DEET в I триместре или использование содержащих пиретроиды репеллентов не требует прерывания беременности по показаниям риска или инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.17.17 Капли для закапывания в глаза, нос и уши

В целом капли для закапывания в глаза, нос и уши при соответствующих показаниях можно применять во время беременности. Однако необходимо использовать уже проверенные практикой препараты и избегать применения комбинированных и новых средств. В сомнительных случаях следует руководствоваться рекомендациями, относящимися к системной терапии (см. соответствующие разделы).

Глазные капли и лечение глаукомы

При использовании глазных капель особое значение имеет количество лекарственного средства, резорбируемого через конъюнктиву, поэтому нельзя исключить (и частично это уже наблюдали), что препараты, содержащие атропин, и блокаторы β -рецепторов (см. раздел 2.8.2) в виде глазных капель могут соответственно повысить или снизить частоту сердцебиений у плода. Вряд ли можно ожидать возникновения осложнений при использовании обычных доз препаратов для диагностического закапывания или лечения глаукомы. Применяемые с целью лечения глаукомы ингибиторы карбоангидразы *бринзоламид* (Azopt®), *дорзоламид* (например, Trusopt®) и для системной терапии — *ацетазоламид* (например, Diamox®) при длительном использовании не оказывают отрицательное действие на плод, хотя и не исследованы систематически. По результатам собственных исследований (около 10 проспективно документированных беременностей) при лечении *бринзоламидом* или *дорзоламидом* не получены свидетельства риска эмбриотоксичности.

Лечение матери *ацетазоламидом* (Diamox®) (750 мг/сут) в последние 3 дня до родов (через 34 недели) вызвало у родившегося ребенка тахипноэ, респираторно-метаболический ацидоз, гипогликемию и гипокалиемию. Концентрация препарата в сыворотке через 5 час после родов составляла 2,9 мкг/мл, что почти соответствовало терапевтической концентрации у взрослых (3–10 мкг/мл). После нормализации уровня рН в крови произошло спонтанное улучшение клинических симптомов. На 11-й день после применения ацетазоламид уже не обнаруживали, и дальнейшее развитие ребенка протекало нормально [Ozawa, 2001]. У детей 12 женщин, которым вследствие идиопатического повышенного внутричерепного давления был назначен ацетазоламид (в среднем 500 мг/сут), 9 из них — в I триместре беременности, не выявлены ни пороки развития, ни другие нарушения [Lee, 2005].

О применении *латанопроста* (например, XALATAN®) были опубликованы 10 проспективно документированных случаев, из них 9 относились к I триместру беременности. Родившиеся доношенными 9 детей не имели дефекты развития [De Santis, 2004]. В другой публикации описаны еще 2 случая применения латанопроста в I триместре беременности, причем в 1 случае препарат использовали на протяжении всей беременности. Оба новорожденных оказались здоровыми. У одной пациентки лечение *латанопростом* комбинировали с *бримонидином* и в обоих случаях — с *тимололом* [Johnson, 2001]. По результатам собственных наблюдений (11 беременностей) также не получены свидетельства эмбриотоксичности этого препарата.

После лечения 3 беременных *биматопростом* (Lumigan®) беременность протекала без осложнений (собственные данные). Сведения о применении *травопроста* (TRAVATAN®) в период беременности отсутствуют.

Простогландины повышают тонус матки и могут вызвать недостаточность кровоснабжения плода, поэтому применять их следует с осторож-

ностью. В случаях тяжелой глаукомы, требующих обязательного применения производных простагландинов, доза препарата должна быть максимально низкой.

Описан случай лечения *пилокарпином* (например, Vogocarpin®) на протяжении всей беременности с рождением здорового ребенка [Johnson, 2001]. Холинергические средства, в частности *пилокарпин*, препараты *клонидина* (например, Dispaclonidin®), симпатомиметики, такие как *бримонидин* (Alphagan®) или *дипивефрин* (например, Glaucothil®), систематически не исследованы, однако публикации об их отрицательном воздействии на плод к настоящему времени отсутствуют.

Об антихолинергических средствах и средствах, расширяющих зрачок (например, *циклопентолат*, *гоматропин* или *тропикамид*), см. раздел 2.5.8.

Капли, уменьшающие отечность слизистой оболочки носа

Систематические исследования эмбриотоксичности капель, уменьшающих отечность слизистой оболочки носа (вызывающих детумесценцию), не проведены. Такие часто применяемые во время беременности препараты, как *ксилометазолин* (например, Olynth®) и *оксиметазолин* (например, Nasivin®), до сих пор не представляли опасности для плода, хотя теоретически (в высоких дозах) сужение сосудов может привести к нарушению кровоснабжения плода. При обычной дозировке нежелательного действия опасаться не следует. Собственные проспективные исследования по применению *ксилометазолина* у 113 беременных (у 77 – в I триместре) не выявили риск тератогенного эффекта. Многие женщины, в том числе и беременные, часто принимают подобные препараты в течение многих месяцев вместо предписанных нескольких дней. В целях профилактики повреждения слизистой оболочки носа рекомендуется простое высмаркивание.

Опыт применения в период беременности таких препаратов, как *инданазолин* (Farial®), *нафазолин* (например, Rhinex®), *тетризолин* (например, Tetrilin К/-Е®) и *трамазолин* (например, Rhinospray®), еще недостаточен для оценки риска.

Другие препараты для лечения глаз, носа и ушей

Глюкокортикоиды, кромоглициновая кислота, антигистаминные вещества, антибиотики и ацикловир, а также пленкообразующие вещества (искусственная слезная жидкость), например *повидон* (Agufil®), можно назначать при соответствующих показаниях. По причине токсичности *хлорамфеникол* применять не следует.

Показано, что назальное или ингаляционное применение *будезонида* и других кортикостероидов не связано с риском тератогенного действия [Källén, 2003].

В проведенном двойным слепым методом рандомизированном исследовании 26 беременных, получавших *флутиказон* (спрей для носа),

не обнаружены различия в развитии новорожденных по сравнению новорожденными, матери которых получали плацебо [Ellegard, 2001].

Сведения об использовании во время беременности нового офтальмологического препарата *лотепреднола* (Lotemax®) отсутствуют. Его следует оценивать аналогично другим глюкокортикоидам, используемым местно. Допустимо его кратковременное применение в случаях, когда в распоряжении врача нет других терапевтических средств.

▶ 2.17.18 Средства для лечения геморроя

Фармакология и токсикология. Средства для лечения геморроя (мази и свечи) представляют собой препараты для местного применения. Их используют либо как монопрепараты, либо в комбинации с местными анестетиками, глюкокортикоидами, антибиотиками и дезинфицирующими веществами. Эти препараты назначают также после оперативных вмешательств в аноректальной области.



Практические рекомендации. Обычные средства для лечения геморроя можно применять во время беременности без опасений.

▶ 2.17.19 Средства для лечения венозных расстройств

Препараты *эсцина* (*экстракт конского каштана*) при венозных нарушениях во время беременности до настоящего времени считаются безопасными, хотя систематически не исследованы.

Облитерацию вен при их варикозном расширении, например с помощью *полидоканола* (*макроггллауриловый эфир*: например, Aethoxysklegol®), в случае настоятельной необходимости можно проводить также во время беременности.

▶ 2.17.20 Средства от потливости

Фармакология и токсикология. *Метенамин* (например, Antihydral® Salbe) представляет собой местное терапевтическое средство, назначаемое в виде мази при чрезмерном потоотделении. Его применение в период беременности систематически не исследовано. Системное применение является спорным вопросом, однако при местной аппликации препарата вряд ли следует опасаться его значительной резорбции. О внутрикожной аппликации препаратов, содержащих *токсин Clostridium botulinum* (например, BOTOX®), см. раздел 2.16.



Практические рекомендации. Метенамин при соответствующих показаниях можно наносить на небольшие участки кожи и во время беременности. Ботулинический токсин во время беременности применять не сле-

дует (при первичном гипергидрозе или косметических показаниях). В случае его использования принятия каких-либо мер не требуется, если у беременной нет серьезных нежелательных явлений.

► 2.17.21 Миноксидил

Миноксидил принимают внутрь в качестве антигипертензивного средства. Он оказывает сосудорасширяющее действие, его применяют местно при андрогенной алопеции и других видах выпадения волос (например, Regaine®, раствор для женщин). Препарат обладает липофильностью, его чрескожная резорбция составляет 2–3%. При этом в сыворотке создается концентрация препарата, уровень которой значительно ниже терапевтической, действующей у взрослых антигипертензивно.

В проспективном исследовании 17 беременных, использовавших раствор миноксидила, из 15 детей, рожденных живыми, 1 ребенок имел порок сердца [Shapiro, 2003]. Две проспективно наблюдавшихся нами беременности с экспозицией в I триместре завершились рождением здоровых детей. Описан случай, когда женщина в течение нескольких лет, по крайней мере 2 раза в день, наносила на кожу головы миноксидил; у плода были диагностированы дефекты головного мозга, сердца и сосудов. На вскрытии обнаружены явное увеличение размеров сердца с дистальным стенозом аорты, значительно удлиненная сигмовидная кишка, расширение желудочков мозга, мозговые геморрагии, а также ишемические участки в плаценте [Smorlesi, 2003]. В другой публикации приведены данные исследования плода после многолетнего применения матерью 2% миноксидила. Обнаружены выраженная каудальная гипотрофия плода с аплазией нижней части позвоночного столба, отсутствием закладок нижних конечностей и мочевыводящей системы, полная агенезия почек и атрезия пищевода [Rojansky, 2002].

Опыт местного применения миноксидила во время беременности недостаточен для оценки риска, поэтому препарат не следует использовать длительное время.

Это же относится к *эфлорнитину* (Vaniqa®), предложенному для наружного лечения гирсутизма.

► 2.17.22 Косметические средства

Косметические средства, а также косметику для волос, включая окраску и перманент, можно использовать во время беременности, если это способствует хорошему самочувствию беременной.

Литература

Adams J, Lammer E. Relationship between dysmorphology and neuropsychological functions in children exposed to isotretinoin (in utero). In: Fujii T, Boer GJ (ed). Func-

tional Neuroteratology of Short Term Exposure to Drugs. Tokyo: Teiko University Press, 1991; 159–68.

Adams J. The adverse effect profile of neurobehavioral teratogens: retinoic acid. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 344.

Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 473–92.

Autret E, Berjot M, Jonville-Bera AP et al. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. *Lancet*. 1997; 350: 339.

Baltzar B et al. Delivery outcome in women employed in medical occupations in Sweden. *J Occup Med* 1979; 21: 543–8.

Barbero P, Lotersztein V, Bronberg R et al. Acitretin embryopathy: a case report. *Birth Defects Res* 2004(A); 70: 831–3.

Bargman H. Is podophyllin a safe drug to use and can it be used in pregnancy? *Arch Dermatol* 1988; 124: 1718–20.

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Tretinoin-haltige Arzneimittel zur topischen Anwendung. *Dtsch Ärzteblatt* 1994; 91: C1383.

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

Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream [letter]. *Lancet* 1992; 339: 687.

Carlier P, Choulika S, Dally S. Topical retinoids exposure in pregnancy. Cooperative study from january 1992 to april 1997: 132 cases and 94 with known pregnancy outcome. *Thérapie* 1998; 53: 180.

Colley S, Walepole I, Fabian VA et al. Topical tretinoin and fetal malformations. *Med J Aust* 1998; 168: 467.

Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P. Vaginal treatment with povidone-iodine suppositories during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84: 83–5.

De Die-Smulders CE, Sturkenboom MC, Veraart J et al. Severe limb defects and craniofacial abnormalities in fetus conceived during acitretine therapy. *Teratology* 1995; 52: 215–9.

De Santis M, Lucchese A, Carducci B et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 305–6.

Einarson A, Costei A, Kalra S et al. The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: A case series. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 1–2.

Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 394–400.

Fölster-Holst R, Ruffli T, Christophers E. Die Skabietherapie unter besonderer Berücksichtigung des frühen Kindesalters, der Schwangerschaft und Stillzeit. *Hautarzt* 2000; 51: 7–13.

Franssen ME, van der Wilt GJ, de Jong PC et al. A retrospective study of the teratogenicity of dermatological coal tar products [letter]. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 390–1.

Garbis H, Elefant E, Bertolotti E et al. Pregnancy outcome after periconceptional and first-trimester exposure to methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 492–3.

Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretine treatment. *Dermatology* 1994; 189: 109–16.

Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretine (neotigason®/soriatane®)? *Dermatology* 2002; 205: 105–7.

Gunnarskog JG, Kallen AJB, Lindelof BG et al. Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch Dermatol* 1993; 129: 320–3.

Honein MA, Paulozzi LJ. Accutane®-exposed pregnancies. *Teratology* 2000; 61: 442.

Honein MA, Paulozzi LJ, Erickson JD. Continued occurrence of accutane® exposed pregnancies. *Teratology* 2001; 64: 142–7.

- Hopf G, Matthias B.* Teratogenicity of isotretinoin and etretinate. *Lancet* 1988; 2: 1143.
- Jick SS, Terris BZ, Jick H.* First trimester topical tretinoin. *Lancet* 1993; 341: 1181–2.
- Johnson SM, Martinez M, Freedman S.* Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Survey Ophthalmol* 2001; 45: 449–54.
- Källén BAJ, Otterblad Oloussen P.* Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproduct Toxicol* 2003; 17: 255–61.
- Karol MD, Conner CS, Watanabe AS et al.* Podophyllum: suspected teratogenicity from topical application. *Clin Toxicol* 1980; 16: 283–6.
- Kennedy D, Hurst V, Konradsdottir E et al.* Outcome of pregnancy following exposure to permethrin head lice shampoo. *Birth Defects Research B* 2003; 68: 294–5.
- Kennedy D, Hurst V, Konradsdottir E et al.* Pregnancy outcome following exposure to permethrin and use of teratogen information. *Am J Perinatol* 2005; 22: 87–90.
- Kopelman JN, Miyazawa K.* Inadvertent 5-fluorouracil treatment in early pregnancy: a report of three cases. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 231–5.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM et al.* Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837–41.
- Lammer EJ, Hayes AM, Schunior A et al.* Unusually high risk for adverse outcomes of pregnancy following fetal isotretinoin exposure. *Am J Hum Genet* 1988; 43: A 58.
- Larsen FG, Steinkjer B, Jakobsen P et al.* Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164–9.
- Lawøeris R, Bonnier C, Eward P et al.* Prenatal and early postnatal intoxication by inorganic mercury resulting from maternal use of mercury containing soap. *Human Toxicol* 1987; 6: 253–6.
- Lee AG, Pless M, Falardeau J et al.* The use of acetazolamide in idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 855–9.
- Lipson AH, Collins F, Webster WS.* Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993; 341: 1352–3.
- Loureiro KD, Kao KK, Jones KL et al.* Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Gen* 2005; 136A: 117–21.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E.* First-trimester exposure to topical tretinoin: its safety is not warranted [letter]. *Teratology* 1999; 60: 5.
- Maw RD.* Treatment of external genital warts with 5% imiquid cream during pregnancy: a case report. *BJOG* 2004; 111: 1475.
- McGready R, Hamilton KA, Simpson JA et al.* Safety of the insect repellent n,n,-diethyl-m-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med* 2001; 65: 285–9.
- Menter A.* Pharmacokinetics and safety of tazaroten. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 31–5.
- Moerike S, Pantzar JT, De Sa D.* Temporal bone pathology in fetuses exposed to isotretinoin. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 405–9.
- Mygind H, Thulstrup AM, Pedersen L et al.* Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2002; 81: 234–9.
- Navarre-Belhassen C, Blanche P, Hillaire-Buys D et al.* Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 505–6.
- Nulman I, Berkovitch M, Klein J et al.* Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 926–30.
- Odum LD, Plouffe J, Butler WJ.* 5-fluorouracil exposure during the period of conception: a report of two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 76–7.
- Ozawa H, Azuma E, Shindo K et al.* Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 321–2.

- Richter J, Müller Stöver I, Walter S et al. Kopfläuse – Umgang mit einer wieder auftretenden Parasitose. Dt Ärztebl 2005; 102: 2016–9.
- Robert E, Scialli AR. Topical medications during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 197–202.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. Mental retardation and parental occupation: A study on the applicability of job exposure matrices. *Br J Ind Med* 1993; 50: 945–54.
- Rojansky N, Fasouliotis SJ, Ariel I et al. Extreme caudal agenesis. *J Reproduct Med* 2002; 47: 241–5.
- Schaefer C, Peters PWJ. Intrauterine diethyltoluamide exposure and fetal outcome. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 175–6.
- Selcen D, Seidman S, Nigro MA. Otocerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain & Development* 2000; 22: 218–20.
- Shapiro J. Safety of topical minoxidil solution: a one-year, prospective, observational study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 322–9.
- Shapiro L, Pastuszak A, Cutro G et al. Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study. *Lancet* 1997; 350: 1143–4.
- Smorlesi C, Caldarella A, Caramelli L et al. Topically applied minoxidil may cause fetal malformation: a case report. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 997–1001.
- Sparsa A, Bonnetblanc JM. Lithium. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 255–61.
- Sudakin DL, Trevathan WR. DEET: a review and update of safety and risk in the general population. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 831–9.
- Suwalsky M, Villena F, Marcus D et al. Plasma absorption and ultrastructural changes of rat testicular cells induced by lindane. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19: 529–33.
- Teratology Society. Recommendations for isotretinoin use in women of childbearing potential. *Teratology* 1991; 44: 1–6.
- Van Hoogdale EJ. Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 13–19; 28–9.
- Weber G, Vigone MC, Rapa A et al. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian collaborative study on transient hypothyroidism. *Arch Dis Childhood Fet Neonat Ed* 1998; 79: 70–2.
- Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Zur Anwendung von Polyvinylpyrrolidon-Jod-Komplexen (Povidonjod: PVP-Jod). *Dtsch Ärzteblatt* 1985; 82: 1434–6.

2.18 Витамины, минеральные вещества и микроэлементы

Изменение обмена веществ у будущей матери, рост плода и дополнительное накопление некоторых витаминов в плаценте (особенно витаминов А, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, С и фолиевой кислоты) повышают потребность женщины во время беременности в витаминах, а также железе и йоде. Приведенные далее количественные данные о суточной потребности основаны на рекомендациях Немецкого общества питания (DGE).

При сбалансированном и разнообразном питании дополнительный прием витаминов или минеральных веществ обычно не требуется, за исключением фолиевой кислоты на ранних сроках беременности и йода.

Спорным является вопрос о снижении риска возникновения пороков развития при дополнительном приеме витаминов [Groenen, 2004; Krapels, 2004; Shaw, 2000]. Следует придерживаться принципов здорового и разнообразного питания, а не полагаться на дополнительный прием витаминов в виде таблеток. Токсические и тератогенные эффекты после употребления высоких доз витаминов до настоящего времени описаны лишь для витаминов А и D.

▶ 2.18.1 Витамин А

Фармакология. Витамин А (ретинол; например, Vitamin-A-saar®) представляет собой исходное вещество для синтеза зрительного пигмента; кроме того, он необходим для роста и поддержания функций эпителиальных клеток. В одном из случаев дефицита витамина А, редко встречающихся в Германии, возникли нарушения развития легких, соответственно, повышены частоты заболеваний дыхательных путей у ребенка [Biesalski, 2001]. Суточная потребность составляет 1 мг ретинола или 2 мг β -каротина. Витамин А, как и витамин С, накапливается в организме плода. Концентрация метаболитов витамина А в сыворотке беременных в I триместре снижается, составляя 0,26–7,7 мкг/л, а во второй половине беременности возрастает до 150% уровня у небеременных женщин [Malone, 1975].

Даже после 3-недельного приема витамина А (по 30 000 МЕ/сут) максимальная концентрация метаболитов ретиноевой кислоты и изотретиноина лишь незначительно превышает исходный уровень [Wiegand, 1998]. Eckloff и соавт. (1991) установили, что в случае приема витамина А в дозе 50 000 МЕ/сут в плазме повышается концентрация полностью транс-ретиноевой кислоты, которая метаболизируется с образованием изотретиноина.

Токсикология. В разделе 2.17 подробно описано тератогенное действие производных витамина А (ретиноидов *изотретиноина* и *ацитретины*), используемых для лечения тяжелых форм акне и псориаза у человека, поэтому применение производных витамина А во время беременности абсолютно противопоказано.

Около 20 лет назад впервые обсуждался вопрос о тератогенном действии на организм человека препаратов витамина А в дозах, превышающих 25 000 МЕ/сут. Подобно ретиноидам витамин А может вызвать характерный «ретиноидный синдром» [Rosa, 1986]. В Германии в 1988 г. по рекомендации Федерального ведомства по вопросам народного здравоохранения фирмы-изготовители поливитаминовых препаратов видоизменили состав выпускаемых ими продуктов таким образом, чтобы суточная доза витамина А не превышала 6000 МЕ. В других странах поступили подобным образом [Bundesgesundheitsamt, 1988; Laschinski, 1988; Teratology Society, 1987]. Безопасность таких низких доз была подтверждена различными авторами, в том числе в исследовании, проведенном Dudas (1992) в Венгрии. Удивительно, но в исследовании, проведенном Европейской

сеть тератологической информационной службы (ENTIS), нет никаких указаний на тератогенное действие даже более высоких доз витамина А, принимаемых в I триместре беременности (10 000–300 000, в среднем 50 000 МЕ/сут). Наблюдения, что высокие дозы, особенно превышающие 40 000 МЕ/сут, вызывают аномалии ЦНС определенного типа, не получили подтверждения в другом исследовании [Rothman, 1995]. Исследование 423 беременных, проведенное ENTIS, до сих пор является наиболее крупной работой по изучению действия витамина А в период беременности [Mastroiacovo, 1999]. Среди 311 детей, рожденных живыми (в общей сложности), а также 120 детей, матери которых получали высокие дозы витамина А (более 50 000 МЕ/сут), не отмечено повышение числа возникновения пороков развития по сравнению с контрольной группой. Однако статистическая обработка полученных данных позволяет исключить лишь ту величину риска, которая превышает 2,8%.

В новом ретроспективном исследовании изучали влияние приема витамина А за 12 месяцев до зачатия, сравнивая 126 детей с пороками развития сердечно-сосудистой системы и 679 здоровых детей. Было отмечено, что риск возникновения транспозиции крупных сосудов у ребенка возрастает примерно в 9 раз, если мать принимала витамин А в дозе, превышающей 10 000 МЕ/сут. Однако такую ассоциацию обнаруживали лишь в случаях приема таблеток или продуктов с пищевыми добавками, но не ретинола, содержащегося в пищевых продуктах [Botto, 2001]. Количество матерей, принимавших высокие дозы витамина, в обеих группах было небольшим, поэтому выводы, сделанные на основании полученных результатов, можно принять лишь как гипотезу, которая до настоящего времени не получила подтверждения в других работах.

В другом исследовании, проведенном по методу «случай–контроль», не найдена связь между приемом общепринятых доз витамина А из печени или поливитаминных продуктов и возникновением дефектов в виде расщелин [Mitchell, 2003].

В целом следует воздержаться во время беременности от употребления в пищу печени, так как порция весом 100 г и в жареном виде может содержать до 400 000 МЕ ретинола. Однако едва ли можно найти клинические указания на появление дефектов развития у человека вследствие употребления печени. Это может быть обусловлено тем, что после употребления печени концентрация витамина А или тератогенного метаболита (полностью транс-ретиноевой кислоты) в сыворотке составляет лишь 1/20 концентрации, которая определяется после приема стандартных доз витамина А в форме таблеток [Buss, 1994].

β -Каротин, называемый также провитамином А, в зависимости от потребностей организма превращается в витамин А (ретинол). Прием даже высоких доз β -каротина не ведет к повышению концентрации ретинола в сыворотке и, как в настоящее время известно, не вызывает тератогенный эффект [Polifka, 1996].



Практические рекомендации. Беременная не должна принимать витамин А в дозе более 6000 МЕ/сут. В принципе нет необходимости при-

нимать дополнительно витамин А (в форме таблеток) при хорошо сбалансированном питании. Исключение составляют заболевания, связанные с дефицитом витамина А, например вследствие нарушения всасывания в кишечнике. Неосторожный прием витамина А более 25 000 МЕ/сут не дает оснований для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15), однако необходимо оценить индивидуальный риск с помощью УЗИ. Следует отказаться от употребления в пищу печени во время беременности, прежде всего в I триместре. Однако при нарушении этой рекомендации предпринимать какие-либо меры не требуется. Это относится также к неосмотрительному приему β -каротина.

▶ 2.18.2 Витамин В₁

Фармакология и токсикология. Витамин В₁ (тиамин; например, Vitamin B₁[®]-ratiopharm) выполняет функцию кофермента (кокарбоксилазы) в углеводном обмене. Суточная потребность в нем составляет 1–1,2 мг, в период беременности она увеличивается. Показано, что концентрация тиамин в крови плода выше, чем у матери. Данные о высокодозной терапии во время беременности отсутствуют. Сведений о токсическом или тератогенном эффекте высоких доз тиамин нет, его кумулятивное действие маловероятно, учитывая короткий период полувыведения вещества.



Практические рекомендации. Сбалансированное питание во время беременности полностью обеспечивает потребность в витамине В₁. В случае обоснованных показаний допустимо использование тиамин для лечебных целей.

▶ 2.18.3 Витамин В₂

Фармакология и токсикология. Витамин В₂ (рибофлавин; например, Vitamin B₂ Jenapharm[®]) играет важную роль в энергетическом обмене как кофермент. Суточная потребность составляет 1,2–1,5 мг. Если у беременных в III триместре обнаруживали признаки дефицита рибофлавина, определяемые клинически или лабораторно, у новорожденных никакие нарушения развития не отмечены [Heller, 1974]. В том же исследовании установлено, что концентрация витамина В₂ в крови из пуповины в 4 раза выше, чем в крови матери. По-видимому, активный плацентарный транспорт витамина В₂ препятствует развитию состояния дефицита витамина у плода. Дискуссионным является вопрос о недостаточности рибофлавина как потенциальном факторе риска развития преэклампсии [Wacker, 2000]. Указания на эмбриотоксическое действие повышенных доз витамина В₂ на организм человека отсутствуют, однако систематические исследования влияния дополнительного приема витамина В₂ в период беременности не проведены.



Практические рекомендации. Обычно вовремя беременности не требуется дополнительное назначение витамина В₂.

▶ 2.18.4 Витамин В₆

Фармакология и токсикология. Витамин В₆ (пиридоксин; например, Нехобіон®) представляет собой кофермент некоторых декарбоксилаз аминокислот и трансминаз. Суточная потребность составляет 1,2–1,9 мг. Концентрация витамина В₆ в крови матери в течение всей беременности снижена, а в крови плода она повышена примерно в 3 раза [Cleary, 1975]. Это обусловлено активным трансплацентарным транспортом пиридоксина в эмбрион.

В Северной Америке витамин В₆ (иногда в комбинации с доксиламином) используют для лечения неукротимой рвоты беременных (*hyperemesis*, см. раздел 2.4). В одном из исследований 123 пациенткам была назначена обычная дозировка (1–4 таблетки в день, содержащие по 10 мг доксиламина и пиридоксина) и 102 пациенткам — повышенная дозировка (5–12 таких же таблеток в день). Различия между группами в отношении нежелательного действия и течения родов не выявлены. Терапевтический эффект не обнаружен [Atanckovic, 2001].

В другом исследовании было показано, что лечение неукротимой рвоты беременных в I триместре с помощью внутримышечного введения 50 мг пиридоксина в комбинации с приемом внутрь 10 мг метоклопрамида (при необходимости — каждые 6 час) по своему эффекту превосходило монотерапию с применением прохлорперазина или прометазина. Ни в одной из 3 сравниваемых групп повышение риска возникновения пороков развития не обнаружено [Bsat, 2003].



Практические рекомендации. Дополнительное назначение витамина В₆ требуется лишь в виде исключения, например при лечении туберкулеза изониазидом или болезни Вильсона D-пеницилламином. При наличии показаний (например, при нейропатических болях и нарушениях резорбции) можно назначить лечение, согласно имеющимся данным.

▶ 2.18.5 Витамин В₁₂

Фармакология и токсикология. Витамин В₁₂ (цианокобаламин; например, Cytobion®) представляет собой фактор, содержащийся в пище животного происхождения и необходимый для созревания эритробластов, отсутствие которого ведет к развитию мегалобластной (пернициозной) анемии. Во время беременности концентрация витамина В₁₂ в сыворотке незначительно снижается, однако это не приводит к уменьшению запасов витамина В₁₂ в печени матери (около 3000 мкг). Потребность новорожденных в витамине В₁₂ сравнительно невелика и составляет примерно 50 мкг. Вместе с обычной пищей человек получает в день 5–15 мкг вита-

мина V_{12} . Суточная потребность небеременной женщины равна 2 мкг, во время беременности потребность возрастает до 3 мкг/сут.

Повышенный уровень *гомоцистеина* рассматривается как причина повторных аборт [Reznikoff-Etiévant, 2002; Nelen, 2000 A] и преэклампсии на поздних сроках беременности [Cotter, 2001; Sanchez, 2001]. В одной из этих работ обнаружена связь с дефицитом витамина V_{12} [Reznikoff-Etiévant, 2002].



Практические рекомендации. Беременность не вызывает дефицита витамина V_{12} , поэтому его дополнительный прием обычно не требуется. Однако показанием для него может служить несбалансированное вегетарианское питание. Разумеется, в случае анемии, обусловленной дефицитом витамина V_{12} , следует продолжать лечение и во время беременности.

▶ 2.18.6 Фолиевая кислота

Фармакология и токсикология. *Фолиевая кислота* (например, Folarell[®], Folsan[®]) представляет собой витамин, играющий большую роль в синтезе нуклеиновых кислот и всех процессах клеточного деления и роста, например в процессах гемопоэза и эмбрионального развития, а также белкового обмена. В организме фолиевая кислота превращается в биологически активную форму – *фолиновую кислоту*. Суточная потребность составляет примерно 400 мкг (0,4 мг). Во время беременности потребность возрастает приблизительно на 0,3 мг/сут [McPartlin, 1993]. При сбалансированном питании нет оснований опасаться нарушений гемопоэза у матери, которые могут быть обусловлены дефицитом фолиевой кислоты. В редких случаях при выраженном дефиците этого витамина может возникнуть макроцитарная анемия.

В 1965 г. в Великобритании впервые обратили внимание на возможную связь *относительной недостаточности фолиевой кислоты* у матери с повышением частоты возникновения дефектов нервной трубки у детей, особенно расщелин позвоночника и анэнцефалии [Hubbard, 1965]. В 1980 г. появились первые исследования, показавшие, что эти тяжелые врожденные пороки развития можно предотвратить приемом в период беременности поливитаминных препаратов [Smithells, 1980] или фолиевой кислоты [Laurence, 1981]. Крупномасштабные исследования, проведенные в США [Mulinare, 1988], Австралии [Bower, 1989], на Кубе [Vergel, 1990], в Великобритании [Medical Research Council, 1991] и Венгрии [Czeizel, 2004, 1992], подтвердили защитное действие дополнительного приема фолиевой кислоты. По данным венгерских авторов, частота возникновения дефектов нервной трубки у детей, матери которых до беременности и во время нее принимали поливитаминный препарат, содержащий суточную дозу фолиевой кислоты (0,8 мг), оказалась на 50% [Czeizel, 1992] и 90% [Czeizel, 2004] ниже, чем в контрольной группе, состоящей из беременных, принимавших только микроэлементы [Czeizel, 1992].

Особенно эффективным был дополнительный прием фолиевой кислоты беременными, у которых ранее уже родились дети с дефектами нервной трубки [Teratology Society der USA, 1994; Rosenberg, 1992; Medical Research Council England, 1991].

Связь дефицита фолиевой кислоты с дефектами нервной трубки точно не выяснена, однако в большинстве эпидемиологических исследований, проведенных к настоящему времени, защитный эффект дополнительного приема фолиевой кислоты получил подтверждение [Wald, 2001; Li, 2000]. Известно, что фолиевая кислота принимает участие в обмене метионина [Shaw, 1997]. Предметом обсуждения служит также защитный эффект фолиевой кислоты при других пороках развития [Bailey, 2005; Czeizel, 2004; Koletzko, 2004], например пороках сердца [Czeizel, 2004; Botto, 2003], атрезии ануса [Myers, 2001], а также при спонтанных абортрах [Gindler, 2001; Nelen, 2000 B].

В настоящее время большинство авторов пришли к единому мнению, что все женщины на ранних сроках беременности (до 8 недель), а по возможности — и при планировании будущей беременности, должны принимать дополнительно 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно. Женщинам, входящим в группу риска (наличие в семейном анамнезе случаев рождения детей с дефектами нервной трубки) или принимающим препараты, которые обладают антагонистическим действием по отношению к фолиевой кислоте, например некоторые антиэпилептики, рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 4–5 мг/сут. По имеющимся данным, передозировка фолиевой кислоты не нарушает эмбриональное развитие.

Прием фолиевой кислоты может замаскировать редко встречающуюся анемию, связанную с недостаточностью витамина В₁₂, однако это не имеет значения, учитывая ограниченное во времени применение фолиевой кислоты.

В некоторых странах, в частности в Канаде и США, предписано обогащение хлебных изделий фолиевой кислотой (приблизительно 1,5 мг/кг). Сообщается, что после введения в действие этого предписания число детей с дефектами нервной трубки в США снизилось на 19% [Honein, 2001] и 26% [Mills, 2004], в Канаде — на 47% [Persad, 2001]. В Германии и других европейских странах также обсуждается вопрос обогащения продуктов питания фолиевой кислотой, поскольку таблетки принимают лишь немногие беременные, а потребление обычных пищевых продуктов в Германии обеспечивает прием фолиевой кислоты лишь 200 мкг/сут вместо необходимых 400 мкг [BgVV, 2000]. В Германии рекомендацию принимать фолиевую кислоту до и/или после зачатия выполняют лишь 20% женщин, планирующих беременность, и только 9% — при незапланированной беременности (в Норвегии эта цифра превышает 50%) [Gärtner, 1999]. Вследствие недостаточной информированности беременные часто начинают прием фолиевой кислоты лишь в конце I триместра и позднее. Между тем высокочувствительная фаза развития нервной трубки завершается уже через 6 недель после зачатия.

Иногда возникает вопрос: обеспечивает ли сбалансированное питание потребность в фолиевой кислоте? Эпидемиологические данные и результаты определения содержания фолиевой кислоты в эритроцитах с учетом различных способов введения витамина в организм дают отрицательный ответ на этот вопрос. С одной стороны, есть данные, что у матерей, родивших детей с дефектом нервной трубки, существует патологически повышенная потребность в фолиевой кислоте, которая не может быть восполнена только здоровым питанием. С другой стороны, сравнительные исследования показали, что только таблетки с фолиевой кислотой и обогащенные ею продукты, а не обычное питание существенно улучшают поступление фолиевой кислоты в организм [Cuskelly, 1996].

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что критический анализ всех имеющихся данных не оставляет сомнений в том, что дополнительный прием фолиевой кислоты в период беременности оказывает явное защитное действие [Källén, 2002; Kalter, 2000].



Практические рекомендации. В целях использования защитного действия фолиевой кислоты, предупреждающего возникновение дефектов нервной трубки у плода, женщине следует принимать фолиевую кислоту в дозе 0,4 мг/сут по возможности уже при планировании беременности, а также в первые 8 недель. Дозу следует увеличить до 4–5 мг/сут, если женщина ранее уже родила ребенка с дефектом нервной трубки или принимает препараты, являющиеся антагонистами фолиевой кислоты, например определенные антиэпилептики. А анемию, обусловленную дефицитом фолиевой кислоты, следует лечить во время беременности обычными препаратами.

▶ 2.18.7 Никотиновая кислота и пантотеновая кислота

Фармакология и токсикология. *Никотиновая кислота* и *пантотеновая кислота* также относятся к витаминам группы В и содержатся в добавках к пищевым продуктам. Суточная потребность в никотиновой кислоте составляет 13–15 мг, в пантотеновой кислоте — 6 мг. При сбалансированном питании дополнительный прием не требуется. Состояние недостаточности в период беременности не описано, нет и указаний на потенциальные тератогенные свойства этих витаминов.



Практические рекомендации. Показаний для дополнительного приема никотиновой и пантотеновой кислот во время беременности нет.

▶ 2.18.8 Никотинамид

Фармакология и токсикология. *Никотинамид* (например, Nicobion®) представляет собой производное витамина В и входит в состав многих ферментов. Состояние недостаточности никотинамида в период беременности неизвестно.



Практические рекомендации. Показания для приема никотинамида во время беременности отсутствуют.

▶ 2.18.9 Пантенол

Фармакология и токсикология. *Пантенол* (например, в составе сока Multi-Sanostol®) является производным витамина В и играет важную роль в межклеточном обмене веществ. Состояние недостаточности пантенола в период беременности неизвестно.



Практические рекомендации. Показания для приема пантенола во время беременности отсутствуют.

▶ 2.18.10 Витамин С

Фармакология и токсикология. *Витамин С* (аскорбиновая кислота; например, Sebion®, Ctebe®) имеет важное значение для обмена веществ в клетках, поддерживая кислотно-щелочное равновесие. Суточная потребность в витамине С составляет приблизительно 100 мг. Недостаточность витамина С ведет к развитию цинги с нарушением обмена коллагена и обуславливает склонность к кровотечениям. Концентрация витамина С в крови плода в 3 раза выше, чем в крови матери, так как после трансплацентарного перехода дегидроаскорбиновой кислоты витамин С накапливается в организме плода [Malone, 1975]. Неизвестно, влияет ли прием витамина С на кислотно-щелочное равновесие у плода.

Нерешенным остается вопрос о связи дефицита витамина С у матери с повышенным риском развития диабета беременных [Zhang, 2004 А и В]. Не ясно также, существует ли корреляция между уровнем витамина С у матери, защитного действия дополнительно вводимого витамина С во II и III триместрах с преждевременным разрывом плодного пузыря [Casanueva, 2005; Tejero, 2003].



Практические рекомендации. При сбалансированном питании во время беременности дополнительный прием витамина С не обязателен.

▶ 2.18.11 Витамин D и родственные вещества

Фармакология и токсикология. Термином «витамин D» обозначают многие жирорастворимые витамины, играющие ключевую роль в обмене кальция. Витамин D способствует резорбции кальция и фосфата из кишечника. Суточная потребность составляет около 5 мкг кальциферола (1 мкг = 40 МЕ, соответственно 1 МЕ = 0,025 мкг). При дефиците витамина D возникают нарушения в костной ткани. У детей это проявляется в форме рахита, у взрослых — как остеомаляция (размягчение

костей). Важнейшее для человека производное витамина D — витамин D₃ (колекальциферол; например, D₃-Vicotrat[®], Vigantol[®]). Он содержится в молоке, рыбьем жире и животном масле, как и витамин D₂ (эргокальциферол). Колекальциферол и эргокальциферол, присутствующие в коже, при воздействии УФ-лучей превращаются в активную форму витамина D. В нормальных условиях содержание витамина D в организме плода составляет 70–90% материнского, а при недостаточности витамина D у матери в организме плода дефицита нет [Pitkin, 1975]. Другие производные витамина D — это альфакальцидол (например, Bondiol[®]) и кальцитриол (например, Decostriol[®]). Дигидротрахистерол (например, А.Т.10[®]) представляет собой аналог витамина D, назначаемый при гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе. Исследования эффекта его применения во время беременности не проводили. Однако введение этого препарата отвечает физиологическим потребностям организма, поэтому необходимо позаботиться о его приеме в соответствующих дозах во время беременности.

Данные долговременного наблюдения 198 пар мать–ребенок (возраст до 9 лет) показали, что дефицит витамина D в поздние сроки беременности может привести к значительному уменьшению минерализации костей всего скелета и особенно — поясничного отдела позвоночника. Выходящее за пределы нормальных значений снижение концентрации кальция в крови из пуповины также может служить показателем уменьшения костной массы в детском возрасте [Javaid, 2006].



Практические рекомендации. Применение очень высоких доз витамина D во время беременности противопоказано, так как это может привести к гиперкальциемии и у матери, и у новорожденного. Потребность в витамине D у здоровой женщины во время беременности не увеличивается, и при сбалансированном питании дополнительного приема витамина D не требуется. Дефицит витамина D необходимо восполнить приемом этого витамина в дозах, обеспечивающих его нормальный уровень в плазме матери. Это относится также к лечению высокими дозами доминантно наследуемого витамин-D-резистентного рахита, сцепленного с X-хромосомой. В этих случаях даже генетически здоровый плод не пострадает в результате приема 20 000 МЕ витамина D. При фосфатном диабете следует подумать о прекращении лечения витамином D, если это позволяет сделать наблюдаемая у матери симптоматика. В случае использования других препаратов, родственных витамину D, необходимо обратить внимание на достижение или сохранение физиологических соотношений. В целом при этих заболеваниях следует регулярно контролировать уровень кальция и фосфата в крови матери и новорожденного.

▶ 2.18.12 Парикальцитол

Фармакология и токсикология. Парикальцитол (Zemplar[®]) представляет собой синтетическое производное витамина D, предназначенное для профилактики или лечения вторичного гиперпаратиреоза и терапии

остеопороза. Парикальцитол снижает содержание паратгормона в организме, при этом может возрасти уровень кальция и фосфата в сыворотке. Поскольку речь идет о новом препарате, опыт его применения во время беременности отсутствует.



Практические рекомендации. Парикальцитол во время беременности противопоказан. Его прием не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска, однако необходимо контролировать уровень кальция и фосфата в крови беременной.

▶ 2.18.13 Витамин Е

Фармакология и токсикология. *Витамин Е (токоферол;* например, Ортовит®) не является незаменимым для человека, состояние дефицита витамина Е не описано. Суточная потребность составляет около 12 мг, ее обеспечивает нормальное питание (10–20 МЕ, соответственно 22–30 мг/сут). Дефицит витамина Е в период беременности не наблюдали.

Проспективное документированное исследование 82 беременных с приемом в I триместре высоких доз витамина Е (400–1200 МЕ/сут) выявило у новорожденных существенно сниженный вес при рождении по сравнению с неэкспонированной контрольной группой. Однако в этом исследовании нет сведений о сроке беременности, на котором была проведена коррекция, и когда произошли роды. Не обнаружено повышение частоты аборт, преждевременных родов или пороков развития [Boskovic, 2004 A и B].



Практические рекомендации. Показаний для приема витамина Е во время беременности нет.

▶ 2.18.14 Биотин

Фармакология и токсикология. *Биотин* (например, Gabunat®) участвует в различных реакциях обмена веществ у человека и ответствен за образование кожи и волос, а также другие процессы роста. Суточная потребность в биотине составляет около 60 мкг. При сбалансированном питании прием биотина не требуется. В III триместре беременности концентрация биотина в крови плода в 3–17 раз выше, чем у матери [Mantagos, 1998]. Данные о применении очень высоких доз биотина во время беременности отсутствуют. В экспериментах на животных показано, что недостаточность биотина ведет к возникновению пороков развития у плода. К настоящему времени нет достоверных сведений о пороках развития у человека в случае дефицита биотина [Zempleni, 2000].



Практические рекомендации. Настоятельные показания для приема биотина во время беременности отсутствуют.

▶ 2.18.15 Витамин К

См. раздел 2.9.5.

▶ 2.18.16 Поливитаминные препараты

Фармакология и токсикология. Поливитаминные препараты (например, Multibionta®) часто назначают в период беременности, или пациентки принимают их без врачебного предписания.



Практические рекомендации. Польза приема поливитаминных препаратов во время беременности оспаривается, поскольку потребность в витаминах восполняется сбалансированным питанием, а витамины А и D в высоких дозах (в случае передозировки препаратов) могут быть токсичными для эмбриона. О профилактическом использовании фолиевой кислоты см. раздел 2.18.6.

▶ 2.18.17 Железо

Общее количество железа в организме человека составляет 4–5 г, из них около 70% связано с гемоглобином. Железо резорбируется из кишечника в результате активного транспорта посредством белка ферритина. В крови железо присутствует, связываясь с транспортным белком трансферрином, и в такой форме поступает через плаценту в организм плода. Суточная потребность в железе составляет около 15 мг, в период беременности – 30 мг.

Во время беременности потребность в железе возрастает вследствие увеличения объема крови у матери, кроме того, оно необходимо для роста и развития плода и функционирования плаценты. Объем плазмы у матери увеличивается в большей степени, чем число эритроцитов (гемодилуция), что приводит к снижению содержания гемоглобина примерно на 2 г/100 мл. Потребность эмбриона (плода) в железе во время беременности увеличивается с 4 до 6,6 мг/сут. Питание не может покрыть потребность в железе в период беременности, поэтому организм матери утилизирует железо, высвобождающееся при разрушении гемоглобина.

При неосложненной беременности и нормализации объема крови содержание гемоглобина к концу послеродового периода возвращается к нормальному уровню.

Фармакология. Соли железа (II) (например, ratiopharm®, драже) после приема внутрь хорошо резорбируются, их назначают в период беременности для возмещения железа. Добавление витаминов и микроэлементов к принимаемым перорально препаратам железа (II) не дает ощутимого терапевтического эффекта. Не рекомендуется использовать комбинированные препараты, содержащие фолиевую кислоту, поскольку

резорбция железа из этих препаратов снижается до 60% [Pietrzik, 1988]. Около 15–20% пациенток, принимавших препараты железа (II), жаловались на расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и при сохраняющейся тошноте по утрам вынуждены были сменить препарат или прекратить прием железа [Letzky, 1983].

Парентеральное введение препаратов железа [Singh, 2000], например комплекса *железо (III)–глюконат* (Ferrlecit®), показано лишь при выраженной анемии и в комбинации с другими антианемическими средствами заменяет трансфузионную терапию в период беременности.

Токсикология. Предположение, что после дополнительного приема железа во время беременности частота возникновения пороков развития незначительно увеличивается [Nelson, 1971], не получило подтверждения в крупномасштабных проспективных исследованиях [DFG, 1977; Royal College, 1975]. Об интоксикации вследствие передозировки железа см. раздел 2.22.



Практические рекомендации. При снижении гемоглобина во время беременности до уровня $< 10 \text{ г} / 100 \text{ мл}$ показан дополнительный прием железа. Для этого используют препараты железа (II). В исключительных случаях необходимо внутривенное введение препарата железа (III). При передозировке железа (с целью суицида) антидотом служит дефероксамин.

▶ 2.18.18 Кальций

Фармакология и токсикология. Приблизительно 99% кальция (общее количество в организме 1100–1200 г) содержится в костях в виде комплекса с фосфатом и гидроксиапатитом. Суточная потребность в кальции равна примерно 1000 мг. Обмен кальция и образование костей у плода зависят от обмена витамина D в организме матери и обусловленных беременностью изменений активности различных гормонов (паратормона, кальцитонина, кортикоидов, эстрогенов). Кальций активно проникает в плод через плаценту. В последнем триместре беременности образованию костей у плода способствуют низкая концентрация паратормона и высокая концентрация кальцитонина. В течение беременности плод потребляет примерно 30 г кальция. В нормальных условиях это количество (без дополнительного приема солей кальция) плод получает из депо кальция материнского организма. Однако общепринятым является дополнительный ежедневный прием около 500 мг кальция. Не следует принимать кальций в виде солей фосфатов (возможны судороги икроножных мышц!). Более показаны органические соли кальция, такие как *цитрат кальция* (например, в Calcipot®), *аспартат кальция* (Calciretard®), *глюконат кальция* (например, Tridin®).

Описан случай лечения кальцием остеопороза у беременной. Суточная доза составляла 1000 мг/сут до 6 недели беременности, после этого женщина получала кальций до конца беременности (тройней) в дозе 3000 мг/сут вместе с колекальциферолом. Через 21 неделю произошел

спонтанный аборт одного плода, а два других ребенка родились здоровыми [Harsch, 2001].



Практические рекомендации. Во время беременности целесообразно принимать кальций в дозе 500 мг/сут или выпивать 1 л молока, которое восполняет не только потребность в кальции, но и суточную потребность в витамине D.

▶ 2.18.19 Фтор

Фармакология и токсикология. Суточная потребность во *фторе* составляет около 3,1 мг. До сих пор не решен вопрос, какой из способов следует предпочесть для снижения частоты развития кариеса у ребенка: дополнительный прием фтора во время беременности (ежедневно примерно 1 мг в таблетках, соответственно, около 2 мг *фторида натрия*, например, в составе препарата Fluoretten®) или употребление фторированной питьевой воды. Оба способа профилактики не причиняют вред плоду. Предположение о токсическом воздействии регулярно принимаемого фтора на плод, например повышенный риск развития синдрома Дауна, не получило подтверждение. Даже высокие дозы фтора, содержащегося в загрязненной под влиянием окружающей среды питьевой воде (свыше 10 мг/л), видимо, не вызывают повышения частоты возникновения пороков развития. Теоретически у ребенка возможен флюороз зубов и костей, индуцированный во второй половине беременности; наблюдались отдельные подобные случаи после продолжительной экспозиции. Однако вряд ли это возможно после приема препаратов для лечения остеопороза, содержащих примерно 25 мг фтора (например, Ossiplex®).



Практические рекомендации. Дополнительный прием фтора во время беременности в дозе около 1 мг/сут не сопровождается риском для плода. Применение высоких доз фтора при остеопорозе противопоказано. Неосмотрительный прием высоких доз фтора не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.18.20 Стронций

Фармакология и токсикология. *Стронций* (Protelos®) является новым средством лечения остеопороза. Опыт его применения в период беременности пока отсутствует.



Практические рекомендации. Прием стронция во время беременности противопоказан. Однако его применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. главу 1).

▶ 2.18.21 Бифосфонаты

Фармакология и токсикология. К ингибиторам остеолиза относятся *алендроновая кислота* (Fosamax®), *клодроновая кислота* (например, Bonefos®), *этидроновая кислота* (например, Didronel®), *ибандоновая кислота* (Bondronat®), *памидоновая кислота* (например, Aredia®), *ризедоновая кислота* (Actonel®), *тилудоновая кислота* (Skelid®) и *золедроновая кислота* (Zometa®). Эти препараты используют, в частности, для лечения болезни Педжета, климактерического остеопороза и других остеолитических процессов. Систематические исследования их применения в период беременности не проведены. Эксперименты на животных показали, что возможен трансплацентарный переход этих препаратов и воздействие на развитие скелета плода [Огпоу, 1998].

Описан случай ежедневного приема 10 мг *алендроновой кислоты* в течение всей беременности; родившийся здоровым ребенок не имел пороков развития, структура костей была не изменена, развитие до 1 года протекало нормально [Rutgers-Verhage, 2003].

Известен случай применения *золедроновой кислоты* во II и III триместрах. Беременная получала дополнительно в I триместре различные цитостатики с целью лечения рака молочной железы. У ребенка, родившегося через 35 недель, дефектов развития не было, и после первого года жизни развитие происходило соответственно возрасту [Andreadis, 2004].

В новом проспективном исследовании 15 беременных получали бифосфонаты, 9 из них — в I триместре (7 — алендроновую кислоту, 5 — этидроновую кислоту, 1 — памидоновую кислоту, 2 — ризедоновую кислоту). В 14 случаях беременность завершилась рождением живых детей, в 1 — спонтанным абортом. Эмбриотоксические эффекты не обнаружены [Levy, 2004].



Практические рекомендации. Применение бифосфонатов во время беременности противопоказано. Использование их в I триместре беременности не является основанием ни для ее прерывания по показаниям риска, ни для дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.18.22 Другие средства для лечения остеопороза

Кальцитонин

Фармакология и токсикология. *Кальцитонин* (например, CalciHEXAL®) представляет собой пептидный гормон, который получают из лососевых рыб. В организме человека кальцитонин образуется (кроме щитовидной железы) в плаценте, плоде и лактирующих молочных железах. В крови из пуповины концентрация кальцитонина выше, чем у матери. Терапевтически этот гормон используют при остеопорозе и болезни Педжета как средство, препятствующее резорбции костей. Эффект гормона в период беременности не исследован.

Цинакальцет

Фармакология и токсикология. *Цинакальцет* (например, Mimpara®) представляет собой антагонист гормона паращитовидных желез, имитирующий действие кальция. Цинакальцет применяют для лечения вторичного гипопаратиреоза. Снижение содержания паратгормона в крови коррелирует с падением уровня кальция в сыворотке. Период полувыведения цинакальцета составляет 30–40 час. В экспериментальных условиях до сих пор не получены свидетельства его тератогенного действия. Опыт применения препарата во время беременности у человека отсутствует.

Ралоксифен

Фармакология и токсикология. *Ралоксифен* (например, EVISTA®) является антиэстрогеном, используемым для профилактики и терапии климактерического остеопороза. О лечении в период беременности сведения отсутствуют.



Практические рекомендации. Применения кальцитонина, цинакальцета и ралоксифена во время беременности следует избегать. Их использование в I триместре не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для дополнительной диагностики (см. раздел 1.15). В этих случаях следует контролировать уровень кальция в сыворотке.

▶ 2.18.23 Йодид

См. раздел 2.15.5.

▶ 2.18.24 Микроэлементы

Фармакология и токсикология. Микроэлементы *хром, медь, селен* или *цинк* в период беременности дополнительно обычно не назначают.

Цинк используют, в частности, при лечении болезни Вильсона. В проспективном исследовании 26 беременностей у 19 женщин изучали влияние цинка, который с терапевтической целью (болезнь Вильсона) назначали пациенткам по 25–50 мг 3 раза в день (в норме суточная потребность в цинке равна 7–10 мг). Все беременности завершились рождением живых детей. У одного ребенка был обнаружен порок сердца, у другого — микроцефалия [Brewer, 2000], однако небольшое число наблюдений не позволяет сделать вывод о существовании тератогенного эффекта.



Практические рекомендации. Дополнительный прием таких микроэлементов, как хром, медь, селен и цинк, во время беременности не требу-

ется, за исключением явного дефицита или прямых показаний (например, болезнь Вильсона). «Детоксицирующее» лечение селеном проводить не следует. Однако в случае его проведения какие-либо меры принимать не требуется.

▶ 2.18.25 Жиры из печени рыб (рыбий жир, жирные кислоты омега-3)

Фармакология и токсикология. Жир из печени рыб богат незаменимыми жирными кислотами, например докозагексановой кислотой. Рыбьему жиру приписывают различные защитные эффекты, например в отношении дисменореи, гипертонии беременных, диабета беременных, послеродовой депрессии, а также снижения риска преждевременных родов и стимуляции развития ЦНС у детей [Saldeen, 2004]. Систематические исследования по применению этих жиров в ранние сроки беременности не проведены. В крупномасштабном рандомизированном контролируемом исследовании показано снижение повторного риска преждевременных родов после приема жирных кислот омега-3 во второй половине беременности. Однако при беременности двойней прием препарата не был эффективным [Olsen, 2000]. В небольшом ретроспективном исследовании установлено защитное действие рыбьего жира у женщин с предрасположенностью к атопии в отношении детского нейродермита [Dunstan, 2003].



Практические рекомендации. Настоятельной необходимости дополнительного приема жирных кислот омега-3 при сбалансированном питании беременной нет.

Литература

Andreadis C, Charalampidou M, Diamantopoulos N et al. Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 252–5.

Atanackovic G, Navoiz Y, Moretti M et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 842–5.

Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1213–7.

BgVV (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin). Versorgung der deutschen Bevölkerung mit Folsäure noch immer ungenügend. Pressedienst 2000/10.

Biesalski HK. Bedeutung von Vitamin A für die Lungenentwicklung. *Monatsschr Kinderheilk* 2001; 149: 25–32.

Boskovic R (A), Cargaun L, Dulus J et al. High doses of vitamin E and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 722.

Boskovic R (B), Cargaun L, Oren D et al. Pregnancy outcome following high doses of vitamin E supplementation; a prospective controlled study. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 358.

Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS et al. Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology* 2001; 12: 491–6.

Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am J Med Genet* 2003; 121A: 95–101.

Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; 150: 613–9.

Brewer CJ, Johnson VD, Dick RD et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000; 31: 364–70.

Bsat FA, Hoffmann DE, Seubert DE. Comparison of three outpatient regimens in the management of nausea and vomiting in pregnancy. *J Perinatol* 2003; 23: 531–5.

Bundesgesundheitsamt. Teratogenität von Retinoiden (Isotretinoin, Etretinat) und Vitamin A. *Bundesgesundheitsblatt* 1988; 31: 281.

Buss NE, Tembe EA, Prendergast BD et al. The teratogenic metabolites of vitamin A in women following supplements and liver. *Hum Experim Toxicol* 1994; 13: 33–43.

Casanueva E, Ripoll C, Tolentino M et al. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 859–63.

Cleary RE, Lumeng L, Li T. Maternal and fetal plasma levels of pyridoxal phosphate at term: adequacy of vitamin B₆ supplementation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 25–8.

Cotter AM, Molloy AM, Scott JM et al. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 781–5.

Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: Implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347: 657–9.

Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832–5.

Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 853–61.

Dudas I, Czeizel AE. Use of 6,000 IU vitamin A during early pregnancy without teratogenic effect. *Teratology*. 1992; 45: 335–6.

Dunstan JA, Mori TA, Barden A et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1178–84.

Eckloff C, Collins MD, Nau H. Human plasma all-trans-, 13-cis and 13-cis oxoretinoic acid profiles during subchronic vitamin A supplementation. *J Nutr* 1991; 121: 1016–25.

Gärtner J, Heinrich B, Hachmeister A et al. Prävention von Neuralrohrdefekten. Weiterhin nur geringe Akzeptanz der Empfehlungen zur Folsäureprophylaxe. *Kinderärztliche Praxis* 1999; 69: 150–3.

Gindler J, Li Z, Berry RJ et al. Folic acid supplements during pregnancy and the risk of miscarriage. *Lancet* 2001; 358: 796–800.

Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG et al. Low maternal dietary intake of iron, magnesium, and niacin are associated with spina bifida in the offspring. *J Nutr* 2004; 134: 1516–22.

Harsch IA, Hubner RH, Hahn EG et al. Osteoporose und Mehrlingsgraviditäten. Erfahrungsbericht mit positivem Ausgang. *Med Klin* 2001; 96: 402–7.

Heller SP, Salkeld RM, Korner WE. Riboflavin status in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 1225–39.

Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981–6.

Hubbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; 1: 1254.

Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36–43.

Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study. *Reproductive Toxicology* 2002; 16: 327–32.

Kalter H. Folic acid and human malformation: a summary and evaluation. *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 463–76.

Koletzko B, Pietrzik K. Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dt Arztebl* 2004; 101: 1338–48.

Krapels IP, van Rooij IA, Ocke MC et al. Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft in humans. *J Nutr* 2004; 134: 3106–13.

Laschinski G, Spielmann H. Empfehlungen zur Gabe von Vitamin A in der Schwangerschaft. *Geburtsh u Frauenheilk* 1988; 48: 196–7.

Laurence KM, James N, Miller MH et al. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Br Med J* 1981; 282: 1509–11.

Letzky E. Anaemia and haematinics in pregnancy. In: Lewis P (ed). *Clinical Pharmacology in Obstetrics*. Bristol: Wright PSG, 1983; 28–48.

Levy S, Favez I, Han JY et al. Fetal outcome after intrauterine exposure to biphosphonates. *Birth Defect Res A* 2004; 70: 359–60.

Li Z, Berry J, Li S et al. Preventing neural tube defects with periconceptional folic acid supplementation: a population-based intervention program in the people's republic of China. *Reproductive Toxicology* 2000; 14: 73.

Malone JM. Vitamin passage across the placenta. *Clin Perinatol* 1975; 2: 295–307.

Mantagos S, Malamitsi-Puchner A, Antsaklis A et al. Biotin plasma levels of the human fetus. *Biol Neonate* 1998; 74: 72–4.

Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A et al. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59: 7–11.

McPartlin J, Halligan A, Scott JM et al. Accelerated folate-breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993; 314: 148–9.

Medical Research Council (MRC) Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131–7.

Mills JL, Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res A* 2004; 70: 844–5.

Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S et al. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991–1994. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 69–76.

Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD et al. Periconceptional use of multi-vitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; 260: 3141–5.

Myers MF, Li S, Correa-Villasenor A et al. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 1051–6.

Nelen WLDM (A), Blom HJ, Steegers EAP et al. Hyperhomocysteinaemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertility & Sterility* 2000; 74: 1196–9.

Nelen WLDM (B), Blom HJ, Steegers EAP et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519–24.

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und Österreichische Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin, Empfehlungen der: Perikonzeptionelle Folsäuresubstitution. Richtlinien zur Prävention von Neuralrohrdefekten. *Monatsschr Kinderheilkunde* 1999; 7: 699–700.

Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382–95.

Ornoy A, Patlas N, Pinto T et al. The transplacental effects of alendronate on the fetal skeleton in rats. *Teratology* 1998; 57: 242.

Persad V, Zimmer PC, van den Hof MC. Folic acid fortification: a populationbased study of its effect on the incidence of open neural tube defects (ONTDs). *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 144.

Pietrzik K. Zur Biokinetik von Mikronährstoffen und deren Interaktionen. *Dialog Ernährung und Vitamine* 1988; 6: 13.

Pitkin RM. Vitamins and minerals in pregnancy. *Clin Perinatol* 1975; 2: 221–32.

Polifka JE, Donlan CR, Donlan MA et al. Clinical teratology counseling and consultation report: high-dose β -Carotene use during early pregnancy. *Teratology* 1996; 54: 103–7.

Reznikoff-Etiévant MC, Zittoun J, Vaylet C et al. Low vitamin B₁₂ level as a risk factor for early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol* 2002; 104: 156–9.

Rosa EW, Wilk AL, Kelsey EO. Vitamin A congeners. *Teratology* 1986; 33: 355–64.

Rosenberg IH. Folic acid and neural-tube defects – time for action? *N Engl J Med* 1992; 327: 1875–7.

Rothman KJ, Moore LL, Singer MR et al. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333: 1369–73.

Royal College of General Practitioners. Morbidity and drugs in pregnancy. *J Royal Coll Gen Practitioners* 1975; 25: 631–5.

Rutgers-Verhage AR, de Vries TW. No effects of biphosphonates on the human fetus. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 203–4.

Saldeen P, Saldeen T. Women and omega-3 fatty acids. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 722–30.

Sanchez SE, Zhang C, Malinow MR et al. Plasma folate, vitamin B₁₂, and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 474–80.

Shaw GM, Velie EM, Schaffer DM. Is dietary intake of methionine associated with a reduction in risk for neural tube defect-affected pregnancies? *Teratology* 1997; 56: 295–9.

Shaw GM, Croen LA, Todoroff K et al. Periconceptional intake of vitamin supplements and risk of multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2000; 93: 188–93.

Singh K, Fong YF. Letter to the editor: Intravenous iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy resistant to oral iron therapy. *Eur J Haematol* 2000; 64: 272–4.

Smithells KW, Sheppard S, Schorah CJ et al. Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 1: 339–400.

Tejero E, Perichart O, Pfeffer F et al. Collagen synthesis during pregnancy, vitamin C availability, and risk of premature rupture of fetal membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81: 29–34.

Teratology Society. Summary of the 1993 Teratology Society Public Affairs Committee Symposium: folic acid prevention of neural tube defects-public policy issues. *Teratology* 1994; 49: 239–41.

Teratology Society. Position paper: recommendations for Vitamin A use during pregnancy. *Teratology* 1987; 35: 269–75.

Vergel RG, Sanchez LR, Heredero L et al. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenat Diagn* 1990; 10: 149–52.

Wacker J, Fruhauf J, Schulz M et al. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 38–44.

Wald NJ, Law MR, Morris JK et al. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069–73.

Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H. Safety of vitamin A: recent results. Int J Vit Nut Res 1998; 68: 411–6.

Zempleni J, Mock DM. Marginal biotin deficiency is teratogenic. Proc Soc Exp Biol Med 2000; 223: 14–21.

Zhang C [A], Williams MA, Sorensen TK et al. Maternal plasma ascorbic acid (vitamin C) and risk of gestational diabetes mellitus. Epidemiol 2004; 15: 597–604.

Zhang C [B], Williams MA, Frederick IO et al. Vitamin C and the risk of gestational diabetes mellitus: a case-control study. J Reproduct Med 2004; 49: 257–66.

2.19 Гомеопатические и фитотерапевтические средства

Переносимость *гомеопатических средств* во время беременности до сих пор систематически не исследована. Отсутствуют также сообщения о тератогенном эффекте этих средств, применяемых в рекомендуемых дозировках (по крайней мере, в отношении гомеопатических средств). Вряд ли можно что-либо возразить и против *акупунктуры*, если ее проводят опытные специалисты.

Не все препараты растительного происхождения безвредны. При использовании *фитотерапевтических средств* необходимо придерживаться соответствующих дозировок и не употреблять различные виды *чая* в избыточном количестве. В инструкции должно быть указано происхождение данного средства, так как нельзя исключить наличие нежелательных растительных ингредиентов, тяжелых металлов, например свинца [Tait, 2002], и пестицидов. Желательно, чтобы препараты были приготовлены не на спиртовой основе.

2.19.1 Гомеопатические средства

Фармакология и токсикология. Экспериментальные или эпидемиологические данные о применении *гомеопатических средств* во время беременности недостаточны для оценки риска. Несмотря на широкое использование беременными этих средств, нет ни одного сообщения о тератогенном эффекте гомеопатических средств.

Отдельные гомеопатические препараты используют при родовспоможении по ряду показаний в качестве средств с установленным положительным эффектом.

- *Стеблелист* в разведении D5 — при ложных схватках или нарушениях родовой деятельности.
- Комбинация *Actea racemosa*, *арники*, *стеблелиста*, *жасмина* и *пульсатиллы* в разведении D5 — для устранения болей, вызванных сокращениями матки.
- Смесь, состоящая из *пульсатиллы*, *спорыньи*, *стеблелиста*, *Actea racemosa* и *арники*, в разведении D5 за 2 недели до родов и во время

родов — при повышенном риске нарушений сократительной способности матки.

В последнем исследовании развития новорожденных при сопоставлении количества баллов по шкале Апгар не найдены различия между гомеопатической и традиционной терапией. Кроме того, в группе женщин, получавших гомеопатические препараты, значительно реже приходилось прибегать к родоразрешению с помощью щипцов. Частота проводимых операций кесарева сечения была одинаковой [Hochstrasser, 1994].

Мета-анализ действия стеблелиста на созревание шейки матки и индукцию родов на материале двух исследований, проведенных двойным слепым методом с контролем плацебо (всего 133 беременных), показал, что по сравнению с общепринятым лечением различий не было. Характеристика новорожденных в работе не приведена [Smith, 2003].



Практические рекомендации. Применение гомеопатических средств во время беременности допустимо при более высоком разведении, чем D2 (D — десятикратная шкала). Если используют разведения D2 и D1, решение о назначении принимают в зависимости от содержания активного вещества в препарате.

▶ 2.19.2 Общие сведения о фитотерапии

Фармакология и токсикология. Женщины используют *фитотерапевтические средства* в период беременности так же охотно, как и гомеопатические препараты. Опрос 139 женщин показал, что 96% принимали во время беременности по крайней мере одно натуральное лечебное средство, в основном растительного происхождения [Gut, 2004]. Однако и в этом случае систематические исследования тератогенности и эмбриотоксичности фитотерапевтических средств немногочисленны. Тем не менее, несмотря на широкое употребление растительных средств в период беременности, сообщения о случаях тератогенного действия крайне редки, и при использовании рекомендованных доз вряд ли следует опасаться осложнений.

Ретроспективное исследование показало, что применение фитопрепаратов не сопровождалось повышенным риском возникновения пороков развития по сравнению с традиционными средствами [Leung, 2002]. Наши собственные данные охватывают 244 проспективно документированные беременности, у 142 женщин фитотерапию проводили в I триместре беременности. Риск тератогенного действия и повышение частоты спонтанных абортс не выявлены.

При использовании растительных препаратов и настоев высушенных лекарственных растений всегда необходимо следить, чтобы их происхождение было известно, а также были ясно указаны входящие в их состав компоненты. Они не должны содержать консервантов или токсичных тяжелых металлов, а также бактериальных загрязнений (т.е. можно использовать только сертифицированные препараты) [Ihrig, 2005].

Приготовленные на спиртовой основе препараты применять не следует, по крайней мере длительно. Описан случай чрезмерного употребления фитопрепарата, содержащего 19% алкоголя, на ранних сроках беременности; другие алкогольные напитки женщина, видимо, не принимала. У ребенка были обнаружены типичные признаки алкогольного синдрома [Ernst, 2002]. Этот случай следует рассматривать как казуистический, другие подобные сообщения отсутствуют.

▶ 2.19.3 Алоэ настоящее

Фармакология и токсикология. *Алоэ настоящее* назначают в качестве наружного средства для стимуляции заживления ран или при болезнях кожи, а также внутрь как иммуностимулятор. Систематические исследования перорального приема до настоящего времени не проведены. Алоэ обладает стимулирующим действием на мышцы матки, поэтому теоретически возможен повышенный риск спонтанного аборта [Ernst, 2002]. Местное применение алоэ, вероятно, не создает проблем [Nordeng, 2004].



Практические рекомендации. Алоэ настоящее во время беременности перорально принимать не следует.

▶ 2.19.4 Листья толокнянки

Фармакология и токсикология. *Листья толокнянки* (*Uvae ursi folium*, медвежье ушко; например, Uvalysat®) применяют для лечения заболеваний мочевыводящих путей. Систематические исследования по его применению во время беременности не проведены. Спорным является вопрос о повышении тонуса матки и связанной с этим опасности спонтанного аборта. Однако в экспериментах на животных подобное действие не обнаружено [Shipochliev, 1981]. Сведения о повышенном риске спонтанных аборт или дефектов развития плода не опубликованы.



Практические рекомендации. Кратковременное применение листьев толокнянки в обычных дозах во время беременности допустимо в случае настоятельных показаний.

▶ 2.19.5 Валериана лекарственная

Фармакология и токсикология. *Валериану* (*Valeriana officinalis*; например, Baldrian Dispert®) назначают при беспокойстве и нарушениях сна. Систематические исследования применения валерианы во время беременности не проведены, однако, несмотря на ее широкое использование, указания на тератогенный эффект отсутствуют.

Согласно монографии Комиссии E VfArM, однозначных противопоказаний для применения валерианы в период беременности нет [Wichtl, 2002]. В 2 случаях после приема валерианы при попытке суицида на 20 неделе беременности у детей были выявлены тяжелые умственные расстройства, однако в обоих случаях матери принимали и другие препараты. В 2 других наблюдениях поздние расстройства у детей не выявлены [Briggs, 2005].



Практические рекомендации. Применение валерианы во время беременности допустимо при настоятельных показаниях.

▶ 2.19.6 Бромелин

Фармакология и токсикология. *Бромелин* (например, Mucozym[®], trau-manase[®]) состоит из протеолитических ферментов, выделенных из плодов ананаса. Препарат применяют при отечности после ранения или операции, а также как противовоспалительное средство. Систематические исследования его применения во время беременности не проведены. Однако, исходя из особенностей состава препарата, вряд ли возможно вредное воздействие на ребенка в пренатальном периоде.



Практические рекомендации. Кратковременное применение бромелина в обычных дозах допустимо во время беременности в случае настоятельных показаний.

▶ 2.19.7 Эхинацея

Фармакология и токсикология. *Эхинацею* (*Echinacea angustifolia*, *пудбекия*; например, Echinacin[®], Esberitox[®]) применяют с целью усиления естественных защитных сил организма, особенно при болезнях верхних дыхательных путей. Эхинацея может вызывать аллергические реакции. В контролируемом (плацебо) исследовании было установлено, что эхинацея не эффективна при риновирусных инфекциях [Turner, 2005]. Канадские авторы при исследовании применения эхинацеи 206 беременными, из них 112 — в I триместре, не выявили риск тератогенного эффекта [Gallo, 2001].



Практические рекомендации. Кратковременное применение эхинацеи во время беременности допустимо в случае настоятельных показаний.

▶ 2.19.8 Стеблелист

Фармакология и токсикология. *Стеблелист* (*Caulophyllum thalictroides*; нем. Frauenwurz — женский корень) назначают при родах для усиления

ния родовой деятельности. Систематические исследования по его применению в период беременности не проведены. В экспериментах на животных у плодов выявлены дефекты нервной трубки [Jurgens, 2003], у человека такой эффект не описан. В 2 сообщениях отмечены токсические явления при родах. У одного ребенка после родов обнаружены инфаркт миокарда с сердечной недостаточностью и сердечно-сосудистый шок. Эти явления были связаны с действием содержащихся в стебле-листе кардиотоксических алкалоидов, в частности каулосапонины, вызывающих сужение коронарных сосудов. У другого ребенка после родов зарегистрированы судорожные приступы и симптомы поражения почек [Ernst, 2002].



Практические рекомендации. К применению стеблелиста при родах следует относиться очень осторожно, и роды должны проводиться с участием гинеколога или акушерки, имеющих опыт использования этого лекарственного средства. Во время беременности стеблелист принимать не следует.

▶ 2.19.9 Гинкго двулопастный

Фармакология и токсикология. *Гинкго двулопастный* (*Ginkgo biloba*; например, Rōkan[®], Tebonin[®]) применяют с различными целями: для улучшения кровообращения, при нарушениях концентрации внимания, головокружении, шуме в ушах и в период беременности для улучшения кровоснабжения плаценты и оксигенации плода. Указаний на тератогенный эффект нет, однако систематические исследования не проведены [Jurgens, 2003].



Практические рекомендации. Кратковременное применение гинкго двулопастного в обычных дозах допустимо во время беременности в случае настоятельных показаний.

▶ 2.19.10 Женьшень

Фармакология и токсикология. *Женьшень* (*Eleutherococcus senticosus*, *элеутерококк колючий*; например, Orgaplasma[®], драже) применяют при явлениях стресса, усталости и для стимуляции иммунной системы. В одном из наблюдений его прием по ошибке был ассоциирован с андрогенизацией плода. Однако позднее оказалось, что этот эффект был вызван другими веществами [Jurgens, 2003]. Систематические исследования применения женьшеня во время беременности не проведены.



Практические рекомендации. Кратковременное применение женьшеня допустимо, по крайней мере, после I триместра беременности, если есть показания для лечения.

▶ 2.19.11 Глицирризин

Фармакология и токсикология. *Глицирризин* является главным компонентом солодки (*Glycyrrhiza glabra*, солодка голая) и входит в состав *лакрицы* — экстракта солодкового корня. Глицирризин способен подавлять расщепление кортизола и вызывать повышение его уровня у плода. Теоретически возможна корреляция между приемом препарата и уменьшением веса новорожденного. В больших дозах глицирризин, действуя на минеральный обмен, может привести к повышению артериального давления, отекам, мышечной слабости и гипокалиемии.

В крупномасштабном проспективном исследовании 1049 женщин была поставлена цель изучения влияния употребления лакрицы (концентрированная «скандинавская лакрица») во время беременности на вес новорожденных и сроки беременности. Было установлено, что при еженедельном приеме лакрицы в значительных дозах (начиная с 500 мг глицирризина) не отмечено существенное снижение веса новорожденных, однако обнаружен несколько повышенный риск наступления родов уже до 38 недели [Strandberg, 2001].

В ретроспективном исследовании финские авторы сопоставляли применение «скандинавской лакрицы» 95 беременными, родившими недоношенных детей, и 107 женщинами, родившими детей в надлежащий срок. Оказалось, что прием значительного количества лакрицы (еженедельно 500 мг и более глицирризина) в 2–3 раза увеличивал риск преждевременных родов. Высказано предположение, что глицирризин вызывает местное повышение уровня простагландинов в матке, способствуя началу преждевременной родовой деятельности [Strandberg, 2002]. Однако методика проведения указанных исследований была подвергнута критике в связи с отсутствием учета влияния других факторов, связанных с особенностями образа жизни обследуемых [Hughes, 2003].

Федеральное министерство защиты потребителей рекомендует ограничить потребление глицирризина во время беременности дозой менее 100 мг/сут. Это имеет особое значение при гипертонии, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и сахарном диабете у беременных. Продаваемая в Германии лакрица содержит 34–200 мг глицирризина в 100 г продукта, концентрированная лакрица с обязательной маркировкой — более чем 200 мг глицирризина; 100 мг глицирризина соответствуют примерно 1 г лакричного корня или около 50–400 г продукта с низким содержанием лакрицы. В маркированных аптечных препаратах чая, содержащих корень лакрицы, количество глицирризина, как правило, не превышает рекомендуемое для употребления.



Практические рекомендации. В случае приема лекарственных средств или чая, содержащих глицирризин, а также употребления лакрицы необходимо обратить внимание, чтобы суточная доза глицирризина не превышала 100 мг.

▶ 2.19.12 Листья малины

Фармакология и токсикология. Чай из листьев малины (*Rubus idaeus*, малина обыкновенная) иногда рекомендуют при утренней тошноте во время беременности, а также при подготовке к родам.

При исследовании 51 женщины повышенный риск возникновения дефектов развития не обнаружен [Ernst, 2002]. Прием чая из листьев малины для облегчения и сокращения срока родов у 192 женщин не сопровождался нежелательными явлениями. Сокращение срока первой фазы родов не наблюдали, а продолжительность второй фазы уменьшалась на 10 мин. Кроме того, необходимость применения щипцов при родах возникала реже, чем в контрольной группе [Ernst, 2002].



Практические рекомендации. Чай из листьев малины в нормальном количестве можно пить также во время беременности.

▶ 2.19.13 Имбирь (цингибер)

Фармакология и токсикология. Препараты имбиря (*Zingiberis rhizom*, например, Zintona®) часто назначают для лечения тошноты и рвоты беременных, преимущественно в I триместре. При исследовании 187 беременных, принимавших эти препараты в I триместре, повышенный риск возникновения пороков развития не обнаружен. Эффект в отношении устранения тошноты не во всех случаях оказался удовлетворительным [Portnoi, 2003]. Однако в 4 других рандомизированных контролируемых (плацебо) исследованиях, проведенных двойным слепым методом, тошнота и частота приступов рвоты при использовании имбиря были существенно снижены [Willetts, 2003; Keating, 2002; Vutyavanich, 2001; Fischer-Rasmussen, 1990]. Кроме одной работы, не содержащей сведений о развитии новорожденных [Keating, 2002], в 3 других исследованиях не было указаний на повышенный риск спонтанных аборт или пороков развития. В недавно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании не были найдены различия в эффективности средства и развитии новорожденных по сравнению с применением витамина B₆ (пиридоксина). Не установлено повышение риска возникновения дефектов развития [Smith, 2004]. Другие специфичные для препарата нежелательные эффекты также не выявлены [Betz, 2005].

Поскольку имбирь *in vitro* ингибирует синтез тромбосанов, некоторые авторы высказывали предположение, что у плода он может влиять на связывание тестостерона с рецепторами и воздействовать на половую дифференцировку на уровне головного мозга ребенка [Baskop, 1991]. Однако такое воздействие при использовании препарата в обычных дозах представляется маловероятным. В 2 исследованиях, проведенных на животных, подобные эффекты не наблюдали [Weidner, 2001; Wilkinson, 2000].



Практические рекомендации. Применение имбиря в обычных дозах при тошноте и рвоте беременных не создает никаких проблем.

▶ 2.19.14 Зверобой

Фармакология и токсикология. *Зверобой* (*Hypericum perforatum*; например, Esbericum®) с успехом применяют при состояниях легкой депрессии, психовегетативных нарушениях и неврогенном беспokoйстве [Nordeng, 2004]. Вследствие индукции изоферментов цитохрома P-450 (CYP 450) может произойти взаимодействие с другими лекарственными веществами, например нарушение действия оральных контрацептивов (см. раздел 2.11). Кроме того, при использовании зверобоя наблюдали нарушения менструального цикла (промежуточные кровотечения, нерегулярность) [Yue, 2000]. В экспериментах на животных тератогенные эффекты не обнаружены [Jurgens, 2003]. Систематические исследования применения зверобоя во время беременности не проведены. Несмотря на частое употребление зверобоя в период беременности свидетельства его тератогенного действия не получены; в сообщениях о применении зверобоя функциональные нарушения у детей не отмечены.



Практические рекомендации. Допустимо применение зверобоя при депрессивных расстройствах во время беременности. При отсутствии беременности в случае одновременного приема противозачаточных средств необходимо усилить контрацептивное действие посредством постоянного применения монофазных, низкодозируемых препаратов или использовать внутриматочный пессарий (IUP).

▶ 2.19.15 Камфора

Фармакология и токсикология. *Камфору* часто используют в виде добавки к антигипотензивным средствам (прием внутрь) и препаратам наружного применения (для растирания). В экспериментах на животных показано ее тератогенное действие, но лишь при использовании высокотоксичных доз [Leuschner, 1997]. Тератогенное действие терапевтических доз на организм человека не выявлено, однако систематические исследования не проведены. Теоретически камфора может вызвать аборт, так как она проходит через плаценту, а у эмбриона отсутствуют ферменты, гидроксиллирующие и глюкуронизирующие камфору [Rabl, 1997].



Практические рекомендации. Применять камфору в терапевтических дозах при соответствующих показаниях во время беременности можно, за исключением I триместра. Применение камфоры не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.19.16 Омела

Фармакология и токсикология. Препараты *омелы* (*Viscum album*; например, Helixor[®], Iscador[®]) предназначены для лечения злокачественных опухолей. Практический опыт их применения в период беременности ограничен лишь единичными наблюдениями, и неблагоприятное влияние на пренатальное развитие не отмечено. Исследования *in vitro* показали, что после приема высоких доз омелы (IsCADOR[®] P) амниотическая жидкость не оказывает цитогенетического или мутагенного эффекта [Bussing, 1995]. Нежелательное действие препаратов омелы состоит в появлении у пациентки лихорадки. Высокая температура в период беременности — нежелательное явление, поскольку может привести к осложнениям (см. раздел 2.6.61).



Практические рекомендации. Применять препараты омелы во время беременности следует лишь по настоятельным показаниям.

▶ 2.19.17 Перечное (авраамово) дерево

Фармакология и токсикология. Препарат *перечного дерева* (*Agnus castus*; например, Agnucaston[®], Agnolyt[®]) представляет собой растительный экстракт, обладающий эстрогеноподобным действием. Его применяют при разнообразных гинекологических расстройствах, например дисменорее, предменструальных нарушениях или мастодинии. В одной из работ обсуждается возможность повышения риска спонтанных абортов вследствие овариальной гиперстимуляции препаратами перечного дерева [Cahill, 1994]. Данные, позволяющие оценить риск тератогенного эффекта препарата, отсутствуют.



Практические рекомендации. Во время беременности нет показаний для применения препаратов перечного дерева. Однако их прием на ранних сроках беременности не является основанием ни для ее прерывания по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.19.18 Масло ослинника

Фармакология и токсикология. Пероральный прием *масла ослинника* рекомендуется в случаях угрожающего перенашивания беременности и для сокращения времени родов. В исследовании, включавшем 54 беременных, не принимавших масло ослинника или получавших его с 37 недели беременности, сравнивали продолжительность беременности и родовую деятельность. В целом различия в течении беременности не обнаружены. В группе женщин, принимавших масло, наблюдалась даже тенденция к большей продолжительности родов, задержке разрыва плодного пузыря и более частому появлению признаков прекра-

шения родовой деятельности, вынуждающей прибегать к вакуумной экстракции [Dove, 1999]. Сведения о длительном применении масла ослинника (например, Erogam®) для лечения нейродермита во время беременности отсутствуют.



Практические рекомендации. К применению масла ослинника следует относиться с осторожностью.

▶ 2.19.19 Конский каштан

Фармакология и токсикология. Экстракт *конского каштана* (*Aesculus hippocastanum*; препараты *эсцина*, например, Aescorin®, Venostasin®) применяют как противовоспалительное средство и средство лечения венозных расстройств. Систематические исследования применения конского каштана во время беременности не проведены, сообщения о его тератогенном эффекте отсутствуют.



Практические рекомендации. К применению экстракта конского каштана во II и III триместрах беременности следует относиться с большой осторожностью.

▶ 2.19.20 Шалфей

Фармакология и токсикология. Комиссия E VfArM предостерегает от применения *шалфея* (*Salvia officinalis*) в форме чистого эфирного масла или алкогольных экстрактов. Редкое использование шалфея в виде приправы или чая, по-видимому, безопасно. Систематические исследования о применении шалфея во время беременности не проведены.



Практические рекомендации. Во время беременности шалфей не следует применять в виде чистого эфирного масла или алкогольных экстрактов. Иногда его можно использовать как приправу или чай.

▶ 2.19.21 Корица

Фармакология и токсикология. Применение *корицы* во время беременности оценивается неоднозначно на основании данных одного из исследований. Установлено, что после ежедневного приема беременной 1–6 г корицы на протяжении 40 дней снижалась концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак, а также наблюдалось временное падение уровня триглицеридов, LDL-холестерина и общего холестерина [Khan, 2003]. Этот эффект можно использовать при лечении сахарного диабета. Однако возможно появление гипогликемии у плода при частом употреблении корицы во время беременности.



Практические рекомендации. Употребление корицы в качестве вкусовой добавки во время беременности при сбалансированном питании не создает проблем.

▶ 2.19.22 Растительные ветрогонные средства

Фармакология и токсикология. Применение во время беременности растительных ветрогонных средств, таких как *анис*, *тмин* и *мята перечная*, а также соответствующих масел, систематически не исследовано. Указания на тератогенное или эмбриотоксическое действие отсутствуют.



Практические рекомендации. Растительные ветрогонные средства во время беременности использовать можно.

▶ 2.19.23 Другие фитотерапевтические средства и комбинированные препараты

Фармакология и токсикология. Геломиртол (Gelomirtol®) — смесь эфирных масел в капсулах, которую применяют при лечении острого бронхита или синусита. Систематические исследования применения препарата не проведены, указания на его тератогенность отсутствуют.

Фитодолор (Phytodolor®) готовят из смеси *просвирника (Polulus tremula)*, *травы золотарника (Solidago virgaurea)* и *коры ясеня (Fraxinus excelsior)* в соотношении 3 : 1 : 1. Его противовоспалительное действие используют при лечении ревматических заболеваний легкой и умеренной степени тяжести. Эффективность средства показана в рандомизированных исследованиях, проведенных двойным слепым методом. В крупномасштабных токсикологических исследованиях токсические, мутагенные или тератогенные свойства не обнаружены даже при длительном применении [Chrubasik, 2002].

Синупрет (Sinupret®) представляет собой смесь из *корня горечавки*, *корня первоцвета*, *садового щавеля*, *цветов черной бузины* и *verbены*, которую применяют при лечении острого бронхита или синусита. При обзоре результатов исследования 762 беременностей и материалов Регистра рождений Майнца не выявлено повышение риска тератогенного или эмбриотоксического эффекта при использовании синупрета [Ismail, 2003]. Однако в исследовании не указаны сроки проведения терапии.

Опыт применения в период беременности других фитотерапевтических средств, таких как *сухой экстракт листьев плюща* (например, Prospan®) и *корень пелларгонии (Umckaloabo®)*, недостаточен для оценки риска.



Практические рекомендации. К показаниям для применения лечебных средств растительного происхождения следует относиться критически. Лекарственные препараты на спиртовой основе использовать не следу-

ет. Лечение на ранних сроках беременности не требует дополнительной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.19.24 Пирролизидиновые алкалоиды

Фармакология и токсикология. Пирролизидиновые алкалоиды при длительном применении действуют токсически на печень. К растениям, содержащим эти алкалоиды, относятся *огуречник лекарственный* (*Borago officinalis*), различные виды *окопника* (*Symphytum officinalis*), *ромашка аптечная* (*Matricaria chamomilla*), *камчужная трава* (*мать-и-мачеха*) *обыкновенная* (*Tussilago farfara*), различные виды *крестовника* (например, *Senecio vulgaris*) и *белокопытник* (гибрид *Petasites*).

Известны 2 случая, когда длительный прием препаратов, содержащих пирролизидиновые алкалоиды, во время беременности вызвал у плода поражение печени с облитерирующим эндофлебитом печеночных вен, что привело к гибели ребенка. В первом случае мать в течение всей беременности пила чай из растений, которые, как было позднее установлено, содержали пирролизидиновые алкалоиды [Ernst, 2003]. Сначала предположили, что такой эффект вызвала камчужная трава — компонент чая, но потом оказалось, что причиной было загрязнение белокопытником. В другом случае беременная ежедневно добавляла в пищу турецкие пряности, содержащие пирролизидиновые алкалоиды [Rasenack, 2003]. В публикации из Южной Африки сообщается о 20 детях с облитерирующим эндофлебитом печеночных вен после приема матерями растительных средств, содержащих пирролизидиновые алкалоиды; наблюдалась высокая частота летальных случаев. У выживших детей возник цирроз печени с портальной гипертензией [Ernst, 2003].



Практические рекомендации. Чай из растений и другие средства неясного происхождения, которые могут содержать пирролизидиновые алкалоиды, во время беременности необходимо строго исключить.

Литература

Backon J. Letter to the editor: Ginger in preventing nausea and vomiting of pregnancy; a caveat due to its thromboxane synthetase activity and effect on testosterone binding. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42: 163–4.

Betz O, Kranke P, Geldner G et al. Ist Ingwer ein klinisch relevantes Antiemetikum? Eine systematische Übersicht randomisierter kontrollierter Studien. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilk 2005; 12: 14–23.

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

Bussing A, Lehnert A, Schink M et al. Effect of *Viscum album* L. on rapidly proliferating amniotic fluid cells. Sister chromatid exchange frequency and proliferation index. Arzneimittelforsch 1995; 45: 81–3.

Cahill DJ, Fox R, Wardle PG et al. Multiple follicular development associated with herbal medicine. Hum Reprod 1994; 9: 1469–70.

- Chrubasik S, Pollak S.* Schmerzbehandlung mit pflanzlichen Antirheumatika. *Wien Med Wschr* 2002; 152: 198–203.
- Dove D, Johnson P.* Oral evening primrose oil: its effect of length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in low-risk nulliparous women. *J Nurs Midwifery* 1999; 44: 320–4.
- Ernst E.* Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe. *BJOG* 2002; 109: 227–35.
- Ernst E.* Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 72–80.
- Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C et al.* Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 38: 19–24.
- Gallo M, Koren G.* Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on echinacea. *Can Fam Physician* 2001; 47: 1727–8.
- Gut E, Melzer J, von Mandach U et al.* Naturheilmittel während Schwangerschaft und Stillzeit. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2004; 44: 233–7.
- Hochstrasser B, Mattmann P.* Homöopathie und Schulmedizin in der Schwangerschafts- und Geburtsbetreuung. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 28–35.
- Hughes J, Sellick S, King R et al.* Re: Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 190–1.
- Ihrig M.* Weisen Teedrogen der traditionellen chinesischen Medizin Qualitätsmängel auf? *Arzneiverordn Prax* 2005; 32: 83–4.
- Ismail C, Wiesel A, März R et al.* Surveillance study of Sinupret in comparison with data of the Mainz birth registry. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267: 196–201.
- Jurgens TM.* Potenzial toxicities of herbal therapies in the developing fetus. *Birth Defects Res A* 2003; 68: 496–8.
- Keating A, Chez RA.* Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy. *Altern Ther Health Med* 2002; 8: 89–91.
- Khan A, Safdar M, Muzaffar M et al.* Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3215–8.
- Leung KY, Lee YP, Chan HY et al.* Are herbal medicinal products less teratogenic than Western pharmaceutical products? *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 1169–72.
- Leuschner J.* Reproductive toxicity studies of D-camphor in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 124–8.
- Nordeng H, Havnen GC.* Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 371–80.
- Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L.* Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1374–7.
- Rabl W, Katzgraber F, Steinlechner M.* Camphor ingestion for abortion (case report). *Forensic Sci Int* 1997; 89: 137–40.
- Rasenack R, Müller C, Kleinschmidt M et al.* Veno-occlusive disease in a fetus caused by pyrrolizidine alkaloids of food origin. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 223–5.
- Shipochliev T.* Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants. *Vet Med Nauki* 1981; 18: 94–8.
- Smith C, Crowthier C, Willson K et al.* A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 639–45.
- Smith CA.* Homeopathy for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003399.
- Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää AL et al.* Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 803–5.
- Strandberg TE, Järvenpää AL, Vanhanen H et al.* Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1085–8.

Tait PA, Vora A, James S et al. Severe congenital lead poisoning in a preterm infant due to a herbal remedy. *Med J Aust* 2002; 177: 193–5.

Turner RB, Bauer R, Woelkart K et al. An evaluation of echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353: 341–8.

Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri RA. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 577–82.

Weidner MS, Sigwart K. Investigation of the teratogenic potential of a zingiber officinale extract in the rat. *Reprod Toxicol* 2001; 15: 75–80.

Wichtl M. Teedrogen und Phytopharmaka. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2002.

Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 507–12.

Willets KE, Ekangaki A, Eden JA. Effect of ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 139–44.

Yue QY, Bergquist C, Gerden B et al. Safety of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000; 355: 576–7.

2.20 Диагностические средства

▶ 2.20.1 Рентгенологические исследования

Рентгеновские лучи относятся к *ионизирующим лучам*. Дозу излучения выражают в радах (рад) или греях (Гр). 1 Гр = 100 рад = 100 000 мрад. Во время беременности первостепенное значение имеет *доза, поглощенная маткой*, соответственно, эмбрионом. Дозу, полученную органом-мишенью (в данном случае — эмбрионом), выражают либо в бэрах (Бэр), либо в зивертах (Зв). 1 зиверт = 100 бэрам = 100 000 мбэрам. Если упрощенно исходить из того, что излучаемая доза соответствует дозе, поглощенной эмбрионом, то 1 Зв = 1 Гр.

Диапазон доз при обычных рентгенологических исследованиях. При обычных рентгенологических исследованиях (включая подчревную область) плод получает дозу в пределах 50 мЗв. В случае изготовления отдельных снимков брюшной полости, таза или LWS без экранирования на *гонады* часто приходится доза даже меньше, чем 2 мЗв. Такой порядок величин относится к рентгенограммам, для которых используют рекомендованную в настоящее время пленку и аппаратуру с цифровой индикацией. При выполнении серии рентгенограмм матки при *прямом просвечивании* требуется вычислить общую дозу, поглощенную маткой. Для этого необходимо знать напряжение, приложенное к трубке в киловаттах (кВт), толщину алюминиевого фильтра в миллиметрах (мм), расстояние от фильтра до кожи в сантиметрах (см) и направление лучей. Более длительное просвечивание при исследовании кишечника или визуализации мочевыводящих путей может привести к повышению лучевой нагрузки матки до 20 мЗв. Доза, поглощаемая маткой при просвечивании, в большой степени зависит от аппаратуры и техники исследования [DGMP-Bericht, 2002]. Приведенные в табл. 2.2

данные относятся к наиболее неблагоприятному случаю: представлены максимальные значения облучения в расчете на 1 мин, когда матка подвергается прямому лучевому воздействию. Величина варьирует в зависимости от конституции пациентки (поперечник в сантиметрах) и направления лучей.

Таблица 2.2 Максимальные значения эквивалентной мощности дозы облучения для матки (мЗв/мин) при рентгенологическом исследовании с усилителем изображения [DGMP-Bericht, 2002].

Конституция	ПЗ	ЗП	Лат	ПЗ	ЗП	Лат	Лат
Конституция	Тонкая, 17 см	Норма, 22 см	Толстая, 26 см	Тонкая, 17 см	Норма, 22 см	Толстая, 26 см	Норма, 36 см
Эквивалентная мощность дозы	16	24	40	8	12	20	32

ПЗ — переднезадняя, ЗП — заднепередняя, Лат — латеральная

Доза облучения матки *при компьютерной томографии (КТ)*, в том числе применение новой спиральной КТ, часто превышает 20 мЗв, однако в основном составляет менее 50 мЗв, если матка находится на пути лучей. Процедура включает два направления исследования подчревной области, в том числе обзорный снимок. Для вычисления дозы необходимо знать напряжение трубки в киловаттах (кВт), самый верхний и нижний слой с данными о соответствующих позвонках или в сантиметрах (см) выше туловища, величину силы тока в миллиамперах в секунду (мА/сек) на ротацию или суммарные данные для общего исследования, толщину слоя, так называемое значение керма (экспозиционная доза излучения), определяющее дозу на оси вращения в свободном воздухе (обозначается как $CTDI_{\text{воздух}}$).

Рассеянным излучением при исследовании других частей тела (надчревной области, грудной клетки, конечностей, зубов) можно пренебречь, поскольку доза составляет значительно меньше 1 мЗв.

Действие рентгеновского излучения. Рентгеновские лучи в зависимости от дозы и стадии развития эмбриона могут вызвать гибель плода, дефекты различных систем и органов, микроцефалию и задержку умственного развития. Это показано в экспериментах на животных и установлено эмпирически у человека [Brent, 1999 A]. В первые 5 дней после зачатия (т.е. во время фазы «все или ничего») минимальная летальная доза принимается равной 10 рад (100 мГр). Во время собственно эмбриогенеза эта доза составляет 25–50 рад, а позднее — свыше 100 рад (1 Гр) [Brent, 1999 A]. Можно полагать, что тяжелые дефекты ЦНС во время раннего эмбриогенеза (18–36 дней после зачатия) возникают лишь при дозах выше 20 рад (200 мГр). Считается, что задержку роста вызывают дозы 25–50 рад. Микроцефалия и задержка умственного развития наблюдаются особенно часто, если доза превышает 20 рад при экспозиции плода между 10 и 17 неделями.

Большинство авторов приходят к заключению, что в области доз излучения ниже 50 мГр (5 рад) значимое повышение риска возникновения пороков развития плода не происходит [Brent, 1999 A; Sternberg, 1973]. В недавно опубликованном исследовании наблюдали снижение веса новорожденных в связи с длительным рентгенологическим исследованием зубов у их матерей во время беременности. Авторы предполагают, что это является следствием функционального нарушения щитовидной железы, которая также была затронута облучением [Hujoel, 2004]. Другие исследователи отвергают эту гипотезу; по их мнению, причиной явилось скорее собственно заболевание зубов [Lockhart, 2004].

Гораздо труднее ответить на вопрос о риске мутагенного и канцерогенного действия рентгеновского облучения. Для мутагенного эффекта не существует пороговой дозы, ниже которой можно было бы не опасаться появления мутаций.

Как известно, точечные мутации могут возникать спонтанно. Доза облучения, приводящая к удвоению частоты этих мутаций, оценивается как 100–200 рад (1–2 Гр) [Brent, 1999 A; Neel, 1999]. С одной стороны, увеличение частоты мутаций в определенном гене в 2 раза еще не означает, что частота сцепленного с ним заболевания также увеличивается в 2 раза. С другой стороны, явно недостаточные знания о действии облучения на будущие поколения заставляют быть крайне сдержанным при определении безопасных значений экспозиции в общей популяции [Brent, 1999 A].

У родителей около 500 детей с нейробластомой рентгенологические исследования до беременности проводили не чаще, чем в здоровой контрольной группе [Patton, 2004]. Harvey и соавт. (1985), исследуя беременности двойней, установили, что при дозе 0,01 Зв, получаемой плодом, повышение частоты развития лейкоза составляет 2,4%. Lengfelder (1990) уже указывал на повышенный риск развития лейкоза, если дополнительная пренатальная лучевая экспозиция эмбриона находилась в области фоновых значений (около 0,001 Зв). Однако другие авторы полагают, что доза 0,02–0,05 Зв не обуславливает повышение риска для эмбриона [Voice, 1999].

Wakeford и соавт. (2003) рассчитали абсолютный и относительный риск возникновения опухолей у детей до 15 лет после внутриутробного облучения. Их детальные расчеты основаны на самой обширной базе данных Оксфордского обзора опухолей у детей (OSCC) о риске возникновения злокачественных опухолей в результате внутриутробного воздействия рентгеновских лучей, преимущественно пельвиометрии. Авторы использовали для сравнения коэффициенты риска из японских исследований о жертвах атомной бомбардировки и пришли к заключению, что даже сравнительно низкая доза 10 мЗв, полученная плодом при рентгенографии таза матери в 1950-е годы, уже создавала повышенный риск. Другие авторы считают такую оценку риска завышенной, при этом ссылаются на данные о тысячах внутриутробно экспонированных и выживших жертв Хиросимы и материалы наблюдения за развитием детей в Хиросиме. Однако эти данные, нередко цитируемые как дока-

зательство сравнительно низкого риска возникновения опухолей после радиоактивного облучения, следует оценивать критически, учитывая методические недостатки и существующий в то время политический настрой американских исследователей.



Практические рекомендации. При использовании визуализирующих диагностических методов для обследования подчревной области у женщин детородного возраста необходимо отказаться от рентгенологического исследования, особенно в случаях, когда нельзя исключить беременность. Отрицательный ответ женщины на вопрос о беременности, как известно, ее не исключает. Любое рентгенологическое исследование, от результатов которого не зависит решение о жизненно важном лечении, в целях предосторожности должно быть проведено только в первой половине менструального цикла. Если это исследование действительно необходимо, его следует проводить с помощью самой современной аппаратуры и при оптимальной защите плода. Рентгенологическое исследование областей тела, удаленных от области гениталий и местоположения плода, не может служить основанием для прерывания беременности по показаниям риска или для дальнейших профилактических мероприятий (см. раздел 1.15). Это же относится и к обычному рентгенологическому исследованию, при котором (по неосторожности) экспонируется беременная матка.

▶ 2.20.2 Радиоактивные изотопы

Фармакология и токсикология. При скинтиграфии вместо йода все чаще используют *технеций*. При *позитронно-эмиссионной томографии* (ПЭТ) вводят внутривенно ^{18}F ДГ (2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозу).

Доза облучения эмбриона при *скинтиграфии* зависит от свойств лучей, испускаемых радионуклидом, апплицируемой активности (поглощенной дозы), а также характера распределения и элиминации введенного вещества [DGMP-Bericht, 2002]. Ее невозможно измерить, однако необходимо вычислить в первом приближении, исходя из особенностей анатомии пациентки и биокинетики радиоактивного вещества, включая период его полураспада. При вычислении используют коэффициент дозы для эмбриона или плода в различные сроки беременности (0, 3, 6, 9 месяцев). В табл. 2.3 приведены наиболее высокие значения. Как правило, величина коэффициента дозы и доза снижаются от начала к завершению беременности.

Об обмене йода необходимо написать подробнее. Накопление *радиоактивного йода* в щитовидной железе плода начинается примерно через 90 дней после зачатия. Проводили исследования накопления и сохранения йода в щитовидной железе плода человека, однако дозиметрия, как и ранее, остается ненадежной. Максимальное накопление радиоактивного йода в щитовидной железе плода наблюдается при введении изотопа во второй половине II триместра. В случае использования ^{131}I для лечения гипертиреоза дозы, которые получают щитовидные железы беременной и плода, примерно одинаковы.

Таблица 2.3 Доза, получаемая эмбрионом/плодом при использовании некоторых диагностических и терапевтических радиационных методов. В случае отклонения апплицируемой активности величину дозы соответственно изменяют [DGMP-Bericht, 2002].

Орган (метод)	Радионуклид	Радиопрепарат	Коэффициент дозы, мкГр/мБк	Апплицируемая активность, мБк	Доза энергии (эмбрион/плод), мГр
Кости	^{99m}Tc	MDP, HDP	6,1	750	4,6
Щитовидная железа	^{131}I	Йодид	72	2	0,1
Щитовидная железа	^{99m}Tc	Пертехнетат	11	75	0,8
Почки	^{99m}Tc	MAG3	18	200	3,6
Легкие	^{99m}Tc	Микросферы	2,8	200	0,6
Лечение гипертиреоза	^{131}I	Йодид	72	750	54
Лечение злокачественного зоба	^{131}I	Йодид	72	4000	288

Таблица 2.4 Доза, получаемая щитовидной железой плода при однократном введении радионуклида в различные сроки беременности [DGMP-Bericht, 2002].

Метод	Радиопрепарат	Апплицируемая активность, мБк	Доза, получаемая щитовидной железой плода, мЗв		
			95 дней	130 дней	250 дней
SD-сцинтиграфия	^{99m}Tc -пертехнетат	75	0,7	1,7	0,6
SD-сцинтиграфия	^{123}I йодид	10	29	70	27
Радиойодный тест	^{131}I йодид	2	810	1950	760
Лечение гипертиреоза	^{131}I йодид	750	300 000	730 000	280 000

В табл. 2.4 суммированы результаты соответствующих расчетов. Из табл. 2.3 следует, что при диагностическом исследовании плод получает сравнительно небольшую дозу. Однако, поскольку дозы ^{131}I , используемые для лечения гипертиреоза и злокачественного зоба, составляют 50–300 мГр, такого рода терапия сопряжена с очень высоким риском для плода. Как видно из табл. 2.4, доза ^{131}I , получаемая щитовидной железой плода даже при диагностическом исследовании, достигает значи-

тельной величины. При терапевтическом введении ^{131}I после I триместра беременности существует высокая вероятность аблации щитовидной железы у плода. В отдельных случаях нарушений не было, даже после неосмотрительного применения ^{131}I на ранних сроках беременности.

Уровень фетального ТТГ, определяемый в крови, полученной с помощью пункции пуповины, может служить критерием воздействия ^{131}I на щитовидную железу плода, включая и эутиреоидное (компенсированное) состояние, и определяет необходимость постнатальной заместительной терапии тироксином до нормализации уровня ТТГ у плода [Welch, 1997].

В настоящее время тест с радиоактивным йодом проводят в основном перед ^{131}I -терапией. При обычных диагностических исследованиях в большинстве случаев доза, получаемая эмбрионом или плодом, составляет менее 10 мГр [DGMP-Bericht, 2002; Adelstein, 1999].

По данным многочисленных исследований нескольких сотен беременных, получавших в годы, предшествующие беременности, ^{131}I с целью аблативной терапии гипертиреоза или рака щитовидной железы, у детей в пре- и постнатальном периодах не обнаружены нарушения развития [Bal, 2005; Chow, 2004; Read, 2004; Schlumberger, 1996]. В этих исследованиях развитие многих детей было прослежено до того времени, когда они стали взрослыми, и не были выявлены поздние последствия, такие как опухоли или генетические дефекты.

Однако Schlumberger и соавт. (1996) наблюдали повышение частоты спонтанных аборт, когда лечение матери проводили в пределах 1 года до зачатия. Это может быть обусловлено как воздействием ^{131}I на гонады, так и неудовлетворительным гормональным статусом щитовидной железы после радиотерапии. Read и соавт. (2004) не обнаружили дефекты развития плода при 36 беременностях в случаях, когда отец ранее перенес аблативное лечение с применением ^{131}I .



Практические рекомендации. Диагностическое и терапевтическое применение радиоизотопов во время беременности противопоказано.

Однако проведение радиодиагностики не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15). При использовании ^{131}I в терапевтических дозах по поводу гипертиреоза или рака щитовидной железы необходим индивидуальный подход в оценке возможного риска. Для решения этих вопросов следует обратиться в консультативные центры по ведению беременных.

▶ 2.20.3 Ультразвуковое исследование

Уже около 30 лет ультразвук применяют на всех сроках беременности. Воздействие ультразвука на плод проанализировано в многочисленных экспериментальных (обзор см. Jensch, 1999) и эпидемиологических (обзор см. Ziskin, 1999) исследованиях. Отрицательные явления возникают в первую очередь вследствие местной гипертермии. Некоторые

исследователи считают, что существует вероятность возникновения изменений в результате проведения УЗИ (повышение двигательной активности плода, снижение веса ребенка при рождении, замедленное развитие речи и увеличение числа случаев леворукости у детей) [Newnham, 1993; Visser, 1993], другие авторы это не подтвердили. Исследование около 1500 детей в возрасте 1–8 лет, матерей которых исследовали с помощью ультразвука 5 раз в период между 18 и 38 неделями беременности, не показало различий в массе тела и других параметрах развития при сравнении с контрольной группой, в которой УЗИ проводили только один раз [Newnham, 2004]. Допплеровская ультрасонография в пульсирующем режиме, измерение скорости потока и исследования в I триместре беременности требуют более высокой дозы энергии и при продолжительной фокусировке теоретически могут привести к перегреванию тканей эмбриона и нарушениям развития, поэтому рекомендуется использовать ультразвук только по медицинским показаниям [Bly, 2005].



Практические рекомендации. Ультразвуковые исследования допустимы во время беременности в объеме, соответствующем медицинским показаниям. К таковым не относятся видеосъемка и снимки для семейного альбома.

▶ 2.20.4 Магнитно-резонансная томография

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) создается магнитное поле, которое по своим свойствам не отличается от поля, возникающего при других способах применения электроэнергии, включая радиоволны. Магнитная индукция для пациентов составляет 1,5–2 тесла (Тл), а для исследовательского персонала — 5–100 мТл.

МРТ около 20 лет используют и в период беременности. С помощью этого метода определяют, в частности, локализацию плаценты, проводят диагностическое исследование плода и оценивают размеры таза, допускающие вагинальные роды [De Wilde, 2005]. Опыт показал, что при проведении МРТ во II и III триместрах беременности отсутствует отрицательное воздействие на плод электромагнитного поля и шума, создаваемого аппаратом [Kok, 2004; Brent, 1999 В] (обзор см. Robert, 1999; Brent, 1993). Это видно также в результатах последующего наблюдения за детьми в возрасте 3 и 8–9 лет, включая тесты на слух и зрение [Kok, 2004; Baker, 1994]. При исследовании воздействия МРТ на врачебный персонал риск нарушений репродуктивной функции не обнаружен [Evans, 1993].



Практические рекомендации. Сопоставление потенциального риска применения КТ и МРТ на всех сроках беременности свидетельствует в пользу МРТ.

► 2.20.5 Сульфат бария как контрастное средство

Для рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта используют *сульфат бария*. Это соединение нерастворимо и не всасывается из кишечника, поэтому применение данного контрастного средства в период беременности не вредит плоду.

► 2.20.6 Йодсодержащие контрастные средства

Фармакология и токсикология. К контрастным средствам, содержащим йод, относятся *йобитридол* (Xenetix®), *йодамид*, *йодиксанол* (Accuraque™, Visipaque®), *йогексол* (например, Omnipaque®), *йомерол* (Imegon®), *йопамидол* (например, Unilux®, Solustrast®), *йопановая кислота*, *йопентол* (Imagoraque®), *йоподат* (Biloptin®), *йопромид* (Ultravist®), *йоталамовая кислота* (Сопгау®), *йотролан* (Isovist®), *йотроксовая кислота* (Biliscopin®), *йоверсол* (Optiray®), *йоксагловая кислота* (Hexabrix®), *йокситаламовая кислота* (Telebrix®), *лизинамидотризоат* (например, в Peritrast®), *меглуминамидотризоат* и *натрия амидотризоат* (например, в составе Urografin®, Urovison®), *метризамид* и *метризоат*.

Среди йодсодержащих контрастных средств различают препараты для исследования почек и жёлчных путей.

Препараты, предназначенные для исследования жёлчных путей, являются липофильными. Это способствует их выделению из печени, однако обуславливает хорошее проникновение через плаценту. Более 80% попадающего в печень контрастного средства быстро выделяется с жёлчью в кишечник.

Для визуализации почек и мочевыводящих путей, как и при ангиографии, используют гидрофильное и преимущественно неионизированное йодсодержащее контрастное средство, вводимое внутривенно, которое лишь в незначительной степени связывается с белками плазмы и быстро выводится почками. Содержание свободного йода в контрастном средстве составляет менее 1% общего количества и при хранении может увеличиваться. После введения в организм может происходить дополнительное высвобождение йода, обусловленное действием ферментов дейодаз.

Свободный йодид способен проникать в щитовидную железу плода и накапливаться в ней. Эта дополнительная йодная нагрузка, начиная с 12 недели беременности, когда уже проявляется эндокринная функция щитовидной железы плода, может вызвать преходящий гипотиреоз (обзор см. Webb, 2005).



Практические рекомендации. Применение йодсодержащих контрастных средств по жизненно важным показаниям следует ограничить 12 неделями беременности.

▶ 2.20.7 Контрастные средства для ультразвуковых и магнитно-резонансных исследований

Фармакология и токсикология. В качестве контрастного средства при УЗИ используют *D-галактозу* (Echovist-200®, Echovist-300®), не обладающую пренатальной токсичностью.

Для магнитно-резонансной визуализации применяют ионные парамагнитные контрастные средства: *гадопентетовую кислоту* (Magnevist®), *гадобеновую кислоту* (MultiHance®), *гадодиамид* (Omniscan®), *гадотеридол* (ProHance®), *гадотеровую кислоту* (Dotarem®) и *гадоксетовую кислоту* (Primovist®). В экспериментах на животных тератогенные свойства этих контрастных средств не выявлены. В опубликованных сообщениях о применении *соединений гадолиния* [Webb, 2005; Marcoc, 1997] преимущественно после I триместра беременности не содержится указания на их фетотоксичность у человека.

Ферристен (Abdoscan®) теоретически можно считать безопасным.

Оценить риск применения *мангафодипира* (Teslascan®), содержащего марганец, невозможно вследствие недостаточного опыта его использования.



Практические рекомендации. Названные контрастные средства можно использовать для диагностики при показаниях. Мангафодипир по возможности применять не следует ввиду недостаточного опыта его использования.

▶ 2.20.8 Устойчивые (нерадиоактивные) изотопы

Фармакология и токсикология. Получены устойчивые изотопы различных элементов, не обладающие радиоактивностью и отличающиеся по атомному весу от исходных элементов. Химические соединения, например лекарственные средства, в структуру которых введен устойчивый изотоп, могут быть использованы в аналитических методах, в частности масс-спектрометрическом анализе. Ни в опытах на животных [Spielmann, 1986], ни у человека эмбриотоксический эффект не наблюдали.



Практические рекомендации. Использование диагностических средств, содержащих устойчивые изотопы, не представляет опасности для репродуктивных функций.

▶ 2.20.9 Красители

Фармакология и токсикология. Для функциональной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени и почек применяют специальные красители. К ним относятся, в частности, *бромсульфта-*

леин, синий Эванса, индигокармин, конго красный, метиленовый синий, феноловый красный, трикарбоцианин и триафлавин.

Метиленовый синий используют для лечения метгемоглобинемии, при беременности двойней для дифференцировки в случае амниоцентеза, а также дляородового определения локализации места утечки из околоплодного пузыря. Описано фетотоксическое действие красителя, проявляющееся в виде атрезии подвздошной или тощей кишки. По-видимому, это является следствием нарушения перфузии в тонком кишечнике, обусловленного гемолизом либо вазоактивностью метиленового синего. После применения в конце беременности у новорожденных чаще возникает гемолиз с неонатальной гипербилирубинемией, а также синдром одышки [Gauthier, 2000] (обзор см. Cragan, 1999).

Для маркировки при амниоцентезе используют в первую очередь индигокармин, а также синий Эванса. Поскольку индигокармин сходен с серотонином, нельзя исключить его непрямого вазоактивного действия. Однако более чем при 150 беременностях не наблюдали фетотоксическое действие этого красителя, характерное для метиленового синего [Cragan, 1993]. Данных о действии других веществ в период беременности пока недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Во время беременности следует отказаться от применения диагностических красителей, за исключением жизненно важных показаний. Использование метиленового синего для маркировки при амниоцентезе противопоказано. Однако неосмотрительное применение не является основанием ни для прерывания беременности по показаниям риска, ни для инвазивной диагностики (см. раздел 1.15).

▶ 2.20.10 Другие диагностические средства

Флуоресцеин (например, Pancreolauryl-Test® N) используют как диагностическое средство путем аппликации на глазное яблоко, перорально и внутривенно (при ангиографии). Применение этого препарата для ангиографии более чем при 100 беременностях не дало однозначных указаний на фетальную непереносимость [Halperin, 1990]. В экспериментах на животных тератогенный эффект также не обнаружен. После аппликации на глазное яблоко вещество определялось в амниотической жидкости.

При использовании *индоцианинового зеленого* (вместе с йодидом натрия в препарате ICG-Pulsion®) для ретиноангиографии и измерения печеночного кровотока также не получены свидетельства его отрицательного воздействия на плод. В крови из пуповины краситель не определялся [Fineman, 2001]. Содержание йодида натрия в препарате составляло 5% сухой массы, и вместе с обычно принимаемой дозой йода суммарное количество было равно 700 мкг/сут; при кратковременном или однократном применении эта доза не должна вызывать подавление функции щитовидной железы плода.

Кожные *тесты с туберкулином* (например, Tuberculin GT*), *мульти-тест* (например, Multitest Immignost®) или *тесты с аллергенами* можно считать безопасными.

Это же относится и к *ферментным тестам*, например *тесту с секретинном* (Secrelux®).



Практические рекомендации. Названные диагностические тесты можно проводить во время беременности. Это относится также к флуоресцену, если тест действительно необходим.

Литература

- Adelstein SJ.* Administered radionuclides in pregnancy. *Teratology* 1999; 59: 236–9.
- Baker PN, Johnson IR, Harvey PR et al.* A three-year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 32–3.
- Bal C, Kumar A, Tripathi M et al.* High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 449–55.
- Bly S, Van den Hof MC.* Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Obstetric ultrasound biological effects and safety. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27: 572–80.
- Boice JD, Miller RW.* Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999; 59: 227–33.
- Brent RL [A].* Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999; 59: 182–204.
- Brent RL [B].* Reproductive and teratologic effects of low-frequency electromagnetic fields: a review of in vivo and in vitro studies using animal models. *Teratology* 1999; 59: 261–86.
- Brent RL, Gordon WE, Bennett WR et al.* Reproductive and teratogenic effects of electromagnetic fields. *Reprod Toxicology* 1993; 7: 535–80.
- Chow SM, Yau S, Lee SH et al.* Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 992–1000.
- Cragan JD.* Teratogen update: methylene blue. *Teratology* 1999; 60: 42–8.
- Cragan JD, Martin ML, Khoury MJ et al.* Dye use during amniocentesis and birth defects. *Lancet* 1993; 341: 1352.
- De Wilde JP, Rivers AW, Price DL.* A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 335–53.
- DGMP-Bericht Nr.7.* Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik und Deutsche Röntgengesellschaft. Pränatale Strahlenexposition aus medizinischer Indikation. Dosisermittlung, Folgerungen für Arzt und Schwangere. 2002. www.dgmp.de
- Evans JA, Savitz DA, Kanal E et al.* Infertility and pregnancy outcome among magnetic resonance imaging workers. *J Occup Med* 1993; 35: 1191–5.
- Fineman MS, Maguire JI, Fineman SW et al.* Safety of indocyanine green angiography during pregnancy: a survey of the retina, macula, and vitreous societies. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 353–5.
- Gauthier TW.* Methylene blue-induced hyperbilirubinemia in neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 252–4.

- Halperin LS et al.* Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 563–6.
- Harvey EB, Bolce JD, Honeyman M et al.* Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985; 312: 541–5.
- Hujoel PP, Bollen A-M, Noonan CJ et al.* Antepartum dental radiography and infant low birth weight. *JAMA* 2004; 291: 1987–93.
- Jensh RP, Brent RL.* Intrauterine effects of ultrasound: animal studies. *Teratology* 1999; 59: 240–251.
- Kok RD, de Vries MM, Heerschap A et al.* Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magn Reson Imaging* 2004; 22: 851–4.
- Lengfelder E.* Strahlenwirkung. Strahlenrisiko. Landsberg/Lech: Ecomed, 1990.
- Lockhart PB, Brennan MT, Sasser H et al.* Antepartum dental radiography and low birth weight [letter]. *JAMA* 2004; 292: 1020.
- Marcos HB, Semelka RC, Worawattanakul S.* Normal placenta: gadolinium-enhanced, dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 205: 493–6.
- Neel JV.* Changing perspectives on the genetic doubling dose of ionizing radiation for humans, mice, and drosophila. *Teratology* 1999; 59: 216–21.
- Newnham JP, Doherty DA, Kendal GE et al.* Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2038–44.
- Newnham JP, Evans SF, Michael CA et al.* Effects of frequent ultrasound during pregnancy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1993; 342: 887–91.
- Patton T, Olshan AF, Neglia JP et al.* Parental exposure to medical radiation and neuroblastoma in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 178–85.
- Read CH, Jr, Tansey MJ, Menda Y.* A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229–33.
- Robert E.* Intrauterine effects of electromagnetic fields- (low frequency, mid frequency RF, and microwave): review of epidemiologic studies. *Teratology* 1999; 59: 292–8.
- Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C et al.* Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37: 606–12.
- Spielmann H, Nau H.* Embryotoxicity of stable isotopes and use of stable isotopes in studies of teratogenic mechanisms. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 474–80.
- Sternberg J.* Radiation risk in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1973; 16: 235–78.
- Visser GHA, de Vries JJP, Mulder EJJH et al.* Effects of frequent ultrasound during pregnancy. *Lancet* 1993; 342: 1360.
- Wakeford R, Little MP.* Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 293–309.
- Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK.* Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005; 15: 1234–40.
- Welch CR, Hocking M, Franklyn JA et al.* Fetal thyrotrophin: the best indicator of long term thyroid function after in utero exposure to iodine-131. *Fetal Diagn Ther* 1997; 13: 176–8.
- Ziskin MC.* Intrauterine effects of ultrasound: human epidemiology. *Teratology* 1999; 59: 252–60.

2.21 Пищевые добавки и наркотические средства

▶ 2.21.1 Алкоголь

Около 35 лет назад связь между употреблением *алкоголя* в период беременности и рождением больных детей, известная на протяжении столетий, была «открыта заново». Об этом упоминается еще в Библии, а во время крупной алкогольной эпидемии в Великобритании в 1720–1750-х гг. эта связь стала сюжетом знаменитой картины английского художника У. Хогарта «Пьяный переулок» (1740, «Gin-Lane»).

В отличие от нелегальных наркотиков и никотина алкоголь и продукты его метаболизма представляют собой яды, оказывающие тератогенное действие и вызывающие пороки развития у плода. Алкоголизм во время беременности приводит к возникновению специфического комплекса врожденных органических и функциональных нарушений развития. Впервые такая корреляция была научно обоснована двумя американскими исследователями из Сиэтла Jones и Smith (1973) и получила наименование «*фетальный алкогольный синдром*» (FAS). Этот синдром вскоре стали диагностировать во всех странах у детей женщин, страдающих хронической алкогольной зависимостью, которая в настоящее время считается основной причиной задержки психического и умственного развития у детей.

Фармакология и токсикология. Алкоголь в количестве 70–80% быстро всасывается через слизистую оболочку рта и желудка, в основном из верхнего отдела двенадцатиперстной кишки. Его концентрация в сыворотке достигает максимальной величины через 30–60 мин после приема. Он растворяется во всех жидкостях организма и распределяется в различных органах в зависимости от содержания в них воды. Алкоголь беспрепятственно проходит через плаценту и вследствие высокой проницаемости для этанола барьера кровь–спинномозговая жидкость поступает в мозг плода, где концентрация этанола достигает такого же уровня, как в крови.

Этанол тормозит секрецию гормонов окситоцина и вазопрессина, которые продуцируются задней долей гипофиза. При наступлении родовой деятельности этанол в высокой дозе (> 2‰) после перорального или внутривенного введения угнетает родовую деятельность у 66% беременных.

Пренатальные поражения вследствие хронического алкоголизма обусловлены прямым тератогенным действием этанола и продукта его распада (ацетальдегида) на плод. FAS и его варианты возникают только при хроническом алкоголизме матери, причем существует корреляция между риском развития FAS и прогрессированием алкоголизма у матери [Majewski, 1978]. Несмотря на интенсивное изучение этого вопроса в экспериментальных и клинических исследованиях, непосредственные механизмы повреждающего действия алкоголя еще не выяснены.

В некоторых опытах на животных наблюдали токсическое воздействие на развитие плода алкоголя, введенного самцам; у человека аналогичный эффект от приема алкоголя отцом не доказан [Passar, 1998]. Правда, показано нарушение фертильности мужчин при злоупотреблении алкоголем.

Регулярное (социальное) и периодическое употребление алкоголя. Возможные неврологические последствия для ребенка при регулярном употреблении беременной 2–3 стаканов вина в день удается документировать с трудом. При мета-анализе 24 000 беременностей, при которых женщины принимали от 2 до 14 стаканов вина в неделю, не обнаружено повышение риска возникновения пороков развития [Polygenis, 1998]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Европе с целью изучения потребления алкоголя матерями (European Maternal alcohol consumption study, EUROMAC) [EUROMAC, 1992], были обследованы около 6000 матерей, принимавших алкоголь во время беременности, и их дети (педиатрическое обследование). В случаях приема матерью в среднем 120 г алкоголя в неделю (примерно 1 стакан вина в день) было выявлено существенное различие длины тела детей по сравнению с детьми матерей, не употреблявших алкоголь. Однако отклонения в поведении и когнитивных способностях по шкале Бейли не обнаружены. В других исследованиях приведены данные о сохраняющихся когнитивных нарушениях и отклонениях в поведении в детском и юношеском возрастах, если матери, не страдающие алкоголизмом, регулярно принимали во время беременности небольшое (до 7 стаканов в неделю) количество алкоголя [Jacobson, 1999]. В крупномасштабном проспективном когортном исследовании 500 детей умеренно пьющих женщин и 500 детей непьющих женщин (сравнительное наблюдение проведено до 14-летнего возраста) Streissguth нашел сохраняющиеся психические нарушения и отклонения в поведении у детей женщин, употреблявших алкоголь. После 14-летнего возраста у этих детей были также отклонения, выражающиеся в антисоциальном поведении, проблемах в школе и трудностях при обучении; все это можно объяснить пренатальным воздействием алкоголя [Day, 2002; Streissguth, 1994, 1991; Olson, 1997].

Периодическое употребление алкоголя — так называемые *выпивки* (например, вечернее субботнее возлияние), а также редкое принятие большой дозы спиртного во время беременности, безусловно, опаснее для ребенка, чем регулярный прием небольших доз алкоголя. Так, Bailey (2004) указывает, что вред для еще не родившегося ребенка зависит не только от дозы алкоголя, но и от культуры употребления спиртных напитков. В контролируемом проспективном исследовании Nulman (2004) обнаружил зависимые от дозы алкоголя нарушения поведения у детей в дошкольном возрасте при отсутствии когнитивных расстройств. Матери этих детей периодически употребляли алкоголь в больших дозах во время беременности.

Спектр фетальных алкогольных расстройств. Понятием «*спектр фетальных алкогольных расстройств*» (FASD) в настоящее время принято обозначать (прежде всего в США) все формы поражений детей,

обусловленные хроническим злоупотреблением алкоголем матерью во время беременности. Эти формы включают наиболее тяжелое поражение — классический *фетальный алкогольный синдром* (FAS), *фетальные алкогольные эффекты* (FAE) без типичных черепно-лицевых нарушений морфогенеза, *обусловленные алкоголем функциональные неврологические расстройства* (ARND) и *связанные с алкоголем врожденные пороки развития* (ARBD).

Характер поражений плода зависит от интенсивности употребления алкоголя на разных сроках беременности. Так, употребление большого количества спиртного на ранних сроках беременности приводит прежде всего к черепно-лицевым нарушениям морфогенеза и поражению органов, тогда как неумеренный прием алкоголя в поздние сроки развития плода ведет к нарушениям быстро растущего мозга; следствием являются психоментальные и когнитивные расстройства, а также выраженные изменения в поведении. «Закоренелые» алкоголички, как правило, пьют в течение всей беременности.

Классический фетальный алкогольный синдром наблюдается у детей 10–30% беременных, больных алкоголизмом [Abel, 1999; Majewski, 1978], частота FAS составляет 1 на 1000 рождений [Abel, 1995]. Эти цифры отражают лишь порядок величин и сильно зависят от социальных факторов. Диагноз FAS при рождении ставят редко, а FAE у новорожденных практически никогда не диагностируют [Little, 1990]. Частота менее выраженных FAE несомненно выше и достигает 4–5 случаев на 1000 рождений [Schöneck, 1992]; крупномасштабные исследования по этому вопросу до настоящего времени не проводили.

Клиническая картина фетального алкогольного синдрома (FAS). Картина выраженного FAS характеризуется пре- и постнатальной дистрофией, микроцефалией, умственной отсталостью и карликовым ростом. К нарушениям развития относятся типичная черепно-лицевая дисплазия с маленькими глазными щелями (блефарофимоз), узкой красной каймой губ, короткой широкой спинкой носа, удлинением носогубной складки и незначительно деформированными ушами; могут возникать дефекты органов, особенно пороки сердца, дефекты почек и расщелины нёба, а также незначительные изменения кожи. Диагноз ставят *prima vista*.

У детей с FAE выявляют лишь незначительные диспластические нарушения, а также микроцефалию, снижение роста, некоторую задержку умственного развития, недостаточность концентрации внимания и часто — выраженные психические отклонения в поведении. Диагноз удается поставить лишь в случаях, когда известно пристрастие матери к алкоголю.

Продолжительное наблюдение за детьми с FAS показало неожиданное длительное сохранение клинической картины. Черепно-лицевые диспластические нарушения постепенно сглаживаются, однако микроцефалия, отставание в росте, нарушение концентрации внимания и недостаточность когнитивных функций остаются. Наблюдение за детьми в течение 10 лет показало, что их успеваемость в школе плохая, несмотр-

ря на все усилия со стороны родителей; затруднена также социальная адаптация детей. В период полового созревания все существующие проблемы еще более усложняются, и это обстоятельство еще раз подтверждает поставленный диагноз FAS [Streissguth, 1996; Spohr, 1995, 1994, 1993; Steinhausen, 1994]. Последствия внутриутробного алкогольного отравления сказываются и тогда, когда дети становятся взрослыми: уменьшенные размеры тела, недостаточность умственного развития, нарушение адаптации, особенно на работе [Autti-Ramo, 2005; Steinhausen, 1998, 1995; Streissguth, 1991].

Так, лишь 30% взрослых, у которых в детстве были диагностированы FAS/FAE, могут вести самостоятельный образ жизни и только 20% способны к трудовой деятельности. Прогноз у взрослых не зависит от диагноза (FAS или FAE); для пациентов с FAE он даже менее благоприятен, поскольку очень часто это состояние диагностируют поздно [Spohr, 2005]. По этой причине с клинической точки зрения предпочтительнее говорить о FASD, поскольку невозможно провести четкую границу между FAS и FAE на основании тяжести клинического течения.



Практические рекомендации. Никакого алкоголя во время беременности! Поскольку его тератогенные свойства доказаны, необходимо воздержаться как от регулярного, так и от случайного употребления спиртного в большом количестве. Хроническое злоупотребление алкоголем во время беременности приводит к пожизненному поражению ребенка. Алкоголизм относится к тем немногим ситуациям, когда вопрос о прерывании беременности по соображениям риска следует обсудить вместе с пациенткой (см. раздел 1.15). Ранее страдавшая алкоголизмом женщина при воздержании от спиртного во время новой беременности может родить здорового ребенка. Больная алкоголизмом женщина при отказе от приема спиртного во время беременности вполне может защитить еще не родившегося ребенка от тяжелого поражения. Прием укрепляющих средств, содержащих алкоголь, или препаратов на спиртовой основе (при концентрации более 10%) не сравним со злоупотреблением алкоголем, однако его также следует избегать.

▶ 2.21.2 Кофеин

Фармакология и токсикология. Производные метилксантина *кофеин* и *теобромин* оказывают стимулирующее влияние на ЦНС, а также на сердце, кровообращение и дыхание. Эти вещества являются фармакологически активными компонентами ряда напитков — *кофе, чая, какао и напитков, содержащих колу*. Рассчитано, что в чашке кофе содержится 100 мг кофеина, чашке чая — 50 мг, а в напитках с колой — обычно еще меньше. Однако кофе «эспрессо», растворимый кофе и другие виды этого напитка могут содержать более 100 мг. Кофеин является также составной частью лекарственных средств, например болеутоляющих. Антиастматическое средство *теофиллин* также относится к метилксантинам (см. раздел 2.3).

Производные ксантинов относятся к липофильным веществам, которые хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, проникают через плаценту и при повышенном потреблении кофеина могут вызывать повышение активности плода — дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, включая аритмии. Однако согласно имеющемуся опыту можно не опасаться отрицательных последствий для новорожденного и его дальнейшего развития в детском возрасте [Castellanos, 2002].

В экспериментах на животных было показано, что кофеин в крайне высоких дозах (200 мг/кг в сутки) ведет к незначительным нарушениям развития фаланг пальцев, поэтому в США в 1980 г. при поддержке органов здравоохранения союзами потребителей и производителями кофе и колы было проведено исследование для изучения способности содержащих кофеин напитков вызывать дефекты развития у человека. Обследуемые взрослые люди принимали в день в среднем 2–5 мг/кг кофеина. Детальные эпидемиологические исследования в различных странах не выявили эмбриотоксический эффект в указанных условиях [Christian, 2001]. В новом проспективном исследовании датских авторов было установлено незначительное повышение частоты мертворождений, если беременные выпивали более 8 чашек кофе в день [Wisborg, 2003]. Многочисленные публикации посвящены изучению вопроса о возможном повышении частоты спонтанных аборт и задержке внутриутробного развития при употреблении кофеина беременной [Signorello, 2004; Leviton, 2002].

Результаты мета-анализа около 50 000 беременностей показали небольшое увеличение частоты спонтанных абортов и числа детей с внутриутробной задержкой роста (IUGR), если матери принимали более 150 мг кофеина в день [Fernandes, 1998]. В настоящее время воздействие такого рода нельзя приписать только употреблению кофе в обычных количествах, а следует учитывать и другие факторы, такие как курение и алкоголь. В исследовании новорожденных только мужского пола наблюдали снижение веса младенцев при рождении [Vik, 2003]. В целом слабая связь между употреблением кофе и дефектами у новорожденных может быть обусловлена тошнотой беременных одновременно с приемом кофе, которая сама по себе ассоциирована с незначительным риском возникновения пороков развития.

Вагг и соавт. (1991), исследуя детей 500 матерей при наблюдении до 7,5 лет, не обнаружили влияние кофеина на параметры физического развития и IQ. Предметом обсуждения служит также влияние большого количества кофеина на фертильность женщин.



Практические рекомендации. Во время беременности не опасно употреблять в день 3 чашки кофе нормальной крепости, содержащие по 100 мг кофеина, или эквивалентное количество чая, а также другие напитки, содержащих кофеин. В случае употребления существенно большего количества дополнительная диагностика не требуется, однако употребление кофеина следует уменьшить.

▶ 2.21.3 Табак и курение

Фармакология и токсикология. *Табачный дым* представляет собой смесь различных газов (главным образом окиси углерода) и взвеси частиц, основными составляющими которой являются вода, никотин и табачные смолы. *Никотин* — главный яд табака; 1 г крепкой сигареты содержит примерно 10 мг никотина, из которых 10–15% (1–1,5 мг) превращаются в дым. Никотин всасывается через слизистую оболочку полости рта, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Из полости рта всасывается лишь 25–50%, при глубоких затяжках 90% никотина резорбируется в легких. Период полувыведения составляет 2 часа, 90% попавшего в организм никотина метаболизируется в печени с образованием *гидроксиникотина* и *котинина* (период полувыведения — 20 час). Никотин беспрепятственно проходит через плаценту и способен повышать частоту сердцебиений у плода. В сыворотке новорожденных у курящих матерей уже до первого кормления обнаружены, кроме *тяжелого металла кадмия*, *хлорорганический пестицид гексахлорбензол* (НСВ) и *полихлорированный бифенил* (PCB) [Lackmann, 2000]. Найдены статистически значимые различия у детей активных и пассивных курильщиц, а также женщин, проживающих в помещениях, где не курят.

Пороки развития. Курение токсично для эмбриона и плода, но, очевидно, не связано со значительным риском возникновения пороков развития. Однако многие авторы указывают на связь курения на ранних сроках беременности с возникновением расщелин губы/нёба [Little, 2004 A и B; Zeiger, 2004; Chung, 2000; Romitti, 1999], особенно при наличии определенных полиморфных вариантов трансформирующего фактора роста α (TG α) — пример взаимодействия окружающей среды и генетических факторов при тератогенезе. Мета-анализ данных 24 публикаций показал, что курение матери во время беременности повышает риск возникновения несиндромных орофациальных расщелин, причем чаще и с большим постоянством регистрируют расщелины губы (вместе с расщелинами нёба или без них), чем изолированные расщелины нёба [Deason, 2005]. Риск для детей курящих матерей с генетической предрасположенностью (см. ранее) достигает 1 : 183 при частоте в общей популяции, равной 1 : 500 [Chung, 2000]. В других исследованиях приводятся данные о незначительном повышении риска возникновения таких дефектов, как краниосиностоз [Honein, 2000; Källén, 1999], гастрошизис [Martinez-Frias, 1997], аномалии мочевыводящих путей [Li, 1996], пороки сердца [Wasserman, 1996], дефекты конечностей [Källén, 1997; Wasserman, 1996] и косоплатье [Skelly, 2002], однако в настоящее время эти результаты оценивают неоднозначно.

Осложнения во время беременности

■ Курение незначительно повышает риск спонтанных абортов по сравнению с другими факторами риска — хромосомными аномалиями, алкоголизмом, низким социальным статусом и уже имевшими место случаями аборта в анамнезе.

- **У курящих беременных чаще встречается предлежание плаценты; отслойку плаценты также иногда оценивают как результат курения матери.** Риск возрастает при увеличении количества выкуриваемых сигарет и продолжительности курения. Обусловленная отслойкой плаценты смертность среди детей курящих женщин в 2–3 раза выше, чем у некурящих. Из общего числа нарушений обоих видов 10% обусловлено курением; механизм этого явления окончательно не выяснен.
- **Курение ведет к снижению веса новорожденного** в среднем на 200 г. Этот эффект зависит от количества выкуриваемых сигарет. У курящих беременных частота рождения детей со сниженным весом (< 2500 г) возрастает в 2 раза. Риск выше у первородящих и курящих женщин более зрелого возраста. В 20% случаев рождения детей со сниженным весом его уменьшение обусловлено курением. Если учитывать вес плода в разные сроки беременности и рассчитать долю детей с внутриутробной задержкой роста (IUGR), то у курящих женщин она оказывается в 2,5 раза больше. И в этом случае наиболее высокий риск наблюдается у первородящих и женщин более зрелого возраста. Из всех детей с IUGR 30% приходится на долю курящих матерей. Предполагают, что у женщин, отказавшихся от курения на ранних сроках беременности, дети будут иметь при рождении нормальный вес (обзор см. Werler, 1997).
- **Преждевременные роды (< 37 недель)** у курящих беременных встречаются на 30% чаще, если не учитывать названных нарушений со стороны плаценты, при этом решающим фактором служит количество выкуриваемых сигарет. У женщин, которые выкуривают ежедневно 20 сигарет, риск разрыва плодного пузыря до 33 недели возрастает в 2 раза. Примерно 5% всех преждевременных родов являются следствием курения. Исследование влияния пассивного курения во время беременности показало, что у некурящих женщин риск преждевременных родов существенно возрастает, если они ежедневно в течение, по крайней мере, 7 час подвергаются воздействию табачного дыма [Hanke, 1999]. Экспериментальные исследования подтвердили гипотезу, что пассивное курение может приводить к гистологическим и грубым структурным фетотоксическим нарушениям [Nelson, 1999 A и B].
- **Перинатальная смертность** (т.е. гибель плода после 20 недели и ребенка до 28 дней после рождения) у курящих беременных, обусловленная низким весом новорожденного, недоношенностью и нарушениями плацентации, повышается на 30%. Если стандартизировать вес плода в различные сроки беременности по отношению к среднему весу, то при соответствующем весе у детей курящих женщин риск перинатальной смертности выше, чем у детей некурящих. Считают, что 10% общего числа случаев перинатальной гибели обусловлены курением. Для сравнения можно привести такой факт: у детей женщин, живущих в условиях высокогорья, т.е. в условиях пониженного содержания кислорода, риск перинатальной смертности не повышен.

- **Курение может вызвать у плода или новорожденного увеличение щитовидной железы** в районах, где поступление йода в организм находится на нижней границе нормы, в том числе в Германии [Chanoine, 1991].
- **Заболеваемость в детском возрасте**
- **Связь заболеваемости и смертности в детском возрасте с курением** оценить трудно, так как почти всегда есть как пре-, так и постнатальное воздействие табачного дыма. Известно, что курение во время беременности не оказывает влияния на рост ребенка в постнатальном периоде. Исследование новорожденных, не подвергавшихся прямому воздействию табачного дыма, показало, что у детей курящих матерей часто имеются нарушения респираторных функций. Наблюдали комбинированный эффект пре- и постнатальной экспозиции на возникновение пищевой аллергии в первые 3 года жизни [Kulig, 1999]. В другой работе подчеркивается предиктивное значение концентрации метаболита котинина в меконии в отношении риска возникновения инфекций дыхательных путей в раннем детском возрасте [Nuesslein, 1999].
- **В проспективном исследовании установлено, что у ребенка уже в возрасте 8 лет существует повышенный риск избыточной массы тела** [Chen, 2005]. Общеизвестным является факт повышенной склонности маленьких детей курящих матерей к инфекциям, особенно отитам, чаще возникают колики [Shenassa, 2004]. По сравнению с некурящими женщинами потребление табака во время беременности приводит к повышению риска возникновения синдрома внезапной детской смерти (SIDS) в 2 раза [Anderson, 2005; Alm, 1998].
- **Опубликован ряд исследований, посвященных возникновению опухолей у детей курящих матерей.** Полученные данные не подтвердили предположение о существовании высокого риска. Однако есть свидетельства повышенной частоты развития у детей опухолей мозга, лейкозов и лимфом. В некоторых работах приведена величина относительного риска, равная по крайней мере 1,5–2 (обзор см. Sasco, 1999). В других исследованиях трансплацентарный канцерогенез не обнаружен [Brondum, 1999]. В проспективном исследовании в общей сложности 1,4 млн родов, проведенном шведскими авторами, была сделана попытка установить связь между курением матери во время беременности и возникновением опухолей мозга у детей. Результаты исследования показали, что у детей курящих женщин частота опухолей мозга значительно возрастает, особенно у 2–4-летних, однако не обнаружены различия между возникновением доброкачественных и злокачественных опухолей. Авторы оценивают возможную связь крайне осторожно [Brooks, 2004].
- **У новорожденных детей курящих матерей обнаружены метаболиты специфичного для табака канцерогена** — 4-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона. Его концентрация в моче в среднем составляла примерно 10% значения, определяемого у активных взрослых курильщиков. Выявлена положительная корреляция между количеством выкуренных сигарет и концентрацией никотина и котини-

на в моче. Кроме того, в Т-лимфоцитах детей обнаружены мутации гена HPRT, характерные для лейкозов и лимфом у детей [Lackmann, 1999].

Когнитивное развитие

- **Результаты исследований, проведенных различными авторами, о влиянии курения матери на развитие когнитивных функций и поведение ребенка** противоречивы, хотя вопрос о возможности нарушений обсуждается постоянно. Ежедневное выкуривание 10 сигарет и более во время беременности увеличивает в 2 раза риск возникновения ситуации, когда в возрасте 8 месяцев дети еще не способны лепетать [Obel, 1998]. Fergusson и соавт. (1998) в продолжавшемся более 15 лет исследовании 1265 новозеландских детей обнаружили связь между курением матери во время беременности и нарушениями в поведении детей — результат, который не мог быть обусловлен грудным вскармливанием курящей матерью. Сходные данные получили Cornelius (2001), который в проспективном исследовании выявил, что у детей матерей, куривших во время беременности, затруднен процесс вербального обучения и запоминания, а также наблюдается нарушение двигательной координации глаз–рука.
- **Нарушение когнитивного развития детей у матерей, куривших во время беременности**, доказано Breslau (2005) в крупномасштабном когортном исследовании, причем IQ экспонированных детей и детей контрольной группы не различался. Однако оказалось, что дети со сниженным весом при рождении имели более низкий IQ, чем в контрольной группе (дети с нормальным весом при рождении). Следовательно, когнитивные нарушения ассоциированы исключительно с меньшим весом при рождении, индуцированным никотином.
- **В недавно опубликованном исследовании, проведенном по методу «случай–контроль», обнаружили повышение в 3 раза вероятности развития синдрома детского гиперкинеза (HKS), если мать курила во время беременности [Linnet, 2005]. На результат не влияли другие факторы (особенности неонатального периода, социально-экономическое положение родителей или наличие в семейном анамнезе психических отклонений).**



Практические рекомендации. Курение угрожает плоду на всех стадиях пренатального развития, поэтому необходимо воздержаться от употребления табака в течение всей беременности. Рекомендация ограничить курение 5 сигаретами в день научно не обоснована, и ее следует рассматривать лишь как компромисс, если женщина не в состоянии отказаться от курения полностью. По возможности следует избегать и пассивного курения.

▶ 2.21.4 Общие сведения о наркотиках (кроме алкоголя)

К наиболее известным наркотикам относятся галлюциногены, такие как марихуана или гашиш, ЛСД, фенциклидин, мескалин и псилоци-

бин, стимулирующие средства, например кокаин, амфетамин и опиаты, а также героин, опиум, морфин и кодеин. Нюхательные вещества составляют отдельную группу.

При употреблении сильнодействующих наркотиков героина и кокаина следует иметь в виду, что действие на организм еще не родившегося ребенка часто усиливается в результате политоксикомании (включая алкоголь и никотин). В неблагоприятной социальной среде недостаточность питания, инфекции и травматизация служат дополнительными тератогенными факторами, поэтому у беременных наркоманок спонтанные аборт, преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода и его гибель зависят не только от приема наркотика.

У новорожденных наркотик можно обнаружить не только в моче, но также в меконии с помощью радиоиммуноанализа.

▶ 2.21.5 Амфетамин

Фармакология и токсикология. Высокие дозы производных *амфетамина*, например «спид» и «экстази», оказывающих сосудосуживающее действие, как и кокаин, снижают кровоснабжение фетоплацентарного комплекса или отдельных органов плода.

В качестве более сильного (стимулирующего ЦНС и сердце) наркотика используют преимущественно *метиламфетамин*, известный также как «спид», «айс», «крэнк» и «кристалл». В экспериментальных условиях он вызывает расщелины неба, экзэнцефалию и дефекты глаз у мышей, аномалии черепа у кроликов, а также дефекты развития глаз и аномалии поведения у крыс.

Исследования около 400 беременных, проведенные в 1960–1980-е гг., показали, что спорадическое употребление наркотиков, содержащих амфетамин, при нормальном в других отношениях образе жизни не приводит к повышению частоты возникновения грубых структурных дефектов развития плода, хотя отдельные случаи их возникновения описаны (обзор см. Golub, 2005). В проспективном исследовании, проведенном английскими авторами, 136 беременных, принимавших «экстази», из 78 детей, рожденных живыми, у 12 были зарегистрированы аномалии развития. Однако речь шла о малых аномалиях (например, деформациях конечностей), тогда как типичная картина не выявлялась. Примерно 50% матерей принимали дополнительно алкоголь или другие наркотики в неизвестных дозах [McElhatton, 1999].

В другом исследовании (228 беременностей) обнаружено увеличение риска возникновения малых аномалий в 2 раза по сравнению с неэкспонированной контрольной группой. У новорожденных наблюдали повышение частоты неврологических явлений, включая нарушения мышечного тонуса и повышенную возбудимость. Число спонтанных абортов не было увеличено, однако в экспонированной группе было 3 случая мертворождения [Felix, 2000]. В этом исследовании наряду с курением и алкоголем некоторые женщины принимали также другие наркотики.

В других исследованиях выявлены симптомы отмены и снижение веса детей при рождении [Smith, 2003].

Среди 65 наблюдавшихся до 14 лет детей значительно более часто встречались трудности при обучении в школе. В большинстве случаев их матери во время беременности злоупотребляли не только амфетамином, но принимали еще алкоголь и опиаты, выкуривали ежедневно более 10 сигарет и находились в неблагоприятной психосоциальной обстановке. Только 22% детей, достигших возраста 14 лет, продолжали жить вместе с матерью [Cernerud, 1996].



Практические рекомендации. Беременные должны избегать употребления амфетамина при любых обстоятельствах. Однако его употребление не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). После приема амфетамина в I триместре беременности необходимо контролировать развитие плода с помощью УЗИ.

▶ 2.21.6 Конопля

Фармакология и токсикология. *Марихуана*, которую выделяют из листьев *индийской конопли (Cannabis indica)*, и смолообразный экстракт *гашиш*, как и алкоголь, никотин и «экстази», относятся к наиболее часто употребляемым в период беременности наркотикам. При курении марихуаны концентрация окиси углерода в крови в 5 раз, а табачных смол — в 3 раза выше, чем при курении табака. *Дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТНС)*, основное (из многих сотен) активное вещество марихуаны, проникает через плаценту и может привести к уменьшению частоты сердцебиений у плода. Частота возникновения дефектов развития после употребления марихуаны во время беременности не повышается; однако ее регулярное употребление, возможно, увеличивает перинатальную смертность. Мета-анализ не дал убедительных доказательств снижения веса новорожденных, по крайней мере при умеренном, иногда случайном употреблении конопли [English, 1997]. Как и в случае приема других наркотиков, часто трудно дифференцировать эмбриотоксический эффект конопли от дополнительного воздействия других факторов, например курения. До настоящего времени нет данных, что обнаруженные в опытах на животных хромосомные разрывы, предположительно обусловленные марихуаной, имеют клиническое значение.

У новорожденных могут возникать симптомы отмены — тремор и беспокойство. Данные о дальнейшем развитии в детском возрасте противоречивы. При долговременном наблюдении детей, матери которых во время беременности регулярно употребляли марихуану (много раз в неделю или ежедневно), в возрасте 4 лет обнаружены значительные нарушения разговорной речи и памяти [Fried, 1990], а также заметно уменьшена окружность головы у детей более позднего возраста, хотя вес при рождении не отличался от контрольной группы [Fried, 1999]. В целом отклонения в когнитивном развитии у детей этой категории не-

значительны [Fried, 2001 A] и последствия воздействия марихуаны на дальнейшее развитие и половое созревание детей не наблюдали [Fried, 2001 B]. В другом долговременном наблюдении 606 детей, матери которых во время беременности употребляли алкоголь или коноплю, оценивали статус детей в 10-летнем возрасте, используя различные тесты и отзывы, полученные от учителей. Если беременные ежедневно курили марихуану в I или II триместрах, у детей чаще наблюдали ограничение когнитивных функций [Goldschmidt, 2004]. Эти авторы также отмечают слабую выраженность отклонений и считают, что следует с осторожностью переносить полученные ими данные на других беременных, употреблявших коноплю.



Практические рекомендации. Беременные должны избегать курения марихуаны при всех обстоятельствах. Однако ее употребление не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). При спорадическом употреблении дополнительная диагностика не требуется.

▶ 2.21.7 Кокаин

Фармакология. Кокаин («кокс», «белый») представляет собой алкалоид *бензоилэргонинметилэстер*, выделяемый из листьев кокаиновых кустов (*Erythroxylon coca*), произрастающих главным образом в Андах. Листья содержат примерно 1% кокаина. В Европе этот стимулирующий наркотик известен с середины XIX столетия. В 1884 г. кокаин стали применять в качестве анестетика. Химически он родствен анестетикам местного применения, его используют только наружно в офтальмологии и оториноларингологии. «Крэк» — свободное основание кокаина, которое наркоманы используют для курения.

Кокаин блокирует обратный захват норадреналина и дофамина в синапсах и таким образом повышает концентрацию катехоламинов. Это приводит к симпатомиметическому и центральному стимулирующему эффекту.

В случае приема внутрь кокаин всасывается медленно вследствие его сосудосуживающего действия и гидролитического расщепления в желудке. В печени он разрушается в течение 2 час, в основном превращаясь в неактивный метаболит бензоилэргонин. Около 20% кокаина в неизменном виде выделяется почками. При интраназальном введении резорбция происходит в пределах 20 мин (замедление в результате сужения сосудов). В случае внутривенного введения или курения «крэка» эффект проявляется в течение нескольких минут.

Кокаин обнаруживают в относительно высокой концентрации в амниотической жидкости, и его содержание снижается медленно вследствие незначительного клиренса, поэтому кокаин может поступать из амниотической жидкости в плод через кожу, сохраняющую хорошую проницаемость до 24 недель беременности [Woods, 1998].

Токсикология. Установлено, что в США от 4% до 20% всех беременных принимали кокаин [Fantel, 1990]. До 1980-х гг. кокаин считали наркотиком, не оказывающим токсического действия в пренатальном периоде. Позднее употреблению кокаина или «крэка» во время беременности стали приписывать роль фактора, вызывающего многочисленные нарушения развития. В настоящее время имеются данные, что спорадическое употребление кокаина на ранних сроках беременности при нормальных условиях жизни и отсутствие других вредных факторов (алкоголя, иных наркотиков, инфекций, плохого питания и травм) существенно не повышает риск возникновения пороков развития.

Последствиями злоупотребления кокаином являются повышенная частота аборт и мертворождений, внутриутробная задержка роста и микроцефалия. Кроме того, опубликованы сообщения о возникновении у новорожденных инфаркта мозга, некротического энтероколита, дефектов мочеполовой системы и скелета, а также атрезии кишечника и инфарктов [Eyler, 1998 A; Ноуме, 1990; Schaefer, 1990; Mercado, 1989; Chasnoff, 1988]. Широкий спектр морфологических изменений может быть обусловлен сужением сосудов и уменьшением кровоснабжения плаценты и органов плода. Вследствие этого в течение всей беременности могут происходить очаговые нарушения дифференцировки и роста.

Несмотря на то, что в литературе приводятся данные о разнообразных дефектах развития у детей матерей, зависимых от кокаина, типичный «кокаиновый синдром» до сих пор не описан. У таких «кокаиновых» детей нельзя выделить характерные персистирующие морфологические и психоментальные нарушения [Little, 1996].

Кокаин и «крэк» оказывают более сильное воздействие на сердечно-сосудистую и нервную системы беременных по сравнению с небеременными женщинами. Спорным остается вопрос, являются ли нарушения, возникающие у эмбриона в результате уменьшения кровоснабжения, прямым следствием недостатка кислорода или обусловлены действием высоко реакционноспособных, токсических кислородных радикалов на ишемические ткани, так как в I триместре фетоплацентарный комплекс еще не обладает достаточно выраженными антиоксидантными свойствами.

Постнатальное развитие. Острые симптомы у новорожденных выражены в меньшей степени, чем симптомы отмены после героина: нарушение сна, тремор, нарушение питания, рвота, пронзительный крик, чихание, тахипноэ, жидкий стул и лихорадка. Кроме того, в различных работах описаны нарушения, выявляемые у новорожденных в неврологических тестах, а также регистрируемые позднее отклонения в поведении, нарушения развития, изменения на ЭКГ и отдельные случаи внезапной смерти грудных детей [Eyler, 1998 B].

Нарушения, наблюдаемые в неонатальном периоде, как правило, проходят в течение года. В тщательно проведенных проспективных исследованиях были выявлены отдельные физиологические и неврологические отклонения, однако их масштабы не позволяют оценить риск

для развития ребенка [Schiller, 2005]. Bandstra и соавт. (2004, 2002) в проспективном исследовании детей, проведенном до возраста 7 лет, установили, что даже интенсивное воздействие кокаина во время беременности нельзя однозначно рассматривать как независимый фактор риска для умственного и психомоторного развития детей и их поведения. К такому же выводу пришли Beeghly и соавт. (2006), исследуя развитие речи у детей в возрасте 6 и 9,5 лет. Анализ данных 37 проспективных исследований, опубликованных в 1994–2000 гг., включавших детей в возрасте до 6 лет, показал отсутствие убедительных доказательств того, что пренатальная кокаиновая экспозиция ассоциирована с нарушениями развития. Многие симптомы, которые считали специфичными для кокаина, коррелировали и с другими пренатальными факторами риска, такими как табак, марихуана, алкоголь и качество условий жизни детей [Frank, 2001]. Richardson (1996) и Messinger (2004) установили, что женщины, принимавшие кокаин во время беременности, нередко страдали от стресса, нарушений питания, чаще были незамужними и, кроме того, имели склонность к употреблению марихуаны, табака, алкоголя и амфетаминов. Таким образом, необходимо исходить из того, что употребление кокаина обуславливает высокий риск в период беременности. Наблюдаемая недостаточность умственного и двигательного развития ребенка является не только прямым следствием этой «химической» экспозиции, но ассоциирована с другими факторами риска, часто возникающими в результате снижения веса новорожденного.



Практические рекомендации. Кокаин потенциально способен оказывать токсическое действие на развитие плода, поэтому кокаин нельзя употреблять в течение всей беременности. Прием кокаина не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). При повторном употреблении, особенно при неблагоприятных условиях жизни, необходимо контролировать нормальное развитие плода с помощью УЗИ.

▶ 2.21.8 ЛСД

Фармакология и токсикология. Ранее высказывалось подозрение, что галлюциноген ЛСД (*диэтиламид лизергиновой кислоты*) способен вызывать пороки развития глаз, мозга и скелета (обзор см. Schardein, 2000). Сообщалось также о хромосомных разрывах. Описанные в отдельных работах клинические отклонения нельзя рассматривать как доказанные, поскольку имеющихся данных недостаточно для дифференцированной оценки риска.



Практические рекомендации. При любых обстоятельствах беременные должны избегать употребления ЛСД. Однако прием ЛСД не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). После повторной экспозиции в I триместре беременности необходимо контролировать нормальное развитие плода с помощью УЗИ.

▶ 2.21.9 Мескалин

Фармакология и токсикология. *Мескалин* представляет собой галлюциноген, который получают из мексиканских кактусов. Результаты экспериментов на животных, в которых изучали тератогенность мескалина, противоречивы; пренатальная токсичность у человека исследована недостаточно. Хромосомные аномалии у плода не обнаружены.



Практические рекомендации. При любых обстоятельствах беременные должны избегать приема мескалина. Однако его употребление не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). После повторной экспозиции в I триместре необходимо контролировать нормальное развитие плода с помощью УЗИ.

▶ 2.21.10 Опии

Фармакология и токсикология. Зависимость от опиатов, в том числе *героина*, — нередкое явление среди беременных. В отличие от алкоголя и кокаина героин и другие опиаты, по-видимому, не обладают тератогенным потенциалом. Часто наблюдаемое снижение веса новорожденных вместе с такими факторами, как недоношенность, преждевременный разрыв плодного пузыря и характерное для опиатов угнетение дыхания могут привести к повышению перинатальной смертности. Сопутствующие обстоятельства, т.е. прием других наркотиков, включая алкоголь, состояние питания матери, образ жизни, инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С) и травматизм (в частности, бытовой), являются такими же важными факторами для исхода беременности, как и количество употребляемых опиатов.

У новорожденных могут возникать, в основном через 24–72 час после рождения, тяжелые симптомы отмены: одышка, повышенная возбудимость, тремор, диарея, рвота, нарушение ритма сон–бодрствование, а иногда рефрактерные к терапии церебральные судороги, приводящие к смерти ребенка при отсутствии лечения. У 10% детей симптомы, включая церебральные судорожные припадки, появляются не сразу, а через 1–5 недели. Риск симптомов отмены, угрожающих жизни, особенно высок в случаях, когда степень зависимости матери неизвестна, а надежный мониторинг и своевременную лекарственную профилактику с помощью опиатов (морфин) не проводят. После успешного лечения симптомов отмены остаточных эффектов, вероятно, не стоит опасаться. Однако синдром внезапной детской смерти (SIDS) среди пренатально экспонированных детей встречается чаще, чем у детей контрольной группы, не подвергшихся воздействию опиатов. Внезапная отмена опиатов во время беременности может привести к гибели плода или преждевременным родам.

Хороший эффект дает замена опиатов другими наркотиками, такими как *метадон* или *левометадон* (L-Polamidon®) (период полувыведения

15–60 час), но угнетение дыхания и симптомы отмены у новорожденных могут возникать и в случае приема наркотиков-заменителей. Имеются сообщения, что симптомы отмены после применения метадона могут быть даже более тяжелыми и сохраняться дольше, чем после внутривенного воздействия героина. Наиболее эффективным и легко переносимым способом лечения симптомов отмены у грудных детей служит пероральный прием опиатов [Arlettaz, 2005; Jackson, 2004; Siddappa, 2003].

Выраженность симптомов отмены должна была бы коррелировать с количеством наркотика, принимаемого матерью в конце беременности, однако Berghella и соавт. (2003) не нашли существенные различия среди женщин, принимавших ежедневно в качестве замены метадон в дозах 40, 60 или 80 мг.

К препаратам, предлагаемым в последние годы в качестве замены наркотиков, относится *бупренорфин* (период полувыведения 2–4 час). По данным исследования 300 беременных, симптомы отмены у детей протекают легче по сравнению с применением метадона (обзор см. Johnson, 2003; Kayemba-Kay's, 2003; Schindler, 2003). В качестве возможной причины называют меньшую степень трансплацентарного переноса препарата [Nanovskaya, 2002; Rohrmeister, 2001].

Другой способ лечения детей при зависимости беременных от героина – *имплантация налтрексона* [Hulse, 2004].

На неврологическое и когнитивное развитие детей в случае пренатального воздействия опиатов в большей степени (в отличие от алкоголя) влияет социальная атмосфера в первые годы жизни ребенка, чем интенсивность пренатальной экспозиции. Нормальные отношения в семье, например усыновление после рождения, способствуют нормальному интеллектуальному развитию ребенка [Ornoy, 2001; Coles, 1993].

Недостаточная концентрация внимания и гиперактивность (ADHD) встречаются чаще у детей, взятых на воспитание, по сравнению с детьми контрольной группы, хотя и реже, чем у детей, остающихся в среде наркоманов (37% и 67% соответственно). Это было установлено при долгосрочном наблюдении детей в возрасте от 5 до 10 лет [Ornoy, 2001].



Практические рекомендации. Внезапной отмены опиатов во время беременности следует избегать. В случае героиновой зависимости рекомендуется заменить этот наркотик метадонам или бупренорфином. При этом необходимо соблюдать точную дозировку; проводить такую замену должен только опытный врач. При выборе дозы заменяющих наркотиков нужно ориентироваться на количество наркотика, употребляемого до замены, и выраженность симптомов отмены. Дополнительный прием наркотика можно контролировать путем его определения в моче. С помощью социальных мероприятий необходимо попытаться прекратить преступное приобретение наркотиков. В безнадежных случаях следует своевременно подумать о возможности передачи ребенка в другую семью или усыновлении. При необходимости за новорожденным следует наблюдать в течение многих недель на случай отсроченного возникновения тяжелых симптомов отмены.

► 2.21.11 Фенциклидинпиперидин

Фармакология и токсикология. *Фенциклидинпиперидин* (РСР) («ангельская пыль») — это арилциклогексиламин, который относится к галлюциногенам. В 1957 г. он был предложен в качестве средства для внутривенного наркоза, но из-за нежелательных эффектов был изъят из обращения. До 1979 г. его еще использовали в ветеринарии. Наркотик нашел применение в среде наркоманов. Фенциклидинпиперидин легко изготовить, он представляет собой дешевый наполнитель для других наркотиков (ЛСД, мескалин, кокаин). Его принимают внутрь или используют в смеси с марихуаной, табаком и майораном.

Фенциклидинпиперидин подавляет обратный захват дофамина, норадреналина и серотонина в ЦНС и блокирует постсинаптически ацетилхолин. В зависимости от дозы и пути введения фенциклидинпиперидин оказывает возбуждающее или угнетающее действие. При тяжелой интоксикации на первый план выступают симпатомиметические и депрессорные эффекты в ЦНС. После приема внутрь фенциклидинпиперидин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Действие наступает через 15 мин после перорального введения или через 2–5 мин при курении. Липофильные свойства способствуют накоплению наркотика в жировой ткани и ЦНС, поэтому его действие продолжается в течение 4–6 час, хотя период полувыведения из плазмы составляет 1 час.

Описаны отдельные случаи микроцефалии, асимметрии лица и комплексного синдрома интра- и экстракраниальных дефектов развития у ребенка при злоупотреблении фенциклидинпиперидином матерью, хотя причинная связь строго не доказана. Кроме того, наблюдали внутриутробную задержку роста, постнатально недостаточную контактность и другие неврологические отклонения, а также типичные для опиатов симптомы отмены. При последующем наблюдении за 62 детьми в возрасте 1 года отклонения по сравнению с контрольной группой не обнаружены [Wachsmann, 1989]. В экспериментах на животных описана дегенерация нейронов головного мозга у плодов [Schardein, 2000].



Практические рекомендации. При любых обстоятельствах беременные должны избегать приема фенциклидинпиперидина. Однако его употребление не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Необходимо контролировать нормальное развитие плода с помощью УЗИ.

► 2.21.12 Псилоцибин

Фармакология и токсикология. *Псилоцибин* представляет собой галлюциноген, выделяемый из грибов («волшебные» грибы). Данных о его приеме во время беременности недостаточно для дифференцированной оценки риска. Однако воспроизводимые аномалии плода в связи с приемом псилоцибина не описаны.



Практические рекомендации. При любых обстоятельствах беременные должны избегать приема псилоцибина. Однако его употребление не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). После повторной экспозиции в I триместре необходимо контролировать нормальное развитие плода с помощью УЗИ.

▶ 2.21.13 Нюхательные вещества

Фармакология и токсикология. Известно общетоксическое действие на ЦНС, печень и почки высоких доз органических растворителей, таких как *толуол, бензин, нитрорастворители* и *хлорированные углеводороды*.

На основании опубликованных данных можно прийти к выводу, что нюхание толуола во время беременности может вызывать комплекс дефектов развития, сходных с фетальным алкогольным синдромом (см. раздел 2.21.1), в том числе задержку роста плода, микроцефалию, черепно-лицевые дисплазии, а также нарушения двигательных и когнитивных способностей [Jones, 1998; Wilkins-Haug, 1997; Hersh, 1985]. Кроме того, при наблюдении 35 беременностей более чем в 50% отмечали преждевременное начало родовой деятельности и роды [Wilkins-Haug, 1997]. Наряду с этим исследовали действие толуола и других органических растворителей в условиях рабочего помещения. Получены свидетельства повышенной частоты спонтанных абортс [Bukowski, 2001; Taskinen, 1994], которые у нюхающих толуол беременных наблюдали не так часто [Bukowski, 2001].



Практические рекомендации. При любых обстоятельствах беременные должны избегать контакта с растворителями. Спорадическая экспозиция не является основанием для прерывания беременности по показаниям риска (см. раздел 1.15). Однако в тяжелых случаях необходима консультация врача. Развитие плода необходимо контролировать с помощью УЗИ.

Литература

- Abel EL. What really causes FAS? *Teratology* 1999; 59: 4–6.
- Abel EL. An update on the incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 437–43.
- Alm B, Milerad J, Wennergren G et al. A case-control study of smoking and sudden infant death syndrome in the scandinavian countries, 1992–1995. The nordic epidemiological SIDS study. *Arch Dis Childhood* 1998; 78: 329–34.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 1983; 72: 895–902.
- Anderson ME, Johnson DC, Batal HA. Sudden Infant Death Syndrome and prenatal maternal smoking: rising attributed risk in the Back to Sleep era. *BMC Med* 2005; 3: 4.
- Arlettaz R, Kashiwagi M, Das Kundu S et al. Methadone Maintenance in a Swiss Perinatal Center: II. Neonatal Outcome and Social Resources. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 145–50.

- Autti-Ramo I, Fagerlund A, Ervalahti N et al.* Fetal alcohol spectrum disorders in Finland: Clinical delineation of 77 older children and adolescents. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 137–43.
- Bailey BN, Delaney-Black V, Covington JH et al.* Prenatal exposure to binge drinking and cognitive and behavioral outcomes at age 7 years. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 1037–43.
- Bandstra ES, Morrow CE, Vogel AL et al.* Longitudinal influence of prenatal cocaine exposure on child language functioning. *Teratology* 2002; 24: 297–308.
- Bandstra ES, Vogel AL, Morrow CE et al.* Severity of prenatal cocaine exposure and child language functioning through age seven years: a longitudinal latent growth curve analysis. *Subst Use Misuse* 2004; 39: 25–59.
- Barr HM, Streissguth AP.* Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13: 441–8.
- Beeghly M, Martin B, Rose-Jacobs R et al.* Prenatal Cocaine Exposure and Children's Language Functioning at 6 and 9.5 Years: Moderating Effects of Child Age, Birthweight, and Gender. *J Pediatr Psychol* 2006; 31: 98–115.
- Berger A.* Effects of caffeine consumption on pregnancy outcome: a review. *J Reprod Med* 1988; 33: 175–8.
- Berghella V, Lim PJ, Hill MK et al.* Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 312–7.
- Breslau N, Paneth N, Lucia VC et al.* Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1047–53.
- Brondum J, Shu XO, Steinbuch M et al.* Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer* 1999; 85: 1380–8.
- Brooks DR, Mucci LA, Hatch EE et al.* Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in offspring. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 997–1005.
- Bukowski JA.* Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33: 147–56.
- Castellanos FX, Rapoport JL.* Effects of caffeine on development and behavior in infancy and childhood: a review of the published literature. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1235–42.
- Cernerud L, Eriksson M, Jonsson B et al.* Amphetamine addiction during pregnancy: 14 year follow-up of growth and school performance. *Acta Paediatr* 1996; 85: 204–8.
- Chanoine JP, Toppet V, Bordoux P et al.* Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 65–8.
- Chasnoff IJ, Chisum GM, Kaplan WE.* Maternal cocaine use and genitourinary tract malformations. *Teratology* 1988; 37: 201–4.
- Chen A, Penell ML, Klebanoff MA et al.* Maternal smoking during pregnancy in relation to child overweight: follow-up to age 8 years. *Int J Epidemiol.* 2006; 35: 121–30
- Christian MS, Brent RL.* Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 2001; 64: 51–78.
- Chung KC, Kowalski CP, Kiim HY et al.* Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 485–91.
- Coles CD, Platzman KA.* Behavioral development in children prenatally exposed to drugs and alcohol. *Int J Addict* 1993; 28: 1393–433.
- Cornelius MD, Ryan CM, Day NL et al.* Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 217–25.
- Day NL, Leech SL, Richardson GA et al.* Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1584–91.
- Deacon S.* Maternal smoking during pregnancy is associated with a higher risk of non-syndromic orofacial clefts in infants. *Evid Based Dent* 2005; 6: 43–4.

English DR, Hulse GK, Milne E et al. Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis. *Addiction* 1997; 92: 1553–60.

EUROMAC. A European Concerned Action: Maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1–87.

Eyler FD [A], Behnke M, Conlon M et al. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: I. Interactive and dose effects on health and growth. *Pediatrics* 1998; 101: 229–37.

Eyler FD [B], Behnke M, Conlon M et al. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. *Pediatrics* 1998; 101: 237–41.

Fantel AG, Shepard TH. Prenatal cocaine exposure. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 83–5.

Felix RJ, Chambers CD, Dick LM et al. Prospective pregnancy outcome in women exposed to amphetamines. *Teratology* 2000; 61: 441.

Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effect on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1998; 97: 815–22.

Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T et al. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 435–44.

Frank DA, Augustyn M, Knight WG et al. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: a systematic review. *JAMA* 2001; 285: 1613–25.

Fried PA (B), James DS, Watkinson B. Growth and pubertal milestones during adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 431–6.

Fried PA (A), Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 1–11.

Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotox Teratol* 1999; 21: 513–25.

Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Develop Behavioral Pediatrics* 1990; 11: 49–58.

Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD et al. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26: 521–32.

Golub M, Costa L, Crofton K et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of amphetamine and methamphetamine. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 471–84.

Hanke W, Kalinka J, Florek E et al. Passive smoking and pregnancy outcome in central Poland. *Human & Experimental Toxicology* 1999; 18: 265–71.

Hersh JH et al. Toluene embryopathy. *J Pediat* 1985; 106: 922–7.

Honein MA, Rasmussen SA. Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 2000; 62: 145–6.

Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD et al. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990; 85: 743–51.

Hulse GK, O'Neil G, Arnold-Reed DE. Methadone maintenance vs. implantable naltrexone treatment in the pregnant heroin user. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 170–1.

Jackson L, Ting A, McKay S et al. A randomised controlled trial of morphine versus phenobarbitone for neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F300–4.

Jacobson JL, Jacobson SW. Drinking moderately and pregnancy. Effects on child development. *Alcohol Res Health* 1999; 23: 25–30.

Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 70: 87–101.

Jones HE, Balster RL. Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North America* 1998; 25: 153–67.

Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2: 999–1001.

Källén K. Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 1999; 60: 146–50.

Källén K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health* 1997; 87: 29–32.

Kayemba-Kay's S, Lacyde JP. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns: a report of 13 cases. *Addiction* 2003; 98: 1599–604.

Kulig M, Luck W, Wahn U. Multicenter Allergy Study Group, Germany. The association between pre- and postnatal tobacco smoke exposure and allergic sensitization during early childhood. *Human & Experimental Toxicology* 1999; 18: 241–44.

Lackmann GM, Angerer J, Töllner U. Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatr Res* 2000; 47: 598–601.

Lackmann GM, Salzberger U, Chen M et al. Tabakspezifische transplazentare Kanzerogene, Nikotin und Cotinin im Urin von Neugeborenen rauchender Mütter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147: 333–8.

Leviton A, Cowan L. A review of the literature relating coffee consumption by women to their risks of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1271–310.

Li D-K, Mueller BA, Hickok DE et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urinary tract anomalies. *Am J Public Health* 1996; 86: 249–53.

Linnet KM, Wisborg K, Obel C et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005; 116: 462–7.

Little J (A), Cardy A, Arslan MT et al. United Kingdom-based case-control study. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41: 381–6.

Little J (B), Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 213–8.

Little B, Snell L, Rosenfeld C et al. Failure to recognize fetal alcohol syndrome in newborn infants. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1142–6.

Little BB, Wilson GN, Jackson G. Is there a cocaine syndrome? Dysmorphic and anthropometric assessment of infants exposed to cocaine. *Teratology* 1996; 54: 145–9.

Majewski E, Fischbach H, Pfeiffer J et al. Zur Frage der Interruption bei alkoholkranken Frauen. *DMW* 1978; 103: 895–8.

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

McElhatton PR, Bateman DN, Evans C et al. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; 354: 1441–2.

Mercado A, Johnson G, Calver D et al. Cocaine, pregnancy and postpartum intracerebral hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 467–72.

Messinger DS, Bauer CR, Das A et al. The maternal lifestyle study: Cognitive, motor and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics* 2004; 113: 1677–85.

Nanovskaya T, Deshmukh S, Brooks M et al. Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 26–33.

Nelson E [A], Jodscheit K, Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicology. Part 1: gross morphological effects. *Human & Experimental Toxicology* 1999; 18: 252–6.

Nelson E [B], Goubet-Wiemers C, Guo Y et al. Maternal passive smoking during preg-

nancy and fetal developmental toxicology. Part 2: histological changes. *Human & Experimental Toxicology* 1999; 18: 257–64.

Nuesslein TG, Beckers D, Rieger CHL. Cotinine in meconium indicates risk for early respiratory tract infections. *Human & Experimental Toxicology* 1999; 18: 283–90.

Nulman I, Rovet J, Kennedy D et al. Binge alcohol consumption by non-alcohol dependent women during pregnancy affects child behavior, but not general intellectual functioning; a prospective controlled study. *Arch Womens Ment Health* 2004; 7: 173–81.

Obel C, Henriksen TB, Heedegard M et al. Smoking during pregnancy and babbling abilities of the 8-month-old infant. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12: 37–48.

Olson HC, Streissguth AP, Sampson PD et al. Association of prenatal alcohol exposure with behavioral and learning problems in early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 26: 1187–94.

Ornoy A, Segal J, Bar-Hamburger R et al. Developmental outcome of schoolage children born to mothers with heroin dependency: importance of environmental factors. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 668–75.

Passar KT, Little RE, Savitz DA et al. Effect of paternal alcohol consumption before conception on infant birth weight. *Teratology* 1998; 576: 294–301.

Polygenis D, Wharton S, Malmberg C et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. *Neurotox Teratol* 1998; 20: 61–7.

Richardson GA, Conroy ML, Day NL. Prenatal cocaine exposure: Effects on the development of school-age children. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18: 627–34.

Rohrmeister K, Bernert G, Langer M et al. Opiate addiction in gravidity – consequences for the newborn. Results of an interdisciplinary treatment concept. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205: 224–30.

Romitti PA, Lidral AC, Munger RG et al. Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: Evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 1999; 59: 39–50.

Sasco AJ, Vainio H. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Human & Experimental Toxicology* 1999; 18: 192–201.

Schaefer C, Spielmann H. Kokain in der Schwangerschaft: ein zweites Contergan? *Geburtsh Frauenheilk* 1990; 50: 899–900.

Schardein JL. *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2000.

Schiller C, Allen PJ. Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Nurs* 2005; 5: 427–36.

Schindler SD, Eder H, Ortner R et al. Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy. *Addiction* 2003; 98: 103–10.

Schöneck U, Spohr HL, Willms J et al. Alkoholkonsum und intrauterine Dystrophie; Auswirkungen und Bedeutung im Säuglingsalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992; 140: 34–41.

Shenassa ED, Brown MJ. Maternal smoking and infantile gastrointestinal dysregulation: the case of colic. *Pediatrics*. 2004; 114: 497–505.

Siddappa R, Fletcher J, Heard A et al. Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 805–810.

Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal coffee consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004; 15: 229–39.

Skelly AC, Holt VL, Mosca VS et al. Talipes equinovarus and maternal smoking: a population-based case-control study in Washington State. *Teratology* 2002; 66: 91–100.

Smith L, Yonekura ML, Wallace T et al. Effects of prenatal methamphetamine exposure on fetal growth and drug withdrawal symptoms in infants born at term. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 24: 17–23.

Spohr HL. Teratogene Effekte von Nikotin, Drogen und Alkohol. *Gynäkologe* 2005; 38: 25–32.

Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC. Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet* 1993; 341: 907–10.

Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC. The fetal alcohol syndrome in adolescence. *Acta Paediatr* 1994; 404: 419–26.

Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC. Die Berliner Verlaufsstudie von Kindern mit einem Fetalem Alkoholsyndrom (FAS). 1. Pädiatrische Befunde. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143: 149–56.

Steinhausen HC, Spohr HL. Longterm outcome of children with fetal alcohol syndrome: Psychopathology, behavior and intelligence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 334–8.

Steinhausen HC, Willms J, Spohr HL. Correlates of psychopathology and intelligence in children with fetal alcohol syndrome. *J Am Acad Child Adoles Psychiatry* 1994; 35: 323–31.

Steinhausen HC, Willms J, Spohr HL. Die Berliner Verlaufsstudie von Kindern mit einem Fetalem Alkoholsyndrom (FAS). 2. Psychiatrische und psychologische Befunde. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143: 157–64.

Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK et al. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA* 1991; 265: 1961–7.

Streissguth AP, Sampson PD, Olson H et al. Maternal drinking during pregnancy: Attention and short term memory in 14-year old offspring: a longitudinal prospective study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 202–18.

Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM. A dose-response-study of the enduring effects of prenatal alcohol exposure: Birth to 14 years. In: Spohr HL, Steinhausen HC (Hrg.). *Alcohol, pregnancy and the developing child* 1996; pp.141–168; New York: Cambridge University Press.

Taskinen H, Kyronen P, Hemminki K et al. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 1994; 36: 311–9.

Vik T, Bakketeig LS, Tryggv KU et al. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 324–31.

Wachsman L, Schuetz S, Chan LS et al. What happens to babies exposed to phencyclidine (PCP) in utero? *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989; 15: 31–9.

Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD et al. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology*. 1996; 53: 261–7.

Werler MM. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology* 1997; 55: 382–8.

Wilkins-Haug L. Teratogen update: toluene. *Teratology* 1997; 55: 145–51.

Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH et al. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *Br Med J* 2003; 326: 420–3.

Woods JR. Maternal and transplacental effects of cocaine. *Ann New York Acad Scienc* 1998; 46: 1–11.

Zeiger JS, Beaty TH, Liang KY. Oral clefts, maternal smoking, and TGFA: a meta-analysis of gene-environment interaction. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 58–63.

2.22 Отравления и токсины

▶ 2.22.1 Течение беременности после отравлений

Действию токсинов животного и растительного происхождения, а также отравлениям лекарственными средствами и химическими веществами в период беременности посвящены единичные работы [Bailey, 2003; McElhatton, 2001; Little, 1998; Czeizel, 1998, 1987; Tenenbein, 1994]. В связи с этим дифференцированно оценить риск затруднительно.

В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Венгрии, изучали течение беременности у 109 женщин, госпитализированных по поводу острого отравления на различных сроках беременности. В 70% случаев речь шла о попытке суицида, главным образом путем приема лекарственных препаратов [Czeizel, 1988]. Из 96 родившихся детей у 7 были выявлены дефекты развития, и лишь в 2 случаях можно было говорить о существовании причинной связи. При оценке всех параметров развития единственной значимой аномалией было повышение числа детей с задержкой умственного развития (6,5%). Однако небольшое количество наблюдений не позволяет сделать какие-либо выводы.

В проведенном позднее этими же авторами крупномасштабном исследовании также не были выявлены значительные пороки развития. Это относилось и к 27 женщинам, которые между 5 и 10 неделями беременности приняли высокие дозы препаратов с целью суицида [Czeizel, 1997].

В исследовании 122 беременных, проведенном в Дании, было обнаружено увеличение спонтанных аборт в 2 раза, однако повышение риска возникновения пороков развития и частоты преждевременных родов не зарегистрировано [Flint, 2002].

▶ 2.22.2 Лечение отравлений во время беременности

Часто возникает вопрос о методах лечения беременной после попытки суицида. При этом необходимо учитывать как специфическую эмбриотоксичность принятого вещества, так и безопасность показанного для лечения антидота. Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует, что опасность для плода в первую очередь представляет принятый яд, а не применение антидота. Это положение было обосновано, в частности, наблюдениями за случаями отравлений метанолом, парацетамолом и препаратами железа.

С другой стороны, до настоящего времени не проводили эпидемиологические исследования антидотов, при которых была бы обоснована безопасность их использования в I триместре беременности. Имеющиеся описания отдельных случаев или серий наблюдений не дают никаких указаний на тератогенность или эмбриотоксичность антидота, независимо от его типа — *хелатирующего агента пенициллина, этанола* или

метиленового синего (после инъекции в амниотическую полость). Большое количество работ посвящено применению *хелатирующего агента димеркапрола* (2,3-димеркапто-1-пропанол, или *британский антилюизит*, BAL) при отравлении мышьяком и свинцом, однако сведения о риске эмбриотоксичности отсутствуют [Bailey, 2003]. Это же относится к разрешенному для применения в Германии химически родственному *хелатирующему агенту 2,3-меркапто-1-пропанолсульфоновой кислоте* (DMPS; Dimaval®). Однако при любой длительной хелатотерапии следует учитывать, что хелатирующие агенты элиминируют жизненно важные элементы, принимаемые с пищей, например цинк, что может привести к потенциально опасному для плода дефициту.

Накоплен большой опыт использования в качестве антидотов таких препаратов, которые назначают главным образом по другим показаниям (например, *атропин*, *пиридоксин*).

При отравлении парацетамолом, который часто употребляют во время беременности с целью суицида, существует риск поражения печени у матери и плода. Антидотом является *ацетилцистеин* (Fluimucil Antidot®), дозируемый в зависимости от количества принятого парацетамола или его концентрации в сыворотке матери [McElhatton, 1996]. Ацетилцистеин проходит через плаценту и служит антидотом и для плода [Hogowitz, 1997].

Отравление железом при попытках суицида также представляет опасность для матери и плода при отсутствии лечения антидотом *дефероксамином* (Desferal®) [McElhatton, 1991; Olenmark, 1987].



Практические рекомендации. Каждую беременную с отравлением следует лечить принципиально так же, как и небеременную женщину, т.е. использовать все мероприятия, принятые в клинике для лечения интоксикаций. Однако следует применять действительно надежные, современные методы терапии, поскольку некоторые терапевтические рекомендации прошлых лет в настоящее время существенно изменились. Изложение соответствующего материала выходит за рамки данной книги, поэтому в случае необходимости следует обратиться за информацией в компетентный токсикологический центр или прибегнуть к помощи специальных руководств [Mühlendahl, 2003].

▶ 2.22.3 Химические вещества

Мышьяк

Описаны многочисленные случаи отравления мышьяком беременных после I триместра. В большинстве из них дети рождались здоровыми даже при энцефалопатиях, обусловленных интоксикацией. Однако были сообщения о летальных исходах и преждевременных родах, когда на свет появлялся погибший незадолго до них ребенок [Bollinger, 1992; Daya, 1989; Lugo, 1969; Kantor, 1948].

Оксид углерода (СО)

СО проходит через плаценту, и его концентрация в крови плода может достигать такого же уровня, как и в крови матери. Эмпирические наблюдения, эксперименты на животных и теоретические расчеты показывают, что поступление СО в плод и ее разложение происходят медленно, что обуславливает длительное присутствие окиси углерода в организме. Равновесие наступает лишь через 14–24 час, причем период полувыведения у плода в 4–5 раз продолжительнее, чем у матери (обзор *см.* Barlow, Sullivan, 1982).

Описанные нарушения ЦНС у плода происходят особенно часто в случаях, когда мать находилась в полубессознательном состоянии (симптоматика IV или V степени тяжести), даже если она быстро приходила в себя. К возможным клиническим нарушениям, наблюдаемым у ребенка позднее, относятся не только задержка умственного и двигательного развития, но и паретические поражения центрального генеза. Зрелый плод чувствительнее к интоксикации СО, чем эмбрион во время органогенеза.

Кратковременная острая экспозиция матери, вызывающая преходящие легкие симптомы, например головную боль и тошноту (1–2 степени), или хроническое воздействие СО (например, пребывание в помещении, в котором выкуривают 1 пачку сигарет в день, а также в атмосфере городских улиц или производственных помещений, где содержание СО составляет до 30 частей на миллион), приводит к тому, что концентрация СО в крови матери достигает 2–10%; очевидно, это не связано с фетальными нарушениями [Kogen, 1991] (обзор *см.* Barlow, 1982). Плод курящей беременной переносит дополнительное воздействие СО не лучше, поскольку его компенсаторная способность может быть уже исчерпана.

Более 70 лет [Maresch, 1929] публикуются сообщения об отравлениях СО, которые либо не имеют последствий, либо приводят к дефектам ЦНС у плода или к его гибели [Aubard, 2000; Kopelman, 1998; собственные наблюдения].

Тератогенное, т.е. вызывающее дефекты развития плода, действие СО не выявлено, не считая поражений ЦНС.

Предположение о плохой переносимости плодом лечения отравлений СО с помощью гипербарической оксигенации вследствие возможного повреждения сетчатки глаз или преждевременного закрытия артериального протока не подтвердилось [Silverman, 1997]. В любом случае недолеченная тяжелая интоксикация СО сопряжена с большим фетотоксическим риском.



Практические рекомендации. В связи с существенно замедленной кинетикой СО в организме плода и связанного с этим риском возникновения гипоксических поражений ЦНС у ребенка необходимо использовать гипербарическую оксигенацию для лечения беременных, находящихся в полубессознательном состоянии вследствие отравления СО. Лечение следует продол-

жать и после того, как состояние матери нормализовалось и концентрация СО снизилась до безопасного уровня. К гипербарическому лечению каждой беременной в полубессознательном состоянии при концентрации СОН_б более 20% или в случае изменений частоты сердечных сокращений у плода (бради- и тахикардия, слабое сердцебиение) необходимо приступить как можно раньше и сначала дать женщине 100% кислород. Поскольку СО поступает в плод крайне медленно и также медленно выводится, поэтому если лечение начато не сразу, а с большой задержкой, даже при улучшении состояния матери терапию необходимо проводить в течение длительного времени.

Метанол

Отравление *метанолом* во время беременности может повредить плоду, так как приводит к продолжительному ацидозу. Метанол проникает через плаценту, однако плод относительно защищен от его воздействия вследствие замедленного метаболизма с образованием токсических продуктов, в частности формальдегида. Классическое лечение *этанолом* с помощью внутривенного введения нельзя считать полностью безопасным, поскольку плод подвергается воздействию алкоголя с возможными неврологическими последствиями. В настоящее время в качестве альтернативного антидота предложен *фомепизол* [Velez, 2003]. В любом случае при отравлении метанолом и этиленгликолем нельзя пренебрегать алкогольной терапией, исходя из соображений безопасности для плода [Tenenbein, 1997]. Описан случай интоксикации метанолом во время беременности, при котором после лечения матери с помощью этанола, гемодиализа и подщелачивания родился здоровый ребенок [Hantson, 1997]. В другом случае погибли и мать, и ребенок через несколько дней после рождения (было проведено кесарево сечение на 30 неделе беременности). Алкогольное лечение матери с ацидозом (рН 7,17) начали через 36 час после отравления и лишь на третий день применили фомепизол. В крови новорожденного с ацидозом (рН 6,9) концентрация метанола была сходной с концентрацией у матери и составляла 61,6 мг/100 мл [Belson, 2004].

Фосфорорганические соединения

В литературе описаны отдельные наблюдения случайной или преднамеренной (с целью суицида) передозировки этих соединений, исход в которых был различным. Приводится случай, когда женщина на 19 неделе беременности приняла *хлорпирифос* с целью суицида и через 2 час не ощущала движений плода. После промывания желудка лишь через 10 час была начата интенсивная терапия, однако плод уже погиб. Помимо низкого уровня псевдохولينэстеразы у матери в крови плода было выявлено содержание хлорпирифоса в высокой концентрации. Несколько других случаев отравления беременных фосфорорганическими соединениями закончились рождением здоровых детей, так как лечение было начато быстро и вместе с другими лекарственными средствами были ис-

пользованы атропин и *пралидоксим* [Kamha, 2005; Sebe, 2005 A]. Один из родившихся детей развивался до 4-летнего возраста нормально.

Паракват

В литературе имеются сообщения о 9 беременных, которые с целью суицида приняли большое количество гербицида *параквата*. Погибли все плоды, выжили только 2 женщины. Концентрация параквата у плодов была выше, чем в сыворотке матерей [Talbot, 1987]. В другом случае женщина с целью суицида приняла 80–100 мл параквата на 6 неделе беременности. Лечение ее с помощью гемодиализа было успешным. Казалось, что беременность далее протекает нормально, но на 9 неделе она была прервана. В тканях эмбриона и амниотической жидкости обнаружили паракват в концентрации 0,25 мкг/г и 0,05 мкг/мл соответственно. В сыворотке матери концентрация вещества к этому моменту была явно ниже (первоначально она составляла 4,8 мкг/мл). Авторы обсуждают вопрос о лучшей защищенности от параквата эмбриона по сравнению с плодом; кроме того, интоксикация в поздние сроки беременности не только более опасна для плода, но сам плод становится опасным резервуаром параквата для беременной вследствие его обратного перехода в организм женщины. В такой ситуации возникает вопрос о необходимости прерывания беременности [Tsatsakis, 1996]. Есть сообщение о рождении доношенной, здоровой, нормально развивающейся до 5 лет девочке, мать которой на 27 неделе беременности приняла большую дозу параквата. Ее лечили с помощью гемотрансфузии с углем и введением высоких доз циклофосамида и метилпреднизолона [Jenq, 2005].

Таллий

Известны около 20 случаев приема *таллия* с целью суицида или провокации аборта; недавно описан случай хронической интоксикации беременной на рабочем месте родентицидом, содержащим таллий. Большинство детей родились живыми после соответствующего лечения матери. По-видимому, последствием пренатальной экспозиции, в том числе в I триместре беременности, помимо алопеции, являются преждевременные роды и задержка роста плода, но не пороки развития [Hoffmann, 2000].

Водная интоксикация

Опубликованы единичные сообщения о *водной интоксикации* при родах. Например, описан новорожденный, у которого через 6 час после рождения были зарегистрированы судороги и гипонатриемия — 121 ммоль/л (у матери — 126 ммоль/л). В этом случае мать за несколько часов до родов выпила 3 л воды. В дальнейшем ребенок развивался нормально [West, 2004].

▶ 2.22.4 Лекарственные средства

Ацетилсалициловая кислота

О передозировке *ацетилсалициловой кислоты* (ASS) в период беременности имеется скудная текущая информация. Описан случай приема 16 г ASS на 38 неделе беременности, после госпитализации уровень салицилатов у матери был равен 31,7 мг/100 мл. Вследствие гипоксии у плода, сопровождаемой брадикардией (до 60/мин) и последующим урежением сердцебиений, была выполнена операция кесарева сечения, при этом перед нею концентрация ASS у матери составляла лишь 14 мг/100 мл, однако у новорожденного она была равна 35,2 мг/100 мл. Исследование крови из пупочной артерии дало следующие результаты: рН 7,49, Pco₂ 27 мм. рт. ст., бикарбонаты 18 ммоль/л; дальнейшее развитие ребенка до выписки из больницы протекало без осложнений [Anonimus, 2001].

В тератологическом консультативном центре Ньюкасла (Великобритания) наблюдали 101 беременность. В 26 случаях матери принимали исключительно ASS, в 75 — комбинированные препараты или другие лекарственные средства. Только у 1 ребенка был зарегистрирован порок развития (деформация стоп), 82 ребенка были здоровы [McElhatton, 2001]. Уровень ASS у многих матерей был выше уровня, определенного в экспериментах на животных, при котором возникали пороки развития. Если у матери не развивались тяжелые симптомы интоксикации, то у плода отсутствовали кровоизлияния, не происходил спонтанный аборт и плод не погибал внутриутробно. Эти данные противоречат другим наблюдениям, в которых выявили повышение частоты спонтанных абортов после терапевтического применения НПВС, таких как ASS, ибупрофен и др. [Li, 2003; Nielsen, 2001]. Palatnick (1998) высказал предположение, что вследствие более высокой чувствительности плода к ASS ему угрожает большая опасность, чем матери.



Практические рекомендации. При соответствующем высоком уровне ASS беременных следует лечить так же, как небеременных женщин. Прерывание беременности из-за риска возникновения нарушений у плода не оправдано.

Антидепрессивные средства

Трициклические антидепрессивные средства, например *амитриптилин* и *доксиетин*, в больших дозах вызывают тяжелые токсические явления. в том числе нарушения сердечного ритма и приступы судорог. В связи с этим антидепрессивные средства опасны для плода. В серии наблюдений, проведенных в тератологическом консультативном центре Ньюкасла (Великобритания), из 18 беременных, которые приняли от 150 до 1000 мг амитриптилина, 16 — родили здоровых детей, у 1 беременной была зарегистрирована внутриутробная гибель плода и в 1 случае бере-

менность была прервана [McElhatton, 2001]. Шесть женщин, родившие здоровых новорожденных, приняли большие дозы препарата в I триместре беременности, 8 — во II триместре (у 3 из них были тяжелые или средней тяжести симптомы), а 2 — в III триместре. Внутриутробная гибель плода произошла вскоре после смешанной интоксикации, протекавшей с тяжелыми симптомами на 24 неделе беременности.

По данным исследования 21 беременной, проведенного тератологическим консультативным центром Ньюкасла (Великобритания), передозировка *дотиетина* произошла у 10 женщин в I триместре беременности, у 8 — во II триместре и у 3 — в III триместре. У 2 матерей возникли тяжелые симптомы, у 1 из них — с приступами судорог. Зарегистрировано появление на свет 18 здоровых новорожденных, у 1 обнаружен систолический шум (экспозиция на 23 неделе, у матери были проблемы с алкоголем), 1 беременность закончилась спонтанным абортom и 1 — была прервана. Результаты исследования абортированных плодов не представлены.

Исследована также 21 беременность с передозировкой *флуоксетина* (ингибитора обратного захвата серотонина). В 16 случаях препарат был принят в I триместре беременности. Из числа новорожденных 13 детей оказались здоровыми, у 3 — обнаружены дефекты: в одном случае — кавернозная гемангиома, в другом — кожные придатки на ухе, в третьем — тяжелый дефект ЦНС. Поскольку у всех 3 матерей интоксикация была смешанной, установить причинную связь с приемом флуоксетина было невозможно [McElhatton, 2001].

Центр в Ньюкасле располагает информацией о 160 наблюдениях беременности с передозировкой антидепрессантов, при которых не получены свидетельства специфических эффектов препаратов [McElhatton, 2003, личное сообщение].



Практические рекомендации. Поскольку при тяжелых симптомах с приступами судорог и потерей сознания у матери существует повышенный риск осложнений беременности, лечение беременной следует проводить так же, как и при отсутствии беременности. Прерывание беременности из-за риска возникновения нарушений у плода в целом не оправдано.

Бромиды

После приема высокой дозы *бромид* матерью в конце беременности возникла неонатальная интоксикация, характеризующаяся гипотонией, что свидетельствовало о накоплении этого вещества в организме плода; последующее развитие протекало нормально [Pleasure, 1975].

Карбамазепин

Интоксикация в результате приема *карбамазепина* на 33 неделе беременности вызвала у пациентки кому; для лечения использовали уголь

и плазмаферез. Признаки нарушений у новорожденного не обнаружены, количество баллов по шкале Апгар и рН крови из пупочной артерии были нормальными [Saygan-Karamursel, 2005].

Колхицин

На 34 неделе беременности женщина приняла 8 мг/кг *колхицина*. Через 10 час ребенок появился на свет с помощью кесарева сечения, был здоров, а уровень колхицина в его сыворотке оказался очень низким (< 5 нг). Несмотря на интенсивную терапию, мать погибла [Blache, 1982].

Диазепам

При исследовании случаев отравления *диазепамом* не удалось обнаружить специфичное для этого препарата токсическое действие на развитие плода [Serqueira, 1988]. Описан случай приема беременной на 33 неделе примерно 100 мг бензодиазепаина, вероятно, диазепама. В ее сыворотке и моче обнаружен бензодиазепин в концентрации 175 и 303 мкг/л соответственно. Кинетокардиоэлектрокардиография, проведенная через 8 час после приема препарата, как и ожидалось, показала наличие слабовыраженных фаз колебаний частоты сердечного ритма у плода. Кроме того, сразу после госпитализации обнаружено урежение сердечбиений, не сопровождаемое сокращениями матки, но наблюдалась повышенная двигательная активность ребенка. Примерно через 6 час после кажущейся нормализации эти явления (т.е. акселерация и повышение двигательной активности) повторились. Этот феномен, не зависящий от состояния беременной, интерпретировали как преходящую гипоксемию вследствие интоксикации [Heinrich, 1996].

Дигиталис

Описан случай интоксикации, вызванной приемом 8,9 мг *дигиталиса* на 7 месяце беременности. После нормальных родов на 30 неделе ребенок умер на третий день жизни. Были найдены двусторонние геморрагические некрозы почек и дегенеративные изменения нейронов ЦНС; причиной авторы считают гипоксию плода вследствие продолжительной брадикардии [Sherman, 1960].

Препараты железа

Имеются многочисленные публикации о *передозировке железа* во время беременности [Tran, 2000, 1998; McElhatton, 1998, 1993; Lacoste, 1992; Dugdale, 1967]. Описана серия наблюдений, включавшая 85 беременных. В 6 случаях отравление произошло в I триместре беременности, в 37 случаях — во II триместре и в 41 — в III триместре. Родились 73 ребенка без дефектов развития, причем в 5 случаях роды были преждевре-

менными, у одного младенца был обнаружен герпес гениталий, у другого (при отравлении матери на 36–37 неделе беременности) — выраженная желтуха новорожденных. У 5 детей, экспонированных во II или III триместре, выявили различные пороки развития. Зарегистрированы 2 спонтанных аборта на 22 и 29 неделе (один непосредственно после отравления, другой — после травмы живота). Были прерваны 5 беременностей. Уровень препарата в сыворотке определяли в 51 случае. В 21 из них уровень был в пределах среднетоксических доз (60–89 мкмоль/л), в 8 случаях — соответствовал высокотоксическим дозам (> 90 мкмоль/л) [McElhatton, 1998].

Хелатотерапия путем внутривенного введения *дефероксамина* показана в случаях, когда уровень железа в сыворотке превышает 55 мкмоль/л, а также при приеме очень высокой дозы. У беременной в этом случае возникают судороги, потеря сознания или шок; в таких ситуациях нельзя ждать результатов определения уровня железа в сыворотке, необходимо срочно начинать лечение.

В приведенной серии наблюдений отравлений 41 женщина в качестве антидота получила дефероксамин и 20 — другие средства (10 — ипекакуану, 6 — промывание желудка, 3 — активированный уголь, 1 — бикарбонат). Все матери выжили. Токсический эффект дефероксамина не наблюдали. Сходные результаты получены также другими авторами [Khoury, 1995; Turk, 1993].



Практические рекомендации. Повышенный риск для плода отсутствует, если беременные (как и небеременные женщины) после отравления железом получают необходимое лечение. Ввиду небольшого числа случаев интоксикации в I триместре беременности сделать заключение о тератогенности железа невозможно. Прерывание беременности из-за риска возникновения нарушений у плода не оправдано.

Галоперидол

После передозировки *галоперидола* (300 мг) на 34 неделе беременности в течение нескольких дней с помощью УЗИ наблюдали ослабление движений плода. Родившийся на 39 неделе ребенок развивался нормально до 18 месяцев жизни [Hansen, 1997].

Ибупрофен

О передозировке *ибупрофена* во время беременности имеются немногочисленные сведения. При исследовании 60 беременных был обнаружен 1 ребенок с дефектом мягкого нёба, не связанным с тератогенным действием препарата (передозировка на 27 неделе), зарегистрировано 4 спонтанных аборта и 16 случаев прерывания беременности [McElhatton, 2001]. McElhatton располагает информацией о 100 случаях передозировки ибупрофена во время беременности. Из 73 детей, рожденных

живыми, у 3 были обнаружены аномалии сердца. Эта цифра – больше ожидаемой, однако общее число случаев невелико, чтобы обосновать существование причинной связи [McElhatton, 2003, личное сообщение]. Наблюдаемое другими авторами [Li, 2003] повышение частоты спонтанных абортос после терапевтического применения НПВС в этой серии наблюдений не подтверждено.



Практические рекомендации. При передозировке ибупрофена беременных следует лечить так же, как небеременных женщин. Прерывание беременности из-за риска нарушений у плода не оправдано.

Парацетамол

Парацетамол в организме взрослых метаболизируется с образованием активных метаболитов, которые в высоких концентрациях действуют гепатотоксически и лишь незначительно обезвреживаются в результате связывания с глутатионом. По-видимому, такая способность к связыванию повышается у плода в течение беременности. Метаболизм парацетамола в печени плода происходит в 10 раз медленнее, чем у взрослых, поэтому метаболитов образуется меньше, и плод относительно защищен.

В тератологическом консультативном центре Ньюкасла (Великобритания) исследованы 450 беременных с передозировкой парацетамола [McElhatton, 2001], из них 40 приняли комбинированные препараты, дополнительно содержащие декстропропаксифен. В 140 случаях передозировка произошла в I триместре беременности.

У 11 детей обнаружены разнообразные дефекты развития, которые не свидетельствовали о причинной связи между приемом препаратов и возникновением дефектов, поскольку экспозиция произошла после I триместра беременности. Частота спонтанных абортос (8–10%) не была повышена. Ни один из новорожденных или исследованных абортированных плодов не имел признаков поражения печени или почек. Это относилось также к новорожденному, мать которого на 32–33 неделе беременности 2 раза приняла настолько высокие дозы парацетамола, что встал вопрос о трансплантации печени [Rosevaer, 1989].

Данные о применении ацетилцистеина в качестве антидота не свидетельствуют о специфическом токсическом действии на развитие плода.



Практические рекомендации. В зависимости от концентрации парацетамола в сыворотке беременной (как и при отсутствии беременности) необходимо незамедлительно приступить к лечению, начиная с введения антидота. Промедление с лечением в отдельных случаях приводило к гибели плода или смерти матери. С другой стороны, нет указаний на фетотоксичность, если токсические симптомы у беременной отсутствуют или содержание препарата в ее сыворотке не достигает токсического уровня. В большинстве случаев прерывание беременности по причине передозировки парацетамола из-за риска возникновения нарушений у плода не оправдано.

Подофиллотоксин

Подофиллотоксин при наружном применении в высоких дозах приводит к появлению симптомов психических расстройств у некоторых беременных. Иногда он вызывает пороки развития плода с вовлечением конечностей, сердца и уха в случае экспозиции между 5 и 9 неделями беременности [Karol, 1980], внутриутробную гибель плода и смерть матери [Stoudemire, 1981; Slater, 1978; Montaldi, 1974; Chamberlaine, 1972; Ward, 1954].

► 2.22.5 Яды животного происхождения

В литературе есть сообщения о 90 случаях *укусов змеями*, которым подвергались беременные, и только часть наблюдений описана детально [Sebe, 2005 B; Langley, 2004; Nasu, 2004; Dao, 1997; Pantanowitz, 1996]. Кроме того, приведены несколько наблюдений *укусов пауками* [Pantanowitz, 1996]. Точные сведения о действии различных видоспецифических нейротоксинов, цитотоксинов и гемотоксинов на плод отсутствуют. Так, описаны 4 женщины в Шри Ланке, каждая из которых была дважды укушена коброй и гадюкой между 32 и 34 неделями беременности [James, 1985]. У 3 женщин симптомы отравления не появились, однако все они заметили резкое падение двигательной активности ребенка. Уменьшилась также частота сердцебиений у плода. После введения антитоксических сывороток подвижность и частота сердцебиений у плодов нормализовались в течение 24 час. Эти беременные родили в срок здоровых детей. Четвертая беременная также заметила замедление движений плода в первые 24 час, однако сыворотку ей ввели лишь после развития тяжелой картины отравления с гемолизом и поражением функции почек. Вскоре после этого она родила мертвого ребенка. Замедление движений плода, наблюдаемое у всех беременных, показывает, что змеиный яд в низких дозах, по-видимому, проникает в плод даже при отсутствии симптомов отравления у матери. В другом сообщении приведены данные о 4 беременных в Буркина Фасо, у 2 женщин после укуса змеей произошла внутриутробная гибель плода. Одна из беременных умерла вследствие тяжелого нарушения свертывания крови и анемии [Dao, 1997]. У другой женщины на 10 неделе беременности после укуса гадюкой также возникли выраженные симптомы отравления, в том числе сильный отек ноги, окуломоторный парез и рабдомиолиз. Несмотря на интенсивную терапию, плод погиб [Nasu, 2004].

Только в одном случае сообщается о пороке развития у ребенка после укуса гадюкой его матери на 3 месяце беременности. У ребенка была зарегистрирована гидроцефалия и другие многочисленные аномалии; вскоре после рождения он умер [Pantanowitz, 1996]. О тератогенном потенциале змеиного яда невозможно судить на основании немногих описанных случаев. Внутриутробную гибель плода или спонтанный аборт наблюдали примерно в 50% из 60 сообщений. При лечении анти-

сывороткой это происходило даже чаще. Возможно, в действительности это было обусловлено более тяжелым отравлением. Следствием укуса змеей могут быть также преждевременные роды и отслойка плаценты с коагулопатией или без нее.

Приведены 2 наблюдения беременных после укуса пауком *каракурт* («черная вдова»); дети родились здоровыми. Матери получили антисыворотку и симптоматическое лечение (обзор см. Pantanowitz, 1996). Токсическое влияние *антисывороток* на плод до настоящего времени не обнаружено. Плоду может грозить опасность лишь в случаях, когда у матери возникает анафилаксия.

Описан случай рождения ребенка с множественными пороками развития, мать которого на 3 месяце беременности была укушена пчелой [Schneegans, 1961]. Это казуистическое наблюдение, естественно, не может служить свидетельством причинной связи укуса пчелой с дефектами развития.



Практические рекомендации. Во время беременности после укусов змеями или пауками нельзя пренебрегать введением специфических антисывороток. Оно показано также в случаях, когда у беременной нет симптомов отравления, но отмечаются нарушения сердечной деятельности плода и ослабление его движений.

▶ 2.22.6 Грибы

После отравления пациентки высокотоксичной *бледной поганкой* (*Amanita phalloides*) в I триместре беременности произошел спонтанный аборт [Kaufmann, 1978]. Циклический октапептидный токсин *альфа-аманитин* подавляет синтез белков и, пройдя через плаценту, может вызывать поражение печени плода. В другом случае беременная после отравления на 8 месяце и лечения с помощью плазмафереза родила здорового ребенка [Belladro, 1983]. В крови этой пациентки, но не в амниотической жидкости, был обнаружен альфа-аманитин. В других публикациях более чем о 20 случаях отравления *бледной поганкой* во время беременности сообщается, что после адекватного лечения беременной токсическое действие на развитие плода не наблюдали [Schleufe, 2003; Timar, 1997]. Отмечено снижение веса новорожденных по сравнению с контрольной группой [Timar, 1997]. Число наблюдений слишком невелико, чтобы однозначно объяснить это пренатальной задержкой роста вследствие интоксикации.

▶ 2.22.7 Другие растительные яды

В экспериментах на животных отдельных видов многочисленные ядовитые вещества растительного происхождения, например *афлатоксин* и *цитохалазины В и D*, оказывали тератогенное действие, однако до на-

стоящего времени нет оснований считать, что эти вещества вызывают пороки развития у человека (обзор см. Schardein, 2000). В одном из исследований выявлена связь между снижением веса новорожденного и обнаружением афлатоксина в крови матери [de Vries, 1989].

Растительные лечебные средства часто используют и во время беременности. Сообщение о ребенке с явлениями андрогенизации после лечения матери *женьшенем* [Koren, 1990] показывает, что к применению растительных лечебных средств следует относиться с осторожностью. Об этом свидетельствует и сообщение о поражении печени у новорожденных, матери которых употребляли большое количество растительного чая, содержащего алкалоиды *пирролизидина* [Roulet, 1988]. *Камчужная трава (мать-и-мачеха)*, например в чае для лечения бронхитов, относится к растениям, содержащим такие алкалоиды. Загрязнение различных видов растительного чая белокопытником, который содержит пирролизидин, также служит предметом обсуждения, однако об опасности для плода можно говорить лишь при избыточном употреблении такого чая (см. также раздел 2.19).

Выяснение гипотетической ассоциации между пороками развития и ядами, присутствующими в продуктах питания или лечебных средствах растительного происхождения, может продолжаться очень долго, что показывает пример с картофелем. Renwick (1972) высказал предположение о связи между дефектами нервной трубки (экзенцефалия, расщелины позвоночника) и употреблением в пищу испорченного картофеля (буроватого цвета). Понадобилось почти 10 лет, чтобы убедительно показать, что названные дефекты развития не являются следствием употребления в пищу этого картофеля (обзор см. Schardein, 2000).

▶ 2.22.8 Бактериальные эндотоксины

Имеются данные о специфических эмбриотоксических эффектах, обусловленных заболеваниями женщины во время беременности под действием *бактериальных токсинов* при пищевых отравлениях, вызванных стафилококками, *E. coli* и сальмонеллами, а также других бактериальных токсинов (например, дифтерийного) (обзор см. Schardein, 2000). Опубликованы сообщения о заболевании 4 беременных *ботулизмом* во II или III триместре [Polo, 1996; Robin, 1996; St Clair, 1975]. При таком опасном для жизни матери заболевании ни у одного из детей нарушения развития не обнаружены. В одном случае [Polo, 1996] особое внимание уделено факту сохранения движения плода у временно полностью парализованной беременной. Вероятно, ботулинический токсин не проникает через плаценту.

Литература

Anonymous. Aspirin overdose in mother and fetus. North American Conference of Clinical Toxicology (NACCT) Abstract Review 2001.

- Aubard Y, Magne I.* Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 833–8.
- Bailey B.* Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women. *Birth Defects Res A* 2003; 67: 133–40.
- Barlow SM, Sullivan FM.* Reproductive hazards of industrial chemicals. London: Academic Press, 1982.
- Belliadro E, Massano G, Accomo S.* Amatoxins do not cross the placental-barrier. *Lancet* 1983; 1: 1381.
- Belson M, Morgan BW.* Methanol toxicity in a newborn. *J Toxicol* 2004; 42: 673–7.
- Blache JL, Jean Ph, Vigouroux C et al.* Fatal colchicine poisoning. Two particular cases [abstract]. *Intensive Care Med* 1982; 8: 249.
- Bollinger CT, van Zijl P, Louw JA.* Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration* 1992; 59: 57–61.
- Cerqueira MJ, Olle C, Bellart J et al.* Intoxication by benzodiazepines during pregnancy. *Lancet* 1988; 1: 1341.
- Chamberlain MJ, Reynolds AL, Yeoman WB.* Toxic effect of podophylline application in pregnancy. *Br Med J* 1972; 3: 391–2.
- Czeizel A, Szentesi I, Szekeres I et al.* A study of adverse effects on the progeny after intoxication during pregnancy. *Arch Toxicol* 1988; 62: 1–7.
- Czeizel AE, Tomcsik M, Timar L.* Teratologic evaluation of 178 infants born to mothers who attempted suicide by drugs during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 195–201.
- Dao B, Da E, Koalaga AP et al.* Morsures de serpents au cours de la grossesse. *Méd Trop* 1997; 57: 100–1.
- Daya MR, Irwin R, Parshley MC et al.* Arsenic ingestion in pregnancy. *Vet Hum Toxicol* 1989; 31: 347.
- Dugdale AE, Powell LW.* Acute iron poisoning: its effects and treatment. *Med J Aust* 1964; 11: 990–2.
- Flint C, Larsen H, Nielsen GL et al.* Pregnancy outcome after suicide attempt by drug use: a Danish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 516–22.
- Hansen LM, Megerian G, Donnenfeld AE.* Haloperidol overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 659–61.
- Hantson P, Lambermont J-Y, Mahieu P.* Methanol poisoning during late pregnancy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 187–91.
- Heimrich J.* KCTG-Verlaufsbeobachtung nach Diazepam-Intoxikation. *Zentralblatt Gynäkol* 1996; 118: 689–92.
- Hoffmann RS.* Thallium poisoning during pregnancy: a case report and comprehensive literature review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 767–75.
- Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR et al.* Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 447–51.
- James RF.* Snake bite in pregnancy. *Lancet* 1985; 2: 731.
- Jenq CC, Wu CD, Lin JL.* Mother and fetus both survive from severe paraquat intoxication. *Clin Toxicol* 2005; 43: 291–5.
- Kamha AA, Al Omary IY, Zalabany HA et al.* Organophosphate poisoning in pregnancy: a case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 397–8.
- Kantor HI, Levin PM.* Arsenic encephalopathy in pregnancy with recovery. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 370–4.
- Karol MC, Connor CS, Murphey KJ.* Podophyllum: suspected teratogenicity from topical application. *Clin Toxicol* 1980; 16: 283–6.
- Kaufmann MM, Müller A, Paweletz N et al.* Fetal damage due to mushroom poisoning with *Amanita phalloides* during the first trimester of pregnancy. *Geburtsh Frauenheilk* 1978; 38: 122–4.

- Khoury S, Odeh M, Oettinger M.* Deferoxamine treatment for acute iron intoxication in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 756–7.
- Kopelman AE, Plaut TA.* Fetal compromise caused by maternal carbon monoxide poisoning. *J Perinat* 1998; 18: 74–7.
- Koren G, Randor S, Martin S et al.* Maternal ginseng use associated with neonatal androgenization. *JAMA* 1990; 264: 2866.
- Koren G, Sharav T, Pastuszak A.* A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991; 5: 397–405.
- Lacoste H, Goyert GL, Goldman LS et al.* Acute iron intoxication in pregnancy: Case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 500–1.
- Langley RL.* A review of venomous animal bites and stings in pregnant patients. *Wilderness Environ Med* 2004; 15: 207–15.
- Li D-K, Liu L, Odouli R.* Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population-based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368–72.
- Little BB, Gilstrap LC, Van Beveren TT.* Drug overdoses during pregnancy. In *Gilstrap LC and Little BB. Drugs and Pregnancy*, 2nd edition, Chapman & Hall, New York 1998; S. 377–404.
- Lugo G et al.* Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Am J Dis Child* 1969; 117: 328–30.
- Maresch R.* Über einen Fall von Kohlenoxydgasschädigung des Kindes in der Gebärmutter. *Wien Med Wochenschr* 1929; 79: 454–6.
- McElhatton PR, Bateman DN, Evans C et al.* The outcome of pregnancy following iron overdose by the mother. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 212–3.
- McElhatton PR, Garbis H, Schaefer C.* Poisons and overdoses. In *Schaefer C (ed.) Drugs during pregnancy and lactation*, 2001, Elsevier: Amsterdam; S. 206–213.
- McElhatton PR, Roberts JC, Sullivan FM.* The consequences of iron overdose and its treatment with desferrioxamine in pregnancy. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 251–9.
- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN.* Outcome of pregnancy following deliberate iron overdose by the mother. *Human and Experimental Toxicology* 1993; 12: 579.
- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN.* Paracetamol overdose in pregnancy: analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. *Reprod Toxicol* 1996; 11: 85–94.
- Montaldi D, Giambone JP, Courney NG.* Podophyllin poisoning associated with the treatment of condyloma acuminatum. A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 1130–1.
- Mühlendahl E, Oberdisse U, Bunjes R et al.* *Vergiftungen im Kindesalter*, 4. Aufl. 2003. Thieme, München.
- Nasu K, Ueda T, Miyakawa I.* Intrauterine fetal death caused by pit viper venom poisoning in early pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 114–6.
- Nielsen GL, Sorensen T, 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.
- Olenmark M, Biber B, Dottori O et al.* Fatal iron intoxication in late pregnancy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987; 25: 347–59.
- Palatnick W, Tenenbein M.* Aspirin poisoning during pregnancy: Increased fetal sensitivity. *Am J Perinatol* 1998; 15: 39–41.
- Pantanowitz L, Guidozi F.* Management of snake and spider bite in pregnancy. *Obstet Gynecol Review* 1996; 51: 615–20.
- Pleasure JR, Blackburn MG.* Neonatal bromide intoxication: prenatal ingestion of a large quantity of bromides with transplacental accumulation in the fetus. *Pediatrics* 1975; 55: 503–6.

- Polo JM, Martin J, Berciano J.* Botulism and pregnancy. *Lancet* 1996; 348: 195.
- Renwick JH.* Spina bifida, anencephaly, and potato blight. *Lancet* 1972; 2: 976–86.
- Robin L, Herman D, Redett R.* Botulism in a pregnant woman. *N Engl J Med* 1996; 335: 823–4.
- Rosevear SK, Hope PL.* Favourable neonatal outcome following maternal paracetamol overdose and severe fetal distress. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 491–3.
- Roulet M, Laurini R, Rivier L et al.* Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. *J Pediatr* 1988; 112: 433–6.
- Saygan-Karamursel B, Guven S, Onderoglu L et al.* Mega-dose carbamazepine complicating third trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33: 72–5.
- Schardein JL.* Chemically Induced Birth Defects, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2000.
- Schleufe P, Seidel C.* Amanita poisoning during pregnancy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 716–8.
- Schneegans E, Keller R, Kohmer A et al.* Mort néonatale par malformations multiples a la suite de l'action du poison d'abeilles. *Ann Pédiatr* 1961; 37: 376–9.
- Sebe A, Satar S, Acikalin A.* Snakebite during pregnancy. *Hum Exp Toxicol* 2005B; 24: 341–5.
- Sebe A, Satar S, Alpay R.* Organophosphate poisoning associated with fetal death: a case study. *Mount Sinai J Med* 2005A; 72: 354–6.
- Sherman JL Jr, Locke RV.* Transplacental neonatal digitalis intoxication. *Am J Cardiol* 1960; 6: 834–7.
- Silverman RK, Montano J.* Hyperbaric oxygen treatment during pregnancy in acute carbon monoxide poisoning. *J Reprod Med* 1997; 42: 309–11.
- Slater GE, Rumack BH, Peterson RG.* Podophyllin poisoning: systemic toxicity following cutaneous application. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 94–6.
- St Clair EH, DiLiberti JH, O'Brien ML.* Observations of an infant born to a mother with botulism. *J Pediatr* 1975; 87: 658.
- Stoudemire A, Baker N, Thompson TL.* Delirium induced by topical application of podophyllin: a case report. *Am J Psychiatry*. 1981; 138: 1505–6.
- Talbot AR, Fu CC, Hsieh MF.* Paraquat intoxication during pregnancy: A report of 9 cases. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30: 12–7.
- Tenenbein M.* *Poisoning in Pregnancy.* Maternal & Fetal Toxicology 2nd Edition S. 223–252. Ed.: G Koren. Marcel Dekker Inc. New York 1994.
- Tenenbein M.* Methanol poisoning during pregnancy – prediction of risk and suggestions for management. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 193–4.
- Timar L, Czeizel AE.* Birth weight and congenital anomalies following poisonous mushroom intoxication during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 861–6.
- Tran T, Wax JR, Philput C et al.* Intentional iron overdose in pregnancy – management and outcome. *J Emerg Med* 2000; 18: 225–8.
- Tran T, Wax JR, Steinfeld JD et al.* Acute intentional iron overdose in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 678–80.
- Tsatsakis AM, Perakis K, Koumantakis E.* Experience with acute paraquat poisoning in Crete. *Vet Human Toxicol* 1996; 38: 113–7.
- Turk J, Aks S, Ampuero F et al.* Successful therapy of iron intoxication in pregnancy with intravenous deferoxamine and whole bowel irrigation. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: 441–4.
- Velez LI, Kulstad E, Shepherd G et al.* Inhalational methanol toxicity in pregnancy treated twice with fomepizole. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45: 28–30.
- Vries de HR, Maxwell SM, Hendrickse RG.* Foetal and neonatal exposure to aflatoxins. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 373–8.

Ward JW, Clifford WS, Monaco AR. Fatal systemic poisoning following podophylline treatment of condyloma accuminatum. *South Med J* 1954; 47: 1204–6.

West CR, Harding JE. Maternal water intoxication as a cause of neonatal seizures. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 709–10.

2.23 Промышленные химические вещества и загрязнители окружающей среды

В окружающей нас среде присутствуют разнообразные факторы живой и неживой природы, воздействующие на человека. Применительно к беременным это чужеродные вещества, содержащиеся в воздухе, пище, на коже, в домашнем окружении и на рабочем месте. Кроме того, к ним относятся физические влияния: ионизирующее излучение, электромагнитное поле и шум, а также свойственные данному человеку привычки, относящиеся к питанию, образу жизни, досугу и работе. В Германии жилище с формальной точки зрения рассматривается как окружающая среда, поэтому загрязнение воздуха жилых помещений вредными веществами регулируется законодательством об окружающей среде.

► 2.23.1 Вредные вещества в окружающей среде

Влияние вредных веществ окружающей среды и химических веществ в условиях рабочего места на пренатальное развитие ребенка изучено значительно хуже по сравнению с действием лекарственных средств. Проводить различие между вредными веществами в окружающей среде и на рабочем месте не имеет смысла, так как многие из этих веществ поступают во внешнюю среду в результате производственных процессов. В связи с этим при оценке риска, создаваемого химическими веществами окружающей среды, следует, прежде всего, обратиться к информации о влиянии на здоровье промышленных химических веществ. Это предписано законодательством Германии, и соответствующие данные в обобщенном виде представлены в так называемом «паспорте безопасности». Токсикологическая информация основана главным образом на результатах экспериментов на животных и лишь в немногих случаях — на данных ретроспективных, эпидемиологических исследований, в которых необходимая информация о величине экспозиции чаще всего отсутствует (обзор см. Schardein, 2000; Spielmann, 1986; Barlow, 1982). По законодательству для промышленных химических веществ эксперименты на животных должны проводиться только с теми соединениями, которые обоснованно подозревают в токсическом действии на репродукцию человека. По данным Федерального института оценки риска (BfR), эти сведения отсутствуют для 80% из примерно 30 000 промышленных химических веществ, образование которых в странах Европейского Союза составляет более 1 т в год [Höfer, 2004].

С помощью эпидемиологических исследований не установлен повышенный риск возникновения пороков развития плода при обычном воздействии на рабочем месте и в окружающей среде химических веществ, характерных для Центральной Европы. Однако следует быть более осторожным в оценке, когда речь идет о промышленных областях, в которых производство связано, например, с тяжелыми металлами, хлорорганическими соединениями и органическими растворителями. В этих случаях приходится считаться с потенциальным воздействием на фертильность, частоту спонтанных аборт, нервную и иммунную системы, расстройства которых часто обнаруживают лишь в детском возрасте или у взрослых. Отравление беременной такими веществами может оказаться пагубным и для еще не родившегося ребенка. Исходя из медицинских и правовых соображений, продолжение работы беременной на потенциально опасном в смысле загрязнения рабочем месте является недопустимым.

В Германии предельно допустимые концентрации ядовитых промышленных химических веществ в воздухе рабочих помещений регламентируются Комиссией по оценке МАК (*нем.* Maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen) Немецкого научно-исследовательского объединения [DFG, 2005].

С 1986 г. эта комиссия выпускает также рекомендации по обращению с промышленными химическими веществами на рабочем месте во время беременности, которые постоянно обновляются и рассматриваются как основа для оценки риска. В данной главе перечислены важнейшие вредные вещества и их действие в период беременности, а также нормативные значения предельно допустимых концентраций.

▶ 2.23.2 Ртуть

См. также раздел 4.18.2.

В отличие от Германии, где средняя концентрация *ртути* (Hg) в крови составляет < 1 мкг/л, в Швеции и Японии, жители которых чаще употребляют морепродукты, загрязненные ртутью, эта величина выше, а у инуитов (эскимосов) она достигает уровня более 16 мкг/л в крови матери и более 35 мкг/л в крови из пуповины [Bjerregard, Hansen, 2000].

Неорганическая ртуть вряд ли способна проникать через плаценту, но способна накапливаться в ней. Органические соединения ртути, наоборот, почти беспрепятственно проходят через плаценту. Ртуть обнаруживают преимущественно в мозге, печени и почках. Концентрация ртути в органах плода и новорожденного коррелирует с числом пломб из амальгамы у матери [Schiele, 1999]. Недавно при исследовании содержания ртути в волосах новорожденных и их матерей обнаружено повышение концентрации ртути, если у матери были пломбы из амальгамы, однако не были выявлены различия между женщинами со старыми пломбами и теми, которым пломбы из амальгамы поставили во время беременности [Lindow, 2003].

Отравления ртутью во время беременности. Тяжелые пренатальные поражения органической ртутью наблюдали в 1950-е годы в Минамате (Япония). Ртуть, находящаяся в промышленных сточных водах в большом количестве, после метилирования ее бактериями накапливалась в рыбах. Женщины, которые до беременности и особенно во время беременности употребляли в пищу сильно загрязненную ртутью рыбу, отмечали лишь легкую парестезию. После протекающей в основном нормальной беременности новорожденные не имели признаков поражений, но в возрасте примерно 6 месяцев у них возникали явления начинающегося церебрального паралича, иногда с летальным исходом. Кроме того, наблюдали фетотоксическое поражение головного мозга, которое в легких случаях ограничивалось лишь умеренной задержкой умственного развития; у некоторых детей обнаруживали пороки сердца, дефекты скелета, глаз и ушей (обзор см. Schardein, 2000). Концентрация ртути в крови детей из Минаматы составляла более 1000 мкг/л.

Профессиональная экспозиция. Зубоврачебный персонал по роду своей деятельности имеет контакт с ртутью, что заставляет предполагать вероятность нарушений фертильности. Небольшое исследование с индивидуальным измерением уровня ртути показало существенное повышение частоты спонтанных аборт [Sikorski, 1987]; в других работах такой эффект не получил подтверждения: не установлено увеличение числа пороков развития, задержки умственного развития и других функциональных нарушений у детей [Schardein, 2000].

Умственное развитие детей после экспозиции в пределах нормы. Исследования 182 беременных (жительниц Фарерских островов) показали, что употребление в пищу морской рыбы и сильно загрязненных ртутью мяса и жира морских млекопитающих привело к зависимому от концентрации ухудшению результатов неврологических тестов у грудных детей [Steuerwald, 2000]. Сообщается также о недостаточном развитии когнитивных функций у 7-летних детей в связи с употреблением их матерями в пищу рыбы, содержащей ртуть [Grandjean, 1997]. В отличие от этих данных при обследовании 740 экспонированных в пределах нормы пар мать-ребенок на Сейшельских островах не была найдена корреляция между воздействием метилртути и недостаточным развитием детей до 9-летнего возраста [Myers, 2003]. Федеральный институт оценки риска (BfR, ранее — BGA) и Европейская администрация по безопасности продуктов питания (EFSA, European Food Safety Authority) рекомендуют во время беременности и грудного вскармливания ограничить употребление рыбы, содержащей ртуть в концентрации более 1 мг/кг [EFSA, 2004; BgVV, 1999]. К таким рыбам относятся акула, обыкновенный угорь, осетр, морской окунь, щиповка, меч-рыба, речной окунь, палтус, щука, скаты, морской черт и тунец.



Практические рекомендации. Ртуть, особенно органическая, является наиболее сильным токсическим веществом окружающей среды, действующим на развитие плода. В настоящее время в Германии считается, что ртуть, источниками которой служат продукты питания (в частности, рыба), плом-

бы из амальгамы или профессиональная экспозиция, не вызывает отравление плода. Тем не менее беременные должны выполнять следующие рекомендации.

- Еще до беременности строго соблюдать правила гигиены при профессиональном контакте с ртутью.
- Не употреблять регулярно рыбу, содержащую повышенное количество ртути.
- Замена пломб из амальгамы во время беременности показана лишь при жалобах.
- Не предпринимать лечения так называемого амальгамного отравления хелатирующими агентами (см. раздел 2.22) во время беременности, так как пломбы из амальгамы не вызывают ртутного отравления. Кроме того, часто рекомендуемый хелатирующий агент DMPS не дает эффекта у плода, поскольку не проникает в особенно опасное депо ртути — центральную нервную систему.

▶ 2.23.3 Свинец

См. также раздел 4.18.3.

Во время беременности концентрация *свинца* в крови матери возрастает вследствие мобилизации свинца, содержащегося в костях, и повышения его всасывания из кишечника. Примерно с 12 недели беременности становится возможным трансплацентарный переход свинца, и через гематоэнцефалический барьер он проникает в мозг плода. Содержание свинца в пуповине несколько меньше, чем его уровень у матери. Наблюдения показывают, что использование посуды, *покрытой глазурью, содержащей свинец*, случайное проглатывание частиц краски и попытки вызвать аборт веществами, в состав которых входит свинец, могут привести к возрастанию концентрации свинца в крови беременной и плода до 80 мкг/100 мл: Мы наблюдали случаи отравления беременных свинцом и соответствующее повышение концентрации свинца у новорожденного при регулярном использовании посуды, *покрытой глазурью, содержащей свинец*, после *аюрведического лечения* с добавлением свинца, который якобы должен усилить терапевтический эффект при несчастных случаях на охоте *со свинцовой дробью*, а также в результате регулярных тренировок по спортивной стрельбе.

Свинец и его неорганические соединения в действующем в настоящее время немецком «Списке значений МАК и ВАТ 2005» (показатели максимальных концентраций промышленных химических веществ и биологической переносимости. — *Прим. научн. ред.*) помещены в группу В, т.е. относятся к веществам, при воздействии которых на беременных нельзя исключить нарушения у плода даже при соблюдении нормативных значений МАК и ВАТ (биологически переносимая концентрация на рабочем месте для женщин моложе 45 лет — 10 мкг/100 мл крови). Органические соединения свинца *тетраэтилсвинец* и *тетраметилсвинец* включены в группу D, т.е. их точная оценка на основании существующих данных невозможна [DFG, 2005].

Осложнения во время беременности. Спонтанные аборт, преждевременные роды и мертворождения, вызываемые свинцом, описаны еще в XIX веке. Существующие в то время гигиенические условия на рабочем месте невозможно сравнивать с современными стандартами. Полагают, что к началу этого столетия уровень свинца в крови у беременных после производственной экспозиции достигал величин, явно превышающих 80 мкг/100 мл. Оксид свинца принимали в качестве средства, вызывающего аборт. Многие авторы исследовали связь между содержанием свинца у матери в пределах от 10 до 30 мкг/100 мл и склонностью к спонтанному аборту, преждевременным разрывом плодного пузыря и внутриутробной задержкой роста плода. Полученные результаты оказались противоречивыми. В исследовании, проведенном в Индии, было показано, что в пределах этих значений в зависимости от концентрации наблюдалось снижение веса новорожденных до 40% [Kaul, 2002]. Согласно имеющимся данным, свинец не вызывает пороки развития у плода.

Умственное развитие. У детей с высокой концентрацией свинца в крови возникают церебральные судороги и другие нарушения функций ЦНС, а также анемия, спленомегалия и выявляемые рентгенологически изменения костей. В одном случае у женщины с анемией и коликоподобной симптоматикой при концентрации свинца в крови 240 мкг/100 мл с последующей хелатотерапией на 8 месяце беременности родился в срок здоровый ребенок, который в возрасте 4 лет также не имел неврологические нарушения. Известен случай острого отравления свинцом, которому способствовало питье кислой (рН 5,5) минеральной воды. У ребенка (находившегося исключительно на грудном вскармливании) в возрасте 3 месяцев возник тяжелый церебральный парез. Водопроводная вода содержала 4000 мкг/л свинца, молоко матери — 80 мкг/л. Осталась не ясной соотносительная роль пренатальной экспозиции и экспозиции, обусловленной молоком матери, в развитии этой интоксикации.

Поскольку у плода в костях содержится свинца меньше, чем у взрослого, проницаемость гематоэнцефалического барьера выше и нейрогенез более уязвим, особый интерес представляют нарушения функции ЦНС. В результате многочисленных исследований было установлено, что даже при низких концентрациях свинца в крови (примерно 10 мкг/100 мл или ниже) существует значимая корреляция с умственным или когнитивным развитием грудных детей и детей младшего возраста [Etohy, 2003]. Превышающие 10 мкг/100 мл концентрации ухудшают результат теста Бейли на 2–8 пунктов (обзор см. Wong, 1992). В загрязненном свинцом районе Югославии у 283 детей в возрасте 4,5 лет обнаружены нарушения тонкой моторики, которые коррелировали с определенными в постнатальном периоде концентрациями свинца в крови. По данным так называемого исследования Порт-Пири, оказалось, что недостаточное развитие умственных способностей в большей степени зависит от воздействия свинца после рождения, чем от экспозиции во время беременности [Baghurst, 1992; Tong, 1996].



Практические рекомендации. Поскольку для свинца не определено достоверное пороговое значение, ниже которого можно было бы исключить его отрицательное воздействие на развитие ребенка, необходимо избегать любой повседневной экспозиции на рабочем месте или в окружающей среде. Это относится также к использованию посуды, покрытой содержащей свинец глазурью, и лекарственным растительным средствам с подозрительным составом. С другой стороны, насколько в настоящее время известно, свинцовые трубопроводы, используемые для подсоединения квартир к общей водопроводной сети, не должны вызывать серьезных опасений, так как при обычном рН воды попадание свинца в организм плода от беременной не наблюдалось. Однако не следует готовить питание для грудных детей на водопроводной воде, если нет уверенности, что содержание в ней свинца ниже рекомендуемых в настоящее время пороговых значений.

▶ 2.23.4 Галогенированные углеводороды, длительно персистирующие в окружающей среде

См. также раздел 4.18.

К наиболее известным веществам этой группы относятся средства для защиты растений (пестициды) *дихлордифенилтрихлорэтан (DDT)*, *диэдрин*, α - , β - или γ -*гексахлорциклогексан* (НСН, линдан), *гексахлорбензол* (НСВ), применяемые в виде синтетических масел *полихлорированные бифенилы* (РСВ), а также образующиеся в результате переработки отходов полихлорированные *дибензодиоксины* и *дибензофураны*. Биологический период полувыведения этих галогенированных углеводородов длительный, для диоксинов составляет около 7 лет.

Отравления. Наблюдавшаяся в 1968 г. в Японии врожденная болезнь Юсо была вызвана РСВ. При этом заболевании кожа и слизистые оболочки окрашивались в цвет, напоминающий цвет колы, отмечались гиперплазия десен, конъюнктивит и задержка внутриутробного роста. Были также случаи мертворождения. У некоторых детей сохранялись угреподобные изменения кожи и окраска ногтей. Заболевшие матери употребляли в пищу масло, загрязненное РСВ (примерно 1000 частей на миллион) и полихлорированными фуранами (5 частей на миллион). В сходных условиях на Тайване в 1979 г. были зарегистрированы подобные поражения у новорожденных. Последующие наблюдения показали, что независимо от соматических нарушений увеличивалась доля детей с расстройствами умственного развития. Вследствие длительного сохранения РСВ в организме у женщин через много лет после острого отравления рождались дети с дефектами.

Применяемый во время войны во Вьетнаме дефолиант под названием «*оранжевый реагент*» был загрязнен диоксидами и вызывал у гражданского населения страны повышение частоты возникновения пороков развития и другие осложнения беременности, например пузырьный занос [Sterling, 1986]. Большие средства были затрачены на проверку

предположения, что нарушения фертильности у американских ветеранов вьетнамской войны были вызваны контактом с оранжевым реагентом. Доказательства этого не были получены.

В 1976 г. в Севесо (Италия) во время аварии на химическом заводе произошла утечка диоксида, позднее получившего название «яд Севесо» (2,3,7,8-тетрахлор-р-дibenзодиоксин, TCDD). Многочисленные исследования родившихся в то время детей дали противоречивые результаты. Следует указать, что многие беременные, опасаясь пороков развития у детей, прерывали беременность. Тератогенное действие диоксинов на человека нельзя исключить с уверенностью. Не ясным остался также вопрос о повышенном риске спонтанных аборт и мертворождений, а также о последующем влиянии на развитие детей. Ранее диоксины не были занесены в список МАК, так как их не относили к веществам, присутствующим на рабочем месте. Вместе с тем TCDD был классифицирован как негенотоксическое канцерогенное вещество (группа 4), но одновременно с этим, что удивительно, занесен в группу С для беременных (отсутствие риска при соблюдении нормативных значений МАК и ВАТ) [DFG, 2005].

Загрязнение окружающей среды в пределах нормы. Результаты исследования, проведенного в Мичигане (США), показали существование связи между употреблением в пищу загрязненной РСВ рыбы из Больших Озер и уменьшением веса и окружности головы у новорожденных.

В отличие от этих данных исследование 197 детей в Украине не выявило влияния хлорорганических соединений на вес тела новорожденных [Gladen, 2003].

У инуитов (эскимосов) обнаружено уменьшение длины тела новорожденных в зависимости от контаминации персистирующими хлорорганическими соединениями их матерей [Dewailly, 1993].

В крови 182 беременных на Фарерских островах зарегистрировано значительное повышение концентрации РСВ и их метаболитов [Fängstöm, 2002].

Полихлорированные диоксины/фураны обладают эстрогеноподобными свойствами. Предметом обсуждения было влияние загрязнения окружающей среды на половую дифференцировку и как результат — преобладание числа рождающихся девочек, что, однако, до сих пор не удалось подтвердить [Rogan, 1999] (см. также раздел 2.15.14 об эстрогенах и раздел 1.12 об экспозиции отца).

Неврологические отклонения у детей при загрязнении в пределах нормы. При исследовании 141 новорожденного, матери которых употребляли в пищу загрязненную РСВ рыбу из озера Онтарио (США), обнаружена корреляция между отклонениями от нормы результатов тестов на поведенческие реакции и автономных рефлексов и повышением концентрации РСВ (> 133 нг/г жира) в крови из пуповины [Stewart, 2000]. В отличие от этого загрязнение рыбы другими органическими веществами окружающей среды не приводило к нарушению реакций у новорожденных. В других публикациях также описаны отклонения, относящиеся

к мышечному тону, визуальному узнаванию и различным психомоторным свойствам у новорожденных и детей более позднего возраста, матери которых во время беременности неоднократно подвергались воздействию РСВ (обзор см. Jacobson, 1997). Остается дискуссионным вопрос о влиянии РСВ и диоксинов в результате нарушения функций щитовидной железы плода на нормальное созревание ЦНС и возникновение дефектов развития [Koorman-Esseboom, 1994]. В целом эти исследования показывают, что пренатальное воздействие РСВ сильнее влияет на развитие ребенка, чем экспозиция за счет материнского молока [Patandin, 1999].

Jacobsen и Jacobson (1996) описали психоментальное воздействие перинатальной экспозиции РСВ и сохранение интеллектуальной недостаточности до возраста 11 лет в результате незначительного повышения концентрации РСВ у матерей во время беременности. Другие авторы эти данные не подтвердили [Stewart, 2003; Lackmann, 2002; Middaugh, 1997].

У детей, матери которых в период беременности употребляли в пищу мясо, загрязненное полибромированными бифенилом (ПВВ) (Мичиган, США), была обнаружена задержка перво-психологического развития, которую в возрасте 4–6 лет уже не наблюдали. Огнезащитное средство ПВВ было перепутано с кормом для животных.



Практические рекомендации. Имеющийся опыт недостаточен для дифференцированной оценки риска. Предполагается, что персистирующие галогенированные углеводороды в больших дозах могут вызывать аборт, преждевременные роды и мертворождения, а в очень больших дозах — пороки развития. Обычное для нашего времени загрязнение окружающей среды этими веществами, очевидно, не приводит к нарушениям течения беременности или повышенному риску возникновения пороков развития. Возможное воздействие на психомоторное развитие при умеренно повышенной экспозиции во время беременности, а также установленный в экспериментах на животных узкий интервал безопасности NOAEL (англ. No observed adverse effect level) для полихлорированных диоксинов и фуранов требуют энергичного проведения дальнейших мероприятий по охране окружающей среды.

▶ 2.23.5 Органические растворители

Под органическими растворителями понимают многочисленные летучие, липофильные, а также хлорированные углеводороды. К ним относятся *ацетон, бензол, этиловый эфир, n-гексан, метилэтилкетон, тетрахлорэтан (PER), толуол, трихлорэтан (TRI), ксилол*. Растворители добавляют к краскам, клеящим веществам, используют для химической чистки, а в больших количествах — в различных промышленных процессах (обезжиривание, обработка кожи, изготовление пищевых продуктов и т.д.). Органические растворители могут попасть в организм в результате вдыхания и через кожу. Биологический период

полувыведения может составлять более 120 час (например, для тетралорэтана).

Особенности действия во время беременности. В экспериментах на животных установлено, что большинство растворителей проникают через плаценту. Известны отдельные случаи поражения детей при пренатальной экспозиции, а также ретроспективные данные ряда работ, в которых исследовали действие смесей различных растворителей в рабочем помещении (обзор см. Schardein, 2000).

Во многих работах наблюдали детей, матери которых во время беременности вдыхали пары растворителей. У детей возникали различные нарушения: внутриутробная задержка роста, микроцефалия, черепно-лицевые дисплазии, напоминающие дисплазии при фетальном алкогольном синдроме, нарушения функций ЦНС, а также случаи частичной агенезии черепа/головного мозга. В большинстве наблюдений речь шла о злоупотреблении толуолом (токсикомания) (обзор см. Jones, 1998; Wilkins-Haug, 1997).

Повышение частоты возникновения дефектов ЦНС обнаружено также у детей, матери которых подвергались воздействию паров растворителей в условиях производства. Кроме того, сообщается о незначительно повышенном риске возникновения сердечно-сосудистых аномалий и паховых грыж при воздействии на матерей *дисульфида углерода* (сероуглерода) на рабочем месте и о повышенном риске появления расщелин нёба, сердечно-сосудистых, кишечных и множественных пороков развития после производственного контакта с необозначенными по отдельности растворителями [Laumont, 1996]. Опубликованы данные о существовании связи между нарушениями развития, а также преждевременными родами и спонтанными абортами, и производственной экспозицией. Многие исследования посвящены работе на предприятиях *химической чистки* [Doyle, 1997; Zielhuis, 1989]. Полученные данные противоречивы; например, частота спонтанных абортов у женщин, работающих с *хлорированными растворителями*, по-видимому, возрастает [McMartin, 1998; Куугönen, 1989]. Однако повышение частоты возникновения дефектов и типичная картина пороков развития плода до сих пор не доказаны [McMartin, 1998]. В Калифорнии исследовали влияние на пренатальное развитие неоднократного употребления питьевой воды, загрязненной *трихлорэтаном*. Подозрения не подтвердились, значимое увеличение пренатальных нарушений не выявлено.

В исследовании 33 детей в возрасте от 3 до 7 лет установлена связь между воздействием на матерей растворителей в условиях производства и задержкой развития речи у детей [Siamhani, 2000].

Мета-анализ исследований, проведенных в 1996–2003 гг. (всего 380 000 беременностей), показал, что у детей отцов, имеющих производственный контакт с органическими растворителями, незначительно повышен риск возникновения дефектов нервной трубки; наблюдается также тенденция к повышению частоты спонтанных абортов [Logman, 2005].



Практические рекомендации. Окончательная оценка пренатальной токсичности органических растворителей невозможна. При соблюдении правил гигиены на рабочем месте и в редких случаях использования растворителей в домашних условиях (чистка, ремонт) не следует опасаться возникновения дефектов развития плода. Осложнения, возникающие во время беременности, или незначительные функциональные нарушения недостаточны для оценки риска или даже не исследованы, а полученные результаты противоречивы. Тем не менее беременные не должны работать с органическими растворителями, если существует вероятность повторных контактов в значительном количестве. В условиях производства женщинам должны быть предоставлены средства индивидуальной защиты.

▶ 2.23.6 Другие вредные вещества

В Польше обследовали 117 матерей, контактировавших с различными средствами защиты растений (*пестицидами*). Было установлено незначительное сокращение срока беременности, однако ни уменьшение веса новорожденных, ни повышение частоты возникновения пороков развития не обнаружены [Dabrowski, 2003].

Многочисленные исследования были посвящены изучению влияния *хлорирования питьевой воды*, которое может привести к ее загрязнению тригалометанами (хлороформ, бромформ и др.). В качестве возможных последствий названы повышение частоты возникновения пороков развития, особенно дефектов нервной трубки, снижение веса новорожденных, уменьшение длины тела и окружности головы, а также преждевременных родов и количества спонтанных аборт. В этих ретроспективных исследованиях в основном отсутствует информация о действительной экспозиции беременных, и по сравнению с контрольной, не экспонированной группой величина относительно риска была повышена незначительно [Källén, 2000; Nieuwenhuijsen, 2000].

Загрязнение окружающей среды соединениями *мышьяка* и *бора*, а также *фталами*, предположительно оказывающими эстрогеноподобное действие, не дает клинически значимого отрицательного эффекта на репродуктивную функцию человека [Storgaard, 2006; Moore, 2000; DeSesso, 1998; Fail, 1998].

Обнаружена тенденция к снижению веса новорожденных при повышении концентрации *окси углерода* как индикатора загрязнения воздуха. В ретроспективном исследовании анализировали данные о рождении 125 000 детей в районе Лос-Анджелеса и результаты мониторинга окружающей среды около жилых помещений [Ritz, 1999]. Наблюдаемая тенденция может иметь биологическое значение, однако другие действующие факторы, например пассивное курение, документированы недостаточно.

Акриламид широко распространен в промышленном производстве. Известно, что в больших дозах он оказывает нейротоксическое дей-

ствии. Акриламид найден в сигаретном дыме и может присутствовать в крови курильщиков в повышенном количестве. Кроме того, он содержится в различных пищевых продуктах, например в картофельных чипсах и картофеле фри. Исследования действия содержащих акриламид продуктов питания на беременных до сих пор не проводили. Не описаны также расстройства, возникающие у новорожденных. В экспериментах на животных и в опытах с клеточными культурами показаны мутагенные, канцерогенные и нейротоксические свойства акриламида.

Противоречивые данные были получены при исследовании влияния ядовитых химических отходов на течение беременности. В работах, проведенных в Калифорнии, сообщается, что дефекты нервной трубки и аномалии сердца чаще возникают у детей женщин, которые живут поблизости от свалок ядовитых отходов, и что вероятность рождения детей с пороками развития уменьшается по мере удаления жилья от этих свалок [Сгоен, 1997].

В исследовании, проведенном европейским EUROHAZCON, был установлен повышенный риск возникновения дефектов развития у детей, матери которых проживают в пределах зоны радиусом 3 км от свалок химических отходов. Кроме того, есть указания на более частое возникновение хромосомных аномалий [Vrijheid, 2002; Dolk, 1998]. Однако в этих исследованиях отсутствуют сведения о величине и типе индивидуальной экспозиции.

▶ 2.23.7 Предельно допустимые концентрации вредных веществ на рабочем месте

В 1986 г. в списке «Предельно допустимые концентрации вредных веществ на рабочем месте» (нем. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen, МАК), подготовленном Немецким научно-исследовательским объединением (DFG) и обновляемом ежегодно, была введена рубрика «Беременность» для промышленных химических веществ. С санкции Федерального министра по вопросам труда DFG издало перечень вытекающих из трудового права последствий для пострадавших женщин и для профсоюзных объединений. Этот документ до настоящего времени является единственной официальной основой для врачебного консультирования беременных, которые на рабочем месте и вне его контактируют с промышленными химическими веществами и загрязнителями окружающей среды.

В табл. 2.5 перечислены вещества, которые Комиссия по оценке МАК разделила на группы риска в соответствии с их вредным влиянием на плод.

В 2000 г. в этом списке впервые были учтены вещества, являющиеся мутагенами для зародышевых клеток. Эти химические вещества вызывают в мужских и женских зародышевых клетках генные мутации, которые могут передаваться потомству.

Таблица 2.5 Значения МАК и беременность. Классификация химических веществ на рабочем месте, вредных для здоровья, в соответствии со списком нормативных значений МАК 2005 [DFG, 2005].

Группа А

Риск нарушений у плода доказан безоговорочно

При воздействии на беременных даже при соблюдении нормативных значений МАК и ВАТ у плода могут возникать нарушения. Метилртуть, начиная со списка МАК 2000, числится не в группе А, а в группе канцерогенных веществ.

Группа В

По существующим данным, риск повреждения плода рассматривается как вероятный

При воздействии на беременных риск нарушений у плода нельзя исключить даже при соблюдении нормативных значений МАК и ВАТ. Свинец и неорганические соединения свинца (вдыхаемая фракция), кроме арсената свинца и хромата свинца, начиная с 2004 г. классифицируют как канцерогенные вещества, не имеющие МАК, и как мутагенные для зародышевых клеток вещества категории 3А. Для женщин моложе 45 лет значение ВАТ равно 100 мкг/л крови.

2-Бром-2-хлор-1,1,1-трифторэтан
 Диметилвый эфир диэтиленгликоля
 N,N-Диметилформамид
 2-Метоксипропанол-1
 2-Метоксипропанолацетат-1
 Метоксиуксусная кислота
 2-Метоксиэтанол
 2-Метоксиэтилацетат

Оксид углерода
 Сероводород
 Хлорированные дифенилы (содержание хлора 42%, содержание хлора 54%)
 Хлорметан
 2-Этоксизтанол
 2-Этоксизтилацетат

Группа С

При соблюдении нормативных значений МАК и ВАТ риска повреждения плода можно не опасаться

Акриловая кислота
 изо-Амилалкоголь
 2-Аминоэтанол
 Амитрол
 Аммиак
 Ангидрид малеиновой кислоты
 Ацетонитрил
 Бисфенол-2
 Бромтрифторметан
 1-Бутанол
 Изо-Бутанол
 2-Бутанол
 1-Бутантиол
 1-Бутилацетат
 изо-Бутилацетат
 Бутилгидрокситолуол

Бутилдигликоль
 Бутиловый эфир хлормуравьиной кислоты
 2-Бутоксиэтанол
 2-Бутоксиэтилацетат
 Гексан
 Глутардильдегид
 Графит (проникающий в альвеолы и вдыхаемая фракция)
 Диазинон
 N,N-Диметилацетамид
 Диоксид серы (сернистый газ)
 Диоксид титана
 Дифосфорпентаоксид
 Ди-(2-этил-гексил)фталат
 1,2-Дихлорбензол
 Дихлордифторметан

2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота
(включая соли и эфиры)
Дихлорфос
1,1-Дихлорэтан
Диэтиленгликоль
2-Изопропоксиэтанол
ε-Капролактан (пары и пыль)
Кремниевые кислоты, аморфные
а) коллоидные аморфные кремниевые
кислоты, включая пирогенные кремниевые
кислоты и полученные влажным мето-
дом (осажденные кремниевые кислоты,
кизельгур) и нежженный кизельгур)
б) кварцевое стекло, изделия из кварца,
содержащий кварц дым, жженный кизельгур
D-лимонен
Линдан
Марганец и его неорганические соединения
Меркаптобензотиазол
Метакриловая кислота
Метанол
Метилацетат
2-Метилбутилацетат (изомер пентилацетата)
Метилметакрилат
Метилловый эфир хлормуравьиной кислоты
Метилловый эфир 2-хлор-1,1,2-трифтор-
этилдифтора
4-Метилпентан-2-ол
N-Метил-2-пирролидон (пары)
Метил-трет-бутиловый эфир
Метилформат
1-Метоксипропанол-2
1-Метоксипропилацетат-2
Монохлордифторметан
Муравьиная кислота
2-п-Октил-2,3-дигидроизотиазол-3-ол
1-Пентилацетат (изомер пентилацетата)
Перекись водорода
Перфтороктановая кислота и ее
неорганические соли
Пирицион натрия
Полиакриловая кислота (нейтрализованная,
сетчатая)
Полиэтиленгликоль
2-Пропанол
изо-Пропилацетат
изо-Пропилбензол

2-(Пропилокси)этанол
2-(Пропилокси)этилацетат
Селен
Селеноводород
Серная кислота
Стирол
Сульфотеп
Тетрагидрофуран
1,1,1,2-Тетрафторэтан
2,3,7,8-Тетрахлордibenзо-p-диоксин
(TCDD)
Толуол
Три-n-бутилованные соединения
Три-n-бутилфосфат
Триметилбензол (все изомеры)
3,5,5-Триметил-2-циклогексен-1-ол
2,4,5-Трихлорфеноксиуксусная кислота
Трихлорфторметан
1,1,1-Трихлорэтан
2-Феноксиэтанол
Флуориды (оценивают как фторид)
Формальдегид
Фосген
Фосфорилхлорид
Фосфорная кислота
Фосфорпентахлорид
Фтористый водород
Хлопковая пыль
Хлор
Хлорбензол
Хлористый водород
Хлороформ
2-Хлорэтанол
Цианамид
Цианид калия
Цианид натрия
Цианиды (оцениваются как CN)
Цианистый водород
Циклогексилламин
Цифлутрин
Эндрин
Этанол
Этилацетат
2-Этилгексанол
Этиленгликоль
Этилформат

Группа D

Вещества, не включенные ни в одну из групп А–С, хотя имеющиеся данные указывают на определенную тенденцию, но недостаточную для окончательной оценки

2-Аминопропан	— изо-Пентан
Анилин	— n-Пентан
Ацетальдегид	— трет-Пентан
трет-Бутанол	n-Пропилацетат
n-Бутилакрилат	Свинцететраметил
трет-Бутилацетат	Свинцететраэтил
Гексахлорбензол	Соединения олова, органические (оценивают как Sn)
Диизопропиловый эфир	Тетрагидротиофен
Диметиловый эфир	Тетрафосфор
Диметоксиметан	Тетрахлорметан
1,4-Диоксан	Тиам
Дисульфидрам	Триметиламин
Дифениловый эфир (пары)	Трихлорбензол (изомеры, кроме 1,2,4-трихлорбензола)
1,1-Дихлорэтан	p-Фенилендиамин
2-Диэтиламиноэтанол	2-Фенилпропен
Диэтиловый эфир	Фосфортрихлорид
Ксилол (все изомеры)	m-Фталовая кислота
Малатион	p-Фталовая кислота
Медь и ее неорганические соединения	5-Хлор-2-метил-2,3-дигидротиазол-3-ол и 2-метил-2,3-дигидроизотиазол-3-ол (смесь)
Метилизоцианат	Этилакрилат
Метиловый эфир хлоруксусной кислоты	Этилбензол
Метоксихлор	Этилформиат
Монооксид азота	
Натрийдиетилдитиокарбамат	
Паратион	
Пентан (все изомеры)	

Группа II c

Вещества, у которых установлены нормативные значения МАК в период беременности, но они не внесены ни в одну из групп

Азид натрия	— изо-Бутан
Азотная кислота	p-трет-Бутилбензойная кислота
Аминобутан (все изомеры)	p-трет-Бутилфенол
— 1-Аминобутан	Гексаметилендиизоцианат
— 2-Аминобутан	Гексан (все изомеры кроме n-гексана)
— изо-Бутиламин	— 2,2-Диметилбутан
— 1,1-Диметилэтиламин	— 2,3-Диметилбутан
Ангидрид уксусной кислоты	— 2-Метилпентан
Ацетон	— 3-Метилпентан
Бромистый водород	Гексафторид серы
Бутан (оба изомера)	Гексиленгликоль
— n-Бутан	n-Гептан

Гептан-3-ол	1-Нитропропан
4-Гидрокси-4-метил-пентан-2-ол	Нитроэтан
Диметиламин	Октан (все изомеры, кроме изомера триметилпентана)
N,N-Диметиланилин	Пентилацетат (некоторые изомеры)
N,N-Диметилизопропиламин	— 1,1-Диметилпропилацетат
N,N-Диметилэтиламин	— 1-Метилбутилацетат
Динитрил щавелевой кислоты	— 3-Метилбутилацетат
Диоксид хлора	— 3-Пентилацетат
Дифенилметан-4,4'-диизоцианат	Пропан
1,2-Дихлор-1,1,2,2-тетрафторэтан	Пропаргиловый спирт
Дициклопентадиен	Серебро
Диэтиламин	Сероводород
Железопентакарбонил	Соли серебра (оцениваются как Ag)
Изопропиленовый эфир уксусной кислоты	1,1,2,2-Тетрахлор-1,2-дифторэтан
Изофорондиизоцианат	1,1,2,2-Тетрахлорэтан
Метантиол	Тетраэтилсиликат
Метилакрилат	2,4,6-Тринитротолуол (и изомеры в технических смесях)
Метиламин	1,1,2-Трихлор-1,2,2-трифторэтан
N-Метиланилин	Триэтиламин
5-Метилгексан-2-ол	1-Хлор-1,1-дифторэтан
5-Метилгептан-3-ол	Хлортрифторметан
Метилвый эфир цианакриловой кислоты	Циклогексан
4-Метилпентан-2-ол	Циклогексанол
Метилциклогексан	Этантиол
Монометиловый эфир дипропиленгликоля (смесь изомеров)	Этиламин
Морфолин	Фосфористый водород, фосфин
4-(2-Нитробутил)-морфолин и 4,4-(2-этил-2-нитро-1,3-пропандиил)бис-морфолин (смесь)	Цирконий и его нерастворимые соединения

Группа канцерогенных веществ без установленных нормативных значений МАК и потенциально канцерогенные вещества

Эти вещества приведены в главе III списка нормативных значений МАК как канцерогенные вещества. Согласно закону об охране материнства и предписанию о вредных веществах в период беременности следует избегать их воздействия. Эти вещества подразделены на 6 групп в соответствии с их канцерогенным потенциалом. Подробности можно узнать, обратившись к списку нормативных значений МАК.

Значимость МАК для беременных. По определению, величины МАК представляют собой максимально допустимые концентрации вредных веществ в виде газа, испарений или взвешенных частиц в воздухе рабочих помещений, не нарушающие здоровья работников при ежедневной 8-часовой экспозиции и 40-часовой рабочей неделе. Для канцерогенных и мутагенных вредных веществ безопасные пороговые дозы не определе-

ны, поэтому нормативные значения МАК не установлены. Списка МАК специально для беременных нет, но для отдельных химических веществ указано, существует ли риск нарушений для плода при соблюдении нормативных значений МАК или риск отсутствует. При этом понятие «вред для плода» определяется очень широко и включает любой эффект вещества, который вызывает отклонения от нормального развития и «ведет к пре- или постнатальной гибели или к постоянным морфологическим или функциональным нарушениям организма плода».

Оцениваемые вещества распределены на 4 категории (A–D). Во время беременности необходимо избегать любого контакта с канцерогенными веществами.

Как уже было указано, лишь для немногих промышленных химических веществ накоплены достаточные данные для дифференцированной оценки риска для человека. Число приведенных в табл. 2.5 веществ по сравнению с общим числом вредных промышленных химических веществ очень невелико, и в большинстве случаев токсикологических данных в отношении человека недостаточно. Особенно это относится к веществам группы C, соблюдение нормативных значений МАК для которых должно исключить риск их действия, повреждающего плод. Недостаточно ориентироваться на установленный в экспериментах на животных уровень NOAEL, при котором вредные эффекты не наблюдаются, поскольку человек живет в условиях многообразного, комплексного воздействия факторов окружающей среды. Более того, лишь в исключительных случаях в основе расчета значений NOAEL лежит токсическое действие веществ на репродукцию.

Вещества, которые при соблюдении нормативных значений МАК классифицируют как неповреждающие плод (группа C для беременных)

Включение 114 веществ в группу C (табл. 2.5) является примечательным, так как эксперты в других странах до сих пор опасаются исключить риск для беременных на основании результатов опытов на животных и в основном неполных эпидемиологических данных.

При внимательном анализе веществ этой группы поражает факт, что в 2005 г. в группу C были включены вещества с канцерогенными свойствами, для которых не предполагали генотоксический механизм действия. Наряду с другими к ним относятся *формальдегид, яд Севесо, диоксин*.

Другая проблема при включении веществ в группу C состоит в том, что из 25 веществ, внесенных 20 лет назад в эту группу, более 10 были одновременно занесены и в другие группы, а именно в группу канцерогенных или подозрительных на канцерогенность промышленных химических веществ, например *1,2-дихлорэтан, малатион и паратион. Толуол* также причислен к группе C, хотя он действует эмбриотоксически, если женщины вдыхают его, и ингалируемые концентрации во многих случаях только в 5 раз превышают нормативное значение МАК [Wilkins-

Naug, 1997]. В связи с этим проблематично классифицировать это вещество как безопасное при соблюдении значений МАК на основании лишь спорадически регистрируемых у человека случаев.

Вещества, которые при соблюдении нормативных значений МАК классифицируют как повреждающие плод (группа А для беременных)

Органические соединения ртути (метилртуть) были единственными веществами, которые первоначально попали в группу А для беременных в списке значений МАК. Между тем они причислены к канцерогенным веществам (см. ранее).

Вещества, для которых при соблюдении нормативных значений МАК риск повреждения плода считается вероятным (группа В для беременных)

Удивительным и вместе с тем благоприятным является факт, что до настоящего времени только 14 промышленных химических веществ занесены в группу В для беременных (см. табл. 2.5). Эти вещества при соблюдении общепринятых для рабочего места защитных мер рассматриваются как потенциально вредные для плода. Риск существует и при экспозиции вне рабочего помещения, если количество веществ, принимаемых с пищей, превышает средние величины. К этой группе относятся, в частности, *полихлорированные бифенилы (PCB)*, токсическое действие которых в период беременности уже было описано.

Канцерогенные и потенциально канцерогенные вещества

Согласно мнению Комиссии по оценке МАК, беременные не должны контактировать с канцерогенными веществами. Исключение с 2005 г. составляют канцерогены, не обладающие генотоксическим действием, для которых принята пороговая доза. Они внесены в группу С для беременных и являются веществами, у которых «риска повреждения плода при соблюдении нормативных значений МАК и ВАТ опасаться не следует» [DFG, 2005]. К таким веществам относятся наряду с другими *диоксин* и *формальдегид*.

Особое значение в отношении риска трансплацентарного канцерогенеза имеет гормональный препарат *диэтилстильбэстрол*, который в результате пренатальной экспозиции приводит к возникновению рака влагалища у девочек после полового созревания. Группа канцерогенных и потенциальных канцерогенных промышленных химических веществ, включающая более 200 наименований, составляет обширную группу риска. К химическим соединениям, вызывающим у человека не только

повреждения плода, но, возможно, обладающим канцерогенными или способствующими канцерогенезу свойствами, относятся *органическая ртуть* и органические растворители *трихлорэтан* (TRI) и *тетрахлорэтан* (PER). Описанные в период беременности у человека канцерогенные эффекты диэтилстильбэстрола не свойственны никаким другим веществам.

Вещества, вызывающие мутации в зародышевых клетках

Эффект этих веществ может проявляться: (1) наследственными вариациями, не сопровождаемыми патологическими явлениями; (2) нарушениями фертильности, гибелью плода, дефектами развития и наследственными заболеваниями. Поскольку мутации в наследственном аппарате (геноме) возникают случайно, нельзя ожидать, что мутагенное вещество будет вызывать специфичный для него дефект развития. Таким образом, вряд ли можно установить связь между экспозицией и возникновением наследственных заболеваний у человека. В этой ситуации определить мутагенные свойства вещества в отношении зародышевых клеток можно лишь на основании повышения частоты мутаций у потомства экспонированных подопытных животных. Комиссия по оценке значений МАК распределила названные вещества, подобно канцерогенам, на 5 категорий (табл. 2.6). Хотя до сих пор отсутствуют доказательства, что мутагены для зародышевых клеток человека способны вызывать нарушения в последующих поколениях, как это происходит у подопытных животных, беременные и женщины детородного возраста должны избегать любого контакта с этими веществами.

Таблица 2.6 Вещества, вызывающие мутации в зародышевых клетках.

Эти мутагены по аналогии с канцерогенными промышленными химическими веществами разделены на следующие категории.

Категория 1

Мутагены зародышевых клеток, действие которых выявляют по увеличению частоты мутаций в потомстве экспонированных лиц

До настоящего времени в эту категорию не включено ни одно из химических веществ.

Категория 2

Мутагены зародышевых клеток, действие которых выявляют по увеличению частоты мутаций в потомстве экспонированных экспериментальных животных (млекопитающих)

Акриламид	Диэтилсульфат
Бенза(а)пирен	N-(2-Гидроксиэтил)-3-метил-2-хиноксалин-карбоксамид-1,4-диоксид
1,3-Бутадиен	N-Метил-бис(2-хлорэтил)амин
1-n-Бутокси-2,3-эпоксипропан	Триметилфосфат
Ванадий	Этиленимин
1,2-Дибром-3-хлорпропан	Этиленоксид
Диэпоксибутан	

Категория 3А

Вещества, вызывающие повреждения генетического материала у человека либо экспериментальных животных, или для которых доказано, что они являются мутагенами для соматических клеток млекопитающих (животных) *in vivo* и в активной форме проникают в зародышевые клетки

Бензол	— мышьяковистая кислота и ее соли
Беномил	— пентоксид мышьяка
1,4-Дигидроксибензол	— мышьяковая кислота и ее соли
1,4-Дихлор-2-бутен	Свинец и его неорганические соединения
Кадмий и его неорганические соединения (вдыхаемая фракция)	(вдыхаемая фракция), кроме арсената свинца и хромата свинца
Карбендазин	Сурьма
Кобальт и соединения кобальта	Твердые сплавы, содержащие карбид
Мышьяк и его неорганические соединения	вольфрама и кобальт (вдыхаемая фракция)
— мышьяк как металл	4-Хлор-о-толуидин
— триоксид мышьяка	Этилкарбамат

Категория 3В

Вещества, для которых доказано их генотоксическое действие на соматические клетки млекопитающих (животных) *in vivo*, поэтому возможно их мутагенное действие на зародышевые клетки

о-Аминоазотолуол	2-Нитротолуол
1,4-Бензохинон	Охратоксин А
Бромид этидия	Пропиленимин
1,4-Дихлорбензол	Трихлорэтан
Нафталин	1-Хлор-2,3-эпоксипропан

Категория 4

Эта категория канцерогенных веществ не учитывает генотоксический механизм действия. По определению в основе мутаций зародышевых клеток лежит генотоксическое действие, поэтому данная категория выпадает (в настоящее время) из классификации мутагенов зародышевых клеток

Категория 5

Мутагены зародышевых клеток, эффект действия которых настолько незначителен, что при соблюдении нормативных значений МАК можно не считаться с риском

Этанол
Формальдегид

▶ 2.23.8 Воздействие излучения в окружающей среде

После взрыва атомного реактора в Чернобыле в 1986 г. большое количество беременных в Европе невольно подверглось воздействию радио-

активных изотопов в неизвестном количестве. Sperling и соавт. (1994) обнаружили, что весной 1987 г., т.е. через 9 месяцев после аварии, частота трисомии 21 у новорожденных оказалась повышенной по сравнению с периодами до аварии и после нее. Однако авторы ставят под сомнение существование причинной связи в этом случае [Voice, 1994]. Финские исследователи наблюдали дозозависимое повышение частоты спонтанных абортос после чернобыльской аварии, но причинную связь авторы интерпретируют сдержанно [Auvinen, 2001]. Были сообщения, что в прилегающих к Чернобылю районах повышена частота возникновения пороков развития и увеличено число случаев рака щитовидной железы у пренатально экспонированных детей [Voice, 1994; Baverstock, 1986].

Указания, что радиоактивные нуклиды способны повысить риск возникновения злокачественных опухолей у детей еще до зачатия в результате мутагенного воздействия облучения на отцов, были получены при исследовании мужчин, работавших на предприятии по изготовлению ядерного топлива в Селафелде (Великобритания) [Gardner, 1987]. Анализ около 250 000 родов в окрестностях Селафелда в период 1950–1989 гг. показал повышение числа мертворождений в семьях таких отцов [Parker, 1999]. В другом исследовании 11 000 мужчин и 2000 женщин, занятых в атомной промышленности, проведенном в Великобритании, было установлено, что только у женщин, экспонированных до зачатия, повышен риск спонтанных абортов, однако частота мертворождений и число пороков развития не увеличены [Doyle, 2000].



Практические рекомендации. Обычное ионизирующее излучение, существующее в окружающей среде, не требует принятия каких-либо особых мер во время беременности. Это же относится к повышенному уровню излучения при полетах на самолетах и радиоактивному фону (радон), различному в разных регионах. Разумеется, необходимо избегать употребления в пищу продуктов, содержащих радиоактивные нуклиды.

▶ 2.23.9 Электромагнитное поле

Возможное действие *электромагнитного поля* во время беременности служит предметом постоянных дискуссий в научной среде. Однако методические трудности определения экспозиции и потенциальных эффектов осложняют интерпретацию полученных к настоящему времени данных, которые в основном не внушают опасений. Так, исследовали влияние электромагнитного поля в связи с использованием постелей и одеял с электроподогревом и других приборов. Некоторые авторы наблюдали небольшое повышение числа спонтанных абортов, а также аномалий мочевого пузыря, однако не исключено влияние других сопутствующих факторов (обзор см. Robert, 1999). Проведено специальное исследование 530 беременных, использовавших одеяла с подогревом [Shaw, 1999]. Отрицательные эффекты на развитие детей не обнаружены. В случаях, когда жилище располагалось поблизости от

линий высокого напряжения, также не найдены нарушения течения беременности [Blaasaas, 2004; Robert, 1999].

О влиянии использования *мобильных телефонов и цифровых передающих устройств* вблизи жилого помещения пока нет достоверных данных [Celik, 2004].

В литературе приведены 12 случаев *поражения беременных молнией*. Все матери остались живы, и 6 из них родили здоровых детей, тогда как другие 6 детей погибли до родов или вскоре после рождения. Анатомические дефекты развития у них не найдены [Vatter, 1998]. По-видимому, смерть наступила в результате остановки сердца (асистолия) и ограниченной по сравнению со взрослыми способности к стабилизации желудочкового ритма.

Другие удары *электротоком*, если ток проходит через область матки, также могут вызвать нарушения сердечной деятельности у плода вплоть до гибели. Кроме того, наблюдали временное снижение спонтанной моторики плода. Однако в большинстве случаев развитие детей протекает без нарушений [Einarson, 1997].



Практические рекомендации. Исследований влияния на беременность мобильных телефонов и цифровых передающих устройств вблизи жилых помещений до настоящего времени не проводили. После удара электротоком во время беременности необходимо контролировать состояние плода с помощью УЗИ. Следует избегать регулярного воздействия электромагнитного поля высокого напряжения. Однако после экспозиции проведение каких-либо мероприятий не требуется.

Литература

- Auvinen A, Vahteristo M, Arvola H et al. Chernobyl fallout and outcome of pregnancy in Finland. Environm Health Perspect 2001; 109: 179–85.
- Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR et al. Environmental exposure to lead and childrens intelligence at the age of seven years. N Engl J Med 1992; 327: 1279–84.
- Barlow SM, Sullivan FM. Reproductive hazards of industrial chemicals. London: Academic Press 1982.
- Baverstock KF. A preliminary assessment of the consequences for inhabitants of the UK of the Chernobyl accident. Int J Radiat Biol 1986; 50: III–XIII.
- BgVV – Bundesinstitut für Risikobewertung. Während der Schwangerschaft Verzehr bestimmter Fischarten einschränken. Berliner Ärzte 1999; 7/99: 10.
- Bjerregard P, Hansen JC. Organochlorines and heavy metals in pregnant women from the diskobay area in greenland. Science Total Environm 2000; 245: 195–202.
- Blaasaas KG, Tynes T, Lie RT. Risk of selected borth defects by maternal residence close to power lines during pregnancy. Occup Environ Med 2004; 61: 174–6.
- Boice J, Linet M. Chernobyl, childhood cancer, and chromosome 21. Br Med J 1994; 309: 131–40.
- Celik O, Hascalik S. Effect of magnetic field emitted by cellular phones on fetal heart rate. Europ J Obstet Gynecol 2004; 112: 55–6.
- Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L et al. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. Epidemiology 1997; 8: 347–54.

- DeSesso JM, Jacobson CF, Scially AR et al.* An assessment of the developmental toxicity of inorganic arsenic. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 385–433.
- DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 2005.
- Dewailly E, Bruneau S, Ayotte P et al.* Health status at birth of inuit newborns prenatally exposed to organochlorines. *Chemosphere* 1993; 27: 359–66.
- Dolk H, Vrijheid M, Armstariong B et al.* Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998; 352: 423–7.
- Dabrowski S, Hanke W, Polanska K et al.* Pesticide exposure and birth weight: an epidemiological study in central Poland. *Int J Occup Med & Environ Health* 2003; 16: 31–9.
- Doyle P, Maconochie N, Roman E et al.* Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000; 356: 1293–9.
- Doyle P, Roman DP, Beral V et al.* Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 1997; 54: 848–53.
- Emory E, Ansari Z, Pattillo R et al.* Maternal blood lead effects on infant intelligence at age 7 yrs. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: S26–S32.
- Einarson A, Bailey B, Inocencion G et al.* Accidental electrical shock in pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 678–81.
- European Food Safety Authority (EFSA). Risikobewertung für Quecksilber in Fisch für besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen: <http://www.efsa.eu.int/science/contam-panel/catindex-de.html>
- Fängström B, Athanasiadou M, Garandjean P et al.* Hydroxylated PCB metabolites and PCBs in serum from pregnant Faroese women. *Envir Health Perspect* 2002; 110: 895–9.
- Fail PA, Chapin RE, Price CJ et al.* General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 1–18.
- Gardner MJ, Hall AJ, Downes S et al.* Follow up study of children born to mothers resident in Seascale, West Cumbria. *Br Med J* 1987; 295: 822–7.
- Gladen BC, Shkirnyak-Nyzhnyk ZA, Chysovska N et al.* Persistent organochlorine compounds and birth weight. *Annals of Epidemiology* 2003; 13: 151–7.
- Grandjean P, Weihe P, White RF et al.* Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997; 19: 417–28.
- Höfer T, Gerner I, Gundert-Remy U et al.* Animal testing and alternative approaches for the human health risk assessment under the proposed new European chemicals regulation. *Archives of Toxicology* 2004; 78: 549–64.
- Jacobson JL, Jacobson SW.* Teratogen update: Polychlorinated biphenyls. *Teratology* 1997; 55: 338–47.
- Jacobson JL, Jacobson SW.* Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996; 335: 783–9.
- Jones HE, Balster RL.* Inhalant abuse in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N America* 1998; 24: 153–67.
- Kaul PP, Srivastava R, Srivatsava SP.* Relationships of maternal blood lead and disorders of pregnancy to neonatal birth weight. *Vet Human Toxicol* 2002; 44: 321–3.
- Källén B, Robert E.* Drinking water chlorination and delivery outcome – a registry-based study in Sweden. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 303–9.
- Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N et al.* Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994; 36: 468–73.
- Kyyrönen PK, Taskinen II, Lindholm ML et al.* Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachlorethylene in dry cleaning. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 346–51.

Lackmann GM. Effect of polychlorinated biphenyls on psychodevelopment. *Lancet* 2002; 359: 1437–8.

Lackmann GM, Angerer J, Töllner U. Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. *Pediatr Res* 2000; 47: 598–601.

Laumont B, Martin JL, Bertucat I et al. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: as case control study. *Reproduct Toxicol* 1996; 10: 15–9.

Lindoff SW, Knight R, Batty J et al. Maternal and neonatal hair mercury concentrations: the effect of dental amalgam. *BJOG* 2003; 110: 287–91.

Logman JFS, de Vries LE, Hemmels MEH et al. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Indust Med* 2005; 47: 37–44.

McMartin KI, Chu M, Kopecky E et al. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998; 34: 288–92.

Middaugh JP, Egeland GM. Intellectual function of children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1997; 356: 660–1.

Moore NP. The oestrogenic potential of the phthalate esters. *Reprod Toxicol* 2000; 14: 183–92.

Myers GJ, Davidson PW, Cox C et al. Prenatal methyl mercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003; 361: 1686–92.

Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Eaton NE et al. Chlorination disinfection by products in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 2000; 57: 73–85.

Parker L, Pearce MS, Dickinson HO et al. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear processing plant. *Lancet* 1999; 354: 1407–14.

Patandin S, Lanting CI, Mulder PG et al. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *Pediatr* 1999; 134: 33–41.

Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children in Southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 17–25.

Robert E. Intrauterine effects of electromagnetic fields (low frequency, mid frequency RF, and microwave): review of epidemiologic studies. *Teratology* 1999; 59, 292–8.

Rogan WJ, Gladen BC, Leon Guo YL et al. Sex ratio after exposure to dioxinlike chemicals in Taiwan. *Lancet* 1999; 353: 206–7.

Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects, 4th edition. Marcel Dekker Inc., New York 2000.

Schiele R, Erler M, Dittineger EW. Untersuchungen zur Quecksilberbelastung fetaler und frühkindlicher Organe infolge mütterlicher Exposition durch Zahnamalgam. *Abtsmed Sozialmed Umweltmed* 1999; 34: 472–5.

Shaw GM, Nelson V, Todoroff K et al. Maternal periconceptional use of electric bed-heating devices and risk for neural tube defects and orofacial clefts. *Teratology* 1999; 60: 124–9.

Siambani C, Westall CA, Koren G et al. Maternal occupational exposure to organic solvents during pregnancy and subsequent cognitive and visual functioning in the child: a prospective controlled study. *Teratology* 2000; 61: 522.

Sikorski R et al. Women in dental surgeries: reproductive hazards in environmental exposure to metallic mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 551.

Sperling K, Pelz J, Wegner RD et al. Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine months after the Chernobyl reactor accident: temporal correlation or causal relation? *Bz Med J* 1994; 309: 158–62.

Spielmann H. Bewertung des embryotoxischen Risikos von Industriechemikalien in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 1986; 46: 335–9.

Sterling TD, Arundel A. Review of recent Vietnamese studies on the carcinogenic and teratogenic effects of phenoxy herbicide exposure. *Int J Health Serv* 1986; 16: 265.

Stewart P, Reihmann J, Lonky E et al. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 21–9.

Stewart P, Reihmann J, Lonky E et al. Cognitive development of preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicology and Teratology* 2003; 25: 11–22.

Steuerwald U, Weihe P, Jorgensen PJ et al. Maternal seafood diet, methylmercury exposure and neonatal neurologic function. *Pediatrics* 2000; 136: 599–605.

Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 4–15.

Tong SL, Baghurst P, McMichael A et al. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11–13 years – the Port Pirie cohort study. *BMJ* 1996; 312: 1569–75.

Vatter G. Blitzschlag – tödliche Schädigung des Fetus in der Spätschwangerschaft. *Chir Praxis* 1998; 53: 493–502.

Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B et al. Chromosomal congenital anomalies and residence near hazardous waste landfill sites. *Lancet* 2002; 359: 320–2.

Wasserman GA, Musabegovic A, Liu X et al. Lead exposure and motor functioning in 4 1/2-year-old children: the yugoslavia prospective study. *J Pediatr* 2000; 137: 555–61.

Wilkins-Haug L. Teratogen Update: toluene. *Teratology* 1997; 55: 145–51.

Wong GP et al. Effects of Low-Level Lead Exposure in Utero. *Obstet Gynecol Surv* 1992; 47: 285.

Zielhuis GA, Gijsen R, van der Gulden JWJ. Menstrual disorders among drycleaning workers. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 238.

**Принципы
лекарственной терапии
в период лактации**

3

akusher-lib.ru

3.1 Преимущества грудного вскармливания и опасности, связанные с лекарственной терапией кормящей матери

Грудное вскармливание как источник естественного питания ребенка в первые месяцы жизни несколько лет назад вновь получило всеобщее признание. Его преимущества общеизвестны и многократно доказаны. Содержание белков, жиров, углеводов и витаминов (за исключением витамина D) в материнском молоке оптимально для обеспечения потребностей ребенка. Существенные различия состава женского и коровьего молока представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1 Состав и энергетическая ценность коровьего молока, колоostrума и зрелого женского молока (средние величины) [Behrman, 2000].

Компонент	Коровье молоко	Колоostrум	Зрелое женское молоко
Жир (г/л)	38	30	45
Казеин (г/л)	25	12	3,7
Калорийность (ккал/л)	701	671	747
Лактальбумин (г/л)	2,4	–	3,6
Лактоглобулин (г/л)	1,7	35	–
Лактоза (г/л)	47	57	71
Общий белок (г/л)	33	23	11
Секреторный IgA (г/л)	0,03	6	1

Количество продуцируемого молока в сутки составляет от 500 до 900 мл после достижения стабильного уровня лактации.

Помимо лактоферрина и других веществ ребенку с молоком матери передаются секреторные иммуноглобулины класса IgA, которые подавляют рост различных возбудителей кишечных инфекций [Hanson, 2004; Voesmann-Finkelstein, 1985; Cruz, 1985]. Инфекции дыхательных путей при грудном вскармливании детей возникают реже, чем при искусственном питании. Аллергические заболевания у детей в семьях с предрасположенностью к атопии встречаются реже, если исключительно грудное вскармливание продолжается в течение первых 5–6 месяцев жизни. В работе финских авторов состояние 150 детей наблюдали до 17-летнего возраста. Было установлено, что атопические заболевания, особенно в тяжелой форме, возникали значительно реже у детей, которые находились только на грудном вскармливании в течение 6 месяцев (6–10%), по сравнению с детьми, получавшими материнское молоко менее 1 месяца (52–56%). По данным этого исследования, продолжительность грудного вскармливания является столь же значимым предиктивным фактором атопического дерматита, как и семейная отягощенность [Saarinen, 1995]. Другие авторы установили снижение риска развития лимфомы у детей, находящихся на грудном вскармливании [Davis, 1988].

Кроме того, существуют данные о защитном эффекте грудного вскармливания в отношении таких заболеваний, как воспаление среднего уха, инфекции мочевыводящих путей, некротизирующий энтероколит, сепсис, внезапная смерть грудных детей, ювенильный сахарный диабет и болезнь Крона. Последствия искусственного или только кратковременного грудного вскармливания приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2 Относительный риск развития заболеваний и нарушений развития у детей и взрослых, обусловленный кратковременным грудным вскармливанием и искусственным вскармливанием [Abou-Dakn, 2005].

Заболевание	Длительность грудного вскармливания	Относительный риск (90% доверительный интервал)
Астма	< 4 мес	1,3 (1,0–1,5)
Болезнь Крона	Грудное вскармливание отсутствовало	1,6 (1,4–1,8)
Диарея	< 3 мес	6,1 (4,1–9,0)
Избыточная масса тела	< 6 мес	1,3 (1,0–1,4)
Некротизирующий энтероколит	Грудное вскармливание отсутствовало	4,5 (3,0–6,0)
Пневмония	Грудное вскармливание отсутствовало	16,7 (7,7–36,0)
Сахарный диабет	< 4 мес	1,6 (1,2–2,2)

Грудное вскармливание обладает еще одним достоинством: оно всегда доступно для ребенка. Кроме того, оно обеспечивает эмоциональную связь с ребенком, что, безусловно, полезно и для матери. Так, кроме известных ранних эффектов лактации (снижение частоты анемий и инфекций благодаря сокращению матки [Labbok, 2001] и предупреждение послеродовой депрессии [Goer, 2005]) во многих исследованиях были показаны и отдаленные последствия, в частности снижение риска развития рака молочной железы [Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002]. Сообщается также о более низком риске развития остеопороза и рака яичников (обзор см. Lawrence, 2005; Work Group on Breastfeeding, 1997).

В последние десятилетия наблюдается отход от концепции «отказа от грудного вскармливания» 1950–1960-х гг., однако необходимо приложить все усилия, чтобы склонить в послеродовой период нерешительных матерей к грудному вскармливанию и преодолеть трудности в начале кормления.

Кормящим матерям наряду с врачебным консультированием педиатра и гинеколога предоставляется возможность получить советы и помощь от акушеров и специально подготовленных консультанток (IBCLC), а также со стороны членов групп взаимопомощи.

Нередко вследствие недостаточной информации о назначении лекарственного средства в период кормления грудью у женщин возникает

неуверенность и беспокойство по этому поводу, в результате женщины не следуют врачебным предписаниям или даже прекращают грудное вскармливание. В проспективном исследовании 203 кормящих матерей, которым во время лактации назначили антибиотик, было установлено, что 15% женщин его не принимали, а 7% — прекратили грудное вскармливание [Ito, 1993 А]. Лекарственная терапия текущего заболевания в очень редких случаях требует отказа от грудного вскармливания, если избегать приема ненужных лекарственных средств и принимать во время лактации только апробированные препараты. В связи с этим оценка препаратов в этой книге основана на переносимости данного лекарственного средства в период лактации.

Очень часто матерям советуют полностью отказаться от грудного вскармливания при проведении лекарственной терапии вследствие переоценки риска лечения или из-за отсутствия данных о действии препарата во время лактации, а также из-за недооценки травмирующего воздействия внезапного прекращения грудного вскармливания как на мать, так и на ребенка.

Такому ошибочному решению способствует недостаточная информация, содержащаяся в инструкциях, прилагаемых к лекарственным средствам, и в Красном списке, а также неверные данные, приводимые в некоторых «профессиональных» изданиях.

3.2 Переход лекарственных средств в материнское молоко

Существуют многочисленные барьеры, которые препарат должен преодолеть, прежде чем он попадет в организм ребенка вместе с молоком матери и окажет свое действие. Поступление лекарственных средств в молоко после их перорального приема матерью ограничено, прежде всего, количеством препарата, которое попадает через желудочно-кишечный тракт в организм матери, затем метаболизируется и выводится почками, кроме той части дозы, которая может через кровоток достичь молочной железы; здесь некоторые вещества вновь метаболизируются. Как и в других органах, в молочной железе происходит простая или опосредованная носителем диффузия и активный транспорт вещества из крови в молоко. Из «молочного компартмента» препарат поступает обратно в кровоток матери, и для большинства веществ характерно выравнивание концентраций в молоке и крови. Переходу в молоко способствуют хорошая растворимость препарата в жирах, небольшая молекулярная масса (< 200), щелочная реакция, незначительная степень ионизации и низкий уровень связывания с белками плазмы матери. В молоко может попасть лишь часть препарата, не связанная с белками.

Основу перехода щелочных веществ составляет относительная кислотность молока (рН 6,8–7,1) по сравнению с плазмой (рН 7,4).

Не все вещества, содержащиеся в молоке, всасываются в кишечнике ребенка. Некоторые лекарственные средства разрушаются уже в желудочно-кишечном тракте. Это относится к тем препаратам, которые именно по этой причине необходимо вводить матери парентерально, например гепарин и инсулин. Другие вещества в основном связываются в кишечнике, например тетрациклины с кальцием молока, поэтому практически не всасываются.

С другой стороны, следует учесть, что кишечная стенка новорожденного проницаема для ряда более крупных молекул, которые у взрослых не резорбируются или всасываются в незначительном количестве. Кроме того, кислое содержимое желудка у грудных и маленьких детей имеет более высокое значение рН, время пребывания пищи в желудочно-кишечном тракте удлиняется, образование панкреатических ферментов и желчных кислот развито не полностью. Эти особенности у грудных детей способствуют резорбции активных лекарственных средств (обзор *см.* Howard, 1999; Bennett, 1996) в зависимости от препарата и его ферментативного расщепления, так как детоксицирующая способность детской печени развивается лишь через несколько недель после рождения. Естественно, что у недоношенных детей этот период длится дольше. Становление способности почек к выделению длится в течение 2–5 месяцев, поэтому точные данные о величине экспозиции через материнское молоко с учетом энтеральной доступности, кумуляции вследствие недостаточной метаболической активности и несовершенной почечной экскреции у новорожденных в итоге можно получить лишь путем определения лекарственного вещества в сыворотке крови грудного ребенка. При длительном лечении матери и применении лекарственных средств с большим периодом полувыведения репрезентативные результаты исследования детской сыворотки удается получить лишь после многих дней лечения, когда устанавливается стационарное состояние (steady state).

Однако во многих случаях оценить риск можно путем сравнения количества препарата, которое получает грудной ребенок с молоком матери в расчете на массу тела, с суточной терапевтической дозой для матери в расчете на массу тела или с суточной терапевтической дозой для детей в расчете на массу тела, если такая доза известна (*см.* табл. 3.3). Крайне незначительное количество препарата (менее 3% терапевтической дозы в расчете на массу тела) означает, что токсическое действие препарата на ребенка невозможно. Однако следует обратить внимание, что при определении лекарственного вещества в материнском молоке необходимо учитывать и активные метаболиты этого вещества и что препараты с длительным периодом полувыведения могут накапливаться в организме, особенно у грудных детей раннего возраста и недоношенных младенцев [Hale, 2003]. В таких случаях относительная доза в 3%, содержащаяся в молоке, может привести к созданию более высокой концентрации вещества в сыворотке ребенка по сравнению с ожидаемой.

Таблица 3.3 Сравнение отношения М/Р с частью дозы лекарственного препарата, которую получает грудной ребенок с молоком. Приведены средние значения М/Р. Процент представляет собой максимально возможную часть суточной дозы для матери в расчете на массу тела, получаемую ребенком при исключительно грудном вскармливании за 24 час в расчете на массу его тела.

Лекарственный препарат	Отношение М/Р	% материнской дозы в расчете на массу тела
Атенолол	3	8–19
Вальпроевая кислота	0,05	7
Йодид, ¹³¹ I	15–65	49
Каптоприл	0,03	0,014
Карбимазол	1	27
Литий	1	80
Пентоксиверин	10	1,4
Пропилтиоурацил	0,1	1,5
Соталол	4	42
Хлорталидон	0,06	15,5

Расчет относительного содержания препарата в молоке

Зная концентрацию лекарственного средства в молоке и объем молока, который поглощает ребенок, можно рассчитать абсолютное количество препарата, поступающего в организм ребенка за одно кормление или за день:

Концентрация в молоке матери (C_M) × объем молока матери (V_M).

Объем молока, продуцируемого в сутки, составляет 500–900 мл. Этого уровня продукция молока достигает примерно через 4 дня после родов. Для лучшего сопоставления различных препаратов рассчитывают не индивидуальное, а среднее количество молока, которое ребенок получает ежедневно в расчете на 1 кг своей массы тела. Этот объем равен примерно 150 мл (0,15 л). Тогда, если концентрация препарата в молоке составляет, например, 50 мкг/л, ребенок (исключительно при грудном вскармливании) получает:

$$50 \text{ мкг/л} \times 0,15 \text{ л/кг в сутки} = 7,5 \text{ мкг/кг в сутки.}$$

Иногда определяют количество лекарственного вещества, получаемого ребенком за одно кормление. Такой расчет имеет смысл, когда речь идет об активном веществе с коротким периодом полувыведения после однократного приема дозы. Поскольку ребенка кормят в среднем 5 раз в день, расчет производят по формуле (см. также Bennett, 1996):

$$50 \text{ мкг/л} \times 0,15 \text{ л/кг в сутки} \times 0,2 = 1,5 \text{ мкг/кг за одно кормление.}$$

О величине, характеризующей накопление или разведение препарата в материнском молоке при сопоставлении с концентрацией вещества в сыворотке или плазме матери, можно судить по величине отношения молоко/плазма (М/П):

$$\text{Отношение М/П} = \frac{\text{Концентрация лекарственного средства в молоке}}{\text{Концентрация лекарственного средства в плазме матери}}$$

Это соотношение вычисляют однократно, определяя одновременно концентрацию вещества в образцах крови и молока, полученных после приема препарата, или же вычисляя среднюю концентрацию в крови и молоке в образцах, получаемых в течение длительного (многочасового) периода. Математически эта концентрация представляет собой интеграл или площадь под кривой концентраций, построенной на основе отдельных вычислений, проведенных с интервалами («область под кривой»). В исследованиях последнего времени предпочитают использовать второй метод определения величины М/П, так как получаемые таким способом данные более репрезентативны: если кривые концентраций в плазме и молоке неодинаковы по фазе, величины отношения М/П в различные сроки определения могут существенно различаться. Такие различия наблюдают не только в разных исследованиях и у различных женщин, но даже у одной и той же матери. В колюструме и молоке, полученном через несколько недель после родов, содержание вещества неодинаково, и его концентрации в первой порции молока при кормлении и в последующих порциях отличаются. В связи с этим приводимые далее отношения М/П могут быть только ориентиром при сравнении с другими препаратами. Эти цифры представляют собой средние значения, выведенные из данных предшествующих исследований.

Отношение М/П не может быть использовано для сравнения риска применения препаратов, хотя низкие величины М/П (< 1) свидетельствуют против накопления лекарственного вещества в молоке матери. Тем не менее, в случае высокой концентрации вещества в плазме матери его содержание в молоке может достичь уровня, опасного для грудного ребенка. С другой стороны, высокая величина М/П не обязательно указывает на присутствие в молоке токсического количества лекарственного вещества, например в случае, когда концентрация вещества в сыворотке матери в силу его особенностей и большого объема распределения является очень низкой. В подобном случае даже величина М/П, равная 8, свидетельствующая об относительном накоплении вещества в молоке в сопоставлении с плазмой матери, обуславливает лишь незначительную концентрацию препарата в молоке и, соответственно, невысокую относительную дозу для ребенка (см. ранее).

Более информативной для оценки риска экспозиции ребенка является относительная доза, которая переходит вместе с молоком, — процент

принятой матерью дозы в расчете на массу тела, который получает ребенок в расчете на массу тела с молоком матери. В дальнейшем эту величину обозначают как «процент материнской дозы в расчете на массу тела»:

Доза, передаваемая с молоком матери
в расчете на массу тела

Относительная доза (%) = $\frac{\text{Доза, передаваемая с молоком матери в расчете на массу тела}}{\text{Доза, принятая матерью в расчете на массу тела}} \times 100$.

Доза, принятая матерью
в расчете на массу тела

«Доза, передаваемая с молоком матери в расчете на массу тела» соответствует количеству лекарственного средства, которое грудной ребенок получает ежедневно в расчете на 1 кг своей массы тела.

Например, если суточная доза препарата для матери составляет 150 мг (150 000 мкг), масса тела матери равна 60 кг, то ребенок получает 7,5 мкг/сут на 1 кг массы тела.

Тогда:

$$\text{Относительная доза} = \frac{7,5 \text{ мкг/кг в сутки}}{150\,000 \text{ мкг/сут}} \times 100 = 0,3\%.$$

60 кг

3.3 Токсичность лекарственных средств, присутствующих в материнском молоке

Если в период медикаментозного лечения матери поведение ребенка во время кормления меняется, это не всегда обусловлено токсическим эффектом лекарственного средства. Трудности при кормлении могут быть связаны с тем, что препарат изменяет вкус молока. Содержание большинства препаратов в молоке значительно ниже, чем терапевтические дозы для ребенка. Однако при длительном приеме лекарственного средства матерью эти незначительные концентрации могут возрастать в результате увеличения периода полувыведения вещества у детей грудного возраста, и у ребенка могут появиться соответствующие симптомы. В связи с этим к повторному приему препарата следует относиться принципиально иначе, чем к однократному применению.

В группе из 838 матерей, получавших лекарственную терапию во время грудного вскармливания, в 11% случаев у грудных детей наблюдали симптомы, связанные, возможно, с приемом препарата. Тяжелые, требующие лечения симптомы отсутствовали. Были обнаружены следующие ассоциации [Ito, 1993 В]:

- более жидкий стул в случаях приема матерями антибиотиков;
- вялость, седативный эффект при употреблении анальгетиков, наркотиков, седативных и антидепрессивных средств, антиэпилептиков;

- повышенная возбудимость и беспокойство в случае приема антигистаминных препаратов.

Возникновение токсических явлений скорее следует ожидать у маленьких грудных детей, чем у 5-месячных или старше, которых кормят грудью только 1–2 раза в день, поэтому «медикаментозное» молоко является лишь частью их дневного рациона. Группу риска составляют новорожденные и недоношенные дети, поскольку система выведения и функциональная активность барьеров (например, гематоэнцефалического) у них еще не достигли полного развития [Hale, 2003]. Anderson (2003) суммировал все данные, опубликованные в специальной литературе, на основании которых симптомы у грудных детей были приписаны препаратам, содержащимся в материнском молоке. В 53 из 100 сообщений причинная связь симптомов у детей с приемом лекарственных средств матерью оценивалась как «возможная», в 47 случаях — как «вероятная». В 3 случаях зарегистрирована гибель детей; их матери принимали лекарственные средства, действующие на ЦНС. Однако могли сыграть роль и другие факторы риска, например наркотики, поэтому нельзя считать лекарственную терапию матери безусловной причиной гибели детей. Из 100 детей 63 ребенка были в возрасте менее 1 месяца, 78 — менее 2 месяцев и только 4 — были старше 6 месяцев.

Необходимо учитывать генетическую детерминированность метаболизма лекарственного средства (например, в случае метопролола) и чувствительность к определенным препаратам (например, теофиллину), т.е. индивидуальные особенности детей. Особого внимания требует появление симптомов у грудных детей при длительной терапии (см. ранее). В некоторых случаях целесообразно сделать перерыв в кормлении после приема лекарственного средства. Перерыв длительностью от 1 до 2 периодов полувыведения вещества может предупредить появление пика концентрации. Сцеживание молока как средство деконтаминации вряд ли имеет смысл, так как обычно происходит выравнивание концентрации вещества в молоке и плазме матери. В случае приема парацетамола показано, что его концентрация в молоке даже увеличивается, если сцеживание проводят часто [Notarianni, 1987].

Риск усиления *желтухи новорожденных*, обусловленный содержащимися в молоке препаратами, часто переоценивают. Теоретически такой эффект возможен, например в результате конкурентного вытеснения билирубина из его соединений с белками, однако незначительное количество лекарственного средства, с одной стороны, и хорошо разработанная в настоящее время техника контроля уровня билирубина и фототерапия, с другой стороны, позволяют предотвращать эти нарушения. *Ядерная желтуха*, возникающая под влиянием препаратов в материнском молоке, даже в случае редкой, предрасполагающей к гемолизу болезни обмена веществ (дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) практически не встречается.

О переносимости препаратов, получаемых ребенком с молоком матери при их длительном применении, имеются немногочисленные данные. Теоретически возможны, например, специфическая сенсибилизация

антибиотиками или повышение общей предрасположенности к атопии по отношению к различным чужеродным веществам. Прием психотропных средств и наркотиков может неблагоприятно повлиять на поведение ребенка в старшем возрасте и его интеллектуальное развитие, а потенциально канцерогенные вещества могут способствовать возникновению опухолей. Однако до настоящего времени нет убедительных доказательств, что тяжелые, длительно персистирующие поражения обусловлены исключительно препаратами, содержащимися в материнском молоке. Когнитивные расстройства или отклонения в поведении ребенка, например после приема матерью наркотиков или воздействия повышенных концентраций РСВ, могут возникать еще в пренатальном периоде. Долговременные контролируемые исследования, направленные на изучение развития детей в старшем возрасте, проводили лишь для немногих лекарственных средств.

К основным лекарственным средствам или способам их применения во время лактации, представляющим опасность для ребенка, относятся:

- цитостатики;
- радионуклиды;
- комбинированная терапия с применением многих психотерапевтических препаратов или антиэпилептиков;
- йодсодержащие контрастные средства и отхаркивающие средства, а также дезинфекция обширных участков поверхности тела йодсодержащими соединениями.

При необходимости приведения такого рода терапии в каждом конкретном случае следует решить вопрос о целесообразности прерывания грудного вскармливания на время или о полном отказе от него.

3.4 Лекарственные средства, влияющие на продукцию молока

Лекарственные средства, обладающие антидофаминергическим действием, например *фенотиазины*, *галоперидол*, другие нейролептики, такие как *сульпирид* и *рисперидон*, препарат *α-метилдофа*, снижающий артериальное давление, и средства, используемые для усиления перистальтики желудочно-кишечного тракта (например, *домперидон* и *метоклопрамид*), повышают секрецию пролактина и таким образом стимулируют продукцию молока. Такой же эффект дает *резерпин* благодаря своему симпатолитическому действию. *Гормон роста* и *тиреотропин-релизинг гормон* также способствуют образованию молока. Иногда для этой цели рекомендуют *домперидон* и *метоклопрамид*. Так, *метоклопрамид* назначают в дозе 10 мг 3 раза в день в течение нескольких дней (максимально 7–10 дней). Иногда рекомендуют постепенно снижать дозировку в течение 2–5 дней. *Домперидон* проникает

через гематоэнцефалический барьер в меньшей степени, чем метоклопрамид, поэтому его нежелательное действие (экстрапирамидные симптомы у ребенка) менее выражено. Довольно высокая молекулярная масса домперидона (426), связывание с белками на 90% и незначительная оральная биодоступность обуславливают его низкую относительную дозу, составляющую около 0,4%. Повышенный риск остановки сердца при использовании домперидона касается взрослых пациентов, которые получают высокие дозы этого препарата внутривенно. Подобная ситуация не может возникнуть при экспозиции, обусловленной лекарственным средством, содержащимся в материнском молоке.

Предпринимались попытки стимулировать продукцию молока с помощью *сульптирида* (50 мг 2–3 раза в день) или *хлорпромазина* (10 мг 3 раза в день) [Hallbauer, 1997], но экстрапирамидные симптомы и чувство усталости у матери говорят о сомнительности назначения этих средств. Нужно еще раз подчеркнуть, что психологическая поддержка и помощь матери решают проблемы, связанные с лактацией, столь же эффективно, как и назначение препаратов, стимулирующих секрецию пролактина (даже в случае необходимости возобновления лактации — релактации) [Seema, 1997].

Окситоцин облегчает выделение молока, поэтому в случаях болезненного застоя молока окситоцин является средством выбора, к тому же этот препарат способствует инволюции матки.

Продукцию молока способны снижать *амфетамин*, *диуретики*, *эстрогены* и действующие антипролактинемически агонисты дофамина из группы производных эрготамина, например *бромокриптин*, *каберголин*, *лизурид*, *метилэргометрин*, *перголид*, а также лекарственное вещество *хинаголид*. При использовании различных *простагландинов* наблюдали как стимулирующий, так и подавляющий эффекты.

Алкоголь и *опиаты*, снижая секрецию окситоцина, уменьшают выделение молока.

Для прекращения лактации ранее назначали *бромокриптин*. В настоящее время бромокриптин для этой цели не используют [Arzneimittelkommission, 1989]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США на основании риска для матери запретило применение бромокриптина для прекращения лактации [Herings, 1995]. Вместо этого следует применять физикальные способы — хорошо сидящую поддерживающую одежду, охлаждение и полное опорожнение груди до облегчения. При мастите показаны постельный режим, частое сцеживание молока с применением сначала тепла, а потом холода, а также антибиотикотерапия. Высокое бинтование груди в настоящее время не рекомендуют из-за опасности застоя молока.

Эстрогены в высоких дозах для прекращения лактации в настоящее время не назначают из-за риска эмболии. Незначительное содержание эстрогенов в современных оральных контрацептивах может уменьшить продукцию молока лишь при уже имеющейся слабости лактации.

Литература

- Abou-Dakn M, Wöckel A.* Beratung zum Stillen. Geburtsh Frauenheilk, 2005; 65: 1194–7.
- Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS.* Adverse drug reaction in breast-fed infants: less than imagined. *Clinical Pediatrics* 2003; 42: 325–40.
- Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer.* Medikamentöse Abstillung nur noch in medizinisch begründeten Fällen. *Dtsch Ärztebl* 1989; 86: 1232.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds.).* Nelson textbook of pediatrics, 16th ed. Philadelphia: Saunders, 2000.
- Bennett PN (ed.).* Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam–New York–Oxford: Elsevier, 1996.
- Boesmann-Finkelstein M, Finkelstein RA.* Antimicrobial effects of human milk inhibitory activity on enteric pathogens. *FEMS microbiology letters* 1985; 27: 167–74.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.* Breast cancer and breast-feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95
- Cruz JR, Carlsson BVM, Hofvander Y et al.* Studies of human milk. *Acta Paediat Scand* 1985; 74: 338–41.
- Davis MK, Savitz DA, Graubard BI.* Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988; 2: 365–8.
- Groer M, Davis M, Casey K et al.* Neuroendocrine and immune relationships in postpartum fatigue. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005; 30: 133–8
- Hale TW.* Medications in breast-feeding mothers of preterm infants. *Pediatric Annals* 2003; 32: 337–47.
- Hallbauer U.* Sulpiride (Eglonyl) — use to stimulate lactation. *SAMJ* 1997; 87: 774–75.
- Hanson L.* Immunobiology of human milk, Amarillo, Pharmasoft Publishing 2004.
- Herings RM, Stricker BH.* Bromocriptine and suppression of postpartum lactation. *Pharm World Sci* 1995; 17: 133–7.
- Howard CR, Lawrence RA.* Drugs and breastfeeding. *Clin Perinatol* 1999; 26: 447–78.
- Ito S [A], Koren G, Einarson TR.* Maternal noncompliance with antibiotics during breastfeeding. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 40.
- Ito S [B], Blajchman A, Stephenson M et al.* Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393–9.
- Labbok MH.* Effects of breastfeeding on the mother. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 143–58.
- Lawrence R, Lawrence M.* Breastfeeding: a guide for the medical profession, 6. Aufl. St. Louis: Mosby, 2005.
- Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN.* Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 63–7.
- Saarinen UM, Kajosaari M.* Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065–9.
- Seema, Patwari AK, Satyanarayana L.* Relaxation: an effective intervention to promote exclusive breastfeeding. *J Trop Pediatrics* 1997; 43: 213–16.
- Work Group on Breast-feeding.* Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035.

akusher-lib.ru

Количественный переход лекарственных веществ в молоко матери исследован в отношении лишь немногих препаратов. С течением времени точность аналитических методов существенно повысилась, в связи с чем данные прежних исследований необходимо пересмотреть (например, применительно к пропилтиоурацилу).

В следующих разделах даны характеристики препаратов, распределенных на группы в соответствии с показаниями для их применения, с оговоркой, что данные не являются окончательными. Там, где это возможно, получаемое ребенком с молоком матери количество препарата дано в процентах суточной терапевтической дозы, принимаемой матерью в расчете на массу тела (см. главу 3). Используемые в тексте термины «процент материнской дозы в расчете на массу тела» и «относительная доза» являются синонимами. Иногда приведены данные о количестве лекарственного средства (в %), получаемого ребенком при *одном кормлении*. Этот способ расчета целесообразен для применяемых однократно препаратов с коротким периодом полувыведения. Рекомендации по дозировке препарата для грудного ребенка или ребенка старшего возраста ориентированы на относительную дозу (в данном случае — терапевтическую дозу) для ребенка, а не взрослого. В тексте эти случаи отмечены особо.

Исходя из среднего количества молока при вскармливании, равного 150 мл/кг в сутки, лекарственная экспозиция грудного ребенка в расчете на массу тела идентична количеству препарата в 150 мл молока (см. также главу 3).

Если приводятся данные о связывании лекарственного средства с белками и периоде его полувыведения, то в случае отсутствия других указаний эти данные относятся к взрослым, т.е. к матери.

При упоминании некоторых более ранних публикаций для простоты дается ссылка на Bennett, 1996, если данные, приведенные в этом обобщающем труде, учитываются Европейской рабочей группой ВОЗ. Наоборот, на часто цитируемую в других местах классификацию ААР (American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs) ссылка дается реже, так как классификация в основном не содержит дополнительной информации.

В этом разделе также нет рекомендаций по дозировке препаратов. Соответствующие сведения можно найти в специальных терапевтических руководствах, а также воспользоваться информацией, предоставляемой фирмой-изготовителем.

4.1 Анальгетики, опиаты и анестетики

▶ 4.1.1 Парацетамол

Клинический опыт. Период полувыведения *парацетамола* (например, *ben-u-ron*[®]) в молоке и плазме примерно одинаков и составляет 2,6 час.

Через 1–2 час после приема дозы 650 мг максимальная концентрация препарата в молоке матери достигает 15 мг/л. Соответственно этому ребенок получает за одно кормление 0,45 мг. Это составляет приблизительно 4% однократной терапевтической дозы в грудном возрасте в расчете на массу тела. Отношение М/Р находится в пределах 1 (обзор см. Briggs, 2005).

Кроме казуистического случая репродуцируемой макулопапулезной экзантемы после приема 1 г парацетамола какие-либо нежелательные явления после грудного вскармливания не описаны (обзор см. Briggs, 2005; Bar-Oz, 2003; American Academy of Pediatrics, 2001; Bennett, 1996). У 43 детей, матери которых принимали парацетамол, нежелательные эффекты не зарегистрированы [Ito, 1993]. Поскольку метаболизм и почечная экскреция у новорожденных еще не достигли полного развития, при длительном лечении парацетамолом нельзя исключить его накопление в организме ребенка [Notarianni, 1987].



Практические рекомендации. Парацетамол вместе с ибупрофеном относится к анальгетикам выбора во время лактации.

▶ 4.1.2 Ацетилсалициловая кислота

Клинический опыт. Период полувыведения салицилатов (например, ASS-ratiopharm®, Aspirin®) из материнского молока составляет более 7 час, что явно больше, чем из плазмы. Максимальная концентрация регистрируется через 3 час. После однократного приема *ацетилсалициловой кислоты* в дозе 500 мг максимальная концентрация в молоке составляет 7,8 мг/л, в дозе 1000 мг – 21 мг/л и в дозе 1500 мг – 48 мг/л [Jamali, 1981]. Соответственно, грудной ребенок в зависимости от принятой матерью дозы получает за одно кормление 0,2–1,4 мг/кг ацетилсалициловой кислоты. Это соответствует 2–14% однократной антипиретической дозы 10 мг/кг для грудного ребенка.

Существуют немногочисленные данные о длительном применении препарата как противовоспалительного средства в дозе до 5 г/сут. В одном случае, несмотря на прикорм, в плазме грудного ребенка была обнаружена почти терапевтическая концентрация препарата – 65 мг/л [Unsworth, 1987]. У 16-дневного ребенка другой матери, получавшей с целью противовоспалительной терапии ацетилсалициловую кислоту в дозе 4 г/сут, возникли симптомы токсикоза при концентрации салицилата в плазме, равной 240 мг/л [Clark, 1981]. Однако в других случаях токсический эффект не обнаружили, например при наблюдении 15 детей, матерей которых лечили аспирином [Ito, 1993].

Вряд ли следует опасаться нарушений свертывания крови или возникновения синдрома Рейе, обусловленных лекарственным средством в молоке матери, в случае применения анальгетических доз препарата [Hurwitz, 1985].



Практические рекомендации. Иногда в качестве болеутоляющего средства применяют ацетилсалициловую кислоту в дозе до 1,5 г/сут. Однако следует предпочесть парацетамол и ибупрофен. Регулярный прием ацетилсалициловой кислоты — прежде всего в дозах, оказывающих противовоспалительное (антиревматическое) действие, — нельзя считать приемлемым. Не создает проблем низкодозная терапия (100–300 мг/сут) для подавления агрегации тромбоцитов. Безопасным является и наружное кратковременное применение салицилатов.

▶ 4.1.3 Опиаты и их производные

Клинический опыт. Был исследован переход в материнское молоко таких препаратов, как *альфентанил* (Rapifen®), *бупренорфин* (например, Temgesic®), *буторфанол*, *кодеин* (например, в Lonarid®, talvosilen®), *декстропропоксифен*, *фентанил* (например, Fentanyl-Janssen®), *морфин* (например, MST Mundipharma®), *налбуфин*, *петидин* (Dolantin®) и *суфентанил* (например, Sufenta®).

В исследовании 5 матерей было установлено, что у одной из них максимальная концентрация *морфина* в молоке была равна 500 мкг/л при введении после родов сначала 10 мг внутривенно, а затем 5 мг внутримышечно. Наиболее высокая концентрация была выявлена через 30 мин после введения [Feilberg, 1989]. В другом случае определена концентрация до 100 мкг/л в молоке при ежедневном введении матери 4×5 мг морфина, причем мать принимала его уже в III триместре беременности. Ее грудной ребенок получал до 12% материнской дозы в расчете на массу тела, в его плазме содержалось 4 мкг/л морфина, что приблизительно соответствовало анальгетической концентрации [Robieux, 1990]. Не были отмечены ни токсические явления, ни симптомы отмены. Авторы объясняют это либо привыканием ребенка, либо медленным уменьшением концентрации в плазме в результате увеличения периода полувыведения у новорожденных. Jacobson и соавт. (1990) указывают на возможный «импринтинг» в результате перинатального воздействия морфина, что может приводить к зависимости в старшем возрасте. Другие авторы также обсуждали потенциальное воздействие морфина на формирование поведения и когнитивных функций у ребенка, однако вряд ли это возможно в случае кратковременного применения опиатов. При незначительной оральной биодоступности (биоусвояемости) морфина (26%) маловероятно, чтобы ребенок получал с молоком матери значительное количество препарата [Bar-Oz, 2003]. До настоящего времени отсутствуют сообщения о тяжелых нежелательных явлениях после введения морфина [American Academy of Pediatrics, 2001]. В результате послеродовой контролируемой пациенткой анальгезии (РСА) с помощью морфина после кесарева сечения у 7 женщин в колоструме обнаружены морфин и его метаболит морфин-6-глюкуронида в незначительном количестве [Вака, 2002].

О *гидроморфоне* см. раздел 4.16.6.

Бупренорфин усиливает действие *бутивакаина*, смягчающее боль, когда оба препарата применяют эпидурально. Об использовании бупренорфина во время лактации см. раздел 4.16.6.

Период полувыведения буторфанолола — до 4 час, отношение $M/P = 1-2$. Данные исследования 12 женщин, получивших после родов однократно внутримышечно 2 мг или перорально 8 мг препарата, позволяют рассчитать, что относительная доза для грудного ребенка составляет 1% [Bennett, 1996].

О *кодеине* см. раздел 4.2.10.

После приема 665 мг *декстропропоксифена* (6 пациенток) вычисленная относительная суточная доза для ребенка в расчете на массу тела находилась в пределах 1,9% материнской дозы, если исходить из максимальной концентрации препарата в молоке [Kunka, 1984].

Через 4 час после родов у 10 пациенток, получивших во время родов до 400 мкг *фентанила*, его максимальная концентрация в молоке была равна 0,15 мкг/л. Следовательно, ребенок должен был получить 22,5 нг/кг в сутки [Leuschen, 1990]. В другом исследовании 13 матерей максимальное количество, полученное новорожденными с колющим, составляло 19 нг/кг [Steer, 1992]. В этих исследованиях относительная доза для ребенка в расчете на массу тела была менее 1% материнской. Непосредственно после инъекции концентрация препарата в молоке повышалась, однако очень скоро происходило ее уменьшение. Ни в одном случае токсические явления не отмечены.

Таким же образом следует оценивать свойства *альфентанила* и *суфентанила* [Madej, 1987; Giesecke, 1985]. Период полувыведения альфентанила короче (около 1 час), чем фентанила и суфентанила. Переход в молоко введенного эпидурально при кесаревом сечении суфентанила (20 мкг вместе с 0,5% раствором *бутивакаина*) исследовали у 29 матерей, некоторые из них получали препарат и далее с целью анальгезии, контролируемой пациенткой. До третьего дня после родов содержание суфентанила в молоке составляло от 0,1 до 0,2 мкг/л (максимум). Неврологический статус детей был нормальным [Cuypers, 1995].

Налбуфин, для которого отношение $M/P = \sim 1$, по-видимому, переходит в молоко в незначительных количествах, его относительная доза в расчете на массу тела лежит в пределах 1% материнской. Это было установлено при исследовании 7 матерей, получивших однократно внутримышечно 20 мг препарата [Wischnik, 1988].

После однократной инъекции 50 мг *нетидина* 9 матерям его максимальная концентрация в молоке достигала 0,21 мг/л. Расчет показывает, что доза для грудного ребенка равна 0,03 мг/кг в сутки, или 4% материнской дозы [Peiker, 1980]. Сходные данные получены также Borgatta и соавт. (1997). О нежелательных явлениях до настоящего времени не сообщалось [American Academy of Pediatrics, 2001]. Однако длительный период полувыведения *нетидина* (до 13 час) и его метаболита *норнетидина* (63 час) может привести к накоплению их в плазме грудных детей [Bag-Oz, 2003], что особенно важно для новорожденных и в первую очередь — для недоношенных детей. При послеродовой контролируемой

пациентками анальгезии (РСА) с помощью петидина экспонированные дети при проведении неврологических тестов реагировали более выражено, чем подвергшиеся действию морфина [Wittels, 1990]. Об отрицательном воздействии петидина, примененного во время родов, на поведение ребенка в период лактации на ранних сроках см. раздел 2.1.

Для *трамадола* (например, Tramal®) рассчитано, что в молоко переходит 0,1% дозы, полученной матерью [Kmetec, 2003].

Применение во время лактации таких препаратов, как *флупиртин* (например, Katadolon®), *мептазиол* (Meptid®), *нефопам*, *пентазоцин* (Fortral®), *пиритрамид* (Dipidolor®), *ремифентанил* (Ultiva®), *тилидин* (например, в Valogon® N) и *трамадол* (например, Tramal®) не исследовано либо исследовано недостаточно.

Это же относится к антагонистам опиатов *наллоксону* (Narcanti®) и *налтрексону* (Nemexin®).

О *метадоне*, соответственно *левометадоне* (L-Polamidon®), см. раздел 4.16.6.



Практические рекомендации. Опиатные анальгетики в период лактации следует применять по возможности лишь кратковременно. Вследствие их угнетающего дыхания действия требуется особая осторожность, если ребенок предрасположен к апноэ. Средствами выбора при показаниях для применения опиатных анальгетиков во время лактации являются кодеин (в комбинации с парацетамолом или ацетилсалициловой кислотой), фентанил и морфин. В случае необходимости допустимо также использование альфентанила, декстропропосифена, налбуфина или петидина. При использовании других средств, таких как бупренорфин, флупиртин, мептазиол, нефопам, пентазоцин, пиритрамид, тилидин, трамадол, и названных выше антагонистов опиатов в случае введения однократных доз не требуется ограничивать грудное вскармливание. О заместительной терапии при героиновой зависимости см. раздел 4.16.6.

▶ 4.1.4 Антиревматические и противовоспалительные средства

Классические нестероидные антиревматические средства

Клинический опыт. Группа кислых противовоспалительных препаратов вследствие их кислотности и выраженной способности связываться с белками плазмы (до 99%) характеризуется очень низкой величиной отношения М/Р — значительно меньше 1.

При ежедневном внутривенном введении 1200 мг *азпрофазона* грудной ребенок получает с молоком матери максимально 0,8 мг/кг, соответственно 4% дозы для матери в расчете на массу тела [Bald, 1990].

Диклофенак (например, Diclo-Wolff®, Voltaren®) и *флуфенамовая кислота* также имеют короткий период полувыведения. Попадающее в молоко количество этих лекарственных препаратов, видимо, минималь-

но, а для флуфенама составляет максимально 0,2% [Buchanan, 1969 A]. Значение активных метаболитов диклофенака не выяснено.

Период полувыведения *ибупрофена* (например, Dolgit[®], Ibuhexal[®]) составляет лишь 2 час. При использовании терапевтической дозы 800–1600 мг/сут препарат в молоке не обнаруживают. Определенная пороговая величина в двух исследованиях была равна 1, соответственно 0,5 мг/л. О нежелательном действии препарата на грудных детей не сообщается [Townsend, 1984; Weibert, 1983], в том числе в проспективном исследовании 21 пары мать–ребенок [Ito, 1993].

Период полувыведения *флурбипрофена* (например, Dobendan[®]) равен 3 час. При применении препарата в течение 3 дней после родов (100–200 мг/сут) у 12 женщин он был обнаружен только в 3 пробах молока в максимальной концентрации 0,08 мг/л. Отсюда следует, что дети получали 0,012 мг/кг в сутки, т.е. 0,5% материнской дозы в расчете на массу тела. Токсические влияния не описаны [Smith, 1989; Cox, 1987].

Аналогичным образом следует оценивать свойства *индопрофена* и *супрофена*.

После приема матерью *индометацина* (например, Indomet[®]) у грудного ребенка наблюдали судорожные припадки [Eeg-Olofsson, 1978]. Однако в исследовании 16 матерей, принимавших индометацин в течение нескольких дней по 75–300 мг/сут, было вычислено, что дети получали максимально только 1% материнской дозы в расчете на массу тела. Симптомы у детей отсутствовали [Lebedevs, 1991].

Доза *кеторолака* у грудных детей составляла максимально 0,3% материнской дозы в расчете на массу тела [Wischnik, 1989].

При длительной терапии матери *напроксеном* (например, Proxen[®]) максимальная относительная доза для грудного ребенка была равна 3,6% [Jamali, 1983]. В другом случае длительного лечения матери у грудного ребенка было выявлено удлинение протромбинового времени и времени агрегации тромбоцитов [Fidalgo, 1989]. Из 20 матерей, получавших напроксен, 2 женщины после терапии отмечали некоторую сонливость грудных детей; у других детей симптомы отсутствовали [Ito, 1993].

В отличие от указанных препаратов количество переносимого с молоком грудному ребенку *пироксикама* (например, Felden[®]) составляет около 8%. Однако в сыворотке клинически здоровых детей препарат не обнаружен [Ostensen, 1988].

Период полувыведения *напроксена* (14 час) и *пироксикама* (до 60 час) значительно больше, чем других противовоспалительных средств.

Относительная доза *мефенамовой кислоты* и *теноксикама* составляет максимально 0,8% [Heintz, 1993; Buchanan, 1969 B].

Опыт применения ряда других нестероидных антиревматических средств недостаточен для оценки их риска. К ним относятся *ацетамин* (например, Rantudil[®]), *декскетопрофен* (Sympal[®]), *этофенамат* (например, Rheumon[®]), *фенбуфен*, *кетопрофен* (например, Orudis[®]), *лоназолак* (Argun[®]), *лорноксикам* (Telos[®]), *мелоксикам* (Mobic[®]), *набуметон*, *нифлумовая кислота*, *нимесулид*, *проглуметацин* (Protaxon[®]), *сулиндак* и *тиапрофен* (Surgam[®]).



Практические рекомендации. Среди нестероидных антиревматических средств средствами выбора в период лактации являются ибупрофен и флурбипрофен. Допустимо также использование азапропазона, диклофенака и флуфенамовой кислоты. Не рекомендуется применять ацеметацин, этофенамат, индометацин, кетопрофен, лоназолак, мефенамовую кислоту, мелоксикам, набуметон, напроксен, нифлумовую кислоту, пироксикам, проглуметацин, теноксикам и тиапрофен. Неосмотрительный прием нерекондуемых средств не требует прекращения грудного вскармливания, однако эти лекарственные средства следует заменить рекомендованными.

▶ 4.1.5 Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2

Клинический опыт. К биологически активным веществам этой группы относятся *целекоксиб* (Celebrex®), *эторикоксиб* (Arcoxia®), *лумиракоксиб*, *парекоксиб* (Dunastat®), *рофекоксиб* (VIOXX®) и *вальдекоксиб* (Vextra®). Период их полувыведения составляет от 8 до 17 час.

Хотя *целекоксиб* относится к липофильным веществам, которые хорошо проникают в материнское молоко, однако до 97% этого препарата связываются с белками плазмы; для него также характерен высокий объем распределения. Через 5 час после введения 100 мг целекоксиба его концентрация в молоке достигает максимального значения 133 нг/мл, и количество препарата, получаемого ребенком в случае исключительно грудного вскармливания, равно примерно 20 мкг/кг в сутки, т.е. около 1% материнской дозы в расчете на массу тела [Knoppert, 2003].

После введения 25 мг *рофекоксиба* отношение М/Р = 0,25, а относительная доза — 1,8–3,2% [Gardiner, 2005]. Следует указать, что ввиду потенциального нежелательного действия на сердце рофекоксиб снят с продажи.

Приостановлена также продажа *вальдекоксиба* вследствие вызываемых им выраженных кожных реакций.

Данные о применении других ингибиторов ЦОГ-2 во время лактации отсутствуют.



Практические рекомендации. Следует избегать использования в период лактации селективных ингибиторов ЦОГ-2 вследствие недостаточного для оценки риска опыта их применения. Однако если прием этих препаратов ограничен однократными дозами, изменять режим грудного вскармливания не требуется.

▶ 4.1.6 Производные пиразолона и фенилбутазона

Клинический опыт. Сведения об использовании этих лекарственных средств во время лактации немногочисленны.

Учитывая присутствие четырех основных метаболитов *метамизола* (например, Novalgin®, Novaminsulfon®), вычислено, что отношение

$M/P = \sim 1$. В одном случае было определено, что концентрация препарата в сыворотке матери и ребенка приблизительно одинакова [Zylber-Katz, 1986]. В другом случае у грудного ребенка были зарегистрированы приступы цианоза после приема матерью метамизола [Rizzoni, 1984].

Период полувыведения *фенилбутазона* (например, Ambene®) составляет 30–170 час, а отношение $M/P = 0,1–0,3$. Препарат обладает иммунотоксическим потенциалом в отношении гемопоэза и способен задерживать жидкость. До настоящего времени токсическое действие фенилбутазона у грудных детей не описано. Американская академия педиатрии считает допустимым назначение этого препарата в период лактации в некоторых случаях.

Описана гемолитическая анемия у ребенка в связи с терапевтическим применением кормящей матерью *пропифеназона* (DEMEX®) [Frei, 1985]. После окончания лечения феназон определяли в молоке в течение еще 8 дней, однако в сыворотке матери он отсутствовал.

О применении *фампрофазона*, *кебузона*, *мофебутазона* (Mofesal®) и *феназона* (например, Migräne-Kranit®) сведения отсутствуют.



Практические рекомендации. Следует избегать использования фампрофазона, кебузона, метамизола, мофебутазона, феназона и пропифеназона. При необходимости применения анальгетиков и противовоспалительных препаратов средствами выбора во время лактации являются ибупрофен и парацетамол. В случае неосмотрительного использования перечисленных лекарственных средств ограничивать грудное вскармливание не требуется, однако их следует заменить рекомендованными.

▶ 4.1.7 Другие антиревматические средства

Клинический опыт. Соединения золота, такие как *ауранофин* (Ridaura®) с периодом полувыведения 70–80 дней и *ауротиомалат натрия* (Taufedon®) с периодом полувыведения 225–250 дней, обнаруживают в молоке матери в значительном количестве, хотя отношение $M/P = 0,1$ (максимум). После ежесуточной внутримышечной инъекции 10 мг определяют 15–30 мкг/л препарата в молоке. Если принять за основу максимальную концентрацию, то для ребенка, вскармливаемого только молоком матери, доза золота составляет 4,5 мкг/кг в сутки или, округленно, 130 мкг/кг в месяц. В расчете на массу тела эта величина соответствует материнской дозе золота! В сыворотке ребенка обнаружено 51 мкг/л золота, т.е. около 10% концентрации у матери [Bennett, 1990].

Сопоставимые количества препарата определены другими авторами, хотя в ряде случаев матери получали более высокие дозы или были использованы другие соединения золота. Однако рассчитанная на массу тела часть дозы, получаемая грудным ребенком, была заметно меньше. Указания на токсические симптомы до настоящего времени не получены (обзор см. Bennett, 1996; American Academy of Pediatrics, 2001).

При длительном ежедневном применении 400 мг *гидроксихлорохина* (например, Quensyl®) и установившемся стационарном состоянии концентрация препарата в молоке составляла максимально 1,5 мг/л. Соответственно, ребенок, вскармливается только молоком матери, получал 4,3% материнской дозы в расчете на массу тела [Nation, 1984]. Период полувыведения препарата составляет 30–60 дней.

Сведения о переносимости грудным ребенком *лефлуномида* (Arava®) (период полувыведения — 2 недели), назначаемого как базисное терапевтическое и иммуносупрессивное средство, отсутствуют.

Применение во время лактации *адемтионина* (Gumbaral®), *хлорохина* (например, Resochin®) в дозах, оказывающих антиревматическое действие, *глюкозамина* (Dona®), препаратов *гиалуроновой кислоты* (например, Нya-ject®, HYALART®), *оксацетрола* (АНР 200®), а также *D-пеницилламина* (Metalcaptase®) еще обсуждается, поскольку их использование сопряжено с решением дилеммы «польза–риск». Переход этих препаратов в молоко, а также их переносимость во время лактации исследованы недостаточно. Описаны 2 ребенка одной матери, страдающей болезнью Вильсона и получавшей ежедневно 750 мг *пеницилламина* в течение 3 месяцев лактации; оба ребенка развивались нормально [Messner, 1998].

О *глюкокортикоидах* см. раздел 4.11, о *метотрексате* — раздел 4.10, о *сульфасалазине* — раздел 4.3.



Практические рекомендации. Антиревматическим средством выбора во время лактации служит ибупрофен. Из базисных препаратов следует предпочесть сульфасалазин и глюкокортикоиды, а также гидроксихлорохин (при необходимости). Американская академия педиатрии считает возможным применение во время лактации препаратов золота. Прием однократных доз других лекарственных средств не требует ограничения грудного вскармливания.

▶ 4.1.8 Средства от мигрени

Клинический опыт. *Эрготамин* (например, Ergo-Kranit® Migräne) или *тартрат эрготамина* в результате перехода в молоко могут вызвать симптомы эрготизма с большей вероятностью, чем менее жирорастворимый *дигидроэрготамин* (например, Dihydergot®, DET MS®). Производные эрготамина, к которым относятся биологически активные вещества *каберголин* (например, Dostinex®), *лизурид* (Dopergin®) и *метизергид*, применяемые также при других показаниях, в результате антипролактинемического действия способны уменьшать образование молока (см. также главу 3). Точные данные о переходе алкалоидов эрготамина в молоко матери до настоящего времени отсутствуют.

Для *суматриптана* (Imigran®) отношение М/Р = ~5. После подкожной инъекции 6 мг этого препарата 5 женщинам вычисленная доза для ребенка, получающего только молоко матери, составляла 3,5% мате-

ринской в расчете на массу тела. Учитывая биодоступность препарата при пероральном приеме, равную лишь 14%, и ограниченный клиренс у грудных детей, доза лежит в пределах 0,7–4,9% в расчете на массу тела [Wojnar-Horton, 1996]. Данные о непереносимости препарата грудными детьми до настоящего времени отсутствуют, и при кратковременном применении однократных доз осложнений вряд ли можно ожидать.

Опыт использования таких препаратов, как *алмотриптан* (Almogran®), *цикланделат* (Natil®), *элетриптан* (Relpax®), *этаверин*, *фриватриптан* (Allegro®), *ипразохром*, *наратриптан* (Naramig®), *пизоти-фен* (Sandomigran®, Mosegor®), *ризатриптан* (Maxalt®) и *золмитриптан* (AscoTop®), недостаточен для оценки их риска.



Практические рекомендации. Если при мигрени ибупрофен или парацетамол (в комбинации с кофеином и/или кодеином) оказывается недостаточно эффективным, можно использовать комбинации с ацетилсалициловой кислотой, дигидроэрготамином и суматриптаном. Это относится также к противорвотному лечению с помощью дименгидрината, меклозина и метоклопрамида. В случае применения однократных терапевтических доз других апробированных средств, когда возраст грудного ребенка более 2 месяцев, ограничения грудного вскармливания не требуется.

▶ 4.1.9 Местные анестетики

Клинический опыт. *Лидокаин* (например, Xylocain®) даже после внутривенного введения при лечении нарушений сердечного ритма переходит в молоко матери лишь в незначительном количестве (см. раздел 4.6). У 27 пациенток, которым при кесаревом сечении проводили эпидуральную анестезию путем введения в среднем 183 мг *лидокаина* и 82 мг *бупивакаина*, через 2, 6 и 12 час анестетики и их метаболиты обнаруживали в сыворотке и молоке. Концентрация лидокаина в молоке составляла в среднем 860 мкг/л, бупивакаина — 90 мкг/л, а метаболита пипекодилксилотида (PPX) — 140 мкг/л [Ortega, 1999]. Отношения М/Р были равны 0,9, 0,4 и 1,3 соответственно. При незначительной биодоступности активного вещества в случае перорального приема относительная доза для грудного ребенка могла быть 1–4%. При наблюдении за детьми какие-либо отклонения не обнаружены. При аппликации 3,6–7,2 мл 2% лидокаина без добавления адреналина в случае зубо-врачебного вмешательства концентрация лидокаина и его метаболита моноэтилглицеринксилотида в молоке составляла в среднем 73,4 мкг/л и 66,1 мкг/л соответственно, и токсическое действие на грудного ребенка представлялось маловероятным [Giuliani, 2001].

При длительной внутривенной инфузии *бупивакаина* (например, Carbostesin®) в дозе 25 мг/час его максимальная концентрация в молоке матери составляла 0,45 мкг/мл. В сыворотке грудного ребенка вещество не обнаружено (при пороге определения < 1 мкг/мл). Токсических симптомов не наблюдали (обзор см. Spigset, 1994).

Данные о применении в период лактации *левобутивакаина* (Chirocain®), *метивакаина* (например, Scandicain®), *прокаина* и *ропивакаина* (Naropin®) отсутствуют. Однако можно предполагать, что эти вещества благодаря короткому периоду полувыведения и высокой способности связываться с белками подобно *артикаину* (Ultracain®) проникают в молоко в очень низких количествах. Адреналин, обычно добавляемый к препаратам при местной анестезии, еще более снижает переход вещества в молоко матери. *Прилокаин* (Xylorest®) в большей степени, чем другие местные анестетики, способствует образованию метгемоглобина.

Систематические исследования по применению во время лактации препаратов, предназначенных исключительно для местной анестезии, не проведены. К этим препаратам относятся *бензокаин* (например, Aеsthesin®, крем), *хлорэтан* (например, WariActiv®, аэрозоль), *оксibuпрокаин* (например, Thilorbin®, глазные капли) и *тетракаин* (например, Acoin®, раствор). В этом случае не приходится считаться с системной резорбцией значительного количества препарата.



Практические рекомендации. При обычных способах применения (зубоврачебные и другие вмешательства) местные анестетики можно использовать во время лактации. Это же относится и к их комбинации с адреналином. Применения пилокарпина следует избегать, однако его использование не требует перерыва в грудном вскармливании.

▶ 4.1.10 Другие средства, применяемые для анестезии

Клинический опыт. *Метогекситал* (Brevimytal®) через 1–2 час после аппликации 9 женщинам в дозе 120–150 мг обнаруживали в материнском молоке в максимальной концентрации 470 нг/мл. Через 24 час препарат в молоке не определялся [Borgatta, 1997]. В этом случае ребенок, вскармливаемый только материнским молоком, получил бы около 1% материнской дозы в расчете на массу тела.

Пропофол (например, Disoprivan®), время полувыведения которого составляет 30–60 мин и отношение М/Р = -1, в случае его применения при кесаревом сечении обнаруживают в колоструме лишь в незначительном количестве. Даже если предположить полную резорбцию препарата из кишечника ребенка, этим количеством можно пренебречь (по сравнению с трансплацентарным переносом) [Dailland, 1989]. По имеющимся данным, грудной ребенок за одно кормление получает с молоком не более 1% материнской дозы в расчете на массу тела.

После внутривенного введения *тиопентала* (Trapanal®) в дозе 5 мг/кг (период полувыведения равен около 10 час, отношение М/Р = -0,5) в молоке матери содержится максимально 0,9 мкг/мл препарата. Соответственно, ребенок, вскармливаемый только молоком матери, получает 0,14 мг/кг, или примерно 2–3% введенной матери дозы в расчете на массу тела. Но в действительности количество препарата, получаемое ребенком при первом после наркоза кормлении, менее 0,1%. Это показало

но в исследовании 16 женщин. Поскольку речь не идет о продолжительной экспозиции, то, несмотря на удлинение периода полувыведения, свойственное грудному возрасту, вряд ли можно опасаться токсического эффекта тиопентала (обзор см. Spigset, 1994).

Систематические исследования в период лактации переносимости других внутривенно вводимых средств для наркоза, таких как *этомидат* (например, Nupnomidate®), *кетамин* (например, Ketanest®S, Ketamin-ratiopharm®), а также нейролептика *дроперидола* не проведены. До настоящего времени нет сообщений о значимых симптомах после применения этих средств.

У кормящих матерей-анестезиологов, по роду своей деятельности имеющих дело с *галотаном*, концентрация анестетика в молоке оказалась такой же, как и в воздухе помещения, где находится их рабочее место (2 части на миллион). Однако токсические симптомы у грудных детей отсутствовали как при профессиональной экспозиции женщин, так и в случаях, когда они сами получали ингаляционный наркоз [Coté, 1976]. О нежелательном действии на грудных детей других ингаляционных анестетиков, таких как *десфлуран* (Suprane®), *энфлуран*, *изофлуран* (например, Forene®) и *севофлуран* (Sevofrane®), сообщения отсутствуют [Lee, 1993].

К *миорелаксантам* типа *кураре* относятся четвертичные соединения аммония, которые вследствие их незначительной липофильности вряд ли могут переходить в молоко и практически не резорбируются из кишечника. Уже давно известно, что употребление в пищу мяса животных, добытых на охоте с помощью стрельного яда (*кураре*), не вызывает симптомов отравления.

Мидазолам и другие бензодиазепины описаны в разделе 4.9.



Практические рекомендации. Если мать после наркоза в состоянии принять ребенка, она может без опасения кормить его грудью, поскольку ни фармакокинетические свойства препаратов, применяемых в настоящее время для наркоза, ни клинический опыт не дают повода приостанавливать грудное вскармливание. Это же относится к наркозу, применяемому при кесаревом сечении: первоочередное значение приобретает наркотическое средство, проникающее трансплацентарно, а не та незначительная его доля, присутствующая в колоструме!

▶ 4.1.11 Миорелаксанты и другие анальгетики

Клинический опыт. К миорелаксантам в широком смысле слова относятся крайне разнообразные вещества: *баклофен* (например, Lioresal®), *каризопродол*, *хининэтилкарбонат*, *хлормезанон*, *токсин Clostridium botulinum* (например, BOTOX®), *дантролен* (например, Dantamocrin®), *фенирамидол*, *мефенезин* (DoloVisano®), *метокарбамол* (Ortoton®), *орфенадрин* (Norflex®), *придинол* (Myoson® direct), *тетразепам* (например, Mobiforton®), *тизанидин* (Sirdalud®) и *тольперизон* (Mydocalm®).

О применяемых для лечения невропатических болей антиэпилептиках *габапентине* (Neurontin®) и *прегабалине* (Lyrica®) см. раздел 4.8.

Описан случай однократного применения *баклофена* в дозе 20 мг, когда концентрация вещества в молоке составила максимально 0,13 мг/л [Eriksson, 1981]. Количество полученного ребенком препарата за одно кормление равно 1,2% в расчете на массу тела. Однако эти данные не позволяют оценить переносимость лекарственного средства при его длительном применении.

Период полувыведения *каризопродола* составляет около 4 час, его метаболита мепробамата — примерно 10 час. После ежедневного применения 2100 мг каризопродола было определено, что его содержание в молоке матери равно в среднем 0,9 мкг/мл, а мепробамата — 11,6 мкг/мл. Это соответствует абсолютной дозе 1,9 мг/кг в сутки и относительной дозе 4,1% для ребенка при исключительно грудном вскармливании [Nordeng, 2001].

Достаточного опыта применения в период лактации других, давно используемых и терапевтически устаревших средств не имеется. Некоторые препараты оказывают на грудного ребенка легкое седативное действие.



Практические рекомендации. Не считая применения дандролена в неотложных случаях злокачественной гипертермии, к показаниям для использования миорелаксантов следует относиться критически. Лучше предпочесть физиотерапевтические мероприятия и назначение противовоспалительных или антиревматических средств. В отдельных случаях можно временно применить низкие дозы более изученного диазепама, снимающего напряжение.

▶ 4.1.12 Средства от подагры

Клинический опыт. *Аллопуринол* (например, Zylogis®) снижает концентрацию мочевой кислоты в крови в результате подавления активности фермента ксантиноксидазы. Описан случай нормального развития грудного ребенка, мать которого ежедневно принимала по 300 мг аллопуринола. Содержание в молоке активного метаболита оксипуринола составляло около 50 мг/л, в сыворотке ребенка — 7 мг/л. Терапевтическая концентрация препарата в сыворотке лежит в пределах 13–19 мг/л, следовательно, получаемая ребенком суточная доза около 8 мг/кг оксипуринола почти соответствует нижней границе терапевтической дозы [Kamilli, 1991].

Опыт применения *бензбромарона* (например, Harpagin®) отсутствует. *Пробенецид* (Probenecid Weimer®) способствует выведению мочевой кислоты благодаря подавлению почечной реабсорбции. Данных о кинетике препарата во время лактации нет, однако, учитывая фармакодинамику этого лекарственного средства, его неблагоприятное действие на грудного ребенка вряд ли возможно.

Средствами лечения острых приступов подагры наряду с нестероидными противовоспалительными средствами, такими как *ибупрофен* (например, Dolgit®, Jenarprofen®), служат ингибиторы митоза *колхицин* и *фенилбутазон* (например, Ambene®).

При длительной терапии с ежедневным приемом 1 мг колхицина у 4 женщин, страдающих семейной средиземноморской лихорадкой (FMF), максимальное содержание колхицина в молоке было равно 8,6 нг/мл (отношение М/Р = 1). Через 6 час после приема концентрация препарата находилась в пределах 0,9–2,6 нг/мл. Если взять за основу максимальную концентрацию, младенцы должны были получить примерно 10% материнской дозы в расчете на массу тела. Четыре ребенка этих матерей, а также другие дети, наблюдаемые авторами до 2-летнего возраста, развивались нормально [Ben-Chetrit, 1996].

Сведения о *фенилбутазоне* — сильном противовоспалительном препарате, оказывающем слабое анальгетическое и антипиретическое действие — приведены в разделе 4.1.6.



Практические рекомендации. Во время лактации пробенецид является средством выбора для лечения подагры, проводимого с интервалами. Аллопуринол по возможности применять не следует. Ибупрофен служит средством выбора в случае приступов подагры. Фенилбутазон и колхицин использовать не рекомендуется, если это возможно. Однако прием однократных доз не является основанием для ограничения грудного вскармливания. Вопрос о грудном вскармливании при длительном лечении семейной средиземноморской лихорадки колхицином необходимо решать индивидуально.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–89.

Baka NE, Bayoumeu F, Boutroy MJ et al. Colostrum morphin concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 184–7.

Bald R, Bernbeck-Bethäuser ME, Spahn H et al. Excretion of azapropazone in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 271–3.

Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Safety* 2003; 26: 925–35.

Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39: 1213–7.

Bennett PN (ed.). *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.

Bennett PN, Humphries SJ, Osborne JP et al. Use of aurothiomalate during lactation. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 777–9.

Borgatta L, Jenny RW, Gruss L et al. Clinical significance of methohexital, meperidine, and diazepam in breast milk. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 186–192.

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

Buchanan RA [A], Eaton CJ, Koeff ST et al. The breast milk excretion of flufenamic acid. *Curr Ther Res* 1969; 11: 533–8.

Buchanan RA [B], Eaton CJ, Koeff ST et al. The breast milk excretion of mefenamic acid. *Curr Ther Res* 1969; 10: 592–7.

Clark JH, Wilson WG. A 16-day old breast-fed infant with metabolic acidosis caused by salicylates. *Clin Pediatr* 1981; 20: 53–54.

Coté CJ, Kenepf NB, Reed SB et al. Trace concentrations of halothane in human breast milk. *Br J Anaesth* 1976; 48: 541–3.

Cox SR, Forbes BA. Excretion of flurbiprofen into breast milk. *Pharmacotherapy* 1987; 7: 211–5.

Cuyper L, Wiebalck A, Vertommen JD et al. Epidural sufentanil for post caesarean pain: breast milk level and effects on the baby. *Acta Anaesth Belg* 1995; 46: 104–5.

Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD et al. Intravenous propofol during caesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989; 71: 827–34.

Eeg-Olofsson O, Malmros I, Elwin CE et al. Convulsions in a breast-fed infant after maternal indomethacin. *Lancet* 1978; 2: 215.

Erikssons G, Swahn CF. Concentrations of baclofen in serum and breast milk from a lactating woman. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 41: 185–7.

Feilberg VL et al. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 426–8.

Fidalgo I, Correa R, Gomez Carrasco JA et al. Anemia aguda, rectorragia y hematuria asociadas a la ingestión de naproxén. *An Esp Pediat* 1989; 30: 317–9.

Frei H, Bühlmann U, Rudin O. Toxische hämolytische Anämie beim Neugeborenen nach Ingestion eines Phenazon-Derivates (Cibalgin®) via Muttermilch. *Z Geburtsh Perinatol* 1985; 189: 11–2.

Gardiner SJ, Begg EJ, Zhang M et al. Transfer of rofecoxib into human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 405–8.

Giesecke AH, Rice LJ, Lipton JM. Alfentanil in colostrum. *Anesthesiology* 1985; 63: A284.

Giuliani M, Grossi GB, Pileri M et al. Could local anaesthesia while breast-feeding be harmful to infants. *J Ped Gastroent Nutr* 2001; 32: 142–4.

Heintz RC, Stebler T, Lunell NO et al. Excretion of tenoxicam and 5'-hydroxytenoxicam into human milk. *J Pharmacol Med* 1993; 3: 57–64.

Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregmann D et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications. *N Engl J Med* 1985; 313: 849–57.

Ito S, Blajchman A, Stephenson M et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynaecol* 1993; 168: 1393–9.

Jacobson B, Nyberg K, Grönbladh L et al. Opiate addiction in adult offspring through possible imprinting after obstetric treatment. *Br Med J* 1990; 301: 1067–70.

Jamali F, Keshavarz E. Salicylate in breast milk. *Int J Pharmacol* 1981; 8: 285–90.

Jamali F, Stevens RD. Naproxen in milk. *Drug Intell Clin Pharmacol* 1983; 17: 910–1.

Kamilli I, Gresser U, Schaefer C et al. Allopurinol in breast milk. *Adv Experim Med Biol* 1991; 309A: 143–5.

Kmetec V, Roskar R. HPLC determination of tramadol in human breast milk. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 32: 1061–6.

Knoppert DC, Stempak D, Baruchel S et al. Celecoxib in human milk: a case report. *Pharmacother* 2003; 23: 97–100.

Kunka RL, Venkatamaranan R, Stern RM et al. Excretion of propoxyphene and norpropoxyphene in breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 675–80.

Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE, Yapp P et al. Excretion of indomethacin in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 751–54.

- Lee JJ, Rubin AP.* Breastfeeding and anaesthesia. *Anaesthesia* 1993; 48: 616–25.
- Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF.* Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm* 1990; 9: 336–7.
- Madej TH, Strunin L.* Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective caesarean section. *Anesthesia* 1987; 42: 1556–61.
- Messner U, Günter HH, Niesert S.* Morbus Wilson und Schwangerschaft. Literaturübersicht und kasuistische Mitteilung. *Z Geburtsh Neonatol* 1998; 202: 77–9.
- Nation RL, Hackett LP, Dusci LJ et al.* Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 368–9.
- Nordeng H, Zahlén K, Spigset O.* Transfer of carisoprodol to breast milk. *Ther Drug Monitoring* 2001; 23: 298–300.
- Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN.* Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 63–7.
- Ostensen M, Matheson I, Laufen H.* Piroxicam in breast milk after long-term therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 567–9.
- Ortega D, Viviani X, Lorec AM et al.* Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 394–7.
- Peiker G, Müller B, Ihn W et al.* Ausscheidung von Pethidin durch die Muttermilch. *Zentralbl Gynäkol* 1980; 102: 537–41.
- Rizzoni G, Furlanut M.* Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyron. *Human Toxicol* 1984; 3: 505–7.
- Robieux I, Koren G, Vandenberg H et al.* Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28: 365–70.
- Smith IJ, Hinson JL, Johnson VA et al.* Flurbiprofen in post-partum women: plasma and breast milk disposition. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 174–84.
- Spigset O.* Anaesthetic agents and excretion in breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 94–103.
- Steer PL, Biddle CJ, Marley WS et al.* Concentration of fentanyl in colostrums after an analgesic dose. *Can J Anaesth* 1992; 39: 231–5.
- Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH et al.* Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 184–6.
- Unsworth J, d'Assis-Fonseca A, Bestwick DT et al.* Serum salicylate levels in a breast-fed infant. *Ann Rheumat Dis* 1987; 46: 638–9.
- Weibert RT, Townsend RJ, Kaiser DG et al.* Lack of ibuprofen secretion into human milk. *Clin Pharmacol* 1983; 1: 457–8.
- Wischnik A, Manth SM, Lloyd J et al.* The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 521–4.
- Wischnik A, Wetzelsberger N, Lückner PW.* Elimination von Nalbuphin in die Muttermilch. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 1496–8.
- Wittels B, Scott DT, Sinatra RS.* Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehaviour: a preliminary study. *Anesth* 1990; 73: 864–9.
- Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Yapp P et al.* Distribution and excretion of sumatriptan in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 217–21.
- Zylber-Katz E, Linder N, Granit L et al.* Excretion of dipyron metabolites in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 359–61.

4.2 Антиастматические, антиаллергические и противокашлевые средства

▶ 4.2.1 Антигистаминные препараты (H₁-блокаторы)

Клинический опыт. Антигистаминные препараты предназначены для лечения аллергических заболеваний. Препараты применяют также как противорвотные средства (см. раздел 4.3.13). В редких случаях при лечении матери этими препаратами у грудного ребенка появляются легкие симптомы, не требующие терапевтического вмешательства: беспокойство, вялость или недостаточная активность сосания [Moretti, 1995].

Лоратадин и *цетиризин* являются в настоящее время наиболее апробированными H₁-блокаторами нового поколения, которые практически не оказывают седативного действия, поскольку не проникают через гематоэнцефалический барьер.

Период полувыведения *астемизола* из плазмы равен 26 час, а его метаболитов — до 9 дней. Переход в молоко до сих пор исследован только у собак. При очень высоких дозах препарат накапливается в молоке (данные фирмы-изготовителя).

Известен случай возникновения повышенной возбудимости у грудного ребенка, мать которого получала комбинацию двух препаратов — *бромфенирамина* + *d*-*изоэфедрина* [Mortimer, 1977].

Данные о переходе в молоко *цетиризина* (Zyrtec®) отсутствуют. Имеющийся опыт показывает, что в период лактации нет значимых признаков его непереносимости. Период полувыведения препарата довольно продолжительный (9 час), но препарат едва ли оказывает седативное или атропиноподобное действие.

При лечении матери *клемастином* (Tavegil®) у грудного ребенка были обнаружены ригидность затылка, повышенная возбудимость и сонливость. Концентрация препарата в молоке составляла 5–10 мкг/л. В сыворотке ребенка клемастин не обнаружен [Kok, 1982].

Данные о применении *диметиндена* (Fenistil®) в период лактации к настоящему времени отсутствуют. Короткий период полувыведения этого широко применяемого H₁-блокатора равен 5–7 час, и данные о его дозировке для детей относятся лишь к детям старше 1 года. Диметинден обладает слабым седативным эффектом, но не следует пренебрегать его атропиноподобным действием.

Дифенгидрамин (например, Emesan®) рекомендован Американской академией педиатрии для применения в период лактации. Однако вследствие сильного седативного действия его в настоящее время не применяют. Это относится также к *доксиламину* (например, Hoggar® Night, Megerpine®).

Данные о применении *левокабастина* отсутствуют. Однако его местная аппликация, как показывает опыт, не создает проблем.

После однократного применения 40 мг *лоратадина* (например, Lisi-pio®) на долю грудного ребенка приходилось около 1% активного ве-

щества (включая метаболит) от дозы, полученной матерью в расчете на массу тела [Hilbert, 1988]. У детей 51 кормящей матери при лечении лоратадином токсические симптомы не обнаружены [Merlob, 2002].

Данные о переходе *оксатомида* в молоко матери не опубликованы. Этот препарат использовали при лечении атопического дерматита у 4-месячных детей, которые хорошо его переносили [Voccazzi, 2001].

Установлено, что относительная доза *псевдоэфедрина* составляет максимум 15% [Findlay, 1984].

Для *терфенадина* (например, Terfenadin Stada®) отношение М/Р = 0,2, а период полувыведения – 20 час. Исследование 4 кормящих матерей показало, что грудной ребенок получает менее 0,5% вещества в расчете на массу тела. В молоке матери препарат не обнаружен, присутствовали только его активные метаболиты [Lucas, 1995].

После однократного применения *трипролидина* в дозе 2,5 мг (период полувыведения – 4 час, продолжительность действия – 12 час) доза, полученная грудным ребенком, была равна 0,36 мг/кг в сутки [Findlay, 1984]. Это менее 0,1% указанной Reynolds (1989) терапевтической суточной дозы в грудном возрасте (3 мг/сут). Токсические симптомы отсутствовали. Этот препарат назначают лишь в комбинации с псевдоэфедрином (см. ранее).

Для ряда лекарственных веществ, таких как *алимемазин*, *азеластин* (Allergodil®), *бамипин* (Soventol®), *карбиноксамин*, *хлорфенамин* (например, в составе Grippostad® C), *хлорфеноксамин* (Systral®), *ципрогептадин* (Peritol®), *дезлоратадин* (AERIUS®), *дексхлорфенирамин* (Polaronil®), *эбастин* (Ebastel®), *эпинастин* (Relestat®, глазные капли), *фексофенадин* (Telfast®), *гидроксизин* (например, Atarax®), *кетотифен* (например, Zaditen®), *левоцетиризин* (XUSAL®), *мебгидролин*, *мехитазин* (Metaplexan®), *мизоластин* (Mizollen®), *опатадин* (Opatanol®, глазные капли), *фенирамин* и *тритоквалин*, подробных сведений о применении в период лактации не имеется.



Практические рекомендации. Антиаллергическими средствами выбора во время лактации служат лоратадин, цетиризин и диметинден. При длительном применении любого из этих препаратов нельзя исключить появления у ребенка таких симптомов, как беспокойство или легкий седативный эффект. Однако это не является основанием для отмены необходимого лечения или прекращения грудного вскармливания. В отдельных случаях при появлении указанных симптомов следует подумать о возможных последствиях и в первую очередь заменить применяемый препарат другим лекарственным средством. Во время лактации можно также проводить гипосенсибилизацию с помощью экстрактов аллергенов.

▶ 4.2.2 β₂-Симпатомиметики для лечения астмы

Клинический опыт. Как и большинство применяемых ингаляционным способом бронхолитиков, пациенты хорошо переносят β₂-симпатомиме-

тики *фенотерол* (например, Verotec®), *пирбутерол*, *ренпротерол* (Broncho-spasmin®), *сальбутамол* (например, Sultanol®) и *тербуталин* (например, Bricanyl®) с периодом полувыведения из плазмы около 3 час.

Данные о переходе в молоко матери известны лишь для *тербуталина*. После перорального приема 2,5 или 5 мг 3 раза в день концентрация препарата в молоке матери составляла 3,5 мкг/л. Отношение М/Р находилось в пределах 1–2. Грудной ребенок получал максимально 0,7 мкг/кг в сутки, т.е. около 0,7% материнской дозы в расчете на массу тела. Токсический эффект не наблюдали [Boreus, 1982; Lönnerhol, 1982]. При ингаляционном применении переход в молоко был меньше, чем в случае перорального приема. Передозировка препарата может привести к беспокойству и тахикардии у грудного ребенка.

Переносимость новых средств *формотерола* (Foradil®, Oxis®) и *салметерола* (аеромак®, Serevent®), действующих дольше, чем другие препараты, в период лактации систематически не исследована. Это же относится к *кленбутеролу* (например, Spiropent®) и *тулобутеролу* (Vrelomax®).



Практические рекомендации. Сальбутамол и тербуталин являются средствами выбора из числа кратковременно действующих ингалируемых β_2 -симпатомиметиков. Если показано применение длительно действующих β_2 -симпатомиметиков, можно назначить формотерол или салметерол. Пероральный прием β_2 -симпатомиметиков не относится к стандартным методам лечения астмы (позапный план терапии астмы в зависимости от степени тяжести см. раздел 2.3) и не должен использоваться во время лактации. Применение одного из нерекондуемых средств не служит поводом для ограничения грудного вскармливания. Однако необходимо сменить препарат в случае появления симптомов у ребенка.

▶ 4.2.3 Другие симпатомиметики

Клинический опыт. Действующие неизбирательно β -симпатомиметики *изопrenalин*, *гексоprenалин* и *орципrenalин* (Alupent®) используют в исключительных ситуациях. Их больше не относят к средствам лечения астмы. Эти препараты могут вызывать беспокойство и тахикардию у грудного ребенка.



Практические рекомендации. Прием однократных доз изопrenalина, гексоprenалина и орципrenalина не является основанием для отмены грудного вскармливания. Однако необходимо заменить эти лекарственные средства другими.

▶ 4.2.4 Антихолинергические средства для лечения астмы

Клинический опыт. Антихолинергические средства *ипратропия бромид* (например, Atrovent®) и *окситропия бромид* также расширяют брон-

хи и существенно уменьшают необходимую дозу β -симпатомиметиков. Опыт применения ипратропия бромида в период лактации небольшой, однако можно предположить, что при длительном использовании он не вызывает нежелательных явлений.



Практические рекомендации. Во время лактации при лечении астмы лучше применять ипратропия бромид, чем окситропия бромид.

▶ 4.2.5 Теофиллин

Клинический опыт. Препараты *теофиллина* (например, *duraphyllin*[®], *Euphyllong*[®]) в умеренных дозах и в форме препаратов пролонгированного действия хорошо переносятся в период лактации. Использование более высоких доз может вызвать у ребенка повышенное беспокойство, особенно при инъекционном и ректальном способах введения. Следует избегать употребления повышенного количества напитков, содержащих кофеин.

После введения 300 мг *теофиллина* вычисленная максимальная концентрация в молоке составляет 6 мг/л, а отношение М/Р = 0,7. Ребенок получает с молоком максимально 0,9 мг/кг в сутки. При длительном лечении с приемом 800 мг/сут количество препарата, получаемое грудным ребенком, может составить 10% дозы для детей в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996). Поскольку период полувыведения препарата из плазмы у новорожденных увеличен на 15–40 час, у маленьких грудных детей возможно накопление лекарственного средства. В действительности концентрация в плазме вряд ли превышает 4 мг/л. Для новорожденного это не создает риска, так как теофиллин, назначаемый для профилактики апноэ у недоношенных детей, младенцы переносят хорошо. При этом концентрация теофиллина в плазме может приближаться к 6–13 мг/мл.

Через 20 мин после однократного применения 5 мг/кг *дипрофиллина* у 20 матерей его концентрация в молоке достигала максимума и составляла 14 мг/л, а отношение М/Р = 2. Это соответствует ~40% материнской дозы в расчете на массу тела. Авторы вычислили, что уровень препарата в сыворотке ребенка, равный 4,6 мг/л, соответствует почти 70% данной величины у матери (обзор см. Bennett, 1996).



Практические рекомендации. Теофиллин можно принимать во время лактации, а использования дипрофиллина следует избегать.

▶ 4.2.6 Кромоглициновая кислота и недокромил

Клинический опыт. При ингаляции *кромоглициновой кислоты* (например, *duracroman*[®], *Intal*[®]) резорбируется менее 10% ингалируемого вещества, при энтеральном пути введения — менее 1%. Период полувы-

ведения из плазмы составляет около 80 мин. Переход в молоко матери практически исключен.

Данные о *недокормиле* (например, Tilade®) в литературе отсутствуют.



Практические рекомендации. Кромоглициновую кислоту можно использовать во время лактации, и ее следует предпочесть недокормиле.

▶ 4.2.7 Глюкокортикоиды

В случае ингаляции глюкокортикоидов нет необходимости ограничивать грудное вскармливание, так как препарат поступает в молоко в незначительном количестве (см. раздел 4.11.7).

▶ 4.2.8 Антилейкотриены

Клинический опыт. Антагонисты рецепторов лейкотриенов *монтелукаст* (Singulair®) и *зафирлукаст*, а также *ингибитор липоксигеназы зилейтон* служат дополнительными средствами предупреждения астматических явлений. Достаточного опыта их применения в период лактации нет. Согласно данным фирмы-изготовителя, у крыс активное вещество переходит в молоко.



Практические рекомендации. При недостаточной эффективности обычных средств лечения астмы соответственно тяжести заболевания можно назначить монтелукаст, однако при этом необходимо тщательное наблюдение за состоянием грудного ребенка.

▶ 4.2.9 Муколитики и отхаркивающие средства

Клинический опыт. *Ацетилицистеин* (например, Bromuc®, Flumucil®), *амброксол* (например, Expirit®, Mucosolvan®) и *бромгексин* (например, Bisolvon®) представляют собой широко распространенные средства, хорошо переносимые и во время лактации. Детальные исследования их кинетики в организме не проводили.

Карбоцистеин (Transbronchin®), *гваякол* (Anastil®), *гвайфенезин* (например, Fagusan® N), *месна* (например, Uromitexan®) и препараты, в состав которых входят *эфирные масла*, такие как *цинеол*, *миртол*, *лимонен*, *эвкалипт* (например, Gelomyrtol®, Pinimenthol®, Soledum®), по-видимому, безопасны и во время лактации, однако систематические исследования до настоящего времени не проведены. Эфирные масла способны изменять вкус молока, что может создавать трудности при грудном вскармливании.

Прием *йодата калия*, ранее применяемого в качестве отхаркивающего средства, приводит к значительному накоплению йода в молоке, в

связи с чем у ребенка может быть нарушена функция щитовидной железы (см. раздел 4.11.6).



Практические рекомендации. Ацетилцистеин, амброксол и бромгексин являются муколитиками выбора во время лактации, если немедикаментозные средства терапии (например, прием достаточного количества жидкости и ингаляции) оказываются неэффективными. Следует избегать приема таких препаратов, как карбоцистеин, гваякол, гвайфенезин и месна. Йодат калия как отхаркивающее средство противопоказан.

▶ 4.2.10 Противокашлевые средства

Клинический опыт. Кодеин (например, Codicaps®, Codipront®) имеет период полувыведения, равный 3–4 час, и отношение М/Р = ~2; менее 25% кодеина связывается с белками плазмы. После однократного приема матерью 30 мг кодеина у грудного ребенка в возрасте 1 недели возникла брадикардия [Smith, 1982]. В другом случае после однократного приема 60 мг кодеина его концентрация в молоке оказалась равной 455 мкг/л [Findlay, 1981]. Расчет показывает, что количество препарата, полученного ребенком, составляло максимально 7% материнской дозы в расчете на массу тела. В этом случае, как и в других исследованиях, у грудных детей симптомов не наблюдали, если ежедневная доза матери, рекомендованная некоторыми авторами, составляла менее 240 мг [Menu, 1993]. Для устранения кашля и при спорадическом применении с целью анальгезии применяемая доза обычно ниже указанного количества.

У матери, страдающей кодеиновой зависимостью (доза 300 мг/сут), в моче новорожденного с неврологическими расстройствами концентрация кодеина оказалась равной 1 мг/л. Описан случай, когда мать с героиновой зависимостью ежедневно принимала 625 мг кодеина в качестве заменителя; у ее ребенка с цианозом и апноэ обнаружено в сыворотке 1,5 мг/л дигидрокодеина (собственное наблюдение).

Опыт применения *декстрометорфана* (например, NeoTussan®) отсутствует. Это вещество, не обладающее анальгетическими свойствами, представляет собой d-изомер аналога кодеина *леворфанол*. По-видимому, его седативное действие и способность вызывать привыкание выражены в меньшей степени, чем у кодеина.

После введения 150 мг *носкапина* (например, Carval®) его максимальная концентрация в молоке составляла 83 мкг/л [Olsson, 1986]. Для грудного ребенка это соответствует 12,5 мкг/кг в сутки, т.е. 0,5% материнской дозы в расчете на массу тела. По данным экспериментальных исследований, носкапин обладает мутагенными свойствами.

В связи с применением *пентоксиверина* (например, Sedotussin®) описан ребенок, у которого наблюдали состояние апноэ, длившееся до 15 сек [Stier, 1988]. Мать принимала препарат в дозе 90 мг/сут. Концентрация активного вещества в сыворотке грудного ребенка превышала

таковую у матери. Отношение М/Р = 10, период полувыведения препарата у ребенка составил 5 дней. По расчету, 660 мл молока (суточное количество) содержали лишь 93 мкг пентоксиверина. Апноэ (иногда с цианозом) у грудных детей раннего возраста наблюдали и ранее при терапевтическом применении пентоксиверина [Mühlendahl, 1996].

Опыт применения *бенпроперина* (Tussafug®), *клобутинола* (например, Silomat®), *дропропизина* (Larylin®), *эпазинона* (Eftaran®), *изоаминила* и *пипазетата* отсутствует.



Практические рекомендации. Препараты, подавляющие кашель, следует применять лишь в случаях, когда он продолжается длительное время, мучителен для женщины и отхаркивание не происходит. Сначала следует использовать ингаляционную терапию, обеспечить прием достаточного количества жидкости и отхаркивающих средств. Во время лактации допустим прием однократных доз декстрометорфана и кодеина. Пентоксиверин противопоказан. Бенпроперин, клобутинол, дропропизин, эпазинон, изоаминил, носкапин и пипазетат применять не следует. В случае неосмотрительного или случайного приема этих средств ограничивать грудное вскармливание нет необходимости, следует лишь заменить эти препараты другими.

Литература

- Bennett PN (ed.). Drugs and human lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Boccazzi A, Pugni L, Cesuti R et al. Oxatamide in the treatment of atopic dermatitis in breast-fed and very young infants. *Minerva Pediatr* 2001; 53: 265–9.
- Boréus LO, de Chateau P, Lindberg C et al. Terbutaline in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 731–2.
- Findlay JWA, Butz RF, Sailstad JM et al. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 901–6.
- Findlay JWA, DeAngelis RL, Kearney MF et al. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol* 1981; 29: 625–33.
- Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB et al. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 234–9.
- Kok THHG, Taitz LS, Bennett MJ et al. Drowsiness due to clemastine transmitted in breast milk. *Lancet* 1982; 1: 914–5.
- Lönnerholm G, Lindström B. Terbutaline excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 729–30.
- Lucas BD, Purdy CY, Scarim S et al. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 398–402.
- Meny RG, Naumburg EG, Alger LS et al. Codeine and the breast-fed neonate. *J Hum Lact* 1993; 9: 237–40.
- Merlob P. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal loratadine treatment (1999–2001). *BELTIS Newsletter* 2002; 10: 43–51.
- Moretti ME, Liau-Chu M, Taddio A et al. Adverse events in breast-fed infants exposed to antihistamines in maternal milk. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 588.
- Mortimer EA Jr. Drug toxicity from breast milk? *Pediatrics* 1977; 60: 780–1.
- Mühlendahl KE, Oberdisse U, Bunjes R et al. Vergiftungen im Kindesalter, 2. Aufl. Stuttgart: Enke, 1996.

Olsson B, Bolme P, Dahlström B et al. Excretion of noscaphine in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol 1986; 30: 213–5.

Reynolds EF (ed.). Martindale. The Extra Pharmacopoeia. London: The pharmaceutical press, 1989.

Smith JW. Codeine-induced bradycardia in a breast-fed infant. Clinical Research 1982; 30: 2.

Stier BJ, Sieverding L, Moeller H. Pentoxyverin-Intoxikation über die Muttermilch bei einem voll gestillten Neugeborenen. Dtsch Med Wschr 1988; 113: 898–900.

4.3 Средства для лечения расстройств желудочно-кишечного тракта

▶ 4.3.1 Антациды

Клинический опыт. Классические антациды — *гидроксид алюминия, фосфат алюминия, карбонат кальция и карбонат магния* (например, Aludrox®, Solugastril®) — резорбируются в незначительной степени. Острое токсическое действие, в частности алюминия, до сих пор не описано и вряд ли возможно.

Однако длительный прием даже небольшого количества алюминия может привести к нежелательным явлениям. Для терапии представляют интерес *магальдрат* (например, Glysas®, Marax®), *алгельдрат* (например, в Maalox®), *алмазилат* (например, Simagel®), *гидроталцит* (например, Talcid®) и *сукральфат* (например, Ulcogant®), резорбирующиеся, вероятно, в следовых количествах, а также препараты, не содержащие алюминия, в состав которых входят карбонат кальция + карбонат/гидроксид магния (Rennie®).



Практические рекомендации. Препаратами выбора из антацидов во время лактации служат магальдрат и сукральфат, а также лекарственные средства, не содержащие алюминия. Допустимо также использование уже давно применяемых соединений алюминия и магния. В случае продолжительного приема высоких доз или при нарушении функции почек следует учитывать увеличение концентрации алюминия или магния в сыворотке в зависимости от типа препарата.

▶ 4.3.2 Антагонисты H₂-рецепторов, ингибиторы протонного насоса и другие средства для лечения язвенной болезни

Клинический опыт. К средствам лечения язвенной болезни относятся вещества типа блокаторов H₂-рецепторов: *циметидин* (например, Cimet®), *фамотидин* (например, Pepdul®), *низатидин* (Nizax®), *ранитидин* (например, Sostril®, Zantic®) и *роксатидин* (Roxit®).

Концентрации *циметидина* и *ранитидина* в молоке матери достигают относительно высоких значений. По данным исследования 12 женщин, которые получили однократно 100, 600 или 1200 мг *циметидина*, препарат активно транспортируется в молоко, отношение М/Р = 5. Грудной ребенок получает в среднем 6,7% материнской дозы в расчете на массу тела, а максимальное значение может быть равно 20% [Оо, 1995].

При использовании для лечения матери *ранитидина* в дозе 150–300 мг/сут относительная доза, получаемая грудным ребенком, достигает 20%. Отношение М/Р колеблется в пределах 1–20 (обзор см. Bennett, 1996; Kearns, 1985).

Данные, полученные в результате исследования 8 женщин, показали, что после однократного применения 40 мг *фамотидина* относительная доза в молоке составляет менее 2% [Courtney, 1988].

При использовании *низатидина* следует учитывать, что относительная доза составляет максимально 5% материнской в расчете на массу тела [Obermeyer, 1990]. Об этом свидетельствуют результаты исследования 5 матерей, которые получали 150 мг препарата каждые 12 час.

После однократного приема 150 мг *роксатидина* 10 женщинами относительная доза составляла в среднем 4%. Однако в случае длительной терапии грудной ребенок получает более высокую дозу препарата [Bender, 1989].

В одном из случаев применения *омепразола* (например, Antra MUPS®) показано, что максимальная концентрация препарата в материнском молоке была менее 7% в расчете на массу тела [Marshall, 1998]. *Пантопразол* (Pantozol®), по материалам другого исследования, переходит в молоко матери лишь в минимальном количестве. После приема 40 мг препарата относительная доза оказалась ниже 1% [Plante, 2004]. В обоих случаях каких-либо симптомов у детей не было. О применении других блокаторов протонного насоса, таких как *эзомеразол* (Nexium®), *лансопразол* (например, Agopton®) и *рабепразол* (Pariet®) документированные данные отсутствуют.

Это же относится и к так называемому блокатору М₁-рецепторов *пирензепину* (например, Gastrozepin®), блокатору гастриновых рецепторов *проглумиду*, производному простагландинов *мизопростолу* (Cytotec®), а также соединениям висмута — *нитрату висмута* (например, Angass® S), *салицилату висмута*, *дивисмуту-трис* и *комплексу висмут (III)–цитратгидроксид*.



Практические рекомендации. H₂-Блокаторы при соответствующих показаниях можно использовать во время лактации. Следует предпочесть препараты, концентрация которых в молоке достигает сравнительно низкого уровня (например, фамотидин и низатидин). В случаях, когда необходимо применить блокаторы протонного насоса, следует выбрать омепразол или пантопразол. Прием однократных доз других средств не требует ограничения грудного вскармливания, но метод лечения следует изменить. О препаратах для эрадикации *Helicobacter pylori* см. соответствующий раздел.

▶ 4.3.3 Стимуляторы перистальтики

Клинический опыт. Противорвотное средство *метоклопрамид* (например, *Paspertin*[®]) облегчает опорожнение желудка и в результате центрального антидофаминергического действия повышает продукцию молока. Для стимуляции образования молока иногда назначают прием препарата в дозе 3×10 мг/сут в течение нескольких дней (см. также главу 3). Грудной ребенок раннего возраста, мать которого в течение многих недель принимала ежедневно 3×10 мг метоклопрамида, получал максимум 4,7% дозы в расчете на массу тела. Только у одной из 20 пар мать–ребенок вещество было обнаружено в плазме ребенка [Kauppi, 1983]. У грудных детей не наблюдали симптомы или нарушения гипофизарной регуляции [Kauppi, 1985]. В рандомизированном исследовании, проведенном двойным слепым методом, более 60 матерей, дети которых были недоношенными, Hansen (2005) показал, что при сравнении с плацебо метоклопрамид достоверно не влиял ни на количество молока у матери, ни на продолжительность лактации. Однако в другом случае применение метоклопрамида оказалось успешным. Женщина с агенезией матки, оплодотворенная яйцеклетка которой была успешно перенесена суррогатной матери (т.е. вынашивающей чужого ребенка), во время беременности последней выразила желание сама вскармливать ребенка грудью после родов. Начиная с 28 недели беременности она принимала ежедневно 3×10 мг метоклопрамида; прием был прекращен за неделю до родов. Эффект применения препарата был подтвержден результатами исследования концентрации пролактина и эстрадиола в сыворотке. Кроме того, проводили стимуляцию сосков молочной железы с помощью электронасоса. Женщина успешно кормила ребенка до 3 месяцев, хотя вследствие недостаточного количества молока ребенка пришлось докармливать [Biervliet, 2001].

Цизаприд и *домперидон* (*Motilium*[®]) также стимулируют перистальтику. Оба препарата, по всей видимости, присутствуют в молоке в незначительной концентрации. Результаты исследования 10 женщин позволили сделать вывод, что дети получали с молоком около 0,1% материнской дозы цизаприда в расчете на массу тела [Hofmeur, 1986]. Для домперидона эта величина в среднем не превышала 0,4% [Hofmeur, 1985]. В исследовании, проведенном двойным слепым методом и включавшем недоношенных грудных детей (7 матерей получали домперидон, 9 — плацебо), показано, что домперидон повышает количество молока в среднем на 49,5 мл/сут [da Silva, 2001]. Довольно большая молекулярная масса домперидона (426) и высокая степень связывания с белками (более 90%) обуславливают низкую относительную дозу. В отличие от метоклопрамида домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому его нежелательное действие на ЦНС весьма незначительно и у грудных детей до сих пор не описано. Выдвигаемый в США аргумент против применения домперидона (риск остановки сердца) относится к случаям лечения пациентов очень высокими дозами

препарата, вводимыми внутривенно, и не следует экстраполировать эти данные на ситуацию, когда используют обычную пероральную терапию.

Данные о применении *бромприда* (Cascapride®) и *декспантенола* (Veranthen®) не опубликованы.



Практические рекомендации. Домперидон, метоклопрамид и цизаприд можно применять в период лактации при соответствующих показаниях. Кратковременное применение других средств также не требует ограничения грудного вскармливания.

▶ 4.3.4 Холинергические средства

Клинический опыт. При лечении миастении *неостигмином* (например, Neostig®) у одного ребенка наблюдали колики в животе, возникшие после приема пищи; у других детей осложнений не было [Fraser, 1963].

Период полувыведения *пиридостигмина* (например, Mestinon®) составляет около 4 час; грудной ребенок получает максимально 0,09% материнской дозы в сутки в расчете на массу тела. У 2 детей, не имеющих клинических проявлений, активное вещество в сыворотке не обнаружено (порог определения равен 2 мкг/л), при этом концентрация препарата в сыворотке матерей составляла 25 и 80 мкг/л соответственно. При внутривенном введении 5×60 мг в молоке обнаруживали до 25 мкг/л препарата [Hardell, 1982].

О переходе в молоко других холинергических средств, таких как *анетолтритион*, *бетанехол* (Myocholine-Glenwood®), *карбахол*, *церулетид* (Takus®), *дистигмин* (Ubretid®) и *физостигмин* (Anticholium®), данные отсутствуют. О признаках переносимости холинергических средств грудными детьми сведений до настоящего времени нет.

Если при тяжелой миастении обнаруживают повышенные титры циркулирующих антител, некоторые авторы рекомендуют отказаться от грудного вскармливания, так как антитела, передаваемые ребенку с молоком, могут неблагоприятно повлиять на неонатальную миастению (обзор см. Burke, 1993).



Практические рекомендации. Для лечения послеоперационной атонии кишечника или мочевого пузыря, а также миастении во время лактации можно применять холинергические препараты.

▶ 4.3.5 Антихолинергические спазмолитики

Клинический опыт. Грудные и маленькие дети особенно сильно реагируют на препараты, содержащие атропин. Однако до настоящего времени не было публикаций, в которых сообщалось об отрицательном

влиянии на ребенка атропинсодержащих препаратов, принимаемых кормящей матерью. *Бутилскополамин* (например, *Vuscopan*[®]), введенный как однократно парентерально, так и повторно перорально или ректально, грудной ребенок, по-видимому, переносит хорошо. Опыт применения в период лактации других антихолинергических средств недостаточен. Это относится к таким препаратам, как *бутинолин*, *денаверин* (*Spasmalgan*[®]), *бромид гликопиррония* (*Robinul*[®]), *гимекромон* (например, *Chol-Spasmoletten*[®]), *мебеверин* (например, *Duspatal*[®]), *метантелиний* (*Vagantin*[®]), *оксибутинин* (например, *Oxybuton*[®]), *фенамазид*, *пипензолат* (*ila-med*[®]), *пипоксолан*, *тиропрамид*, *тольтеродин* (*Detrusitol*[®]), *хлорид тропсия* (например, *Spasmolyt*[®]) и *бромид вальтамата*.



Практические рекомендации. Бутилскополамин в период лактации можно применять при соответствующих показаниях. При недержании мочи также можно использовать широко распространенное средство оксибутинин. Если по показаниям требуется применить другое средство, его можно использовать, не прерывая грудного вскармливания, но при тщательном наблюдении за грудным ребенком.

▶ 4.3.6 Слабительные средства

Клинический опыт. Во многих работах, посвященных исследованию препаратов *сенны*, содержащих антрахины, которые ранее считали противопоказанными, было установлено, что риск возникновения диареи у грудного ребенка незначителен (обзор *см. Bennett, 1996*).

Наполнители и набухающие вещества, такие как *льняное семя* и *пшеничные отруби*, не резорбируются. Также почти не резорбируются *бисакодил* (например, *Dulcolax*[®]), осмотические средства, в частности *лактолоза* (например, *Lactosur*[®]) и солевые средства, например *глауберова соль*. Данных о применении во время лактации *макрогола* (например, в составе *Klean-Prep*[®], *Endofalk*[®]) нет, однако поскольку он резорбируется незначительно, этот препарат можно использовать в период грудного вскармливания.

Касторовое масло не рекомендуется, так как оно подавляет всасывание жирорастворимых витаминов. *Пикосульфат натрия* (например, *Laxoberal*[®]) также неприемлем вследствие риска чрезмерно сильного слабительного эффекта.



Практические рекомендации. Если перемена привычного режима питания не приносит успеха, во время лактации можно использовать наполнители и набухающие вещества, препараты *сенны*, *бисакодил* и солевые или осмотические средства. Допустимо также изменение кишечной флоры путем приема бактериальных культур (например, препаратов колибактерий). Кратковременное применение других слабительных не требует ограничения грудного вскармливания, однако продолжать их прием не следует.

▶ 4.3.7 Средства для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника

Клинический опыт. Для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника, таких как язвенный колит и болезнь Крона, используют сульфонамиды, 5-аминосалициловую кислоту, глюкокортикоиды (системное применение преднизолона и местная аппликация будезонида), иммуносупрессивные средства (например, азатиоприн), цитостатики в иммуносупрессивных дозах (метотрексат, 6-меркаптопурин, тиогуанин), а в настоящее время также моноклональные антитела, например *инфликсимаб*.

Сульфонамид *салазосульфатиридин (сульфасалазин)* (например, Azulfidine®) долгое время был стандартным лекарственным средством для лечения язвенного колита. Отношение М/Р = 0,4. При ежедневном приеме матерью 3 г препарата грудной ребенок получал до 10% материнской дозы в расчете на массу тела. Описан случай диареи с кровью у грудного ребенка, у которого концентрация препарата в плазме составляла 5,3 мг/л (область терапевтических доз — 20–50 мг/л). Рассчитано, что если доза для матери была равна 2 г/сут, относительная доза для ребенка была заметно меньше (обзор см. Bennett, 1996).

Месалазин (например, Asacolitin®, Salofalk®) — 5-аминосалициловая кислота (5-ASA), противовоспалительный компонент сульфасалазина. При ежедневном приеме 1500 мг доза для ребенка составляла 0,015 мг/кг в сутки, что соответствовало менее 0,1% материнской дозы в расчете на массу тела [Klotz, 1993; Jenss, 1990]. Однако если учесть метаболит *ацетил-5-аминосалициловую кислоту (N-Ас-5-ASA)* (около 12 мг/л в молоке), эта величина составляет 7,5%. В другой работе сообщается о содержании активного вещества в молоке менее чем 15 мг/л [Christensen, 1994]. В опубликованной недавно работе также показано, что у 4 кормящих матерей обнаружены очень низкие значения содержания 5-ASA в молоке, однако концентрация относительно неактивного метаболита N-Ас-5-ASA оказалась в 1000 раз выше. Ни у одного из этих детей симптомов не наблюдали [Silverman, 2005]. Описан ребенок, у которого в период повторного ректального введения препарата матери возникла диарея, прекратившаяся по окончании терапии [Nelis, 1989]. В другом исследовании 8 кормящих матерей также сообщается об одном случае диареи у ребенка [Ito, 1993]. Согласно нашим данным, у преобладающего числа детей симптомов не было независимо от применяемой дозы препарата.

Ольсалазин (Dipentum®), содержащий 2 молекулы месалазина, резорбируется из кишечника лишь в количестве около 2%, и его обнаруживают в молоке матери только в виде ацетилированного метаболита [Miller, 1993].

Отсутствие других сообщений о токсическом эффекте антидиарейных препаратов у грудных детей с учетом широкого применения этих средств свидетельствует о хорошей переносимости данных лекарственных средств во время лактации.



Практические рекомендации. При лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника средством выбора служит месалазин. При соответствующих показаниях можно назначить также олсалазин.

В случае необходимости применения сульфонамидов можно использовать сульфасалазин. Допустимо применение кортикоидов как местно (т.е. ректальное), так и системно. О других назначаемых при хронических воспалительных заболеваниях кишечника препаратов из группы иммуносупрессивных средств см. раздел 4.10.

▶ 4.3.8 Средства для лечения острой диареи

Клинический опыт. *Дифеноксилат* и *лоперамид* (например, Imodium[®], Vохolip[®]) уменьшают перистальтику кишечника, взаимодействуя с рецепторами опиатов. После двукратного введения матери лоперамида доза препарата для грудного ребенка оказалась менее 0,1% материнской в расчете на массу тела [Nikodem, 1992]. Токсическое действие до настоящего времени не описано.

Данные о применении *дифеноксилата* и активного вещества *танни-нальбумината* (Tannalbin[®]) отсутствуют.



Практические рекомендации. В случаях, когда диетические мероприятия оказываются неэффективными, в период лактации возможно кратковременное применение лоперамида.

▶ 4.3.9 Ветрогонные средства

Клинический опыт. *Диметикон* или *симетикон* (например, sab simplex[®]) практически не резорбируются. Их токсическое действие столь же маловероятно, как препаратов *тмина* или *аниса*. Иногда изменяется вкус молока, и ребенок сосет неохотно.



Практические рекомендации. Возражений против приема диметикона или симетикона, а также растительных препаратов при метеоризме в период лактации не имеется.

▶ 4.3.10 Средства, понижающие уровень липидов в крови

Клинический опыт. *Правастатин* (например, Pravasin[®]) проникает в молоко в количествах, которыми можно пренебречь (менее 0,4% дозы в расчете на массу тела) [Pan, 1988].

Токсическое действие на грудных детей в связи с приемом матерью средств, понижающих уровень липидов в крови, до сих пор не описано. Следует отметить, что документированных данных о применении многих лекарственных веществ этой группы очень мало. Это относится к

таким препаратам, как *ацидимокс* (Olbemox®), *аторвастатин* (Sortis®), *безафибрат* (например, Befibrat®, Cedur®), *церивастатин* (изъятый из продажи Lirobay®), *клофибрат* (изъят из продажи), *колестипол* (например, Colestid®), *колестирамин* (например, Quantalan®), *этофибрат* (Lipo-Merz®), *этофиллинклофибрат* (Duolip®), *эзетимиб* (например, Ezetrol®), *фенофибрат* (например, durafenat®), *флувастатин* (например, Cranoc®), *гемфиброзил* (например, Gevilon®), *инозитола никотинат* (Nicolip®), *ловастатин* (например, Mevinacor®), *питавастатин*, *правастатин* (например, Pravabeta®), *пробукол*, *розувастатин*, *симвастатин* (например, Zocor®) и *ксантинола никотинат* (Complamin®spezial).

Применение практически не резорбируемых ионообменных смол *колестипола* и *колестирамина*, учитывая их механизм действия, не связано с риском для грудного ребенка.



Практические рекомендации. Средства, понижающие уровень липидов в крови, во время лактации применять не следует, так как, во-первых, их безвредность не доказана, во-вторых, необходимо, как правило, учитывать отрицательные последствия отмены лечения для матери во время беременности и лактации. Однако их прием не требует ограничения грудного вскармливания. Тем не менее, к их дальнейшему применению следует относиться критически. В случае настоятельных показаний необходимо в первую очередь использовать колестипол и колестирамин или правастатин.

▶ 4.3.11 Хенодезоксихолевая и урсodeзоксихолевая кислоты

Клинический опыт. Данные о переносимости *хенодезоксихолевой кислоты* (Chenofalk®) и *урсodeзоксихолевой кислоты* (например, Ursochol®) во время лактации отсутствуют. В кровоток поступает лишь незначительное количество урсodeзоксихолевой кислоты, где она связывается преимущественно с альбумином, поэтому переход препарата в молоко в значительном количестве вряд ли возможен.



Практические рекомендации. Хенодезоксихолевую и урсodeзоксихолевую кислоты во время лактации применять не следует. Исключение составляет использование урсodeзоксихолевой кислоты при лечении биллиарного цирроза. В подобных случаях ограничивать грудное вскармливание не обязательно.

▶ 4.3.12 Средства, снижающие аппетит

Клинический опыт. Фармакологическое действие на грудных детей средств, снижающих аппетит, таких как *амфепрамон* (*диэтилпропион*) (например, Regenon®), *дексфенфлурамин*, *фенпропorex*, *мефенорекс*, *норпсевдозфедрин* (Antiadiposium X-112 T®), *сIBUTрамин* (Reductil®) и *орлистат* (Xenical®), не исследовано.

При снижении массы тела матери из ее жировой ткани высвобождаются вредные вещества, что создает дополнительную нагрузку для ребенка, вскармливаемого молоком матери (см. раздел 4.18).



Практические рекомендации. Средства, подавляющие аппетит, в период лактации противопоказаны. В случае их неосмотрительного приема ограничивать грудное вскармливание не требуется.

▶ 4.3.13 Противорвотные средства

Клинический опыт. В качестве противорвотных средств назначают как *антигистаминные препараты*, так и другие препараты. При их использовании матерью у грудного ребенка в редких случаях возникают легкие симптомы, не требующие терапевтического вмешательства: беспокойство, вялость или слабое сосание [Moretti, 1995].

Сведения о применении в период лактации *бетагистина* (например, Aequamen®), *циннаризина* (например, Cinnarizin forte R.A.N®), *дименгидрината* (например, Vomacur®, Vomex A®), *дифенгидрамина* (например, Emesan®), *флунаризин* (например, Flunavert®), *меклозина* (например, Postadoxin®) и *скополамина* (Scopoderm®, пластырь), а также *антагонистов серотонина* (5-НТ₂) *доласетрона* (Anemet®), *гранисетрона* (Kevatril®), *ондансетрона* (Zofran®), *палонсетрона* (Aloxi®) и *трописетрона* (Navoban®) отсутствуют.

Короткий период полувыведения *меклозина* (2–3 час) и его продолжительное действие (до 24 час) свидетельствуют о хорошей переносимости этого препарата во время лактации.

О *метоклопрамиде* см. раздел 4.3.3.

О *фенотиазиновых нейролептиках* и *сульпириде* см. разделы 4.9.5 и 4.9.7.



Практические рекомендации. Противорвотным средством выбора во время лактации является меклозин. Использование других, более старых противорвотных средств, в том числе назначаемых для этой цели фенотиазиновых нейролептиков, вряд ли может привести к серьезным явлениям непереносимости, особенно при редком однократном применении. В случаях, когда показано кратковременное применение антагонистов серотонина, например ондансетрона, грудное вскармливание можно продолжать, однако при этом необходимо следить за появлением симптомов у грудного ребенка.

Литература

Bender W, Brockmeier D. Pharmacokinetic characteristics of roxatidine. J Clin Gastroenterol 1989; 11 (Suppl 1): 6–9.

Bennett PN (ed.). Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.

Bierhelt FP, Maguiness SD, Hay DM et al. Induction of lactation in the intended mother of a surrogate pregnancy. Hum Reprod 2001; 16: 581–3.

- Burke ME. Myasthenia gravis and pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 1993; 7: 11–21.
- Christensen LA, Rasmussen SN, Hansen SH. Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 74: 399–402.
- Courtney TP, Shaw RW, Cedar E et al. Excretion of famotidine in breast milk. *Proceedings of the Br Paed Soc* 1988; 9: 639.
- Da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM et al. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2001; 164: 17–20.
- Fraser D, Turner JWA. Myasthenia gravis and pregnancy. *Proc R Soc Med* 1963; 56: 379–81.
- Hansen WF, McAndrew S, Harssi K et al. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 383–9.
- Hardell LI, Lindstrom B, Lonnerholm G et al. Pyridostigmine in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 565–67.
- Hofmeyr GJ, Sonnendecker EWW. Secretion of the gastrokinetic agent cisapride in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 735–6.
- Hofmeyr GJ, van Iddekinge B, Blott JA. Domperidone: secretion in breast milk and effect on puerperal prolactin levels. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 141–4.
- Ito S, Blajchman A, Stephenson Met et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393–9.
- Jenss H, Weber P, Hartman F. 5-Aminosalicylic acid and its metabolite in breast milk during lactation. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 331.
- Kauppila A, Anunti P, Kivinen S et al. Metoclopramide and breastfeeding: efficacy and anterior pituitary responses of the mother and the child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19: 19–22.
- Kauppila A, Arvela P, Koivisto M et al. Metoclopramide and breastfeeding: transfer into milk and the newborn. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 819–23.
- Kearns GL, McConnel Jr RF, Trang JM et al. Appearance of ranitidine in breast milk following multiple dosing. *Clin Pharmacol* 1985; 4: 322–4.
- Klotz U, Harings-Kaim A. Negligible excretion of 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1993; 342: 618–9.
- Marshall JK, Thomson ABR, Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 225–7.
- Miller LG, Hopkinson JM, Motil KJ et al. Disposition of Olsalazine and metabolites in breast milk. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 703–6.
- Moretti ME, Liao-Chu M, Taddio A et al. Adverse events in breast-fed infants exposed to antihistamines in maternal milk. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 588.
- Nelis GF. Diarrhea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1989; 1: 383.
- Nikodem VC, Hofmeyr GJ. Secretion of the anti-diarrheal agent loperamide oxide in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 695–6.
- Obermeyer BD, Bergstrom RF, Callaghan JT et al. Secretion of nizatidine into human breast milk after single and multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 724–30.
- Oo CY, Kuhn RJ, Desai N et al. Active transport of cimetidine into human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 548–55.
- Pan H, Fleiss P, Moore L et al. Excretion of pravastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, in breast milk of lactating women. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 942.
- Plante L, Ferron GM, Unruh M et al. Excretion of pantoprazole in human breast. *J Reprod Med* 2004; 49: 825–7.
- Silverman DA, Ford J, Shaw I et al. Is mesalazine really safe for use in breastfeeding mothers? *Gut* 2005; 54: 170–1.

4.4 Противοинфекционные лекарственные средства

▶ 4.4.1 Общие сведения об антибиотиках

При использовании для лечения матери антибиотиков грудной ребенок получает менее 1% терапевтической дозы в расчете на массу тела. В любом случае концентрация антибиотика в плазме ребенка минимальна и никогда не достигает уровня, необходимого для бактериостатического действия.

В литературе постоянно обсуждается вопрос о риске, связанном с применением антибиотиков, а именно:

- влияние на кишечную флору (более жидкий стул, редко — диарея);
- искажение результатов бактериологического исследования, которое необходимо проводить в случае заболевания грудного ребенка;
- появление резистентных форм бактерий;
- сенсбилизация организма.

Клиническое значение и необходимость терапевтического вмешательства при появлении этих нежелательных эффектов не доказаны. Прежде всего следует считаться с преходящим воздействием на консистенцию стула [Ito, 1993].

▶ 4.4.2 Пенициллины, цефалоспорины и другие антибиотики группы β -лактамов

Клинический опыт. Для всех применяемых производных пенициллина (например, Isocillin®, Амохуреп®) отношение М/Р < 1. Ребенок при исключительно грудном вскармливании получает, как правило, менее 1% терапевтической дозы (обзор см. Bennett, 1996).

Это же относится и к *цефалоспори́нам*, которые частично инактивируются в кишечнике грудного ребенка (обзор см. Bennett, 1996). Benyamini и соавт. (2005) исследовали нежелательные эффекты у грудных детей 67 матерей, получавших *амоксициллин* в сочетании с ингибитором ферментов *клавулановой кислоты* (в составе Augmentan®), а также 38 матерей, получавших *цефу́роксим*. В первой группе симптомы возникали чаще (22%), чем при лечении только амоксициллином. Появление симптомов зависело от дозы препаратов, однако необходимость в терапевтических мероприятиях не возникала. При лечении цефу́роксимом слабовыраженное нежелательное действие наблюдалось не более чем в 3% случаев и не чаще, чем в контрольной группе (применение *цефалексина*).

После однократного введения *азтреонама* (Azactam®) относительная доза для ребенка составляла 0,2% при кормлении сразу после приема препарата [Ito, 1990].

В исследовании японских авторов было установлено, что после применения *имипенема* (Zienam®) в суточном количестве молока присут-

ствовало в среднем 0,8% введенной внутривенно дозы в расчете на массу тела [Ito, 1988].

Для *сульбактама* (например, Unacid®) относительная суточная доза, переходящая в молоко, составляла максимально 1% [Foulds, 1985].

Последние из названных препаратов при энтеральном введении резорбируются плохо, что также свидетельствует об их незначительной биодоступности для грудного ребенка.

О других *антибиотиках группы β-лактамов* данных мало. До настоящего времени нет оснований говорить об их токсическом действии на грудного ребенка.



Практические рекомендации. К антибиотикам выбора в период лактации относятся производные пенициллина и цефалоспорины. По возможности следует предпочесть препараты длительного действия, т.е. в случае цефалоспоринов — препараты второго поколения. При необходимости можно применять другие антибиотики группы β-лактамов и клавулановую кислоту.

▶ 4.4.3 Эритромицин и другие макролиды

Клинический опыт. Для *эритромицина* (например, Erythrocine®, Monocypin®) отношение М/Р = 0,5, и в случае приема матерью дозы 2 г/сут грудной ребенок получает максимально 0,48 мг/кг в сутки, или 2% терапевтической дозы для грудного ребенка в расчете на массу тела [Matsuda, 1984; Knowles, 1972]. Ряд авторов [Soerensen, 2003; Stang, 1986] обсуждали вопрос о пилоростенозе, вызываемом, возможно, эритромицином в материнском молоке, однако причинная связь не доказана.

В описанном случае применения *азитромицина* (Zithromax®) в дозе 500 мг/сут его максимальное содержание в молоке было равно 2,8 мг/л, что соответствовало 5% материнской дозы в расчете на массу тела [Kelsey, 1994].

При лечении послеродовых инфекций *klarитромицином* (например, Klacid®) в дозе 500 мг/сут максимальное содержание активного вещества в молоке составляло 1,5 мг/л [Sedlmayr, 1993], или 2,7% дозы для матери в расчете на массу тела.

При использовании *рокситромицина* (Rulid®) в молоко переходит менее 0,05% препарата.

Данные о *спирамицине* (например, Rovamycine®) и *телитромицине* (Ketek®) отсутствуют.

Сведения о специфической непереносимости названных макролидов в период лактации не опубликованы; это относится также к *джозамицину* (Wilprafen®).



Практические рекомендации. Эритромицин и рокситромицин наряду с производными пенициллина и цефалоспорины являются антибиотиками выбора во время лактации. Макролиды азитромицин, klarитромицин, джозамицин и спирамицин служат антибиотиками второго выбора.

В случае выраженной желтухи у ребенка в первые дни жизни необходимо осторожно лечить мать макролидами в высоких дозах.

▶ 4.4.4 Тетрациклины

Клинический опыт. Концентрация *тетрациклинов* в материнском молоке явно ниже, чем в плазме матери. Часть этих препаратов инактивируется кальцием, содержащимся в молоке. Какие-либо осложнения у грудного ребенка вряд ли можно ожидать, сообщения в литературе об этом также не появлялись. В особенности это относится к желтой окраске зубов при экспозиции через материнское молоко.

При лечении *доксициклином* (например, Vibramycin®, Doxy-Wolf®) в дозе 200 мг и приеме через 24 час еще 100 мг препарата в молоке его обнаруживают в концентрации максимально 1,4 мг/л. Таким образом, грудной ребенок получает с молоком матери 3–4% материнской дозы в расчете на массу тела.

Сходные данные получены при использовании *миноциклина* (например, Klinomycin®) и *тетрациклина* (например, Achromycin®).

При лечении *хлортетрациклином* в молоко переходит менее 1% дозы (обзор см. Bennett, 1996).



Практические рекомендации. Тетрациклины, в том числе доксициклин и миноциклин, можно назначать, если антибиотики выбора неэффективны.

▶ 4.4.5 Нитрофурантоин, сульфонамиды, триметоприм и дапсон

Клинический опыт. После однократного приема *нитрофурантоина* (например, Furadantin®) в дозе 100 мг у 4 женщин концентрация антибиотика в молоке составляла в среднем 1,3 мкг/мл, а максимальная концентрация (примерно через 5 час) — 3,2 мкг/мл. Отношение М/Р = 6 [Gerk, 2001]. Исходя из этой величины, относительная доза для ребенка, получающего только молоко матери, достигает 10%. Правда, в проведенных ранее исследованиях была указана величина 2,5% [Pons, 1990]. В одной из работ описано развитие гемолитической реакции у грудного ребенка с недостаточностью *глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*. Однако при отсутствии такого рода патологии вряд ли можно ожидать опасный нежелательный эффект, особенно если ребенок старше 4 недель.

Сульфонамиды проникают в молоко матери в различной степени. Доля материнской дозы в расчете на массу тела, получаемая ребенком, находится в пределах от 1 до > 50% (последняя цифра относится к старому препарату — *сульфаниламиду*). Для *сульфаметоксазола* — компонента, входящего в состав *котримоксазола* (например, Berlocid®), — эта величина составляет в среднем 2%.

Для *триметоприма* (например, монопрепарат TMP-ratiopharm®) при лечении в течение 5 дней одновременно с *котримоксазолом* вычислено, что относительная доза для ребенка, получающего только молоко матери, в среднем составляла 4–5,5% (обзор см. Bennett, 1996).

Данные о применении *тетроксиоприма* отсутствуют.

В случае лечения *дапсоном* (Dapson-Fatol®) с молоком матери ребенку может передаваться 10–20% дозы в расчете на массу тела [Edstein, 1986; Sanders, 1982]. Описан случай выявления дапсона и его основного метаболита *моноацетилдапсона* в сыворотке грудного ребенка, у которого возникла гемолитическая анемия [Sanders, 1982].



Практические рекомендации. Котримоксазол или триметоприм (используемый при инфекциях мочевыводящих путей как средство монотерапии и в основном такой же эффективный, как котримоксазол) назначают при соответствующих показаниях. В случаях настоятельных показаний можно использовать также нитрофурантоин и сульфонамиды. При назначении дапсона вопрос об ограничении грудного вскармливания следует решать индивидуально в каждом конкретном случае.

▶ 4.4.6 Ингибиторы ДНК-гиразы

Клинический опыт. *Налидиксовая кислота* [Traeger, 1980] и новые ингибиторы ДНК-гиразы, по-видимому, накапливаются в молоке матери.

Для *ципрофлоксацина* (Ciprobay®) вычислено, что грудной ребенок получает от 2% до 7% материнской дозы в расчете на массу тела [Gardner, 1992; Cover, 1990; Giamarellou, 1989]. Однако в сыворотке ребенка ципрофлоксацин не обнаруживали (в сыворотке матери его концентрация составляет 0,21 мг/л при пороге определения 0,03 мг/л) [Gardner, 1992]. *Флероксацин* поступает в организм грудного ребенка в количестве 10% материнской дозы в расчете на массу тела [Dan, 1993]. *Гареноксацин* вводили однократно в дозе 600 мг 6 женщинам, которые уже прекратили грудное вскармливание. Максимальная концентрация вещества в молоке была равна в среднем 3 мкг/мл (отношение М/Р = 0,4). Из этого следует, что относительная доза для ребенка, получающего только молоко матери, составляла 4,5% [Amsden, 2004]. *Левифлоксацин* (Tavanic®) вводили одной матери сначала парентерально в дозе 500 мг/сут, а затем перорально в течение 3 недель. Максимальная концентрация в молоке (через 5 час после введения) составляла 8,2 мкг/мл, а относительная доза для ребенка, получающего только молоко матери, — максимально 15%. В этом случае ребенка грудью не кормили [Cahill, 2005].

Отсутствуют данные о переходе в молоко таких препаратов, как *циноксацин*, *эноксацин* (Epoch®), *грепафлоксацин*, *ломефлоксацин* (Okacin®, глазные капли), *моксифлоксацин* (Avalox®), *норфлоксацин* (BARAZAN®), *офлоксацин* (Tarivid®), *нефлоксацин*, *розоксацин* и *спарфлоксацин*.

Экспериментально установлено, что ингибиторы ДНК-гиразы необратимо поражают суставные хрящи у молодых животных в период роста.



Практические рекомендации. Ингибиторы ДНК-гиразы не относятся к антибиотикам выбора во время лактации. Их нужно заменять антибиотиками, применение которых связано с меньшим риском. Однако если основные рекомендуемые антибиотики плохо переносятся пациенткой или вследствие особенностей спектра их действия недостаточно эффективны, например при инфекциях мочевыводящих путей или инфекции, вызванной *Pseudomonas*, можно назначить ингибитор ДНК-гиразы и продолжить грудное вскармливание. В этом случае следует выбрать наиболее изученный препарат — ципрофлоксацин.

▶ 4.4.7 Другие антибиотики и антисептики для лечения заболеваний мочевыводящих путей

Клинический опыт. Максимальная концентрация *клиндамицина* (Solabelin®) в молоке равна 3,1 мг/л. Это составляет около 6% принятой матерью дозы в расчете на массу тела, или 15% суточной дозы для грудного ребенка. В одном случае у грудного ребенка, мать которого принимала клиндамицин и гентамицин, описан геморрагический энтерит. Симптоматика улучшилась спонтанно, после того как грудное вскармливание было прервано (обзор см. Bennett, 1996).

Содержание в молоке *линкомицина* (Albionic®) составляет максимум 1% материнской дозы в расчете на массу тела [Medina, 1963].

После внутривенного введения *ванкомицина* (например, Vancomycin CP Lilly®) 2 раза в день по 1 г содержание в молоке было равно 12,7 мг/л [Reyes, 1989]. По расчету, такая концентрация соответствует 5,8% полученной матерью дозы для грудного ребенка, получающего только грудное молоко. Однако при энтеральном введении ванкомицина в организм грудного ребенка практически не поступает.

Считается, что *хлорамфеникол* (например, Paraxin®) оказывает зависимый от дозы эффект, повреждающий костный мозг, однако до настоящего времени это предположение не подтвердилось. Ребенок получает с молоком матери максимум 4 мг/кг в сутки, но в среднем только 1% терапевтической дозы для грудных детей [Plomr, 1983]. Описаны отказ от грудного вскармливания и рвота у ребенка в связи с лечением матери [Havelka, 1968].

Отсутствуют данные о применении *колистина* (например, Diarönt®) и *полимиксина В* (например, Polyspectran®, глазные капли) во время лактации.

Антисептики, предназначенные для лечения заболеваний мочевыводящих путей, — *метенамин* (например, Urotractan®) и *нитроксалин* (например, Cysto-saar®) — изучены недостаточно и не относятся к средствам рациональной лекарственной терапии. Отсутствует также доку-

ментированный опыт применения *гидрохинона арбутина* (в экстракте листьев толокнянки).



Практические рекомендации. В случае необходимости можно назначить клиндамицин, ванкомицин, линкомицин, а также колистин и полимиксин В. Однако клиндамицин не следует применять после зубоорачебных вмешательств как рутинное средство. Хлорамфеникол противопоказан, его нужно заменить антибиотиком, применение которого связано с меньшим риском. Однократное введение препаратов не требует ограничения грудного вскармливания. Это относится также к кратковременному применению перечисленных антибиотиков.

▶ 4.4.8 Производные нитроимидазола

Клинический опыт. У новорожденных детей период полувыведения *метронидазола* (например, Clont[®], Arilin[®]) увеличен (у недоношенных детей — на 35–74 час). У взрослых период полувыведения составляет около 10 час. При лечении трихомониаза через 2–4 час после однократного приема внутрь 2 г препарата его максимальная концентрация в молоке достигала 21 мг/л, а в одном случае — даже 46 мг/л. Для грудного ребенка, получающего только молоко матери, это составляет 12% (максимально 20%) терапевтической дозы для детей в расчете на массу тела (15 мг/кг в сутки), если при этом учитывать присутствующие в молоке активные метаболиты. В плазме ребенка определяются метронидазол и его метаболит гидроксиметронидазол, в концентрации 2 мкг/мл каждый. Сходные данные получены также после терапии в течение 9 дней с ежедневным приемом 1200 мг [Passmore, 1988; Heisterberg, 1983; Erickson, 1981]. Примерно у 60 пар мать–ребенок токсические явления, которые могли быть обусловлены содержащимся в молоке лекарственным средством, не описаны. Даже недоношенные дети, матери которых получали терапевтические дозы (например, при некротизирующем колите), в целом хорошо переносили препарат.

До настоящего времени нет оснований считать, что у человека метронидазол вызывает мутагенный и тератогенный эффекты, наблюдаемые в экспериментах на животных.

Количество *тинидазола* (Simplotan[®]) в грудном молоке составляет максимум 10% введенной матери внутривенно дозы в расчете на массу тела [Mannisto, 1983].

Исследования действия *ниморазола* (Esclama[®]) во время лактации не проводили.



Практические рекомендации. При лечении трихомониаза метронидазол обладает преимуществом перед другими нитроимидазолами. Вместо многодневной вагинальной аппликации следует предпочесть однократное пероральное применение 2 г препарата. Терапевтически это более эффективно и уменьшает воздействие на ребенка. Принимать метронидазол следует

вечером после заключительного кормления, чтобы еще уменьшить экспозицию за счет ночного перерыва. Это относится и к случаям многодневного внутривенного введения препарата. Опыт показывает, что отмена грудного вскармливания и переход на искусственное питание в данных случаях не оправданы.

▶ 4.4.9 Аминогликозидные антибиотики

Клинический опыт. При ежедневном внутримышечном введении *гентамицина* (Refobacin®) в дозе 3×80 мг максимальная концентрация в молоке равна 0,78 мг/л [Celiloglu, 1994]. Это соответствует примерно 3% материнской дозы в расчете на массу тела. Однако у 5 из 10 исследованных новорожденных концентрация гентамицина в сыворотке составила 10% материнской дозы. Это позволило предположить, что резорбируемое из кишечника количество аминогликозида не так уж мало либо он накапливается вследствие сниженного выведения.

Канамицин (например, Kanamytrex®) и *тобрамицин* (например, Gentebcin®) обнаруживаются в молоке матери лишь в незначительных количествах (примерно до 1%) [Takasa, 1975].

Документированных сведений о других аминогликозидных антибиотиках, таких как *амикацин* (например, Biklin®), *неомицин*, *нетилмицин* (Certomycin®), *паромомицин* (Humatin®), *спектиномицин* (Stanilo®) и *стрептомицин* (например, StreptoHefa®), недостаточно для оценки риска. По-видимому, их следует оценивать аналогично перечисленным препаратам этой группы. После неонатального периода аминогликозиды незначительно резорбируются из кишечника.



Практические рекомендации. При настоятельных показаниях для применения аминогликозидов их можно назначать и во время лактации.

Тем не менее, эти показания следует оценивать критически, особенно в неонатальном периоде, с учетом резорбции и накопления препарата в организме грудного ребенка, а в случае применения стрептомицина нельзя исключать его ототоксическое действие.

▶ 4.4.10 Туберкулостатики

Клинический опыт. У двух пациенток, принимавших *этамбутол* (например, Myambutol®), концентрация препарата в грудном молоке была равна 1,4 и 4,6 мкг/мл соответственно. В первом случае мать получала 15 мг/кг, во втором — доза не указана [Snider, 1984]. Полученное ребенком количество препарата в первом случае составило 1,5% материнской дозы в расчете на массу тела, во втором случае — 0,7 мг/кг.

Для *изониазида* (Isozid®) отношение М/Р = ~1, и ребенок получает с молоком до 2 мг/кг в сутки, т.е. 20% терапевтической дозы для грудных детей в расчете на массу тела. Токсическое действие препарата до настоящего времени не описано [Snider, 1984; Berlin, 1979].

В одном случае применения *пиразинамида* (например, Pyrafat®) его относительная доза составила менее 1%. Мать принимала ежедневно 1 г препарата [Holdiness, 1984].

При использовании *рифампицина* (например, Eremfat®) грудной ребенок получает максимально 5% терапевтической дозы в расчете на массу тела [Snider, 1984].

Можно считать, что аминокликозид *стрептомицин* (например, Strepto-Fatol®) присутствует в молоке лишь в небольшом количестве и после неонатального периода его резорбция из кишечника незначительна (см. раздел 4.4.9).

Данные о *протионамиде* (например, Peteha®) отсутствуют.



Практические рекомендации. Туберкулостатиками выбора во время лактации служат изониазид (в комбинации с витамином В₆ для профилактики — ежедневно по 0,5–1 мг/кг для грудного ребенка), рифампицин и пиразинамид. Можно использовать также этамбутол. Стрептомицин и протионамид в неонатальном периоде применять не следует.

▶ 4.4.11 Средства для лечения малярии

Клинический опыт. Для *хлорохина* (например, Resochin®) отношение М/Р лежит в пределах от 2 до 6. После приема кормящей матерью 600 мг основания хлорохина максимальная концентрация в молоке составляет 4,4 мг/л [Ogunbona, 1987]. Однако необходимо учитывать также присутствие основного метаболита *десметилхлорохина*. Можно предположить, что вследствие продолжительного периода полувыведения препарата даже в случае его применения 1 раз в неделю при профилактике малярии в плазме и, соответственно, в молоке сохраняется высокий уровень вещества. Так, при еженедельном профилактическом приеме 500 мг фосфата хлорохина (примерно 300 мг основания хлорохина) суточная доза, вычисленная для матери в расчете на массу тела, составляет около 1 мг/кг в сутки. По данным двух других исследований [Ette, 1987; Edstein, 1986], ребенок получает с молоком матери в среднем от 1% до 12% (!) суточной дозы матери в расчете на массу тела. В случае приема обычной профилактической дозы это составило бы ежедневно до 0,1 мг/кг. Хлорохин обнаружен в моче ребенка при грудном вскармливании [Witte, 1990]. Несмотря на переход хлорохина в молоко, возможно, в значительном количестве, о нежелательных явлениях у грудных детей сообщений нет.

Хинин (например, *Chininum hydrochloricum*), который в настоящее время вновь широко используют в связи с возрастающей резистентностью возбудителя к противомалярийным средствам, хорошо переносится во время лактации. Отношение М/Р = 0,2–0,5. В случае внутривенного введения матери 25 мг/кг хинина грудной ребенок получает с молоком матери максимально 1,2 мг/кг, а при пероральной терапии — 0,5 мг/кг (относительная доза 5% и 2% соответственно) [Phillips, 1986].

Мефлохин (Lariam®) обладает нейротоксическим потенциалом. В исследовании по его применению во время лактации установлено, что после однократного приема 250 мг отношение М/Р = 0,15, а переход составил максимально 4% дозы в расчете на массу тела [Edstein, 1988]. Однако опыт применения этого препарата недостаточен для дифференцированной оценки риска.

Прогуанил (Paludrine®) — очень давно апробированный препарат и хорошо переносится в период лактации.

О применении во время лактации производных *артемизинина* (*артеметер*), *галофантрина*, *лумефантрина*, *примахина* и других противомалярийных средств данных для оценки риска недостаточно.



Практические рекомендации. Ориентирами для проведения профилактики и терапии малярии в первую очередь служат устойчивость возбудителя в соответствующем регионе и диагностированный тип малярии.

Обычная кратковременная терапия не является показанием для приостановления грудного вскармливания. При необходимости профилактического введения препарата вопрос о продолжении кормления грудью следует решать индивидуально. Хлорохин, прогуанил, хинин, комбинацию сульфадоксин/пириметамин (*Fansidar*®), а также мефлохин относят к достаточно апробированным средствам, и указания на нежелательное действие этих лекарственных средств, содержащихся в материнском молоке, отсутствуют. Но хлорохин и хинин во время лактации применять по другим показаниям (например, ревматические или аутоиммунные заболевания) ежедневно не следует.

▶ 4.4.12 Антимикотические средства для местного применения

Клинический опыт. К применяемым местно антимикотическим средствам относятся *нистатин* (например, *Candio Hermal*®, *Mogonal*®) и *клотримазол* (например, *Canesten*®, *Mykofungin*®). Они практически не резорбируются, энтеральная биодоступность их для грудных детей отсутствует. Большой опыт применения этих средств в грудном возрасте свидетельствует против их токсического потенциала. Это же относится к *миконазолу* (например, *Daktar*®), который также практически не резорбируется.

Бифоназол (*Mycospor*®), *кроконазол* (*Pilzcin*®), *эконазол* (например, *Epi-Pevaryl*®), *фентиконазол* (например, *Lomexin*®), *изоконазол* (в *Travocort*®), *кетоназол* (например, *Terzolin*®), *омоконазол*, *оксиконазол* (например, *Myfungar*®), *сертаконазол* (например, *Mykosert*®) и *тиоконазол* (*Mykontral*®) по структуре и действию родственны клотримазолу, но апробированы в меньшей степени.

Отсутствует опыт применения таких средств, как *аморольфин* (*Loceryl*®), *циклопирокс* (*Batrafen*®), *нафтифин* (*Exoderil*®), *тербинафин* (*Lamisil*®), *тольциклат* и *тольнафтат* (например, *Tinatox*®), а также используемого вагинально *хлорфенезина*.



Практические рекомендации. Антимикотическими средствами выбора для местного лечения во время лактации служат нистатин и клотримазол, также можно применять миконазол. Эти три препарата следует предпочесть другим антимикотическим средствам, активным при местной аппликации. При настоятельных показаниях для использования других лекарственных средств ограничивать грудное вскармливание не требуется, если применять их кратковременно и на небольших участках.

▶ 4.4.13 Антимикотические средства для системного применения

Клинический опыт. В настоящее время для системной терапии в первую очередь назначают *флуконазол* (например, Fungata®), *кетоконазол* (Nizoral®) и *итраконазол* (например, Siroc®).

После однократного перорального приема 150 мг *флуконазола* максимальная концентрация в молоке составляет 2,9 мкг/мл. Соответственно, ребенок, вскармливаемый только молоком матери, получает более 15% материнской дозы в расчете на массу тела. Период полувыведения флуконазола из молока равен 30 час [Forge, 1995]. Некоторые авторы приводят данные о хорошей переносимости флуконазола при внутривенном терапевтическом применении в грудном возрасте, что оправдывает его использование во время лактации.

Опубликованы данные о системном применении *кетоконазола*, когда ребенок получал в среднем 0,4% и максимально 1,4% материнской дозы в расчете на массу тела [Moretti, 1995].

Данных о применении *итраконазола*, а также других антимикотических средств группы коназола, *амфотерицина В* (Ampho-Mogonal®), *флуцитозина* (Ancotil®), *гризеофульвина* (например, Likuden® М) и *тербинафина* (Lamisil®) недостаточно для оценки риска применения этих препаратов.



Практические рекомендации. При необходимости проведения системной терапии следует выбрать флуконазол, переносимость которого в целом лучше по сравнению с кетоконазолом. Инфекции молочной железы, вызываемые *Candida*, являются относительно частым поводом для системного лечения флуконазолом. Поставить диагноз непросто, поэтому следует соблюдать осторожность. Однако, по оценке специалистов, у каждой пятой женщины, страдающей болезненностью грудных сосков, выявляют такую инфекцию. К сожалению, местные способы лечения неэффективны, в связи с этим рекомендуют пероральное лечение флуконазолом в течение 2–3 недель, до 2 недель — после ослабления симптоматики; в первый день — 400 мг, затем ежедневно по 100–200 мг [Abou-Dakn, 2006]. Одновременно следует проводить антимикотическое лечение ребенка (например, с помощью миконазола), поскольку количество препарата, получаемое с грудным молоком, недостаточно для терапевтического эффекта. По возможности мать должна принимать лекарственное средство вечером после заключительного кормления. Прерывать грудное вскар-

мливание на более длительный срок с переводом ребенка на искусственное питание не следует. Системное лечение итраконазолом или другими антимикотическими средствами группы коназола, амфотерицином, гризеофульвином, флуцитозином и тербинафином во время лактации проводить не следует. При настоятельной необходимости лечения одним из этих средств вопрос о грудном вскармливании необходимо решать индивидуально.

▶ 4.4.14 Противоглистные (глистогонные) препараты

Клинический опыт. *Пирвиния эмбонат* (Molevac[®], Ругсон[®]), *мебендазол* (например, Vermox[®]), *никлозамид* (Yomesan[®]) и *тирантел* (Helmex[®]) практически не резорбируются, поэтому хорошо переносятся во время лактации. Это же относится к *альбендазолу* (Eskazole[®]) — средству против эхинококкоза.

Празиквантел (например, Biltricide[®], Cesol[®]) переходит в молоко матери в незначительном количестве [Pütter, 1979].

Ивермектин, предназначенный для лечения онхоцеркоза, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Период его полувыведения составляет 12 час, отношение М/Р = 0,5. После однократного приема матерью 150 мкг/кг ивермектина в грудном молоке определяется в среднем 10 мкг/л, максимально 23 мкг/л препарата [Ogbuokiri, 1994]. Даже при наиболее высокой концентрации количество препарата, получаемое ребенком, вскармливаемым только молоком матери, составляет лишь 2% материнской дозы в расчете на массу тела.



Практические рекомендации. Для лечения оксиуроза (энтеробиоза) следует назначить пирвиния эмбонат или мебендазол, в случае ленточных червей — никлозамид, при других гельминтозах — мебендазол, а при эхинококкозе — также альбендазол. При необходимости можно применять ивермектин. При невозможности замены празиквантела его можно использовать без ограничения грудного вскармливания.

▶ 4.4.15 Ацикловир, антиретровирусные препараты и другие противовирусные лекарственные средства

Клинический опыт. Для *ацикловира* (Zovirax[®]) отношение М/Р = 2–4, и ребенок, вскармливаемый только грудным молоком, при пероральной терапии матери получает максимально 1% материнской дозы в расчете на массу тела [Meyer, 1988]. При ежедневном внутривенном введении матери 900 мг препарата эта величина составляет в среднем 5% [Bork, 1995]. Токсические симптомы не наблюдали [Taddio, 1994; Meyer, 1988]. По данным, имеющимся к настоящему времени, риск влияния на иммунную систему ребенка в результате экспозиции через молоко маловероятен.

Валацикловир (Valtrex[®]) — предшественник ацикловира, обладающий большей биодоступностью при пероральном применении, — по-

лучали 5 матерей в дозе 500 мг 2 раза в день. Ни в сыворотке матери, ни в грудном молоке исходное вещество не обнаружено, поскольку оно быстро превращалось в ацикловир. Наибольшее содержание ацикловира в молоке отмечено примерно через 4 час после приема, отношение М/Р достигало 3,4. Даже в случае максимальной концентрации препарата в молоке относительная доза для ребенка, вскармливаемого только молоком матери, составляла лишь 5,7%. Если в качестве основы для сравнения взять применяемые в неонатологии дозировки и учесть незначительную оральную биодоступность ацикловира, то окажется, что ребенок получает с молоком матери только 0,6% дозы для грудных детей. В моче исследованных детей обнаруживали в среднем 0,74 мкг/л в условиях стационарного состояния [Sheffield, 2002].

Исследование 20 пар мать–ребенок при антиретровирусной терапии матери с помощью *невирапина* (Viramune®), *ламивудина* (Epivir®) и *зидовудина* (Retrovir®) показало, что отношение М/Р для этих веществ равно 0,7, 3,3 и 3,2 соответственно. В сыворотке детей концентрация невирапина составляла 971 нг/мл, что соответствует величине концентрации, создающейся после прямого введения дозы 2 мг/кг. Основываясь на полученных данных, обсуждается вопрос о значении переноса препарата с молоком матери как в создании защиты от инфекции, так и в развитии возможных токсических явлений у ребенка. Однако в случае применения ламивудина (концентрация в грудном молоке равна 28 нг/мл) его концентрация в сыворотке ребенка достигает лишь 5% терапевтической дозы. Оценить количество зидовудина, переносимого ребенку с молоком матери, не удалось, так как грудные дети получали зидовудин с целью профилактики или лечения инфекции [Shapiro, 2005].

Отсутствуют данные о переносимости в период лактации других противовирусных препаратов, таких как *адефовир* (Hepsera®), *амантадин* (например, Amantadin STADA®), *атазанавир* (REYATAZ®), *бривудин* (Zostex®), *цидофовир* (VISTIDE®), *фамцикловир* (Famvir®), *фосампренавир* (Telzir®), *фоскарнет натрия* (например, Foscavir®), *ганцикловир* (Cymeven®), *рибавирин* (Virazole®) и *занамивир* (Relenza™); то же самое относится к антиретровирусным препаратам *абакавиру* (Ziagen®), *делавирдину*, *диданозину* (Videx®), *эфавирензу* (SUSTIVA®), *индинавиру* (CRIVAN®), *нелфинавиру* (VIRACEPT®), *ритонавиру* (Norvir®), *саквинавиру* (INVIRASE®), *ставудину* (Zerit®), *тиранавиру* (Aptivus®) и *зальцитабину* (HIVID Roche®).



Практические рекомендации. При наружном и системном использовании ацикловира или валацикловира грудное вскармливание можно продолжать. В случае необходимости применения других противовирусных и антиретровирусных препаратов вопрос о грудном вскармливании следует решать индивидуально. Например, если настоятельно требуется лечение ламивудином хронического гепатита В, грудное вскармливание допустимо после одновременной прививки ребенка (см. раздел 4.15). При ВИЧ-инфекции имеет значение не только потенциальная токсичность назначаемых препаратов.

В целом грудное вскармливание настоятельно рекомендуют в районах, где плохое качество воды, используемой для искусственного вскармливания, создает более высокий риск для грудных детей, чем риск передачи инфекции с молоком матери (см. соответствующий раздел).

Литература

- Abou-Dakn M.* Stillen. In: Kainer F (Hrg.): Facharzt Geburtsmedizin. Munchen, Urban & Fischer 2006, S.1091–111.
- Amsden GW, Nicolau DP, Whitacker A-M et al.* Characterization of the penetration of garenoxacin into the breast milk of lactating women. *Pediatrics* 2004; 44: 188–92.
- Bennett PN (ed.).* Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Benyamini L, Merlob P, Stahl B et al.* The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monitor* 2005; 27: 499–502.
- Berlin CM, Lee C.* Isoniazid and acetylisoniazid disposition in human milk, saliva and plasma. *Fed Proc* 1979; 38: 426.
- Bork K, Benes P.* Concentration and kinetic studies of intravenous acyclovir in serum and breast milk of a patient with eczema herpeticum. *J Am Acad Derm* 1995; 32: 1053–5.
- Cahill JB Jr, Bailey EM, Chien S et al.* Levofloxacin secretion in breast milk: a case report. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 116–8.
- Celiloglu M, Celiker, Guven H et al.* Gentamicin excretion and uptake from breast milk by nursing infants. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 263–5.
- Cover DL, Mueller BA.* Ciprofloxacin penetration into human breast milk: a case report. *DICP* 1990; 24: 703–4.
- Dan M, Weidekamm E, Sagiv R et al.* Penetration of fleroxacin into breast milk and pharmacokinetics in lactating women. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 293–6.
- Edstein MD, Veenendaal JR, Hyslop R.* Excretion of mefloquine in human breast milk. *Chemotherapy* 1988; 34: 165–9.
- Edstein MD, Veenendaal JR, Newman K et al.* Excretion of chloroquine, dapsone and pyrimethamine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 2: 733–5.
- Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH.* Metronidazole in breast milk. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 48–50.
- Ette EI, Essien E, Ogonor JI et al.* Chloroquine in human milk. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 499–502.
- Force RW.* Fluconazole concentrations in breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 235–6.
- Foulds G, Miller RD, Knirsch AK et al.* Sulbactam kinetics and excretion into breast milk in postpartum women. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 692–6.
- Gardner DK, Garbe SG, Harter C.* Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm* 1992; 11: 352–4.
- Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS et al.* Active transport of nitrofurantoin into human milk. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 669–75.
- Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikkos G et al.* Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnancy and lactating women. *Am J Med* 1989; 87: 49–51.
- Havelka J, Hejzlar M, Popov V et al.* Excretion of chloramphenicol in human milk. *Chemotherapy* 1968; 13: 204–11.
- Heisterberg L, Branjeberg PE.* Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J Perinat Med* 1983; 11: 114–29.
- Holdiness MR.* Antituberculous drugs and breastfeeding. *Arch Int Med* 1984; 144: 1888.

- Ito K, Hirose R, Tamaya T et al.* Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1990; 43: 719–26.
- Ito K, Izumi K, Takagi H et al.* Fundamental and clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1988; 11: 1778–85.
- Ito S, Blajchman A, Stephenson M et al.* Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393–9.
- Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC et al.* Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1375–6.
- Knowles JA.* Drugs in milk. *Pediatr Currents* 1972; 21: 28–32.
- Lassmann HB, Puri SH, Ho I et al.* Pharmacokinetics of roxithromycin (RU 965). *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 141–52.
- Mannisto PT, Karhunen K, Koskela O et al.* Concentrations of tinidazole in breast milk. *Acta Pharmacol Toxicol* 1983; 53: 254–6.
- Matsuda T.* Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Preg* 1984; 5: 57–60.
- Medina A, Fiske N, Hjelt-Harvey I et al.* Absorption, diffusion, and excretion of a new antibiotic, lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1963; 161: 189–96.
- Meyer LJ, de Miranda P, Sheth N et al.* Acyclovir in human breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 586–8.
- Moretti ME, Ito S, Koren G.* Disposition of maternal ketoconazole in breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1625–6.
- Ogbuokiri JE, Ozumba BC, Okonkwo PO.* Ivermectin levels in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 89–90.
- Ogunbona FA, Onyeji CO, Bolaji O et al.* Excretion of chloroquine and desethylchloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 473–6.
- Passmore CM, McElroy JC, Rainey EA et al.* Metronidazole excretion in human milk and its effects on the suckling neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 45–51.
- Phillips KE, Looareesuwan S, White NJ et al.* Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 677–83.
- Plomp TA, Thiery M, Maes RAA.* The passage of thiamphenicol and chloramphenicol into human milk after single and repeated oral administration. *Vet Hum Toxicol* 1983; 25: 167–72.
- Pons G, Rey E, Richard MO et al.* Nitrofurantoin excretion in human milk. *Dev Pharmacol Ther* 1990; 14: 148–52.
- Putter J, Held E.* Quantitative studies on the occurrence of praziquantel in milk and plasma of lactating women. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin* 1979; 4: 193–8.
- Reyes MP, Ostrea EM Jr, Cabinian AE et al.* Vancomycin during pregnancy: does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 977–81.
- Sanders SW, Zone JJ, Flotz RL et al.* Haemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk. *Ann Int Med* 1982; 90: 465–6.
- Sedlmayr Th, Peters F, Raasch W et al.* Clarithromycin, ein neues Makrolid-Antibiotikum. Wirksamkeit bei puerperalen Infektionen und Uebertritt in die Muttermilch. *Geburtsh u Frauenheilk* 1993; 53: 488–91.
- Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E et al.* Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2005; 192: 720–7.
- Sheffield JS, Fish DN, Hollier LM.* Acyclovir concentrations in human breast milk after valaciclovir administration. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 100–2.
- Snider DE jr, Powell KE.* Should women taking antituberculosis drugs breastfeed? *Arch Intern Med* 1984; 144: 589–90.
- Sorensen HT, Skriver MV, Pedersen L et al.* Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 104–6.

Stang H. Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breast milk. *Minnesota Medicine* 1986; 69: 669–70.

Taddio A, Klein J, Koren G. Acyclovir excretion in human breast milk. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 585–7.

Takasa Z, Shirafuji H, Uchida M et al. Laboratory and clinical studies on tobramycin in the fields of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Tokyo)* 1975; 23: 1399–1402.

Traeger A, Peiker G. Excretion of nalidixic acid via mother's milk. *Arch Toxicol* 1980; 4 Suppl: 388–90.

Witte AMC, Klever HJH, Brabin BJ et al. Field evaluation of the use of ELISA to detect chloroquine and its metabolites in blood, urine and breast milk. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 521–5.

4.5 Вакцинация и грудное вскармливание

Согласно заявлению Американского консультативного комитета по иммунизации (ACIP) от 1994 г., женщин во время лактации можно иммунизировать как инактивированными (убитыми) вакцинами, так и живыми вакцинами. Все применяемые для иммунизации матерей в период лактации вакцины и иммуноглобулины безопасны для грудного ребенка. В случае применения некоторых вакцин, например менингококковой и пневмококковой [Shahid, 2002, 1995] или холерной, остается спорным вопрос о создании у грудного ребенка защиты против инфекции за счет антител, содержащихся в молоке матери. Нет ни одной вакцины, использование которой потребовало бы ограничения грудного вскармливания. О живой вакцине против полиомиелита см. далее.

▶ 4.5.1 Вакцинация против полиомиелита

Клинический опыт. Оральная полиовакцина (Sabin) содержит ослабленные (аттенуированные) полиовирусы всех трех типов. Перенос вакцинных вирусов контактным путем, например при втирании, способен вызвать нормальную прививочную реакцию и иммунитет против инфекции, вызываемой вирусом дикого типа. Однако существует вероятность возникновения инфекции после вакцинирования. Это осложнение встречается крайне редко (1 : 15,5 млн); описаны 2 случая заражения грудных детей [Mertens, 1983; Неупе, 1977]. Не ясно, выделяется ли вакцинный вирус с молоком матери. После повсеместного применения инактивированной полиовакцины с весны 1998 г. сообщения о подобных случаях более не появлялись.



Практические рекомендации. Вакцинацию родителей грудных детей раннего возраста живой полиовакциной (оральной), которую в настоящее время применять не рекомендуют, следует отсрочить, пока грудной ребенок не будет вакцинирован инактивированной полиовакциной согласно плану проведения иммунизации.

▶ 4.5.2 Вакцинация против краснухи

Клинический опыт. *Вакцина против краснухи* содержит живой ослабленный вирус. При вакцинации кормящей матери вирус обнаруживают в материнском молоке [Losonsky, 1982; Isacson, 1973]. Несмотря на часто проводимую после родов вакцинацию, известны 2 случая, позволяющих предположить связь между возникновением краснухи у грудных детей и вакцинацией матери [Landes, 1980], поэтому этиологическая роль вакцинного вируса, передаваемого через молоко матери, представляется маловероятной. Кроме того, краснуха не является опасным заболеванием для детей, включая детей грудного возраста.



Практические рекомендации. В случае необходимости женщину можно вакцинировать против краснухи во время лактации.

Литература

Advisory Committee on Immunization Practice. Resource materials: general recommendations on immunization. Am J Prev Med (Suppl) 1994; 10: 60–82.

Heyne K. Paralytische Impfkontakt-Poliomyelitis im 1. Trimenon eines Säuglings. Med Welt 1977; 28: 1439–41.

Isacson P, Kehrler AF, Wilson H et al. Comparative study of live, attenuated rubella virus vaccines during the immediate puerperium. Obstet Gynecol 1971; 31: 332–7.

Landes RD, Bass JW, Millunchick EW et al. Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. J Pediatr 1981; 98: 668–9.

Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J et al. Effect of immunization against rubella on lactation products. I. Development and characterization of specific immunologic reactivity in breast milk. J Infect Dis 1982; 145: 654–60.

Mertens T, Schürmann W, Gruppenbacher J et al. Problems of live virus vaccine associated poliomyelitis. Med Microbiol Immunol 1983; 172: 13–21.

Shahid NS, Steinhoff MC, Hogue SS et al. Serum, breast milk, and infant antibody after maternal immunisation with pneumococcal vaccine. Lancet 1995; 346: 1252–7.

Shahid NS, Steinhoff MC, Roy E et al. Placental and breast transfer of antibodies after maternal immunization with polysaccharide meningococcal vaccine: a randomized, controlled evaluation. Vaccine 2002; 20: 2404–9.

4.6 Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, и диуретики

▶ 4.6.1 Блокаторы β -рецепторов

Клинический опыт. Симптомы расстройств системы кровообращения и гипогликемия служат предметом обсуждения в связи с проблемой пе-

редачи блокаторов β -рецепторов с молоком матери, однако в отличие от внутриутробной экспозиции такие эффекты маловероятны. Тем не менее, к применению *ацебутолола*, *атенолола* и *соталола* следует относиться с осторожностью, так как низкая степень их связывания с белками и преимущественное выведение почками могут обусловить повышенный переход этих блокаторов β -рецепторов в организм ребенка и их накопление у незрелых детей раннего грудного возраста.

С применением *ацебутолола* (например, *Prent*[®]) связаны такие нежелательные эффекты, как брадикардия, гипотония и тахипноэ. Ребенок получает около 5–10% материнской дозы в расчете на массу тела [Boutroy, 1986], особенно накапливается в молоке матери активный метаболит *диацетол* с необычайно высоким отношением М/Р — до 24,7.

При терапевтическом приеме 100 мг *атенолола* (например, *Тенормин*[®], *Atenolol-Wolff*[®]) его максимальная концентрация в молоке равна 2,1 мг/л (отношение М/Р = 1,1–6,8). Ребенок получает до 19% дозы для взрослых в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996). В одном случае концентрация в молоке была равна 3 мг/кг, что соответствует 180% дозы для взрослых. Этому грудного ребенка с брадикардией, цианозом и гипотермией пришлось лечить в стационаре [Schimmel, 1989]. Не ясно, было ли в этом наблюдении случайное прямое введение препарата.

Относительная доза *бетаксолола* (*Kerlone*[®]), переносимая с материнским молоком, составляет максимально 4,3% [Morselli, 1990].

После однократного введения матери 400 мг *дилевалола* максимальная концентрация активного вещества в молоке, в том числе соответствующих метаболитов, составила 155 мкг/л, или 0,35% материнской дозы в расчете на массу тела [Radwanski, 1988].

Лабеталол действует как блокатор α - и β -рецепторов. В условиях длительного лечения (300–1200 мг/сут) максимальная концентрация в материнском молоке составляет 0,7 мг/л и отношение М/Р находится в пределах 0,2–1,5. Грудной ребенок получает максимально 0,1 мг/кг в сутки, что соответствует 0,3% материнской дозы в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996).

Количество поступающего в молоко *мепиндолола* (*Corindolan*[®]) может достигать 5% материнской дозы в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996).

При длительном лечении *метопрололом* (например, *Beloc*[®], *Jergrolol*[®]) в дозах 100 и 200 мг максимальная концентрация вещества в молоке матери была равна 0,7 мг/л, соотношение М/Р = ~3. Несмотря на это, получаемая грудным ребенком суточная доза составляла максимально 0,1 мг/кг. Это соответствует 3,2% материнской дозы в расчете на массу тела. Примерно у 10% населения северной части Европы метаболизм метопролола замедлен. Например, у одного грудного ребенка (при отсутствии симптомов) концентрация вещества в плазме была равна 45 мкг/л, в то время как у другого грудного ребенка эта величина составляла 0,5–3 мкг/л (обзор см. Bennett, 1996). Терапевтическая концентрация у взрослых находится в пределах 93–881 мкг/л.

Надолол (Solgol®) может поступать в организм ребенка с грудным молоком в количестве 5% материнской дозы в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996).

Для *окспренолола* этот же показатель (Trasicor®) равен 1,5%.

При лечении *пропранололом* (например, Dociton®, Obsidan®) эта величина составляет максимально 0,4% (обзор см. Bennett, 1996).

Соталол описан как антиаритмическое средство в разделе 4.6.10.

В случае перорального применения *тимолола* количество препарата, экскретируемого в грудное молоко, составляет 3,3% дозы [Fidler, 1983]. Тимолол в виде глазных капель предложен для лечения глаукомы (например, Chibro-Timoptol®). При этом его концентрация в молоке незначительна: если мать ежедневно получает в глазных каплях в общей сложности 0,5 мг вещества, то его количество, передаваемое ребенку, равно максимально 0,8 мкг/кг в сутки [Lustgarten, 1983].

Данных о таких препаратах, как *альпренолол*, *бизопролол* (например, Concor®), *бопиндол*, *бупранолол* (betadrenol®), *картеолол* (Endak®), *каразолол*, *карведилол* (например, Dilatrend®), *целипролол* (например, Selectol®), *метипранолол* (Betamann®, глазные капли), *небиволол* (Nebilet®), *пенбутолол* (Betapressin®), *пиндол* (например, Visken®), *талинолол* (Cordanum®) и *тертатолол*, недостаточно для оценки риска их применения.



Практические рекомендации. Из числа блокаторов β -рецепторов следует предпочесть метопролол, окспренолол, пропранолол, тимолол (глазные капли) и лабеталол. Однако в случае применения другого блокатора β -рецепторов ограничивать грудное вскармливание не требуется. Если возможно, этот препарат следует заменить рекомендуемым.

▶ 4.6.2 Гидралазин

Клинический опыт. После введения *гидралазина* (например, в Trelac®, Terpress®) в дозе 150 мг/сут его максимальная концентрация в молоке достигает 130 мкг/л. Это соответствует 20 мкг/кг в сутки, т.е. 1% терапевтической дозы в грудном возрасте [Liedholm, 1982]. После парентерального введения 10–40 мг препарата в молоке матери определяется в среднем 47 мкг/л, в том числе метаболиты гидралазина. Отношение М/Р = 0,5, при этом концентрация вещества в плазме у грудного ребенка достигает 108 мкг/л [Lamont, 1986]. Для сравнения: концентрация препарата в плазме при лечении грудного ребенка, получившего гидралазин в дозе 2 мг/кг, была равна 1700 мкг/л. Токсические симптомы во время вскармливания не наблюдали. Оценка *дигидралазина* (например, Nepresol®) аналогична оценке гидралазина.



Практические рекомендации. Гидралазин и дигидралазин относятся к антигипертензивным средствам выбора во время лактации.

► 4.6.3 α -Метилдофа

Клинический опыт. При ежедневном введении 250–2000 мг препарата α -метилдофа (например, Presinol[®], Doregyt[®]) в грудном молоке выявлял до 1,14 мг/л препарата. Отношение М/Р = 0,2–0,5, т.е. суточная доза для грудного ребенка равна 0,17 мг/кг, или 3,2% материнской дозы в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996). В плазме препарат был выявлен только у одного из 3 детей (90 мкг/л). У матери концентрация препарата в плазме составляла 4250 мкг/л. Токсические симптомы у грудных детей не наблюдали. Препарат α -метилдофа способен стимулировать продукцию молока, повышая секрецию пролактина.



Практические рекомендации. α -Метилдофа относится к антигипертензивным средствам выбора во время лактации.

► 4.6.4 Антагонисты кальция

Клинический опыт. У 11 матерей в условиях стационарного состояния в молоке обнаружено лишь незначительное количество *никардипина* (Antagonil[®]) [Jarreau, 2000].

При введении матерям ежедневно по 30–90 мг *нифедипина* (например, Adalat[®], Corinfar[®]) грудной ребенок получает с молоком матери препарат и его активные пиридиновые метаболиты в количестве максимум 2–10 мкг/кг в сутки. Это меньше 5% дозы для детей в расчете на массу тела. Более вероятно, что средняя величина составляет 2% и менее [Murray, 1992; Manninen, 1991; Ehrenkranz, 1989; Penny, 1989]. Нифедипин был успешно использован также для лечения у матери заболевания грудных сосков, проявляющегося в виде феномена Рейно; нежелательное действие у матери и ребенка было незначительным. Anderson (2004) приводит данные о 12 кормящих матерях с болезненностью грудных сосков (с диагнозом «феномен Рейно»). У всех женщин, согласившихся на лечение нифедипином, было отмечено быстрое ослабление болевых симптомов. Нужно отметить, что перед этим 8 из 12 женщин и их детей неоднократно пытались лечить с помощью антимикотической терапии, поскольку предполагали инфекцию, вызванную *Candida albicans*.

Сообщается, что в случае применения *нимодипина* (Nimotop[®]) в дозе 6×60 мг концентрация вещества в грудном молоке достигала максимум 3,5 мкг/л [Tonks, 1995]. Это составляет только 0,01% материнской дозы в расчете на массу тела. В другой работе подтвержден факт незначительного переноса нимодипина в грудное молоко [Carcas, 1996].

Относительная доза *нитрендипина* (Bayotensin[®]), включая его метаболиты, для грудного ребенка составляет максимум 0,6% [White, 1989].

Признаки переносимости у грудных детей всех перечисленных антагонистов кальция не описаны.

Верапамил (например, Falicard[®], Isoptin[®]) и *дилтиазем* (например, Dilzem[®]) относят к антиаритмическим средствам (см. раздел 4.6.10).

Американская академия педиатрии считает, что оба препарата допустимо применять во время лактации [American Academy of Pediatrics, 2001].

Документированных сведений об использовании таких лекарственных средств, как *амлодипин* (например, Norvasc®), *фелодипин* (например, Modip®), *флунаризин* (Sibelium®), *галлопамил* (Procorum®), *израдипин* (например, Lomir®), *лацидипин* (Motens®), *лерканидипин* (например, Carpen®), *нильвадипин* (например, Nivadil®) и *низольдипин* (Baymucard®), недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Дилтиазем, нифедипин, нитрендипин и верапамил в качестве антагонистов кальция являются средствами выбора в период лактации. Первые результаты изучения никардипина и нимодипина позволяют говорить об отсутствии риска их применения. Однократный прием других антагонистов кальция не требует ограничения грудного вскармливания, однако препарат следует заменить рекомендуемым средством.

▶ 4.6.5 Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Клинический опыт. В случае применения у матери *беназеприла* (Ciba-sep®) в дозе 20 мг/сут в грудном молоке определяют концентрацию препарата, равную максимально 0,003 мкг/л, включая активный метаболит *беназеприлат*. Для грудного ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, это соответствует 0,00014% материнской дозы в расчете на массу тела [Kaiser, 1989].

Прием *каптоприла* (например, Lopirin®, Tensobon®) в дозе 300 мг/сут обуславливает концентрацию препарата в грудном молоке, равную 4,7 мкг/л. Отношение М/Р = 0,03. Грудной ребенок получает до 0,7 мкг/кг в сутки, что соответствует примерно 0,014% материнской дозы в расчете на массу тела [Delvin, 1981].

Сходным образом следует оценивать *эналаприл* (например, Xanef®). Относительная доза для грудного ребенка равна примерно 0,1% [Rush, 1991; Redman, 1990; Huttunen, 1989]. В пробах грудного молока в отличие от плазмы матери не наблюдалось снижение уровня ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [Huttunen, 1989]. Нежелательные явления у грудных детей не описаны.

У 6 пар мать–ребенок измеряли концентрацию *хинаприла* (Accupro®). Ни в одной из проб грудного молока активное вещество не найдено. С учетом минимально определяемой (пороговой) величины относительная доза в молоке матери составляет максимально 1,6% [Begg, 2001].

Данных о других препаратах этой группы, к которым относятся *цилазаприл* (Dynorm®), *фозиноприл* (например, dynacil®), *имидаприл* (Tanatril®), *лизиноприл* (например, Acerbon®), *моэксиприл* (Fempres®), *периндоприл* (Coversum®), *рамиприл* (Delix®), *спираприл* (Quadropril®) и *трандолаприл* (например, Gopten®), недостаточно для оценки риска.

После применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на поздних сроках беременности зарегистрированы нарушения функций почек у новорожденных вплоть до анурии, требующей перевода на диализ [Schubiger, 1988]. Однако в случае приема ингибиторов АПФ во время лактации подобных явлений не наблюдали. В связи с этим Американская академия педиатрии считает целесообразным применение в период грудного вскармливания только давно апробированных ингибиторов АПФ.



Практические рекомендации. Во время лактации можно назначать давно введенные в практику ингибиторы АПФ: каптоприл, эналаприл, а также беназеприл, если антигипертензивные средства первого выбора неэффективны или не показаны. В целях предосторожности необходимо обращать внимание, особенно у маленьких грудных детей до 2-месячного возраста, на отечность и увеличение массы тела (показатели нарушения функции почек). Неосмотрительное применение других ингибиторов АПФ не требует ограничения грудного вскармливания, однако необходимо заменить принимаемый препарат более безопасным.

▶ 4.6.6 Антагонисты рецептора ангиотензина II

Клинический опыт. Для таких препаратов, как *кандесартан* (например, *Vlopress*[®]), *эпросартан* (*Teveten*[®]), *ирбесартан* (например, *Argovel*[®]), *лосартан* (*Logzaar*[®]), *ольмесартан* (например, *Votum*[®]), *тельмисартан* (*Micardis*[®]) и *вальсартан* (например, *Diovan*[®]), сведений о применении в период лактации недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Антагонисты рецепторов ангиотензина II во время лактации применять не рекомендуют. Однократный прием не требует прекращения грудного вскармливания, но препарат следует заменить более апробированным антигипертензивным средством.

▶ 4.6.7 Другие антигипертензивные средства

Клинический опыт. При длительном лечении матери *клонидином* (например, *Catapresan*[®]) в дозировке 240–290 мкг/сут концентрация препарата в материнском молоке составляла до 2,8 мкг/л. Для грудного ребенка это соответствует 8% материнской дозы в расчете на массу тела. Концентрация вещества в плазме детей почти достигала уровня терапевтической – 0,3–0,6 мкг/л [Hartikainen-Sorri, 1987]. В другом исследовании, в котором проводили длительную терапию с назначением клонидина в дозе 75 мкг/сут, грудной ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получал максимум 7% дозы, причем активное вещество в плазме обнаружено не было (< 0,096 нг/мл). Концентрация лекарственного средства в молоке матери составляла

0,6 мкг/л, в плазме — 0,33 мкг/л [Vanjes, 1993]. Нежелательное действие, в частности снижение артериального давления, у грудных детей не наблюдали.

Миноксидил (Lonolox®) переходит в молоко в количестве 5% дозы в расчете на массу тела. Осложнений у грудного ребенка не наблюдали [Valdivieso, 1985].

Соответствующая величина для **празозина** (например, Minipress®) при исследовании пары мать–ребенок составляла максимально 3% (сообщение фирмы-изготовителя).

После ежедневного введения 200 мкг **моксонидина** (например, Сунт®) 5 матерям в дни после родов в молоке было выявлено максимально 2,7 мкг/л препарата. Это соответствовало 12% материнской дозы в расчете на массу тела для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери. Отношение М/Р = 1–2 [Schaefer, 1998].

Данные о переходе **резерпина** (например, Briserip®) в материнское молоко отсутствуют. Период полувыведения препарата составляет несколько дней, что способствует его накоплению. Вследствие симпатолитического действия препарат может повышать продукцию молока. Публикуемые ранее сообщения о затрудненном носовом дыхании, бронхиальной гиперсекреции, седативном эффекте и диарее вследствие действия резерпина на грудного ребенка не подтверждены. В связи с этим Американская академия педиатрии считает допустимым использование этого препарата, который, однако, отодвинут на задний план другими лекарственными средствами.

Отсутствуют данные о применении во время лактации **буназозина** (Andante®), **циклетанина** (Justar®), **диазоксида** (Proglycem®), **диизопропиламина**, **доксазозина** (например, Diblocin®), **гуанабенза**, **гуанетидина** (в составе Thilodigon®, глазные капли), **гуанфацина**, **индорамина** (Wydora®), **теразозина** (Heitrin®) и **урапидила** (Ebrantil®).



Практические рекомендации. Антигипертензивные средства, перечисленные в этом разделе, не следует применять во время лактации. В случае начатого лечения этими лекарственными средствами не следует отменять грудное вскармливание, однако необходимо заменить препараты антигипертензивными средствами выбора, одним из приемлемых антагонистов кальция или, при настоятельных показаниях, ингибитором АПФ.

▶ 4.6.8 Дигидроэрготамин и другие антигипотоники

Клинический опыт. **Дигидроэрготамин** (например, Angionorm®, Dihydergot®) в материнском молоке не обнаружен. В целом производные эрготамина как ингибиторы пролактина способны тормозить продукцию молока. Достаточного опыта применения таких антигипотонических средств, как **этилефрин** (например, Effortil®) и **норфенефрин**, а также **амезиния** (например, Supratonin®), **генефрина**, **мидодрина** (Gutron®) и **фоледрина**, не имеется.



Практические рекомендации. Применение дигидроэрготамина во время лактации можно считать безопасным. Однако при лечении гипотонии следует в первую очередь использовать немедикаментозные средства (спорт, холодный душ, растирание щетками, кофе в умеренном количестве). Этилефрин, норфенефрин, а также амезиний, гелефрин, мидодрин и фоледрин применять не следует, но их случайный прием не требует прерывания грудного вскармливания.

▶ 4.6.9 Дигиталис

Клинический опыт. В условиях длительной терапии с ежедневным применением 250–750 мкг *дигоксина* (период полувыведения — около 36 час) концентрация препарата в молоке матери находилась в пределах 0,4–1,9 мкг/л. При отношении М/Р = ~0,8 доза, переходящая в организм грудного ребенка, составляет максимально 0,3 мкг/кг в сутки. Это явно ниже обычной для детей дозы 10 мкг/кг в сутки. При длительном лечении матери дигоксином в дозировке 250 мкг/сут препарат в плазме грудного ребенка не определялся; если дозировка составляла 750 мкг/сут, концентрация дигоксина в плазме ребенка равнялась 0,2 мкг/л (терапевтический интервал 0,5–2 мкг/л) (обзор см. Bennett, 1996).

Данные о применении во время лактации *дигитоксина* (например, Digimerck®) отсутствуют.



Практические рекомендации. Дигоксин (например, Lanigor®), ацетилдигоксин (например, Novodigal®) и метилдигоксин (Lanipor®) во время лактации можно применять без опасений.

▶ 4.6.10 Антиаритмические средства

Клинический опыт. Антиаритмические средства, о применении которых имеются документированные данные, перечислены в соответствии с их классификацией (см. также раздел 2.8.17).

- **Класс IA.** При ежедневном приеме матерью 1800 мг *хинидина* (например, Chinidin-Duriles®) в грудном молоке определяется максимально 9 мкг/л. Для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, это соответствует дозе до 1,3 мкг/кг в сутки, или около 4% материнской дозы в расчете на массу тела. Отношение М/Р = 0,9. Несмотря на возможную кумуляцию препарата вследствие замедленного метаболизма у грудных детей, Американская академия педиатрии считает допустимым его применение во время лактации. Сообщений о появлении осложнений у грудных детей не опубликовано. При использовании *дизопирамида* грудной ребенок получает, очевидно, до 15% материнской дозы в расчете на массу тела. Концентрация вещества в плазме ребенка находится в пределах 0,1–0,5 мкг/л, область терапевтических значений для взрослого лежит выше 3 мкг/л.

Симптомы у грудных детей не описаны (обзор см. Bennett, 1996). После однократного приема 100 мг относительная доза составила 3% [Wakaumi, 2004].

После применения 2000 мг *прокаиамида* в молоке обнаружено до 10,2 мг/л препарата и дополнительно 5 мг/л активного метаболита *N-ацетилпрокаиамида*. Отношение М/Р = ~4. Соответственно, ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает ежедневно до 1,5 мг/кг прокаиамида и 0,75 мг/кг ацетилпрокаиамида [Pittard, 1983]. Общее количество активного вещества соответствует 6,8% материнской дозы в расчете на массу тела. У новорожденных период полувыведения увеличен до 13 час. Осложнения у детей не наблюдали.

- **Класс IV.** После внутривенного введения около 1000 мг *лидокаина* (например, *Xylocain*[®]) и терапевтической концентрации в плазме матери, равной 5 мкг/мл, в грудное молоко переходило 1,8% дозы в расчете на массу тела [Zeisler, 1986]. Сходная величина была вычислена после применения препарата в качестве местного анестетика [Lebedevs, 1993].

При длительном лечении матери с ежедневным приемом 600 мг *мексилетина* (*Mexitil*[®]) в молоке была выявлена концентрация препарата до 0,96 мг/л. Для грудного ребенка это соответствует 0,14 мг/кг в сутки, или 1,4% материнской дозы в расчете на массу тела. В плазме детей мексилетин не определяли [Lewis, 1981]. У другого грудного ребенка, уже экспонированного пренатально, возникли нарушения состояния, а через 5 месяцев после окончания вскармливания – судорожный приступ сомнительной природы; последующее развитие было нормальным [Lownes, 1987]. Связь расстройства с экспозицией через молоко представляется маловероятной.

О *фенитоине* см. раздел 4.8.1.

Рассчитано, что после однократного применения *пильсикаионида* в дозе 50 мг относительная доза составила 7% [Wakaumi, 2004].

О *токаиониде* (отношение М/Р = ~2) известно мало [Wilson, 1988].

- **Класс IC.** *Флекаинид* (*Tambocor*[®]), использованный для длительного лечения многих женщин в дозе 2×100 мг/сут, содержался в молоке в количестве 0,27–1,53 мкг/мл [McQuinn, 1990; Wagner, 1990]. При наиболее высокой концентрации грудной ребенок получал 7% материнской дозы в расчете на массу тела. Американская академия педиатрии считает допустимым применение этого средства в период лактации, поскольку его используют при лечении новорожденных.

Пропафенон (например, *Rytmonorm*[®]) на 83% связывается с белками плазмы. После однократного применения 150 мг отношение М/Р было менее 1, относительная доза достигала 0,1% [Wakaumi, 2004].

- **Класс II.** Блокаторы β-рецепторов, см. раздел 4.6.1.
- **Класс III.** *Амиодарон* (*Cordarex*[®]) обладает очень длительным периодом полувыведения (2–4 недели). На 40% он состоит из йода (см. раздел 4.11.6). При долговременной терапии (400 мг/сут) его концентрация в грудном молоке достигает максимально 16,4 мг/л +

6,5 мг/л метаболита *дезэтиламиодарона* (обзор см. Bennett, 1996). Общее количество активного вещества, в том числе дезэтиламиодарона, которое может получить грудной ребенок, составляет максимально 3,5 мг/кг, или 51,5% материнской дозы в расчете на массу тела. В плазме ребенка концентрация препарата составляет до 0,4 мг/л (область терапевтических значений — 1,0–2,7 мг/л). В более поздних работах были выявлены меньшие концентрации *амиодарона* + *дезэтиламиодарона* в молоке матери (до 5 мг/л) и плазме грудного ребенка (до 0,15 мг/л) [Moretti, 1995; Plomp, 1992].

Количество получаемого грудным ребенком *соталола* (например, Sotalex®), для которого отношение М/Р = 3–5, может составить 20–40% материнской дозы в расчете на массу тела, т.е. до 3 мг/кг в сутки [Hackett, 1990; Wagner, 1990].

Имеется публикация о приеме матерью *бретилия*, нарушения у ребенка не выявлены [Gutgesell, 1990].

- **Класс IV.** При длительном лечении с ежедневным приемом 240–360 мг *верапамила* (например, Isoptin®) в грудном молоке определяли до 0,3 мг/л вещества. Отношение М/Р = 0,2–0,9. Максимальная доза, получаемая грудным ребенком, была равна 0,05 мг/кг, что соответствует примерно 1% материнской дозы в расчете на массу тела. В плазме ребенка концентрация составляла 2,1 мкг/л. Нежелательные явления не описаны (обзор см. Bennett, 1996).

О *дилтиаземе* (например, Dilzem®) приводятся данные, сопоставимые с данными для верапамила [Okada, 1985].

Аденозин (Adrekar®) не принадлежит ни к одной из групп классических антиаритмических средств. Благодаря крайне малому периоду полувыведения и кратковременному применению этот препарат можно без опасений использовать во время лактации.

О применении во время грудного вскармливания таких лекарственных средств, как *аймалин* (например, Giluytmal®), *априндин*, *детаймий* (Tachmalcor®), *ибутилид* и *праймалий*, сведений недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Из антиаритмических средств класса IA хинидин следует предпочесть таким препаратам, как аймалин, детаймий, дизопирамид, праймалий и прокаинамид. Из средств класса IB приемлемы лидокаин, мексилетин, токаирид и фенитоин. Среди средств класса II (блокаторы β-рецепторов) препаратами выбора считаются пропранолол и метопролол (см. раздел 4.6.1). Если для лечения необходимы средства класса III, соталол следует предпочесть амиодарону, содержащему йод. Верапамил и дилтиазем как представители класса IV во время лактации хорошо переносятся пациентками. Это же относится и к аденозину. При использовании для лечения одного из нерекомендуемых антиаритмических средств полностью отменять грудное вскармливание не требуется. Но, если возможно, препарат нужно заменить одним из рекомендуемых. В противном случае вопрос о продолжении грудного вскармливания в полном объеме при тщательном наблюдении за ребенком или введении ограничений следует решать индивидуально.

▶ 4.6.11 Диуретики

Клинический опыт. Продукция молока может уменьшаться под влиянием диуретиков, особенно при уже имеющейся слабости лактации. Предметом обсуждения была возможность вытеснения билирубина из его связи с белками плазмы у новорожденных под влиянием *фуросемида* (например, Lasix®) и *тиазиды* (например, Esidrix®). Однако ядерную желтуху во время лечения следует рассматривать как маловероятное событие (см. также главу 3).

Хлорталидон (Nugroton®) имеет период полувыведения 44 час и более. Длительное лечение (50 мг/сут) ведет к появлению препарата в молоке в сравнительно высокой концентрации (до 0,86 мг/л), но даже при очень высокой концентрации в плазме матери отношение М/Р = ~0,06. Максимальная доза, получаемая грудным ребенком, составляет 0,13 мг/кг в сутки, или 15,5% материнской дозы в расчете на массу тела. Осложнений у грудных детей не наблюдали [Mulley, 1982].

Для *фуросемида* отношение М/Р = 0,5–0,8 [Wilson, 1981]. Указания на специфическую непереносимость препарата грудным ребенком отсутствуют.

При длительном лечении *гидрохлоротиазидом* (50 мг/сут) максимальная концентрация в молоке матери была равна 0,12 мг/л. Соответственно, переносимая ребенку доза составляла 0,02 мг/кг в сутки, т.е. 2,2% материнской дозы в расчете на массу тела [Miller, 1982].

Спиронолактон (например, Aldactone®) представляет собой калийсберегающий диуретик. После резорбции он сразу превращается в активный метаболит *канреноат*, который на 98% связывается с белками плазмы. В экспериментах на животных при введении очень высоких доз канреноат проявлял канцерогенные свойства; у человека подобный эффект не наблюдали. Отношение М/Р лежит в пределах 0,5–0,7. При длительной терапии (100 мг/сут) максимальная концентрация в молоке матери достигала 0,1 мг/л. Следовательно, грудной ребенок ежедневно получал 0,016 мг/кг, т.е. только 1,2% материнской дозы в расчете на массу тела [Phelps, 1977].

Особую роль играет ингибитор карбоангидразы *ацетазоламид* (Diamox®), родственник тиазидам. Его назначают перорально и используют в составе глазных капель для лечения глаукомы. Терапевтическая доза 1000 мг/сут внутрь ведет к появлению препарата в грудном молоке в максимальной концентрации 2,1 мг/л, что составляет для грудного ребенка 1,9% материнской дозы в расчете на массу тела. Концентрация вещества в плазме ребенка была равна 0,2–0,6 мг/л (в плазме матери — 5,8 мг/л), осложнения у детей отсутствовали [Södermann, 1984]. Также следует оценивать глазные капли, содержащие *бринзоламид* (Azopt®) или *дорзоламид* (Trusopt®).

Отсутствуют данные для оценки риска применения таких лекарственных средств, как *амилорид*, *азосемид*, *бендрофлуметиазид*, *буметанид* (Burinex®), *бутизид*, *хлоразанил*, *клопамид*, *этакриновая кислота* (например, Hydromedin®), *этозолин*, *индапамид* (Natrlix®),

мефрузид, метолазон, пиретанид (Arelix®), политиазид, торасемид (например, Torem®, Unat®), триамтерен, трихлорметиазид и ксипамид (Aquaphor®).



Практические рекомендации. Во время лактации диуретики не следует назначать как главное средство лечения гипертонии. Однако при необходимости можно использовать умеренные дозы гидрохлоротиазида, учитывая возможные нежелательные эффекты. Фуросемид при определенных показаниях также можно назначать. Спиринолактон следует применять по специальным показаниям, например в случае первичного гиперальдостеронизма, асцита, нефротического синдрома и др. Ингибиторы карбоангидразы применяются для лечения глаукомы. Хлорталидон из-за своей высокой относительной дозы противопоказан. Другие названные средства вследствие недостаточной изученности лучше не применять. В случае приема однократных доз ограничивать грудное вскармливание не следует, однако необходимо перейти на лечение рекомендованными средствами.

▶ 4.6.12 Средства, улучшающие кровоснабжение, и вазодилататоры

Клинический опыт. Через некоторое время после родов может происходить резкое падение слуха. Для лечения наряду с гидроксизилкрахмалом (например, HAES-steril®) назначают препараты, которые должны улучшить кровоснабжение внутреннего уха. Эффект этих терапевтических средств до настоящего времени не доказан.

Нафтидрофурил (например, Dusodril®, Nafti-ratiopharm®) и его основной метаболит LS74 в грудном молоке присутствуют лишь в следовых количествах. Из введенного общего количества 3500 мг в течение 72 час в молоко перешло около 300 мкг. Из этого следует, что грудной ребенок получает в сутки 0,1% материнской дозы в расчете на массу тела (сообщение фирмы Lipha). Токсическое действие на грудных детей неизвестно.

Пентоксифиллин (например, durapental®, Trental®) представляет собой производное метилксантина, центральное возбуждающее и непрямое симпатомиметическое действие которого на сердце слабее, чем, например, у теофилина. После однократного приема 400 мг перорально концентрация пентоксифиллина в молоке, в том числе активных метаболитов, оказалась равной 1 мг/л [Witter, 1985]. За одно кормление ребенок получил бы 0,5% дозы взрослого в расчете на массу тела. Токсическое действие препарата до сих пор не описано.

О переходе в молоко матери **буфломедила** (например, Bufedil®), **гинкго двулопастного** (например, Kaveri®, Tebonin®) и других средств, которые считают лекарственными средствами, улучшающими кровоснабжение, данные отсутствуют. Сведений о токсическом влиянии на грудного ребенка гинкго двулопастного нет, хотя препарат часто используют во время лактации.

Применяемые в кардиологии *моонитраты* (например, elantan®), *динитраты* (например, isoket®) и *глицеролтринитрат* (например, Nitrolingual®) в условиях их использования во время лактации исследованы недостаточно. Однако короткий период полувыведения и кратковременное применение свидетельствуют против риска токсичности для грудного ребенка.

О низкодозной терапии *ацетилсалициловой кислотой* см. раздел 4.7.3.

О других сердечных средствах, таких как *амринон*, *дипиридамо*л и *моксидомин* (например, Согvaton®), сведения отсутствуют.



Практические рекомендации. Гидроксизилкрахмал не представляет опасности для грудного ребенка. При необходимости можно использовать пентоксифиллин или гинкго двулопастный (кратковременно). Приемы также нитраты и низкодозная терапия ацетилсалициловой кислотой при соответствующих показаниях. Следует по возможности отказаться от применения других средств, улучшающих кровоснабжение.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–89.

Anderson JE, Held N, Wright K. Raynaud's phenomenon of the nipple: a treatable cause of painful breastfeeding. *Pediatrics* 2004; 113: 360–4.

Begg EJ, Robson RA, Gardiner SJ et al. Quinapril and its metabolite quinaprilat in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 478–81.

Bennett PN (ed.). *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.

Boutroy MJ, Bianchetti G, Dubruc C et al. To nurse when receiving acebutolol: is it dangerous for the neonate? *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 137–9.

Bunjes R, Schaefer C. Clonidine and breastfeeding. *Clin Pharm* 1993; 12: 178–9.

Carcas AJ, Abad-Santos F, De Rosendo JM et al. Nimodipine transfer into human breast milk and cerebrospinal fluid. *Annals of Pharmacotherapy* 1996; 30: 148–50.

Devlin RG, Fleiss PN. Captopril in human blood and breast milk. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 110–13.

Ehrenkranz RA, Ackermann BA, Hulse JD. Nifedipine transfer into human milk. *J Pediatr* 1989; 114: 478–80.

Fidler J, Smith V, de Sweet M. Excretion of oxprenolol and timolol in breast milk. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 961–5.

Gutgesell M, Overholt E, Boyle R. Oral bretylium tosylate use during pregnancy and subsequent breastfeeding: a case report. *Am J Perinatol* 1990; 7: 144–5.

Hackett LP, Wojnar-Horton RE, Dusci LJ et al. Excretion of sotalol in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 277–8.

Hartikainen-Sorri AL, Heikkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 598–600.

Huttunen K, Gronhagen-Riska C, Fyhrquist F. Enalapril treatment of a nursing mother with slightly impaired renal function. *Clin Nephrol* 1989; 31: 278.

Jarreau PH, Le Beller C, Guillonnet M et al. Excretion of nifedipine in human milk. *Paediatr Perinat Drug Ther* 2000; 4: 28–30.

- Kaiser G, Ackermann R, Dieterle W et al.* Benazepril and benazeprilat in human plasma and breast milk. IV. World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, July 1989.
- Lamont RE, Elder MG.* Transfer of hydralazine across the placenta and into breast milk. *J Obstet Gynaecol* 1986; 7: 47–8.
- Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE, Yapp P et al.* Excretion of lignocaine and its metabolite monoethylglycinexylidide in breast milk following its use in a dental procedure. A case report. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 606–8.
- Lewis AM, Johnston A, Patel L et al.* Mexiletine in human blood and breast milk. *Postgrad Med J* 1981; 57: 546–7.
- Liedholm H, Wahlin-Boll E, Hansson A et al.* Transplacental passage and breast milk concentrations of hydralazine. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21: 417–9.
- Lounes HE, Ives TJ.* Mexiletine use in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 446–7.
- Lustgarten JS, Podos SM.* Topical timolol and the nursing mother. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1381–2.
- McQuinn RL, Pisani A, Wafa S et al.* Flecainide excretion in human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 262–7.
- Manninen AK, Juhakoski A.* Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. In *J Clin Pharmacol Res* 1991; 11: 231–6.
- Miller ME, Cohn RD, Burghart PH.* Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. *J Pediatr* 1982; 101: 789–91.
- Moretti M.* Vortrag auf der 8. Internationalen Konferenz der Organisation of Teratogen Information Services (OTIS) in San Diego, 1995.
- Morselli PL, Boutroy MJ, Bianchetti G et al.* Placental transfer and perinatal pharmacokinetics of betaxolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 477–83.
- Mulley BA, Parr GD, Pau WK et al.* Placental transfer of chlortalidon and its elimination in maternal milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 13: 129–31.
- Murray C, Haverkamp AD, Orleans M et al.* Nifedipine for treatment of preterm labor: a historic prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 52–6.
- Okada M, Inoue H, Nakamura Y et al.* Excretion of diltiazem in human milk. *N Engl J Med* 1985; 312: 992–3.
- Penny WJ, Lewis MJ.* Nifedipine is excreted in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 427–8.
- Phelps DL, Karim A.* Spironolactone: relationship between concentrations of dethioacetylated metabolite in human serum and milk. *J Pharm Sci* 1977; 66: 1203.
- Pittard WB III, Glazier H.* Procainamide excretion in human milk. *J Pediatr* 1983; 102: 631–3.
- Plomp TA, Vulsmas T, de Vijlder JJM.* Use of amiodarone during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 201–7.
- Radwanski E, Nagabhushan N, Affrime MB et al.* Secretion of dilevalol in breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 448–53.
- Redman CW, Kelly JG, Cooper WD.* The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 99.
- Rush JE, Snyder BA, Barrish A et al.* Comment *Clin Nephrol* 1991; 35: 234.
- Schaefer HG, Toubanc N, Weimann HJ.* The pharmacokinetics of moxonidine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 481–90.
- Schimmel MS, Wilschanski MA, Shaw Jr D et al.* Toxic effects of atenolol consumed during breastfeeding. *J Pediatr* 1989; 114: 476–8.
- Schubiger G, Flury G, Nussberger J.* Enalapril for pregnancy induced hypertension: acute renal failure in a neonate. *Ann Int Med* 1988; 108: 215–6.

- Sodermann P, Hartvig P, Fagerlund C.* Acetazolamide excretion into human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 599–600.
- Tonks AM.* Nimodipine levels in breast milk. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 693–4.
- Valdivieso A, Valdes G, Spiro TE et al.* Minoxidil in breast milk. *Ann Int Med* 1985; 102: 135.
- Wagner X, Jouglard J, Moulin M et al.* Coadministration of flecainide acetate and sotalolol during pregnancy: lack of teratogenic effects, passage across the placenta, and excretion into human breast milk. *Am Heart J* 1990; 119: 700–2.
- Wakaumi M, Tsuruoka S, Sakamoto K et al.* Pilsicainide in breast milk from a mother: comparison with disopyramide and propafenone. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 59: 120–2
- White WB, Yeh SC, Krol GJ.* Nitrendipine in human plasma and breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 531–4.
- Wilson JH.* Breast milk tocainide levels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: 497.
- Wilson JT.* *Drugs in Breast Milk.* New York, Tokyo, Mexico, Sydney, Auckland, Hongkong: ADIS health science press 1981.
- Witter FR, Smith RV.* The excretion of pentoxifylline and its metabolites into human breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1094–7.
- Zeisler JA, Gaarder TD, De Mesquita SA.* Lidocaine excretion in breast milk. *Drug Intell Clin Pharmacol* 1986; 20: 691–3.

4.7 Антикоагулянты и фибринолитики

▶ 4.7.1 Гепарины

Клинический опыт. *Гепарин* (например, *Calciparin*[®], *Liquemin N*[®]) из-за своей молекулярной массы не обнаруживается в молоке матери и не резорбируется в соответствующих количествах из желудочно-кишечного тракта. Это относится также и к низкомолекулярным препаратам, таким как *цертопарин* (*Моно-Embolex*[®]), *дальтепарин* (*Fragmin*[®]), *эноксапарин* (*Sclxane*[®]), *надропарин* (например, *Fraxiparin*[®]), *ревипарин* (*Clivarin*[®]) и *тинзапарин* (*Innoher*[®]). В исследовании 15 матерей, которые после кесарева сечения получали ежедневно однократно 2500 МЕ *дальтепарина*, в плазме и молоке определяли в качестве показателя действия гепарина активность, направленную против фактора свертывания Ха (анти-Ха-активность). Вычисленное таким способом отношение М/Р анти-Ха-активности сильно колебалось между < 0,025 и 0,2. Приняв за наиболее высокое значение активности в молоке 0,037 МЕ/мл, авторы рассчитали, что ребенок получал с грудным молоком (250 мл за 24 час на 5 день жизни) около 5% материнской дозы в расчете на массу тела. Учитывая, что биодоступность гепарина при оральном приеме практически отсутствует, вряд ли можно опасаться риска экспозиции через молоко матери [Richter, 2001].



Практические рекомендации. Во время лечения гепарином, в том числе низкомолекулярными препаратами, грудное вскармливание можно продолжать.

► 4.7.2 Производные кумарина

Клинический опыт. В качестве оральных антикоагулянтов, антагонистов витамина К, применяют производные кумарина *аценокумарол*, *фенпрокумон* (например, *Falithrom*[®], *Marcumar*[®] и *Coumadin*[®]), а также *инданедион*, *флуиндион* и *фениндион*. Высокой способностью связываться с белками обладают широко распространенные препараты варфарин, фенпрокумон и аценокумарол (> 95%), поэтому в молоке матери они могут присутствовать лишь в незначительной концентрации.

Аценокумарол и *варфарин* в молоке не обнаружены (обзор см. Bennett, 1996).

У женщин, получавших *фенпрокумон*, концентрация препарата в молоке была в среднем 33 мкг/л, для ребенка вычислена доза 5–6 мкг/кг в сутки, или около 10% дозы для взрослых в расчете на массу тела.

Изменения параметров свертывания у детей, матери которых в период лактации получали аценокумарол, фенпрокумон или варфарин, до настоящего времени не установлены [Bennett, 1996; Fondevila, 1989; собственные наблюдения].

В отличие от названных препаратов с белками плазмы связывается только около 70% *фениндиона*. Выявлено, что при введении терапевтических доз перенос его с молоком матери грудному ребенку более выражен. Описаны, в частности, изменения параметров свертывания и гематомы у грудного ребенка при лечении матери (обзор см. Bennett, 1996).



Практические рекомендации. Во время лечения с помощью оральных антикоагулянтов аценокумарола, фенпрокумона и варфарина грудное вскармливание можно продолжать. В целях предосторожности грудному ребенку в первые 4 недели жизни следует вводить перорально 2–3 раза в неделю по 1 мг витамина К (в дополнение к обычной дозе при профилактическом обследовании). У недоношенных детей через несколько дней следует проверить состояние системы свертывания, чтобы исключить осложнение. Другие антагонисты витамина К (флуиндион и фениндион) во время лактации противопоказаны.

► 4.7.3 Ингибиторы тромбина и агрегации тромбоцитов

Клинический опыт. Низкодозная терапия *ацетилсалициловой кислотой* (ASS; 80–300 мг/сут) для подавления агрегации тромбоцитов хорошо переносится и во время лактации. При непереносимости гепарина (индуцированной гепарином тромбоцитопении) применяют следующие средства.

Данапароид, по-видимому, не действует через молоко; в 3 пробах не было найдено анги-Ха-активности, направленной против фактора свертывания [Lindhoff-Last, 2005; Myers, 2003]. О соединении гирудина *дезирудине* (Revasc[®]) данные отсутствуют. Теоретически осложнения у грудного ребенка маловероятны.

Приводится случай, когда кормящая мать вследствие непереносимости гепарина в течение 3 месяцев 2 раза в день получала подкожно 50 мг *лепирудина* (Refludan®). В плазме матери определена терапевтическая концентрация препарата, равная 0,73 мг/л, в молоке это соединение гепарина не обнаружено (< 0,1 мг/л). У грудного ребенка осложнений не было [Lindhoff-Last, 2000].

В одном из исследований 7 кормящих матерей получили однократно 36 мг прямого ингибитора тромбина *ксимелагатрана* (Exanta®). На протяжении 72 час после приема в грудном молоке выявлено лишь 0,0009% общей дозы. Сам препарат не обнаружен, однако определялось активное вещество *мелагатран* [Hellgren, 2004]. Если принять за точку отсчета экспозиции максимальную концентрацию препарата в молоке примерно через 2 час после введения, то относительная доза для грудного ребенка оказывается менее 1%.

Данных о применении в период лактации *аргатробана* (Argatra®), *клопидогрела* (например, Iscover®) и *тиклопидина* (например, Tiklyd®) недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Низкодозная терапия ацетилсалициловой кислотой для подавления агрегации тромбоцитов не вызывает опасений. Использование данапароида, дезирудина, лепирудина или ксимелагатрана также не требует ограничения грудного вскармливания.

▶ 4.7.4 Фибринолитики

Клинический опыт. *Стрептокиназа* (например, Streptase®) не обнаруживается в материнском молоке и, соответственно, не резорбируется из желудочно-кишечного тракта ребенка. То же относится к другим прямым и непрямым фибринолитикам *альтеплазе* (Actilyse®), *ретеплазе* (Rapilysin®) и *урокиназе* (например, rheotromb®).



Практические рекомендации. После применения фибринолитиков грудное вскармливание можно продолжать.

Литература

Bennett PN (ed). Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.

Fondevila CG, Meschengieser S, Blanco A et al. Effect of acenocoumarine on the breast-fed infant. Thromb Res 1989; 56: 29–36.

Hellgren M, Johansson S, Eriksson UG et al. The oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, an alternative for anticoagulant treatment during the puerperium and lactation. BJOG 2004; 112: 579–83.

v. Kries R, Nöcker D, Schmitz-Kummer E et al. Transfer von Phenprocoumon in die Muttermilch. Monatsschr Kinderheilkd 1993; 141: 505–7.

Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005; 93: 63–9.

Lindhoff-Last E, Willeke A, Thalhammer C et al. Hirudin treatment in a breastfeeding woman. *Lancet* 2000; 355: 467.

Myers B, Westby J, Strong J. Prophylactic use of danaparoid in high-risk pregnancy with heparin-induced thrombocytopenia-positive skin reaction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 485–7.

Richter C, Sitzmann J, Lang P et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 708–10.

4.8 Антиэпилептики

Все антиэпилептики переходят в молоко матери, хотя и в разных количествах. При монотерапии в большинстве случаев грудное вскармливание проводить можно (см. далее). В случае необходимости комбинированной терапии с применением более одного антиэпилептика вопрос о введении прикорма с целью уменьшения экспозиции у новорожденных или о полном прекращении грудного вскармливания решается индивидуально. О расширенной профилактике с применением витамина К см. раздел 2.9.

▶ 4.8.1 Классические антиэпилептики

Карбамазепин

Карбамазепин (например, Sirtal[®], Tegretal[®]) как у взрослых, так и новорожденных имеет период полувыведения 15–35 час. Препарат на 75% связывается с белками. Исследование более 50 проб грудного молока показало, что отношение М/Р = -0,5. При учете метаболита *карбамазепинэпоксида* относительная доза равна 3–8%; в одном случае при материнской дозе, составлявшей только 250 мг/сут, эта величина оказалась равной 15% [Shimoyama, 2000]. Концентрация в сыворотке грудных детей находилась в пределах 0,5–1,5 мкг/мл, в 1 случае — 4,7 мкг/мл (терапевтический диапазон — 5–10 мкг/мл) (обзор см. Hägg, 2000; Shimoyama, 2000; Brent, 1998; Wisner, 1998). В отдельных сообщениях описаны преходящие гепатотоксические изменения у грудных детей при экспозиции в пренатальном периоде и через молоко матери [Freu, 2002; Merlob, 1992]. В одной работе сообщается о ребенке с судорожным эквивалентом и приступом цианоза; мать ребенка кроме карбамазепина принимала также флуоксетин и буспирон. В дальнейшем, до конца первого года жизни, ребенок развивался нормально. Связь между лекарственной терапией и симптомами авторы оценивают крайне сдержанно [Brent, 1998]. У другого грудного ребенка после комбинированной противосудорожной терапии матери с помощью карбамазепина, фенитоина и барбитуратов наблюдали расстройства питания и седативный эффект

(обзор см. Hägg, 2000). Других осложнений до настоящего времени не наблюдали.

Клобазам и клоназепам

О *клобазаме* (Frisium®) см. раздел 4.9. Период полувыведения *клоназепама* (например, Rivotril®) составляет 20–40 час. С белками связывается только 60% препарата. В сыворотке ребенка выявлено 4,7 мкг/л активного вещества, у матери — от 15 до 30 мкг/л [Soederman, 1988]. При длительной терапии матери у недоношенных детей в сыворотке обнаружен препарат в концентрации 13 мкг/л. В другом исследовании у недоношенного ребенка повторно отмечали апноэ, возникновение которого авторы связывали с уже имевшей место *in utero* экспозицией (обзор см. Hägg, 2000). Еще в одном случае мать принимала препарат регулярно в дозе 6 мг/сут (в комбинации с 1400 мг карбамазепина). В сыворотке ребенка содержалось 20 мкг/л клоназепама, в сыворотке матери — 50 мкг/л, а в грудном молоке — 12 мкг/л. Ребенок был вялососущим и утомленным (собственное наблюдение).

Этосуксимид и месуксимид

Период полувыведения *этосуксимид* (например, Petnidan®) составляет 55 час, у новорожденных — 32–38 час. Лишь небольшая часть препарата связывается с белками. Отношение М/Р = -1. Грудной ребенок может получить более 50% материнской дозы в расчете на массу тела. Эти данные были получены в исследовании 10 кормящих матерей. Концентрация препарата в сыворотке ребенка может достигать 10–40 мг/л (терапевтический интервал — 40–100 мг/л). В отдельных случаях описаны повышенная возбудимость, вялое сосание и угнетение (обзор см. Hägg, 2000; Bennett, 1996).

О *месуксимиде* (Petinutin®) данные отсутствуют.

Фенобарбитал, примидон и барбексаклон

Примидон (например, Mylepsinum®) и *барбексаклон* расщепляются с образованием *фенобарбитала* со всеми присущими ему свойствами. Период полувыведения фенобарбитала у взрослых и зрелых новорожденных может достигать 100 час. Лишь 50% лекарственного средства присутствует в связанной с белками форме, а у новорожденных — еще меньше. Анализ более 160 проб грудного молока показал, что для фенобарбитала отношение М/Р = 0,5, а для примидона — ~0,8. Ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, может получить значительную часть активного вещества: от 50 до более 100% материнской дозы в расчете на массу тела при использовании фенобарбитала и до 38% — в случае применения примидона (Pote, 2004; обзор см. Hägg, 2000; Sugawara, 1999; обзор см. Bennett, 1996). Концентрация активного

вещества в плазме ребенка может достигать 50% концентрации у матери. Нередко у детей возникают седативный эффект и связанные с ним проблемы при кормлении. В ранних публикациях писали о токсичности, обусловленной материнским молоком [Frensdorf, 1926]. В недавно появившейся работе сообщается о матери, которая ежедневно получала 90 мг фенобарбитала. Концентрация его в молоке на 6 и 19 дни после родов (определяемая каждый раз до приема таблеток и через 2,5 час) оставалась постоянной — на уровне 5 мкг/мл [Pote, 2004]. Это же постоянство наблюдалось и в отношении концентрации препарата в сыворотке. У ребенка была преходящая летаргия, и дефицит жидкости пришлось восполнять с помощью парентерального введения. Концентрация фенобарбитала в сыворотке ребенка достигала 55 мкг/мл, приближаясь к двукратной величине концентрации у матери. Гибель этого ребенка также связывают с лечением матери фенобарбиталом и примидином, в сыворотке у него была выявлена терапевтическая концентрация фенобарбитала — 8,3 мг/л [Hägg, 2000].

Действие других барбитуратов оценивают подобным образом. В зависимости от длительности периода полувыведения и вводимой дозы препарата следует считаться с возможностью появления осложнений у грудного ребенка, особенно если проводят комбинированную терапию с применением других антиконвульсантов либо длительное лечение монопрепаратом.

Фенитоин

Для *фенитоина* (например, Phenhydan®) отношение М/Р = -0,3. Исследование более 80 проб грудного молока показало, что ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает от 0,5% до 5%, максимум 10% материнской дозы в расчете на массу тела. Это обычно менее 5% детской терапевтической дозы фенитоина в 10 мг/кг (обзор см. Hägg, 2000). Концентрация фенитоина в сыворотке экспонированных детей составляла максимально 1,5% материнской. Период полувыведения препарата у грудных детей (10–40 час), по-видимому, не увеличивается, если дети уже были экспонированы внутриутробно (Shimoyama, 1998; обзор см. Bennett, 1996). О нежелательном действии препарата на грудных детей сообщений нет, за исключением 2 случаев: нарушение глотания и метгемоглобинемия, а также нарушение питания и угнетение в результате комбинированной противосудорожной терапии с применением фенитоина + барбитураты или дополнительно карбамазепин (обзор см. Hägg, 2000).

Вальпроевая кислота

Из всех противосудорожных средств, исследованных до настоящего времени, *вальпроевая кислота* (например, Convulex®, Ergenyl®) обладает минимальной способностью переходить в молоко матери; отношение М/Р = -0,05, относительная доза составляла в среднем 1% и

максимально 7%. Эти данные получены при исследовании 40 матерей (обзор см. Hägg, 2000). Однако в крови новорожденных, вскармливаемых исключительно грудным молоком, в результате увеличения периода полувыведения препарата (примерно 47 час) создается стабильная концентрация, равная 7% и более материнской терапевтической дозы. В отличие от этих данных в другом исследовании у 6 детей содержание препарата составило 0,7–1,5 мкг/мл и только 0,9–2,3% материнской, равной 39–79 мкг/мл [Piontek, 2000]. Ни в одном случае осложнения у детей не наблюдали.



Практические рекомендации. Монотерапия карбамазепином совместима с грудным вскармливанием. Необходимо следить за появлением новых симптомов: вялое сосание, рвота и утомляемость. В сомнительных случаях необходимо определять у ребенка концентрацию карбамазепина, а также показатели функций печени. Антиэпилептическую терапию с помощью барбитуратов, клоназепама или этосуксимида во время лактации следует проводить осторожно и оценивать возможные последствия в каждом конкретном случае. Так, при подозрении на симптомы, обусловленные лекарственной терапией, необходимо определить концентрацию препарата в сыворотке ребенка, прекратить грудное вскармливание или назначить искусственный прикорм. Комбинированная антиэпилептическая терапия (барбитураты, клоназепам или этосуксимид) несовместима с грудным вскармливанием. Монотерапия с применением фенитоина или вальпроата во время лактации переносится хорошо.

▶ 4.8.2 Новые (дополнительные) антиэпилептики

Габапентин

Незначительная степень связывания новых антиэпилептиков с белками в целом способствует их переходу в молоко матери. Было проведено исследование 12 матерей, принимавших *габапентин* (Neurontin®) [Ohman, 2005; Hägg, 2000]. Отношение М/Р было в пределах 1. Данные, полученные Ohman в результате исследования 5 пар мать–ребенок, показали, что относительная доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, составляет 1,3–3,8%. Пробы молока получали до приема препарата, поэтому приведенные значения не являются максимальными. Концентрация активного вещества в сыворотке клинически здорового ребенка равна ~12% материнской.

Ламотригин

Два опубликованных наблюдения [Rambeck, 1997; Tomson, 1997] и исследование 9 матерей [Ohman, 2000] дали возможность рассчитать отношение М/Р для *ламотригина* (Lamictal®), равное примерно 0,6. Очевидно, что препарат переходит в молоко в значительном количестве. В молоке женщины, принимавшей ежедневно 300 мг ламотригина (моно-

терапия), содержалось до 6,5 мг/л препарата. Это соответствует максимальной относительной дозе 20%. В сыворотке ребенка при отсутствии осложнений обнаружено до 2,8 мг/л, т.е. почти терапевтическая концентрация (3,6–9,6 мг/л). У 4 других пар мать–ребенок через 10 дней после родов при суточной дозе от 200 до 800 мг в сыворотке матери было обнаружено 4,6–9,2 мкг/мл препарата, а в сыворотке детей — между < 1 и 2,0 мкг/мл. У 3 детей в процентном отношении это составляло от 20% до 43% концентрации у матери. Через 2 месяца эта величина была равна 23% [Liporace, 2004].

Леветирацетам

Исследование одной пары мать–ребенок показало, что при лечении *леветирацетамом* (Керпра®) в молоко переходит значительное количество препарата — концентрация составляла 99 мкг/мл, отношение М/Р > 3 [Kramer, 2002]. У других 7 пар мать–ребенок до возраста 10 месяцев отношение М/Р оставалось примерно одинаковым (= 1), и относительная доза составляла максимально 7,8%. Матери получали ежедневно от 1500 до 3500 мг. Только у одного клинически здорового ребенка во время грудного вскармливания была выявлена низкая концентрация активного вещества в сыворотке [Johannessen, 2005].

Окскарбазепин

У ребенка в возрасте 5 дней при лечении матери *окскарбазепином* (Trileptal®), родственным карбамазепину антиэпилептиком, несмотря на грудное вскармливание, обнаружено только 12% перенесенного еще через плаценту окскарбазепина (измеренного в первый день жизни) и 7% его метаболита 10-гидроксикарбазепина [Pennell, 2003].

Топирамат

О *топирамате* (Торатах®) сообщают, что в сыворотке трех 2–3-недельных грудных детей обнаружены лишь незначительные количества активного вещества, либо оно не выявлено совсем. Это соответствует 10–20% концентрации препарата в сыворотке матери. Отношение М/Р = 0,7–0,9, относительная доза — 3–23% [Ohman, 2002].

Вигабатрин

Вигабатрин (Sabril®) при отношении М/Р = ~0,3 практически не связывается с белками плазмы, и можно было бы ожидать, что благодаря своему незначительному объему распределения препарат поступает в грудное молоко в значительном количестве. Исследование 2 женщин, получавших ежедневно 2000 мг препарата, показало, что относительная доза для грудного ребенка составляет около 1% активного вещества [Tran, 1998].

Зонизамид

В случае приема зонизамида (Zonegran®) в дозе 300 мг/сут в плазме матери обнаруживают в среднем 10,1 мг/л, а в молоке — 9,4 мг/л, отношение М/Р = ~1. Отсюда относительная доза составляет в среднем 28% [Sugawara, 1999]. При последующем наблюдении за 3 грудными детьми отмечено их нормальное развитие [Kawada, 2002; Shimoyama, 1999].

Опыт применения фелбамата (Taloxa®), прегабалина (Lyrica®), суль-тиама (Ospolot®) и тиагабина (Gabitril®) в период лактации недостаточен для оценки риска.



Практические рекомендации. При внимательном наблюдении за ребенком монотерапия с помощью одного из новых антиэпилептиков не является препятствием для грудного вскармливания. В случае появления у ребенка новых симптомов, которые можно объяснить только действием антиэпилептика, необходимо обратиться к педиатру и получить консультацию в Центре эмбриональной токсикологии. Если речь идет о недоношенных детях, а также о других ситуациях, связанных с риском, или комбинированной антиэпилептической терапии, вопрос о грудном вскармливании следует решать индивидуально в каждом конкретном случае.

Литература

- Bennett PN (ed.). Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. Clin Pediatr 1998; 37: 41–4.
- Frensdorf W. Übergang von Luminal in die Milch. Munch Med Wschr 1926; 73: 322–3.
- Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breastfeeding. Ann Pharmacother 2002; 36: 644–7.
- Hägg S, Spigset O. Anticonvulsant use during lactation. Drug Safety 2000; 22: 425–40.
- Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. Epilepsia 2005; 46: 775–7.
- Kawada K, Itoh S, Kusaka T et al. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. Brain Develop 2002; 24: 95–7.
- Kramer G, Hosli I, Glanzmann R et al. Levetiracetam accumulation in breast milk. Epilepsia 2002; 43 (Suppl. 7): 105.
- Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breastfeeding. Epilepsy & Behavior 2004; 5: 102–5.
- Merlob P, Mor N, Litwin A. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. Ann Pharmacother 1992; 26: 1563–5.
- Öhman I, Vitols S, Luef G et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. Epilepsia 2002; 43: 1157–60.
- Öhman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? Epilepsia 2005; 46: 1621–4.
- Öhman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. Epilepsia 2000; 41: 709–13.

Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (Suppl. 2): 35–42.

Piontek CM, Baab S, Peindl KS et al. Serum valproate levels in 6 breast-feeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 170–2.

Pote M, Kulkarni R, Agarwal M. Phenobarbital toxic levels in a nursing neonate. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 963–4.

Rambeck B, Kurlemann G, Stodieck SRG et al. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 481–4.

Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide in breast milk and plasma by high-performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 210–5.

Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method. *Biomed Chromatogr* 1999; 13: 370–2.

Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K et al. Monitoring of phenytoin in human breast milk, maternal plasma and cord blood plasma by solid-phase extraction and liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1998; 17: 863–9.

Soederman P, Matheson I. Clonazepam in breast milk. *Eur J Ped* 1988; 147: 212–3.

Sugawara K, Shimoyama R, Ohkubo T. Determinations of psychotropic drugs and antiepileptic drugs by high-performance liquid chromatography and its monitoring in human breast milk. *Hirosaki Med J* 1999; 51 (Suppl): 81–6.

Tomson T, Öhman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997; 38: 1039–41.

Tran A, O'Mahoney T, Rey E et al. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 409–11.

Wisner KL, Perel JM. Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 167–9.

4.9 Психофармакологические средства

▶ 4.9.1 Общие сведения об антидепрессантах

Примерно у 10–15% беременных после родов возникает депрессивное состояние, представляющее собой серьезную проблему, особенно у первородящих. Симптоматика послеродовой депрессии варьирует, начиная от незначительного угнетенного настроения, которое можно рассматривать как реакцию на изменившуюся жизненную ситуацию и связанные с нею трудности, до тяжелой депрессии с признаками меланхолии и даже психотическими расстройствами. Нелеченная выраженная депрессия, а также другие психические заболевания могут привести к нарушению связи мать–ребенок и к поведенческим расстройствам при развитии ребенка в раннем возрасте. В связи с этим психотерапию (в данном случае — медикаментозное лечение) следует рассматривать и с этой точки зрения. Из числа антидепрессивных средств применяют преимущественно трициклические препараты и селективные ингибиторы обратного

го захвата серотонина (SSRI). Среди трициклических антидепрессантов различают третичные амины с выраженным антихолинергическим действием и более сильными седативными свойствами (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксепин), вторичные амины (дезипрамин, нортриптилин) и первичные амины (амоксапин), указанные свойства у которых менее выражены. По имеющимся данным, у антидепрессантов отношение М/Р лежит в пределах 1–2. В большинстве случаев в сыворотке грудных детей их обнаруживают в следовых количествах. Симптомы (обычно не угрожающие) у некоторых грудных детей появляются лишь при использовании определенных антидепрессивных лекарственных средств — циталопрама, доксепина и флуоксетина, содержащихся в молоке матери (обзор см. Weissman, 2004).

У некоторых антидепрессантов, прежде всего группы SSRI, высокая, близкая к максимальной концентрация в молоке удерживается до 8 час, поэтому перерыв в кормлении на несколько часов лишь незначительно уменьшает экспозицию ребенка. Однако для большинства средств целесообразно делать ночной перерыв после вечернего кормления ребенка.

Комбинированную терапию во время лактации с применением нескольких психофармакологических средств следует оценивать критически. Если такого способа лечения избежать нельзя, вопрос об ограничении грудного вскармливания следует решать индивидуально.

Влияние антидепрессивных средств при их длительном применении во время грудного вскармливания исследован мало.

Рабочая группа ВОЗ по лекарственным веществам и лактации у человека [Bennett, 1996] и Американская академия педиатрии поместили большинство трициклических антидепрессантов и некоторые ингибиторы обратного захвата серотонина в группу «вероятно безопасных веществ».



Три- и тетрациклические антидепрессанты

Амитриптилин

Амитриптилин (например, Amineurin®, Saroten®) имеет период полувыведения 20 час, на 95% связывается с белками плазмы и быстро расщепляется с образованием столь же сильно действующего *нортриптилина*. Были исследованы 6 кормящих матерей, принимавших амитриптилин в дозе 75–175 мг/сут (обзор см. Weissman, 2004). Отношение М/Р оказалось равным ~1, относительная доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, включая активные метаболиты, как известно, не превышает 2,5%. В сыворотке детей амитриптилин и нортриптилин не определялись, клинических симптомов у детей не было. Развитие 10 вскармливаемых грудью детей в первый год жизни при лечении матерей трициклическими антидепрессантами не отличалось от развития детей контрольной группы, находящихся на искусственном вскармливании [Yoshida, 1997 A].

Амоксацин

Опубликовано сообщение о галакторее, возникшей при ежедневном приеме 250 мг *амоксацина*. Пациентка не была беременной и не кормила грудью ребенка. Зарегистрировано выделение в молоко менее чем 20 мкг/л амоксацина + 140 мкг/л метаболита 8-гидроксиамоксацина. Рассчитанное по этим данным отношение М/Р = -0,3, а относительная доза — 0,7% [Spigset, 1998].

Кломипрамин

Период полувыведения *кломипрамина* (например, Anafranil®) составляет 32 час. Препарат повышает уровень пролактина и способен стимулировать лактацию. К его фармакологически активным метаболитам относятся *N-десметилкломипрамин* и 2 гидроксиметаболита — 8-ОН-*кломипрамин* и 8-ОН-*десметилкломипрамин*. По данным исследования 7 пар мать–ребенок, средняя относительная доза равна 1,3% (обзор см. Weissman, 2004).

У грудного ребенка, который был экспонирован еще во время беременности (мать принимала кломипрамин в дозе 125 мг/сут), после рождения в плазме определили 267 мкг/л. На 7-й день после родов доза у матери была повышена до 150 мг/сут. Концентрация препарата в плазме матери возросла с 355 мкг/л (на 10-й день) до 510 мкг/л (на 35-й день). Концентрация в молоке составляла от 270 до 624 мкг/л. В тот же промежуток времени в сыворотке ребенка концентрация упала с 45 мкг/л до 9,8 мкг/л (расщепление пренатально перенесенного количества лекарственного вещества). Исходя из максимальной концентрации препарата в молоке, доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, составляла 4% материнской дозы (не считая метаболитов) в расчете на массу тела [Schimmell, 1991].

В другом исследовании 4 пар мать–ребенок женщины получали кломипрамин в дозе от 75 до 125 мг/сут. Пробы грудного молока не исследовали. В сыворотке грудных детей ни кломипрамин, ни его метаболиты не обнаружены (< 10 мкг/л) [Wisner, 1995]. В другом исследовании у 2 женщин концентрация в молоке была сходной с вычисленной Schimmell в 1991 г. [Yoshida, 1997 A]. Сведений о действии препарата на грудных детей не было.

Дезипрамин

Период полувыведения *дезипрамина* (например, Petylyl®) равен 12–54 час. Этот препарат представляет собой фармакологически активный метаболит *имипрамина*. До 95% обоих соединений связываются с белками плазмы. По данным исследования 5 пар мать–ребенок, средняя относительная доза равна 1,6% (обзор см. Weissman, 2004).

В одном из наблюдений после приема препарата в дозе 300 мг/сут в грудном молоке выявлена концентрация активного вещества, равная

381 мкг/л. Следовательно, грудной ребенок получил максимально 2,4% материнской дозы в расчете на массу тела, если включить в это количество метаболит *2-гидроксидезипрамин* [Stancer, 1986]. У других 4 грудных детей в сыворотке обнаружены следовые количества имипрамина; осложнений не наблюдали.

Досулепин

Период полувыведения *досулепина (доулепин)* (например, Idom®) составляет 9 час. Препарат распадается на 3 фармакологически активных метаболита — *нордосулепин*, *досулепинсульфоксид* и *нордосулепинсульфоксид*. В 2 работах описаны соответственно 8 и 20 кормящих матерей, получавших досулепин [Buist, 1993 В; Ilett, 1993]. Отношение М/Р = ~1, в случае приема в дозе до 225 мг/сут грудное молоко содержало максимально 475 мкг/л досулепина + 1200 мкг/л метаболитов. Максимальная концентрация того же порядка обнаружена у 2 женщин в другом исследовании [Yoshida, 1997 А]. Доза, вычисленная для одного ребенка, составляла максимально 7% материнской дозы в расчете на массу тела при учете активных метаболитов. Однако в среднем доза была менее 1% (обзор см. Weissman, 2004). У одного ребенка в сыворотке было выявлено активное вещество лишь в следовых количествах — 4 мкг/л (у матери — 2623 мкг/л) [Yoshida, 1997 А]. Осложнений у детей не наблюдали. В другой работе экспонированных детей повторно исследовали в возрасте 3 и 5 лет. Какие-либо отклонения по сравнению с контрольной (неэкспонированной) группой не найдены [Buist, 1995].

Доксепин

Доксепин (например, Aronal®, Sinquan®) и его такой же активный метаболит *N-десметилдоксепин* связываются с белками плазмы примерно на 80%. Период полувыведения доксепина составляет 8–25 час, *N-десметилдоксепина* — 33–81 час. В исследовании 2 кормящих матерей, принимавших доксепин в дозе 150 и 75 мг/сут, ребенок получал в среднем 0,3–1% материнской дозы в расчете на массу тела, включая метаболит *N-десметилдоксепин* [Kemp, 1985]. Другого грудного ребенка пришлось лечить вследствие угнетения дыхания и седативного эффекта; в его плазме обнаружили 2,2 мкг/л доксепина и соответствующую материнской концентрацию *N-десметилдоксепина* (66 мкг/л) [Matheson, 1985]. После перевода на искусственное вскармливание выраженность симптомов стала слабее. Очевидно, следует учитывать накопление препарата в организме грудного ребенка. Еще в одном случае у 9-дневного ребенка были отмечены вялое сосание, мышечная гипотония и рвота. Его мать ежедневно принимала 35 мг препарата; вычисленная относительная доза с учетом метаболитов составляла 2,5%. В сыворотке ребенка обнаружен доксепин на пределе определения (10 мкг/л), метаболит отсутствовал. Симптомы исчезли через 48 час после перевода на искусственное вскармливание [Frey, 1999].

Имипрамин

Период полувыведения *имипрамина* (например, Tofranil®) равен 6–20 час. В организме он расщепляется с образованием активного метаболита *дезипрамина*. В случае приема препарата в дозе 200 мг/сут в молоке матери обнаруживают максимально 29 мкг/л имипрамина и 35 мкг/л дезипрамина [Sovner, 1979]. У 4 матерей, принимавших препарат в дозе 75–150 мг/сут, концентрация активного вещества в молоке оказалась равной 600 мкг/л, однако в большинстве случаев эта величина была ниже 300 мкг/л [Yoshida, 1997 A]. Максимальное значение для грудного ребенка составляет 90 мкг/кг в сутки, или 7% (в среднем менее 2%) материнской дозы в расчете на массу тела (обзор см. Weissman, 2004).

Мапротилин

При введении *мапротилина* (например, Ludiomil®) — тетрациклического антидепрессанта — в дозе 100–150 мг/сут относительная доза оказывается равной 1,6% (максимум) без учета активного метаболита (обзор см. Bennett, 1996).

Миансерин

Миансерин (например, Tolvin®) также относится к тетрациклическим антидепрессантам. Около 90% препарата связывается с белками плазмы, период полувыведения равен примерно 22 час, основной активный метаболит — *десметилмиансерин*. Исследовали 2 кормящих матерей, принимавших миансерин в дозе 40 и 60 мг/сут соответственно. В молоке было выявлено 20 и 80 мкг/л миансерина и 20 и 10 мкг/л десметилмиансерина соответственно. С учетом метаболитов грудной ребенок получал максимально 1,5% дозы в расчете на массу тела. У первого ребенка препарат в сыворотке не обнаружен, у второго в моче содержалось 12 мкг/л миансерина и 14 мкг/л десметилмиансерина [Buist, 1993 A].

Нортриптилин

Нортриптилин (Nortrilen®), период полувыведения — 37 час, представляет собой активный метаболит *амитриптилина*. Исследование 27 пар мать–ребенок (доза препарата для матери составляла 50–175 мг/сут) показало, что появление острых токсических симптомов у грудных детей вряд ли можно ожидать. Отношение М/Р (~1) и относительная доза (не более 2–3%) соответствуют данным, полученным для амитриптилина (обзор см. Weissman, 2004; Spigset, 1998). Только в сыворотке одного 4-недельного ребенка, мать которого принимала 60 мг/сут (концентрация в сыворотке — 42 мкг/л), был обнаружен нортриптилин в концентрации 10 мкг/л. У других детей выявлено лишь незначительное количество 10-гидроксиметаболита нортриптилина.

Опипрамол

В давно проведенном исследовании 10 женщин было показано, что для *опипрамола* (Insidon®) отношение М/Р составляло около 0,1, а относительная доза — только 0,3% [Негтманн, 1970].

Данных о применении *дибензетина*, *лофепрамина* и *тримипрамина* (например, Stangyl®) для оценки риска либо недостаточно, либо данные отсутствуют.



Практические рекомендации. При необходимости лекарственного лечения депрессии средством выбора является монотерапия с помощью амитриптилина, нортриптилина, имипрамина, дезипрамина или досулепина. При настоятельных показаниях можно использовать и другие вещества этой группы. Применения доксемина следует избегать. Если у грудного ребенка появляются такие симптомы, как угнетение, вялое сосание, беспокойство, которые трудно объяснить другими причинами, необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии. Достаточных сведений о длительном применении указанных препаратов во время лактации нет, и это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.3 Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Циталопрам

Циталопрам (Cipramil®) имеет период полувыведения около 35 час. Активность метаболитов *норциталопрама* и *десметилциталопрама* составляет 13% активности исходного вещества. В результате исследования 65 пар мать–ребенок [Lee, 2004 В; Weissman, 2004; Heikkinen, 2002] было выявлено следующее. Относительная доза циталопрама вместе с активными метаболитами для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, составляет в среднем 3–5% и максимально 10%. В сыворотке детей препарат либо присутствовал в следовых количествах, либо не выявлялся [Berle, 2004]. Максимальная величина составляла около 6% терапевтической концентрации у матери. У грудного ребенка в возрасте примерно 6 недель, мать которого принимала циталопрам в дозе 40 мг/сут, наблюдали спокойный сон. В грудном молоке содержалось 205 мкг/л препарата, в сыворотке ребенка — 12,7 мкг/л. Вычисленная относительная доза составляла 5,4%. После уменьшения дозы препарата для матери в 2 раза и назначения 2 искусственных кормлений сон у ребенка нормализовался [Schmidt, 2000]. У 3 из 31 исследованного ребенка [Lee, 2004] обнаружены незначительные и неспецифические симптомы, например беспокойство у 2-месячного ребенка после начала лечения матери. Через 2 недели мать прекратила грудное вскармливание, и беспокойство у ребенка уменьшилось. Отдельные сообщения указывают на сонливость у грудных детей. В других описанных в литературе

наблюдениях токсические симптомы у детей не упомянуты. Дальнейшее развитие до 1 года протекало в основном нормально [Weissman, 2004; Heikkinen, 2002; Rampono, 2000].

Эсциталопрам представляет собой активный изомер циталопрама с молекулярной массой 414. Это вещество связывается с белками плазмы в меньшей степени (56%), чем циталопрам (80%), что способствует переносу препарата в молоко. Применение эсциталопрама во время лактации изучено недостаточно. Описан 3-недельный ребенок, который после начала лечения матери плохо прибавлял в весе до возраста 4 месяцев. У него был несколько повышен уровень трансаминаз, отмечался повышенный тонус верхних конечностей, ребенок часто плакал, возбудимость была повышена. После начала прикорма в возрасте 5 месяцев симптоматика улучшилась [Merlob, 2005].

Флуоксетин

Флуоксетин (Fluctin®) и его активный метаболит *норфлуоксетин* на 94% связываются с белками плазмы. Период полувыведения флуоксетина составляет 4 дня, норфлуоксетина — 7 дней, т.е. больше, чем у других антидепрессивных средств.

Отношение М/Р = -0,25. Данные 2 исследований 16 пар мать-ребенок показали, что получаемая ребенком относительная доза флуоксетина вместе с норфлуоксетином составляла в среднем 6,5% и максимально 17%. Осложнений у этих детей не было [Yoshida, 1998 В; Taddio, 1996; Burch, 1992]. В другой работе описан ребенок с приступами плача, водянистой консистенцией стула и рвотой. После перевода на искусственное кормление симптомы исчезли, а после возврата к прежнему режиму возникли вновь [Lester, 1993]. Мать принимала флуоксетин в дозе 20 мг/сут. Относительная доза, включая норфлуоксетин, составляла около 8%. В сыворотке 10-недельного ребенка обнаружена терапевтическая концентрация флуоксетина (340 мкг/л) и норфлуоксетина (208 мкг/л), которую можно было бы ожидать у взрослых в случае ежедневного приема 20 мг. В первые 2 недели лечения матери (20 мг/сут) в молоке было 28,8 мкг/л флуоксетина и 41,6 мкг/л норфлуоксетина [Isenberg, 1990]. Следовательно, доза для ребенка составляла около 11 мкг/л в сутки, что соответствует 3,2% материнской дозы в расчете на массу тела. В другом случае описан грудной ребенок с судорогами и приступами цианоза; его мать кроме флуоксетина принимала также карбамазепин и бупиرون. В дальнейшем до конца первого года жизни развитие ребенка было нормальным. Связь между приемом препарата и появлением симптомов авторы оценивают очень сдержанно [Brent, 1998]. У 4 детей, наблюдаемых до возраста 1 года, неврологические отклонения не найдены [Yoshida, 1998 В].

Chambers (1998) нашел статистически значимое уменьшение прибавки в весе на 9% в группе из 28 грудных детей, матери которых получали флуоксетин, по сравнению с 34 грудными детьми контрольной (неэкспонированной) группы. Другие симптомы не наблюдали.

При исследовании обмена серотонина только у 1 из 5 новорожденных было обнаружено влияние флуоксетина (через молоко матери) на снижение транспортера серотонина 5-гидрокситриптамина (5-НТ), присутствующего преимущественно в тромбоцитах. Осложнений у этого ребенка не было [Erpesson, 2003]. Теоретически возможно, что индуцированные SSRI нарушения транспорта серотонина могут происходить в пренатальном периоде, оказывая влияние на развитие ЦНС.

В целом среди исследованных 80 пар мать–ребенок только у 5 детей имелись симптомы, которые можно было бы связать с приемом флуоксетина матерями [Weissman, 2004]. Подавляющее большинство детей оставались здоровыми. С другой стороны, при использовании других SSRI симптомы у детей появлялись еще реже. Для флуоксетина относительная доза является наиболее высокой, а период полувыведения — самым продолжительным. Оба эти показателя могут обусловить плохую переносимость данного препарата грудными детьми.

Флувоксамин

Период полувыведения *флувоксамин* (Fevarin®) равен 16 час. У кормящей матери в случае приема флувоксамин в дозе 200 мг/сут его количество в сыворотке составляло 310 мкг/л, в молоке — 90 мкг/л. Следовательно, отношение М/Р = 0,3. Ребенок получал 13,5 мкг/кг в сутки, что соответствовало 0,5% материнской дозы в расчете на массу тела [Wright, 1990]. В другом случае при применении флувоксамин в дозе 100 мг/сут концентрация была ниже, а относительная доза также равнялась 0,5%. Когнитивное и моторное развитие ребенка, находящегося на грудном вскармливании до 5 месяцев, при исследовании в возрасте 4 и 21 месяцев было нормальным [Yoshida, 1997 В].

В третьей паре мать–ребенок женщина принимала флувоксамин в дозе 200 мг/сут, и ребенок получал 48 мкг/кг в сутки, что составляло относительную дозу 1,6%; осложнений у ребенка не было [Hägg, 2000 А]. Другая группа авторов сообщает о выявлении флувоксамин в сыворотке 10-недельного ребенка. Исходя из максимальной концентрации активного вещества в молоке, относительная доза составила всего 0,6%, однако концентрация в сыворотке равнялась 45% материнской. На протяжении периода наблюдения (до 4-месячного возраста) ребенок развивался нормально [Arnold, 2000]. У 5 других здоровых детей препарат в крови не обнаружен [Weissman, 2004; Hendrick, 2001 А].

Пароксетин

Период полувыведения *пароксетин* (например, Tagonis®) составляет 22 час. По данным исследования около 110 пар мать–ребенок, относительная доза для грудного ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, равна ~1%. В сыворотке почти всех исследованных детей пароксетин не выявлен, клинические отклонения у детей не наблюдали [Berle, 2004; Merlob, 2004; Weissman, 2004; Hendrick, 2001 А].

Высота пика концентрации в плазме коррелирует с дозой. В случае приема матерью *пароксетина* в дозе 50 мг/сут максимальное значение было равно 101 мкг/л. Это соответствует относительной дозе < 2% [Stowe, 2000]. При суточной дозе 20 мг концентрация пароксетина в молоке составила 7,6 мкг/л, грудной ребенок получал 1,14 мкг/кг в сутки, что соответствовало примерно 0,4% материнской дозы в расчете на массу тела [Spigset, 1996]. В другом исследовании матери получали препарат в дозе 10–50 мг/сут, его концентрация в сыворотке 16 детей была ниже порога определения (< 2 мкг/л). В другой работе (40 пар мать–ребенок) доза для матерей была равна 10–40 мг/сут, и в этих условиях в молоке определяли минимальное количество препарата, а в сыворотке детей — в следовом количестве, причем не всегда. Исключение — 5-дневный ребенок, у которого в сыворотке обнаружили 34,1 мкг/л. В этом наблюдении концентрация препарата в молоке матери составляла 153 мкг/л, что выше среднего значения более чем в 5 раз [Weissman, 2004; Nordeng, 2001].

Merlob и соавт. (2004) у 27 детей, которых повторно исследовали до 1 года, не обнаружили статистически значимые различия в развитии и прибавке в весе по сравнению с контрольной группой.

Сертралин

Сертралин (Gladem®, Zoloft®) имеет период полувыведения 26 час. По данным исследования 110 пар мать–ребенок, относительная доза для грудного ребенка составляет 2% материнской дозы в расчете на массу тела. В сыворотке нескольких детей обнаружены лишь следовые количества сертралина, у 3 детей — около 10 мкг/л значительно менее активного метаболита *десметилсертралина* [Merlob, 2004; Weissman, 2004; Hendrick, 2001 A], у других детей препарат не определялся [Berle, 2004]. У одного ребенка концентрация сертралина в сыворотке соответствовала 50% материнской [Wisner, 1998]; авторы не исключают непосредственный прием препарата ребенком. Ни у одного из детей отклонения не отмечены. Влияние длительного приема этого препарата на развитие детей не исследовано.

Stowe (1997) проанализировал 148 проб грудного молока, полученных у 12 матерей. Максимальная концентрация сертралина составила примерно 173 мкг/л, а психофармакологически менее активного метаболита *десметилсертралина* — 294 мкг/л. Доза для матери находилась в пределах 25–200 мг/сут. Hendrick (2001 A), исследуя 30 грудных детей, установил, что с возрастом концентрация десметилсертралина в сыворотке детей снижается. Принимаемая матерью доза, равная, по меньшей мере, 100 мг/сут, чаще ассоциировалась с обнаружением лекарственно-го вещества в сыворотке детей.

Исследование обмена серотонина у 14 пар мать–ребенок показало отсутствие у детей существенных изменений, обусловленных сертралином, полученным с грудным молоком, которые выражались бы в снижении уровня транспортера серотонина 5-гидрокситриптамина (5-НТ),

присутствующего преимущественно в тромбоцитах [Epperson, 2001]. Теоретически возможно, что индуцированные SSRI нарушения транспорта серотонина могут происходить в пренатальном периоде, влияя на развитие ЦНС.



Практические рекомендации. Сертралин, пароксетин, флувоксамин и циталопрам относятся к достаточно изученным SSRI и хорошо переносятся грудными детьми, вскармливаемыми молоком матери. Эти вещества являются препаратами выбора в данной группе. Флуоксетин вследствие длительного периода полувыведения и способности накапливаться в организме плода во время беременности и новорожденного во время грудного вскармливания применим лишь условно. В случае использования препарата необходимо тщательное наблюдение за грудным ребенком. Во всех случаях следует стремиться к монотерапии. Достаточных сведений о действии на грудных детей указанных препаратов при длительном применении нет. Это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.4 Другие антидепрессанты

Бупропион

Описан случай применения *бупропиона* (*амфебутамон*) (например, Zupan®), используемого также в качестве средства отвыкания от курения; он действует как блокатор эффектов серотонина, а также норадреналина и дофамина. Период полувыведения — 21 час, отношение М/Р = 8. Относительная доза, включая менее активные (в 2 раза) метаболиты *эритрогидробупропион*, *гидроксидробупропион*, *треогидробупропион*, составляет менее 1%, максимально 3% (обзор см. Weissman, 2004). У исследованного ребенка, как и у 2 других детей [Vaab, 2002], препарат в сыворотке не обнаружен. В другом исследовании 10 матерей получали препарат в течение 3 дней по 150 мг/сут, следующие 4 дня — по 300 мг/сут. Грудные дети, вскармливаемые исключительно молоком матери, получали в среднем 6,75 мкг/кг препарата и 10,8, 15,75 и 68,9 мкг/кг его активных метаболитов соответственно. Если учитывать только бупропион, относительная доза будет равна 0,14%, но с учетом всех метаболитов, по данным авторов, она составит около 2% [Haas, 2004].

Зверобой (гиперицин)

Препараты *зверобоя*, соответственно *гиперицина* (например, Esbericum®), могут подавлять секрецию пролактина и, возможно, уменьшать образование молока [Franklin, 1999]. В одном случае длительной терапии с ежедневным приемом 900 мг в молоко было обнаружено минимальное количество активного вещества *гиперфорина*, однако гиперицин не определялся (< 0,2 нг/мл). В сыворотке грудного ребенка препарат не обнаружен [Klieg, 2002]. Женщины из других 5 пар мать–ребенок получали

ту же дозу, и было рассчитано, что отношение М/Р составляло от 0,04 до 0,3, а относительная доза — от 0,9% до 2,5%. У 2 детей концентрация в плазме находилась на границе определения 0,1 нг/мл [Schäfer, 2005]. В новом исследовании 33 пар мать–ребенок у 5 детей экспонированной группы наблюдали легкие симптомы, не требующие вмешательства, — колики, летаргию или сонливость. По сравнению с двумя контрольными группами частота возникновения симптомов была достоверно выше. Правда, авторы не исключают, что на результат могли повлиять другие факторы, например дополнительный прием антидепрессантов двумя женщинами [Lee, 2003]. Прибавка в весе у детей была нормальной, недостаток молока не наблюдали. Этот результат говорит против клинически значимого уменьшения секреции пролактина.

Миртазапин

Миртазапин (Remergil®) на 85% связывается с белками плазмы, период его полувыведения равен 20–40 час. Через 3 недели после рождения ребенка матери вместо принимаемого сертралина был назначен миртазапин по 30 мг/сут. По достижении стационарного состояния в плазме матери определено 25 мкг/л препарата, в молоке — максимально 34 мкг/л, в сыворотке ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, — 0,2 мкг/л. Относительная доза составила максимально 1%. После 6 недель грудного вскармливания при продолжаемой терапии ребенок функционально развивался нормально с регулярной прибавкой в весе [Aichhorn, 2004].

Моклобемид

Действие обратимого ингибитора МАО *моклобемид* (например, Augo-gix®) исследовали у 6 пар мать–ребенок. Отношение М/Р = 0,7, относительная доза — 1,2% [Pons, 1990].

Нефазодон

Нефазодон (Nefadar®) — антагонист рецепторов 5-НТ₂ — был исследован в 3 пробах грудного молока, взятых у 2 пациенток. В случае приема 100 и 400 мг/сут в молоке обнаружено от 57 до 700 мкг/л активного вещества, включая активный метаболит *гидроксинефазодон*. Пробы брали до приема таблеток (ежедневно 2 отдельные дозы). К моменту исследования пациентки принимали препарат, по меньшей мере, в течение 3 недель [Dodd, 1999]. Вычислено, что относительная доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, лежит в пределах от 1% до 7%. В другом случае описан недоношенный ребенок, который получил только 0,5% материнской дозы (300 мг/сут) в расчете на массу тела, однако вследствие летаргии, вялого сосания и нарушения терморегуляции был помещен в клинику. Симптомы стали исчезать в течение 72 час после отмены грудного вскармливания [Yapp, 2000].

Тразодон

У 6 женщин после однократного приема 50 мг *тразодона* (например, *Thomban*[®]) отношение М/Р было равно 0,14. Доза для ребенка составила 15 мкг/кг в сутки, что соответствует ~2% дозы в расчете на массу тела. Следует иметь в виду, что в расчетах не учитывали фармакологически активный метаболит *1-т-хлорофенилтиперазин* [Verbeek, 1986].

Венлафаксин

Период полувыведения ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина *венлафаксина* (*Trevilor*[®]) составляет 26 час. Исследование 8 пар мать–ребенок дало следующие результаты. Отношение М/Р = ~4. Грудной ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает в среднем 6% и максимально около 9% материнской дозы в расчете на массу тела, включая активный на 100% метаболит *О-десметилвенлафаксин*. В сыворотке детей при отсутствии симптомов определяется не венлафаксин, а его метаболит в концентрации 3–38 мкг/л, т.е. в среднем около 10% материнской дозы [Berle, 2004; Weissman, 2004; Plett, 2002; Hendrick, 2001 В].

Данных о применении в период лактации таких препаратов, как *аминептин*, *амоксатин*, *атомоксетин* (*Strattera*[®]), *дулоксетин* (*Cymbalta*[®]), *иприндол*, *медифоксамин*, *окситриптан*, *ребоксетин* (например, *Edronax*[®]), *транилципромин* (*Jatrosom*[®]), *L-триптофан* (например, *Ardeyotropin*[®]), *виллоксазин* (*Vivalan*[®]) недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Документированные данные о переходе в молоко, а также результаты клинических наблюдений за грудными детьми подтверждают, что из названных лекарственных средств следует отдать предпочтение препаратам зверобоя (гиперицина) и мirtазапину. Приемлемы также моклобемид, венлафаксин и бупропион. В остальном следует предпочесть рекомендованные трициклические антидепрессанты или SSRI. Во всех случаях следует стремиться к проведению монотерапии. При появлении у ребенка симптомов, которые можно объяснить только результатом медикаментозной экспозиции (угнетение, вялое сосание, беспокойство), необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии. Достаточно полных сведений о действии на грудных детей указанных препаратов при длительном применении нет. Это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.5 Фенотиазиновые и тиоксантиновые нейролептики

Нейролептики этой группы применяют очень давно, однако имеется несколько публикаций с описанием ограниченного числа случаев их использования во время лактации. Ни в одном из появившихся за последние 40 лет сообщений нет свидетельств тяжелых или длитель-

но сохраняющихся нарушений у грудных детей в результате применения препаратов этой группы, полученных ребенком с молоком матери [McElhatton, 1992]. Американская академия педиатрии считает назначение фенотиазинов совместимым с лактацией, поскольку во всех исследованных до настоящего времени пробах материнского молока обнаружено лишь незначительное количество фенотиазинов вследствие высокой степени их связывания с белками плазмы. Дать окончательную оценку риска длительного применения препаратов еще нельзя. Это относится ко всем психотропным лекарственным средствам. Не так давно предметом дискуссий был вопрос о возможном повышении фенотиазинами риска внезапной смерти грудных детей и апноэ во время сна, в связи с чем было высказано предположение о преимуществе назначения во время лактации атипичных нейролептиков [Hale, 2004].

Хлорпромазин

Хлорпромазин (Proprahenin®), период полувыведения которого составляет 30 час, после перорального приема резорбируется по-разному, в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Через 2 час после однократного приема 1200 мг хлорпромазина (20 мг/кг), по данным одного из ранних исследований, в сыворотке матери обнаружено 750 мкг/л препарата, в грудном молоке — 290 мкг/л; отношение М/Р было менее 0,5. В случае приема 600 мг препарат в молоке не определялся [Blacker, 1962].

В другом исследовании у 4 женщин (дозировка препарата неизвестна) в грудном молоке было выявлено от 7 до 98 мкг/л препарата (в сыворотке матерей — 16–52 мкг/л). Двое детей находились на естественном вскармливании. Один ребенок получал молоко, в котором концентрация препарата составляла 7 мкг/л. Какие-либо отклонения не выявлены. Во втором случае в грудном молоке содержалось 92 мкг/л препарата, и после кормления у ребенка наблюдалась сонливость, причины которой, учитывая очень низкую концентрацию лекарственного средства в молоке, авторы не смогли объяснить [Wiles, 1978]. Другие публикации подтверждают крайне небольшое количество переносимого вещества [Sugawara, 1999; Yoshida, 1998 A].

В одном из исследований 5 кормящих матерей в сыворотке грудных детей обнаружено максимально 0,7 нг/мл активного вещества. Острые симптомы не наблюдали. Правда, у 3 грудных детей, матери которых дополнительно принимали галоперидол, наблюдали задержку ментального и психомоторного развития на втором году жизни. В этом случае не исключена связь с приемом лекарственных средств [Yoshida, 1998 A].

Хлорпротиксен

Основным метаболитом *хлорпротиксена* (Trixal®) является *хлорпротиксенсульфоксид*. Это соединение обладает не нейролептическим, а,

вероятно, антихолинергическим действием. Исследовали 2 женщин, одна из которых принимала хлорпротиксен в дозе 200 мг/сут, а вторая — 200–400 мг/сут. Доза, вычисленная для ребенка из концентрации препарата в молоке, составляла в среднем 2,4 мкг/кг (максимум 4,7 мкг/кг) хлорпротиксена и 3,5 мкг/кг (максимум 4,5 мкг/кг) хлорпротиксенсульфоксида в сутки. Для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, это равно 0,2% материнской дозы активного вещества в расчете на массу тела. Осложнения у детей не наблюдали [Matheson, 1984].

Флупентиксол

Флупентиксол (Fluanxol®) принимают перорально или вводят внутримышечно в виде депо-препарата. У 3 матерей, получавших флупентиксол в дозе 2 мг/сут, или 40 мг каждую вторую неделю, или 60 мг каждые 3 недели, в грудном молоке содержалось 1,8 мкг/л препарата (в сыворотке — 1,3–1,5 мкг/л). Соответственно, доза для ребенка составляла 0,27 мкг/кг в сутки, максимально 0,8% материнской дозы в расчете на массу тела [Kirk, 1980]. Сходные данные при длительной терапии с ежедневным введением 4 мг препарата перорально получили и другие авторы [Matheson, 1988]. При клиническом исследовании отклонения у экспонированных детей не обнаружены, дети развивались соответственно возрасту.

Левомепромазин

Относительная доза *левомепромазина* (например, Neugocil®) равна 0,8% [Ohkubo, 1993].

Перазин

При ежедневном приеме матерью 25 мг *перазина* (например, Taxilan®) концентрация препарата в молоке через 24 час и далее была стабильной — 30–34 мкг/л. Это соответствует относительной дозе около 1% для здорового грудного ребенка.

Перфеназин

Известна лишь одна работа по исследованию *перфеназина* (например, Decentan®). Мать получала препарат сначала в дозе 24 мг/сут, а затем 16 мг/сут. Концентрация в молоке составляла 3,2 мкг/л, а при снижении дозы — 2,1 мкг/л. Концентрация в сыворотке матери была равна 4,9 и 2,0 мкг/л соответственно. Ребенок получал 0,48 или 0,32 мкг/кг в сутки, в обоих случаях это составило 0,1% материнской дозы в расчете на массу тела. Во время лечения ребенок находился на грудном вскармливании более 3 месяцев, какие-либо отклонения не обнаружены [Olesen, 1990].

Трифлуоперазин

У 2 женщин, получавших 5 и 10 мг/сут *трифлуоперазина*, с помощью иммуноферментного анализа в молоке выявлено 359 мкг/л препарата. В контрольном хроматографическом исследовании концентрация была ниже порога определения. В сыворотке детей, симптомы у которых отсутствовали, активное вещество не определялось ни одним из методов [Yoshida, 1998 A].

Зуклопентиксол

У 8 женщин, получавших ежедневно 4–50 мг *зуклопентиксола* (Ciatyl-Z®), отношение М/Р составляло в среднем 0,5. Количество препарата, передаваемое с грудным молоком, было менее 1% материнской дозы в расчете на массу тела [Matheson, 1988; Aaes-Jorgensen, 1986]. Ни у одного из детей отклонений не было.

Достаточно документированные данные о применении во время лактации таких препаратов, как *алимемазин*, *клопентиксол*, *диксиразин*, *флуфеназин* (например, Lyogen®), *метофеназат*, *промазин* (Protactyl®), *прометазин* (например, Atosil®), *протипендил* (Dominal®), *тиоридазин* (например, Melleril®), *трифлупромазин* (Psyquil®) и *зопетин* (Nipolept®), отсутствуют.



Практические рекомендации. При необходимости применения нейролептиков, соответственно фенотиазинов, следует предпочесть слабодействующий нейролептик левомепромазин и среднеактивные препараты перфеназин и трифлупромазин. Появление токсических симптомов из-за присутствия в материнском молоке фенотиазинов маловероятно. Во всех случаях следует стремиться к проведению монотерапии. При появлении у ребенка симптомов, которые можно объяснить только медикаментозной экспозицией (угнетение, вялое сосание, беспокойство), необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии. Достаточных данных о действии на грудных детей указанных лекарственных средств при длительном применении нет. Это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.6

Галоперидол и другие производные бутирофенона

Клинический опыт. У 16 женщин, получавших *галоперидол* (например, Haldol®) в дозе от 1 до 40 мг/сут, относительная доза для грудных детей составляла в среднем 0,2–2,1%, максимально около 10% (Yoshida, 1998; обзор см. Bennett, 1996). По имеющимся данным, в условиях монотерапии грудные дети развиваются нормально. Однако Yoshida (1998 A) приводит сведения о задержке умственного или психомоторного развития на втором году жизни у 3 детей, матери которых принимали дополнительно *хлорпромазин*. Авторы не исключают связь этих отклонений с применением лекарственных веществ.

О применении других бутирофенонов, таких как *бенперидол* (Glianimon®), *бромперидол* (Impromen®, Tesoprel®), *дроперидол* (Dehydrobenzperidol®), *мелперон* (Eunepan®), *пипамперон* (Dipireron®) и *трифлуперидол* (Triperidol®), а также структурно родственных нейролептиках *тимозиде* (Ogar®) и *флуспирилене* (Imar®) данные отсутствуют.



Практические рекомендации. В случае необходимости можно применить галоперидол, не прерывая при этом грудное вскармливание. К применению других бутирофенонов следует относиться с осторожностью вследствие их недостаточной изученности. Особенно следует предостеречь от некритического использования флуспирилена (депо-инъекции) при непсихотических расстройствах. Во всех случаях следует стремиться к проведению монотерапии. При появлении у ребенка симптомов, которые можно объяснить только медикаментозной экспозицией (угнетение, слабость сосания, беспокойство), необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии. Достаточно полных сведений о действии на грудных детей указанных препаратов при длительном применении нет. Это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.7 Атипичные и другие нейролептики

Клозапин

В одном наблюдении приведены данные о концентрации *клозапина* (Leropex®) в молоке матери. В условиях приема 50 мг/сут в первый день после родов в первой порции молока обнаружено 63,5 мкг/л вещества, а в сыворотке матери — около 14,7 мкг/л. Через неделю, когда доза препарата составляла 100 мг/сут, его концентрация в молоке повысилась до 115,6 мкг/л, в сыворотке — до 41,4 мкг/л [Barnas, 1994]. Это соответствовало отношению М/Р = 2,8. Следовательно, грудной ребенок получал до 17,3 мкг/кг препарата в сутки, или около 1% материнской дозы в расчете на массу тела. Фирма-изготовитель сообщает о 2 случаях сонливости у детей: в одном из них мать принимала ежедневно 150 мг клозапина, в другом — 12,5 мг клозапина + 3 мг флупентиксола. Обсуждается также риск развития агранулоцитоза [Gentile, 2004], однако вряд ли это обусловлено передачей лекарственного средства через молоко матери.

Оланзапин

Данные определения *оланзапина* (ZYPREXA®) у 7 пар мать–ребенок показали, что грудной ребенок получал в среднем около 1% материнской дозы в расчете на массу тела; отношение М/Р = 0,4, концентрация вещества в сыворотке детей, не имевших симптомов, была ниже порога определения [Gardiner, 2003]. В другом сообщении описан ребенок без нарушений, мать которого во время лактации принимала оланзапин в дозе 10 мг/сут. Через 2 и 6 недель после рождения активное вещество

в сыворотке ребенка не обнаружено (< 2 нг/мл) [Kirchheiner, 2000]. В исследовании 5 пар мать–ребенок установлено, что отношение М/Р составляло в среднем 0,5, средняя относительная доза — 1,6%, максимальная — 2,5% [Croke, 2002]. Дети были здоровы. У 2 других детей наблюдали угнетение и желтуху, однако симптомы были обусловлены другими факторами [Goldstein, 2000]. Описаны фирмой-изготовителем 20 наблюдений, включавших 4 детей с наличием симптомов, в частности угнетения и вялого сосания. Прямая связь не доказана, однако ее нельзя исключить вследствие длительности периода полувыведения препарата, особенно у грудных детей очень раннего возраста [Ernst, 2002]. Угнетение и вялое сосание в первые дни жизни ребенка скорее являются следствием трансплацентарного переноса лекарственного средства. Наше собственное наблюдение: суточная доза для матери составляла 7,5 мг, что обусловило терапевтический уровень (0,02 мкг/л) в сыворотке новорожденного при наличии симптомов на третий день жизни. Относительная доза, передаваемая через молоко (0,01 мкг/л), составляла 1,5%. В возрасте 6 недель ребенок был полностью здоров при продолжаемом грудном вскармливании.

Кветиапин

Описан случай, когда мать с начала беременности принимала *кветиапин* (Seroquel®). Через 1 час после приема 200 мг (суточная доза) максимальная концентрация в грудном молоке достигала 62 мкг/л, а через 2 час возвратилась к исходному уровню. Относительная доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, составляла в среднем 0,1% и максимально 0,4%. Вскармливаемый с 8 недели исключительно молоком матери ребенок при исследовании в возрасте 4,5 месяцев развивался нормально [Lee, 2004 A].

Рисперидон

Относительная доза *рисперидона* (Risperdal®) у одной пары мать–ребенок составила 4%, включая активные метаболиты; каких-либо симптомов у ребенка не было [Hill, 2000]. У 3 других детей при наблюдении до возраста 9 месяцев отклонения не отмечены [Ratnayake, 2002], а по данным еще 2 публикаций у 3 грудных детей вещество присутствовало в крови лишь в следовом количестве или не определялось совсем. У одной матери наблюдали индуцированную рисперидоном галакторею. Относительная доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, составила от 2% до 6% (максимум) [Aichhorn, 2005; Ilett, 2004]. О симптомах у грудных детей не сообщается.

Сульпирид

Сульпирид (например, Dogmatil®, Meresa®) является антагонистом дофамина, стимулирует секрецию пролактина и способствует повышению

продукции молока. В 2 исследованиях матери получали препарат по 100 мг/сут. Средняя концентрация в молоке была равна 0,97 и 0,83 мг/л, максимальная — 1,97 и 1,46 мг/л соответственно. Следовательно, ребенок получал в среднем 0,135 мг/кг в сутки, что составляло 8,7% (максимально 17,7%) материнской дозы в расчете на массу тела. Данные исследования ребенка не приведены (обзор см. Bennett, 1996). Сведения об *амисульприде*, *арипипразоле* (ABILIFY®), *сертиндоле* (Serdolact®; период полувыведения — 72 час!) и *зипрасидоне* (ZELDOX®) отсутствуют.



Практические рекомендации. Для монотерапии следует применять достаточно хорошо изученные атипичные нейролептики клозапин, оланзапин, кетиапин и рисперидон при тщательном наблюдении за грудным ребенком. Сертиндол и сульпирид во время лактации применять не рекомендуется, так как имеющийся опыт недостаточен для оценки риска. Во всех случаях следует стремиться к проведению монотерапии. При появлении у ребенка симптомов, которые можно объяснить только медикаментозной экспозицией (угнетение, вялое сосание, беспокойство), необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии и определить концентрацию препарата в сыворотке ребенка. Достаточных сведений о действии на грудных детей указанных лекарственных средств при длительном применении нет. Это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.8 Антиманиакальные психофармакологические средства

Клинический опыт. *Литий* (например, Нупноrex®, Quilonum®) является стандартным препаратом для лечения маниакально-депрессивных заболеваний в интервале между эпизодами. Период полувыведения лития у взрослых составляет 8–45 час. Терапевтический интервал в сыворотке довольно узкий — 0,8–1,5 ммоль/л. Токсические симптомы могут возникать уже при концентрации 2 ммоль/л. Отношение М/Р варьирует в зависимости от дозы от 0,3 до 1,7 (при высоких дозах). Согласно новым данным, полученным при исследовании 11 пар мать–ребенок [Moretti, 2003], относительная доза составляет от 0% до 30% материнской дозы в расчете на массу тела, в большинстве случаев — менее 10%. В старых работах приведены цифры до 80%. В сыворотке детей после снижения высокой концентрации препарата непосредственно после рождения она едва превышала 30% материнской, а часто была ниже. Из 11 детей ни у одного не было симптомов, которые можно было бы связать с действием лития. Однако в одной из публикаций сообщается о 2-месячном грудном ребенке, у которого наблюдали тремор и необычный тип движений; концентрация лития в сыворотке ребенка была в 2 раза выше, чем у матери (обзор см. Llewellyn, 1998; Spigset, 1998; Bennett, 1996).

Карбамазетин (например, Tegretal®) используют для профилактики маниакально-депрессивных эпизодов, особенно если литий противопоказан. О применении препарата во время беременности см. раздел 2.10.12.



Практические рекомендации. При внимательном наблюдении за грудным ребенком (мышечный тонус, тремор, произвольные движения, цианоз, дегидратация) и применении низких доз лития, назначаемых матери, в отдельных случаях можно допустить грудное вскармливание. При появлении новых подозрительных симптомов необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии и определить концентрацию препарата в сыворотке ребенка.

▶ 4.9.9 Бензодиазепины

Клинический опыт. За последние 30 лет в лечебную практику введено большое число препаратов из группы диазепинов. Структурно все они родственны. В качестве анксиолитиков и седативных средств применяют преимущественно средне- и долгодействующие бензодиазепины, а для введения в наркоз и как снотворные лекарственные средства используют кратковременно действующие вещества. У зрелых новорожденных способность к элиминации бензодиазепинов развивается уже в первую неделю жизни.

Обзор коротко-, средне- и долгодействующих бензодиазепинов см. раздел 2.11.16.

Далее в алфавитном порядке приведены бензодиазепины, о применении которых в период лактации уже имеются сведения.

Алпразолам (например, Tafil®) имеет период полувыведения 12–15 час и отношение М/Р = 0,4. По данным исследования 8 женщин, ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает в среднем 3% и максимально 6,7% материнской дозы в расчете на массу тела [Oo, 1995]. После однократного применения 0,5 мг алпразолама в грудном молоке определяется до 3,7 мкг/л препарата. Метаболиты в молоке не обнаружены. В одной из публикаций обсуждается связь сонливости у ребенка с лечением матери. Несмотря на продолжаемое грудное вскармливание, симптомы исчезли [Anderson, 1989].

Диазепам (например, Faustan®, Valium®) на 97% и более связывается с белками плазмы. Период полувыведения диазепам равен 24–48 час, а его активного метаболита *десметилдиазепам* – 30–90 час. При ежедневном приеме 10–40 мг 11 женщинами доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, составила от 3% до 13% материнской дозы в расчете на массу тела с учетом присутствия в молоке метаболита (обзор см. Hägg, 2000 В; Bennett, 1996). Это составляет около 4% терапевтической дозы для грудного ребенка (0,5 мкг/кг в сутки). Для диазепам и десметилдиазепам отношение М/Р лежит в пределах 0,1–0,3. В сыворотке грудных детей обнаруживают лишь следовые количества диазепам, но до 46 мкг/л десметилдиазепам. Эта величина выше в первые дни жизни ребенка, если мать уже перед родами повторно принимала диазепам и трансплацентарно перенесенный препарат еще не выведен из организма новорожденного. Немногочисленные сообщения о таких симптомах у детей, как летаргия, вялое сосание, сон-

ливость или изменения на ЭЭГ, при использовании диазепама во время грудного вскармливания создают впечатление, что клинические проявления у детей возникают лишь при повторном приеме матерью высоких доз препарата (по меньшей мере, 30 мг/сут) или если лечение начато еще до рождения ребенка. Спорадический прием отдельных доз лекарственного средства, по-видимому, не оказывает влияния на ребенка.

Квазепам, метаболиты которого имеют период полувыведения до 72 час, в однократной дозе 15 мг был использован при лечении 4 женщин. Отношение М/Р составило около 6, максимальная концентрация в молоке, включая метаболиты, была равна 263 мкг/л [Hilbert, 1984], т.е. ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, мог получить максимально 10% материнской дозы в расчете на массу тела. Поскольку исследованные матери не кормили своих детей грудью, сведения о состоянии их детей отсутствуют.

Клобазам (Frisium®) с периодом полувыведения около 20 час и отношением М/Р = ~0,3 был выявлен в грудном молоке у 6 женщин, получавших лечение в течение 2 или 5 дней (30 мг/сут). Максимальная концентрация в молоке достигала 330 мкг/л [Bennett, 1996]. Это соответствует относительной дозе 10%.

Лоразепам (например, Tavor®) в настоящее время относят к предпочтительным бензодиазепинам. Период его полувыведения составляет 15 час, отношение М/Р = 0,2. При ежедневном приеме матерью 2,5–3,5 мг лоразепама в грудном молоке находят 8–12 мкг/л препарата. Относительная доза для ребенка равна около 5% (обзор см. Bennett, 1996). Осложнения у детей не наблюдали.

Лорметазепам (например, Ergocalm®) на 88% связывается с белками плазмы с образованием фармакологически неактивного глюкуронида. Период полувыведения составляет 10 час, отношение М/Р = 0,05. При исследовании 5 матерей, получавших 2 мг/сут, доза для ребенка оказалась равной 0,4% материнской в расчете на массу тела. Сыворотка детей содержала неактивный лорметазепамглюкуронид. Клинически дети были здоровы [Humpel, 1982].

Метаклазепам и его метаболит *десметилметаклазепам* имеют период полувыведения 11 час и отношение М/Р = ~0,3. После однократного приема 20 мг 10 женщинами относительная доза, передаваемая через грудное молоко, составляла максимально 5,5% [Schotter, 1989].

Мидазолам (например, Dormicum®) представляет собой широко распространенное кратковременно действующее гипнотическое средство для введения в наркоз при диагностических и хирургических вмешательствах. Имеет короткий период полувыведения 1,5–5 час, включая активный метаболит *гидроксимидазолам*. Отношение М/Р < 0,5. У 12 женщин, принимавших препарат в дозе 15 мг/сут в течение 5 дней или однократно, в грудном молоке содержалось максимально 12 мкг/л активного вещества [Matheson, 1990 A]. Это соответствует максимально 0,7% материнской дозы в расчете на массу тела. В другом случае при внутривенном введении 6 мг препарата максимальная концентрация 25 мкг/л в молоке была выявлена через 30 мин после введения, затем

произошло быстрое уменьшение концентрации до неопределимого уровня через 4 час [Koitabashi, 1997]. Осложнения у грудных детей не наблюдали.

Нитразепам (например, Mogadan[®], Radedorm[®]) имеет период полувыведения ~30 час, отношение М/Р = 0,3, переход препарата в молоко составляет максимально 2,6% (по данным исследования 9 женщин). При лечении в течение 5 дней в дозе 5 мг/сут отмечено увеличение концентрации препарата в грудном молоке с 8,4 до 13,5 мкг/л [Matheson, 1990 А].

Оксазепам (например, Adumbran[®]) расщепляется на неактивные метаболиты, период его полувыведения у взрослых составляет 9 час, у новорожденных — 20 час. По данным исследования 3 матерей, отношение М/Р = 0,2, относительная доза — максимально 0,9% (обзор см. Bennett, 1996).

Празепам (Demetrin[®]) представляет собой предшественник *десметилдиазепама*, поэтому период его полувыведения считается равным 90 час. По имеющимся данным, его оценка соответствует оценке *диазепама*. Это же относится к *пиназепаму*.

При исследовании 10 матерей, принимавших ежедневно, по крайней мере в течение 2 дней, по 10–20 мг *темазепама* (например, Remestan[®], Temazer-СТ[®]), период полувыведения которого составлял 5–13 час, только у 1 женщины через 15 час после второго приема в молоке было обнаружено 28 мкг/л темазепама (порог определения — 5 мкг/л). Активный метаболит *оксазепам* не обнаружен ни в одной из проб. Из этого следует, что относительная доза была равна ~2%. В сыворотке ребенка активное вещество не обнаружено. У детей отклонений не было [Lebedevs, 1992].

Флунитразепам (например, Rohypnol[®]) с периодом полувыведения 29 час и отношением М/Р = ~0,5 определен у 10 женщин после однократного перорального или внутривенного введения (обзор см. Bennett, 1996). Поскольку активные метаболиты и уровень концентрации при стационарном состоянии неизвестны, найденную величину относительной дозы 2,5% (максимально) следует оценивать с осторожностью.



Практические рекомендации. При нарушениях сна средством выбора является прежде всего антигистаминный препарат дифенгидрамин. При необходимости применения бензодиазепамина следует выбрать лормепазепам или темазепам. В качестве транквилизаторов приемлемы оксазепам и диазепам. Доза этих лекарственных средств должна быть максимально низкой, применять их можно лишь в течение короткого периода. Спорадический прием отдельных доз бензодиазепинов не требует ограничения грудного вскармливания. Во всех случаях следует стремиться к проведению монотерапии. При появлении у ребенка симптомов, которые можно объяснить только медикаментозной экспозицией (угнетение, вялое сосание, беспокойство), необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии. Достаточных сведений о действии на грудных детей указанных лекарственных средств при длительном применении нет. Это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.10 Другие анксиолитики

Клинический опыт. Концентрация *мепробамата* в молоке оказалась в 2–4 раза выше, чем в сыворотке матери [Wilson, 1980]. Сведений о клинических наблюдениях детей, вскармливаемых только грудным молоком матерей, которые получали мепробамат, нет.

О применении в период лактации *буспирона* (например, *Bespar*[®]), *гидроксизина* (например, *Atarax*[®]) и *каваина* данных недостаточно или они отсутствуют. *Гидроксизин*, как и другие старые антигистаминные препараты, может вызвать у грудного ребенка угнетение или возбуждение.



Практические рекомендации. Гидроксизин можно назначать, если имеются соответствующие показания. Применять другие средства не рекомендуется.

▶ 4.9.11 Другие снотворные средства

Клинический опыт. *Клометиазол* (*Distraneurin*[®]) имеет короткий период полувыведения — около 5 час. Отношение М/Р = 0,9. У 5 пар мать–ребенок показано, что в случае приема препарата в дозе 4000 мг/сут относительная доза равна в среднем 0,1% и максимально 1,6%. Только в отдельных пробах сыворотки у грудных детей было обнаружено до 0,018 мг/л вещества (18 мкг/л) [Tunstall, 1979].

Относительная доза *глутетимида* после однократного приема, по данным ранних исследований, составляет менее 1% [Bennett, 1996].

В молоко переходит лишь минимальное количество *залеплона* (*Sonata*[®]) [Darwish, 1999].

Период полувыведения *золтидема* (например, *Stilnox*[®]) составляет всего около 2 час, а его метаболиты, видимо, неактивны. При исследовании 5 женщин определено, что отношение М/Р = 0,1 [Pons, 1989]. Относительная доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, не превышает 1,5%.

Период полувыведения *зопиклона* (*Ximovan*[®]) равен ~5 час. В исследовании 12 кормящих матерей, получивших однократно 7,5 мг зопиклона, в сыворотке матерей было выявлено 80 мкг/л, в молоке — 34 мкг/л препарата. Максимальная доза для ребенка — 4% материнской дозы в расчете на массу тела [Matheson, 1990 В]. Сходные данные получены в другом исследовании 3 матерей [Gaillot, 1983]. Данные о применении в период лактации *эзопиклона* (*Lunesta*[®], *Estorra*[®]) — S-энантиомера зопиклона — отсутствуют.

Сведения об использовании во время лактации (грудного вскармливания) *хлоралгидрата* (*Chloraldurat*[®]) и *доксиламина* (например, *Gitalun*[®]) недостаточны для оценки риска, либо они отсутствуют.

О *фенobarбитале* (например, *Luminal*[®]) см. раздел 4.8.1.

Указаний на непереносимость грудными детьми препаратов *валерианы* (например, *Baldrian Dispert*[®]) нет.



Практические рекомендации. Применение валерианы безопасно, однако при повторном приеме следует использовать препараты, не содержащие спирта или содержащие его в незначительном количестве. Во время лактации допустим прием однократных доз доксиламина, фенобарбитала и зопиклона. В случаях лечения клонетиазолом расстройств, связанных с алкоголизмом, главную проблему для ребенка представляет основное заболевание матери. Во всех случаях следует стремиться к проведению монотерапии. При появлении у ребенка симптомов, которые можно объяснить только медикаментозной экспозицией (угнетение, вялое сосание, беспокойство), необходимо обратиться за консультацией в Центр эмбриональной токсикологии. Достаточных сведений о действии на грудных детей указанных лекарственных средств при длительном применении нет. Это относится ко всем психофармакологическим средствам.

▶ 4.9.12 Психоаналептики

Клинический опыт. Данные о применении во время лактации *амфетамина*, *фенетиллина*, *метилфенидата* (например, Ritalin®), *пемолина* (Tradon®) и *модафинила* (Vigil®) отсутствуют.



Практические рекомендации. Психоаналептики во время лактации повторно применять не следует. В случае настоятельной необходимости лечения ими вопрос об ограничении грудного вскармливания необходимо решать индивидуально.

▶ 4.9.13 Средства для лечения паркинсонизма

Клинический опыт. За исключением уже давно апробированных производных эрготамина, например *бромокриптина*, сведений о применении других препаратов в период лактации недостаточно для оценки риска. Это относится к таким лекарственным средствам, как *амантадин* (например, Adekin®; см. раздел 2.6.53), *бенсеразид* (например, в Madopar®), *бензатропин*, *борнаприн* (Sormodren®), *бипериден* (например, Akineton®), *бромокриптин* (например, Pravidel®), *будипин* (Parkinsan®), *каберголин* (например, Cabaseril®), *карбидопа* (например, в Levodopa comp®), *α-дигидроэргокриптин* (Almirid®), *энтакапон* (например, Comtess®), *леводопа* (например, в Levopar®), *лизурид* (например, Dopergin®), *метилксен* (например, Tremarit®), *перголид* (например, Parkotil®), *прамипексол* (Sifrol®), *придинол* (Myoson®), *проциклидин* (Osnervan®), *ропинирол* (Requip®), *тиаприд* (Tiapridex®) и *тригексифенидил* (например, Artane®), а также к ингибиторам моноаминоксидазы-B (MAO-B) *селегилину* (например, Antiparkin®) и *разагилину* (Azilect®).

Комбинация нейролептиков, например *галоперидола* с *бипериденом*, по имеющимся к настоящему времени данным, не сопряжена с риском токсикоза у грудных детей.



Практические рекомендации. В случае необходимого лечения вопрос о продолжении грудного вскармливания следует решать индивидуально. Лечение биприденом во время лактации, по всем данным, допустимо.

Литература

- Aaes-Jorgensen T, Bjorndal F, Bartels U. Zuclopenthixol levels in serum and breast milk. *Psychopharmacology* 1986; 90: 417–8.
- Aichhorn W, Stuppaeck C, Whitworth AB. Risperidone and breastfeeding. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 211–3.
- Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss U et al. Mirtazapine and breastfeeding. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2325.
- Anderson PO, McGuire G. Neonatal alprazolam withdrawal: possible effects on breastfeeding. *Drug Intelligence Clin Pharmacy* 1989; 23: 614.
- Arnold LM, Lichtenstein PK, Suckow RF. Fluvoxamine concentrations in breast milk and in maternal and infant sera. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 491–3.
- Baab SB, Peindl KS, Piontek CM et al. Serum bupropion levels in 2 breast-feeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 910–1.
- Barnas C, Bergant A, Hummer M et al. Clozapine concentration in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 945.
- Bennett PN (ed.). *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Berle JO, Steen VM, Aamo TO et al. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome P450 genotypes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1228–34.
- Blacker KH, Weinstein BJ, Ellman GL. Mothers milk and chlorpromazine. *Am J Psychol* 1962; 114: 178–9.
- Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr* 1998; 37: 41–4.
- Buist A, Janson H. Effect of exposure to dothiepin and northiaden in breast milk and children development. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 370–3.
- Buist A [A], Norman TR, Dennerstein L. Mianserin in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 133–4.
- Buist A [B], Norman TR, Dennerstein L. Plasma and breast milk concentrations of dothiepin and northiaden in lactating women. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 29–33.
- Burch KJ, Wells BG. Fluoxetine/norfluoxetine concentrations in human milk. *Pediatrics* 1992; 89(4 Pt 1): 676–7.
- Chambers CD, Anderson PO, Dick LM et al. Weight gain in infants breast-fed by mothers who take fluoxetine. *Teratology* 1998; 57: 188.
- Croke S, Buist A, Hackett LP et al. Olanzapine excretion in human breast milk; estimation of infant exposure. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 243–7.
- Darwish M, Martin PT, Cevallos WH et al. Rapid disappearance of zaleplon from breast milk after oral administration to lactating women. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 670–4.
- Dodd S, Buist A, Burrows GD et al. Determination of nefazodone and its pharmacologically active metabolites in human blood plasma and breast milk by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 1999; 730: 249–55.
- Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O'Brien D et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1631–7.
- Epperson CN, Jatlow PI, Czarkowski K et al. Maternal fluoxetine treatment in the

postpartum period: effects on platelet serotonin and plasma drug levels in breast-feeding mother-infant pairs. *Pediatrics* 2003; 112: 425–9.

Ernst LC, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl. 4): 42–55.

Franklin M, Chi J, McGavin C et al. Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of hypericum extract (LI 160) in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 581–4.

Frey OR, Scheidt P, von Brenndorff AI. Adverse effects in a newborn infant breast-fed by a mother treated with doxepin. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 690–3.

Gaillot J, Heusse D, Houghton GW et al. Pharmacokinetics and metabolism of zopiclone. *Pharmacology* 1983; 27 (suppl 2): 76–91.

Gardiner SJ, Kristensen J, Begg EJ et al. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1428–31.

Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1265–71.

Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399–403.

Haas JS, Kaplan CP, Barenboim D et al. Bupropion in breast milk: an exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use. *Tobacco Control* 2004; 13: 52–6.

Hägg S [A], Granberg K, Carleborg L. Excretion of fluvoxamine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 283–8.

Hägg S [B], Spigset O. Anticonvulsant use during lactation. *Drug Safety* 2000; 22: 425–40.

Hale TW. Vortrag Jahrestagung der amerikanischen Organization of Teratogen Information Services (OTIS) 2004.

Heikkinen T, Ekblad U, Kero P et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 184–91.

Hendrick V [A], Fukuchi A, Altshuler L et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psych* 2001A; 179: 163–6.

Hendrick V [B], Altshuler L, Wertheimer A et al. Venlafaxine and breastfeeding. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2089–90.

Herrmann B, von Kobyletzki D. Opipramol in human milk? *Med Welt* 1970; 7: 267–9.

Hilbert JM, Gural RP, Symchowicz S et al. Excretion of quazepam into human milk. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 457–62.

Hill RC, McIvor RJ, Wojnar-Horton RE et al. Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breastfeeding. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 285–6.

Humpel M, Stoppeli I, Milia S et al. Pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine, lormetazepam, in man. III. Repeated administration and transfer to neonates via breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21: 421–5.

Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH et al. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. *Ann Pharmacotherapy* 2004; 38: 273–6.

Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP et al. Distribution and excretion of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 17–22.

Ilett KF, Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE et al. The excretion of dothiepin and its primary metabolites in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 33: 635–9.

Isenberg KE. Excretion of fluoxetine in human breast milk. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 169.

- Kemp J, Ilett KF, Booth J et al.* Excretion of doxepin and N-desmethyldoxepin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 497–9.
- Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D.* Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 78–80.
- Kirk L, Jorgensen A.* Concentrations of Cis(Z)-flupenthixol in maternal serum, amniotic fluid, umbilical cord serum, and milk. *Psychopharmacology* 1980; 72, 107–8.
- Klier CM, Schafer MR, Schmid-Siegel B et al.* St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) – is it safe during breastfeeding? *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 29–30.
- Koitabashi T, Satoh N, Takino Y.* Intravenous midazolam passage into breast milk. *J Anesth* 1997; 11: 242–3.
- Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE, Tapp P et al.* Excretion of temazepam in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 204–6.
- Lee A [A], Giesbrecht E, Dunn E et al.* Excretion of quetiapine in breast milk. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1715–6
- Lee A, Minhas R, Matsuda N.* The safety of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 966–8.
- Lee A [B], Woo J, Ito S.* Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breastfeeding. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 218–21.
- Lester BM, Cucca J, Andreozzi L et al.* Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32: 1253–5.
- Lewellyn A, Stowe ZN, Strader JR.* The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 6): 57–64.
- Matheson I, Evang A, Fredricson Overoe K et al.* Presence of chlorprothixene and its metabolites in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 611–3.
- Matheson I [A], Lunde PKM, Bredesen JE.* Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30, 787–93.
- Matheson I, Pande H, Alertsen AR.* Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet* 1985; 16: 1124.
- Matheson I [B], Sande HA, Gaillot J.* The excretion of zopiclone into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 267–71.
- Matheson I, Skjaeraasen J.* Milk concentrations of flupenthixol, nortriptyline and zuclopenthixol and between-breast differences in two patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 217–20.
- McElhatton PR.* The use of phenothiazines during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1992; 6: 475–90.
- Merlob P.* Use of escitalopram during lactation. 13. *BELTIS* newsletter Juni 2005: 40–3.
- Merlob P, Stahl B, Sulkes J.* Paroxetine during breastfeeding: infant weight gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 135–139.
- Moretti ME, Koren G, Verjee Z et al.* Monitoring lithium in breast milk: an individualized approach for breast-feeding mothers. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 364–6.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV et al.* Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90: 288–91.
- Ohkubo T, Shimoyama R, Sugawara K.* High performance liquid chromatographic determination of levomepromazine in human breast milk and serum using solid phase extraction. *Biomed Chromatogr* 1993; 7: 227–8.
- Olesen OV, Bartels U, Poulsen JH.* Perphenazin in breast milk and serum. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1378–9.
- Oo CY, Kuhn RJ, Desai N et al.* Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 231–6.

- Pons G, Francoual C, Guillet PH et al.* Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 245–8.
- Pons G, Schoerlin MP, Tam YK et al.* Moclobemide excretion in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 27–31.
- Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP et al.* Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast-fed infants. *Brit J Clin Pharmacol* 2000; 50: 263–8.
- Ratnayake T, Libretto SE.* No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 76–7.
- Schafer MR, Klier CM, Lenz G et al.* St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and breastfeeding: concentrations of hyperforin in nursing infants and breast milk (Abstract Vortrag 24. Symposium AGNP Oktober 2005 in Munchen). *Pharmacopsychiatry* 2005; 38.
- Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y et al.* Toxic neonatal effects following maternal clomipramin therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 479–84.
- Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN.* Citalopram and breastfeeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 164–5.
- Schotter A, Muller R, Gunther C et al.* Transfer of metaclozepam and its metabolites into breast milk. *Arzneimittelforschung* 1989; 39: 1468–70.
- Sovner R, Orsulak PJ.* Excretion of imipramine and desipramine in human breast milk. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 451–2.
- Spigset O, Carleborg L, Norstrom A et al.* Paroxetine level in breast milk. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 39.
- Spigset O, Hägg S.* Excretion of psychotropic drugs into breast milk. Pharmacokinetic overview and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; 9: 111–34.
- Stancer HC, Reed KL.* Desipramine and 2-hydroxydesipramine in human breast milk and the nursing infant's serum. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1597–600.
- Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A et al.* Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 185–9.
- Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC et al.* Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psych* 1997; 154: 1255–60.
- Sugawara K, Shimoyama R, Ohkubo T.* Determinations of psychotropic drugs and anti-epileptic drugs by high-performance liquid chromatography and its monitoring in human breast milk. *Hirosaki Med J* 1999; 51 (Suppl): S81–S86.
- Taddio A, Ito S, Koren G.* Excretion of fluoxetine and its metabolite norfluoxetine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 42–7.
- Tunstall ME, Campbell DM, Dawson BM et al.* Clomethiazole treatment and breastfeeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 793–8.
- Verbeek RK, Ross SG, McKenna EA.* Excretion of trazodone in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 367–70.
- Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ et al.* Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1066–78.
- Wiles DH, Orr MW, Kolakowska T.* Chlorpromazine levels in plasma and milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 272.
- Wilson JT, Brown RD, Cherek DR et al.* Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clin Pharmacokinetics* 1980; 5: 1–66.
- Wisner KL, Perel JM, Blumer JB.* Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast-feeding mother–infant pairs. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 690–2.
- Wisner KL, Perel JM, Foglia JP.* Serum clomipramine and metabolite levels in four nursing mother–infant pairs. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 17–20.
- Wright S, Dawling S, Ashford JJ.* Excretion of fluvoxamine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 209.

Yapp P, Llett KF, Kristensen JH et al. Drowsiness and poor feeding in a breastfed infant: association with nefazodone and its metabolites. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1269–72.

Yoshida K, Kumar R. Breastfeeding and psychotropic drugs. *Intern Review of Psychiatry* 1996; 8: 117–24.

Yoshida K [A], Smith B, Craggs M et al. Neuroleptic drugs in breast milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychological Medicine* 1998; 28: 81–91.

Yoshida K [A], Smith B, Craggs M et al. Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast milk. *J Affect Disord* 1997; 43: 225–37.

Yoshida K [B], Smith B, Craggs M et al. Fluoxetine in breast milk and developmental outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 175–9.

Yoshida K [B], Smith B, Kumar RC. Fluvoxamine in breast milk and infant development. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 210–1.

4.10 Иммунодепрессанты, иммуномодуляторы и цитостатики

▶ 4.10.1 Иммуносупрессивные и иммуномодулирующие средства

Клинический опыт. Лечение *азатиоприном* (AZA; например, Imurek®), который в организме более чем на 80% превращается в *6-меркаптопурин* (6-МР; Puri-Nethol®), часто считают несовместимым с грудным вскармливанием. Однако до настоящего времени по результатам наблюдений за несколькими грудными детьми не получены свидетельства токсических эффектов (обзор см. Bennett, 1996). Среди 6 грудных детей, матери которых получали азатиоприн, у 1 ребенка было обнаружено преходящее нарушение со стороны костного мозга [Khare, 2003]. Поскольку концентрация AZA в молоке матери составляет менее 0,1% материнской дозы в расчете на массу тела, прямой эффект AZA маловероятен (обзор см. Bennett, 1996; Moretti, 1995). Не исключено, что у новорожденных с редкой, генетически обусловленной недостаточностью тиопуринометилтрансферазы (ТРМТ), несмотря на незначительный переход препарата в грудное молоко, при длительной терапии матери может возникнуть супрессия костного мозга (см. раздел 2.13.11). Однако точные сведения отсутствуют, и мы считаем, что при лечении матерей AZA или 6-МР нет необходимости проводить рутинный контроль крови у всех детей, а только по показаниям.

Все сообщения о применении *циклоспорина А* (Sandimmun®) в период лактации свидетельствуют о нормальном состоянии грудных детей. В 3 исследованиях [Moretti, 2003; Merlob, 2000; Nyberg, 1998] и 1 отдельном случае [Munoz-Flores-Thiagarajan, 2001], включавших в общей сложности 15 пар мать–ребенок, было показано, что концентрация циклоспорина в молоке варьирует в широких пределах — от 14 до 1016 мкг/л. Концентрация препарата в сыворотке матерей была в пре-

делах 55–903 мкг/л, в крови детей — часто ниже порога определения (25 или 30 мкг/л), максимально 131 мкг/л, или около 70% материнской концентрации [Moretti, 2003]. Если суммировать все данные, то относительная доза циклоспорина для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, должна составить максимально 2%. У матери клинически здорового ребенка с терапевтической концентрацией циклоспорина в сыворотке (131 мкг/л) иногда определяли высокий уровень препарата, однако его концентрация в молоке находилась в области средних значений. Период полувыведения метаболитов циклоспорина у взрослых составляет до 19 час. О 17 грудных детях, не имевших клинических симптомов в условиях приема матерями циклоспорина, сообщает Armenti (2003).

Биодоступность *интерферонов* при пероральном приеме практически отсутствует. Даже в случае перехода интерферонов в определенных количествах в грудное молоко после инъекции матери (что сомнительно, учитывая их молекулярную массу), вряд ли возможно их токсическое действие на грудного ребенка. Систематические исследования по интерферонотерапии во время лактации не проведены. Отдельные сообщения подтверждают отсутствие перехода α -интерферона [Kumar, 2000].

В группе из 25 женщин в условиях длительного применения *такролимуса* (Prograf®) (после трансплантации печени) в первой после родов порции молока средняя концентрация препарата составляла 0,6 мкг/л. Период полувыведения такролимуса составляет 4–57 час. Соответственно, грудной ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получал 0,1 мкг/кг в сутки. Таким образом, относительная доза была равна примерно 0,1% [Jain, 1997]. French (2003) приводит даже цифру 0,02%. 7 детей, экспонированные во время грудного вскармливания, развивались нормально [Armenti, 2003].

Данные о применении в период лактации *сиролимуса* и *эверолимуса*, а также *микофенолат мوفетила* (CellCept®) отсутствуют. Период полувыведения метаболитов этих препаратов равен 12–16 час.

При регулярном введении *этанерцепта* (2 раза в неделю) после инъекции 25 мг в молоке определяли максимально 75 нг/мл препарата [Ostensen, 2004], относительная доза составляла < 3%. Этанерцепт представляет собой белок, поэтому он предположительно переваривается в желудочно-кишечном тракте ребенка и не всасывается в активной форме. Это же относится и к моноклональным антителам против фактора некроза опухолей α (TNF α) — *инфликсимабу* (Remicade®) с периодом полувыведения 9,5 дней [Briggs, 2005]. Данные о применении во время лактации этих и других моноклональных антител — *адалимумаба* (Humira®), *базиликсимаба* (Simulect®), *даклизумаба* (Zenarax®) и *муромонаба-CD3* (Orthoclone®) — отсутствуют.

Соответствующие данные о *глатирамере* не опубликованы, однако он вряд ли переходит в грудное молоко, учитывая его значительную молекулярную массу (4700–11000). Этот препарат является синтетическим пептидом, состоящим из 4 аминокислот, и не представляет опасности для ребенка.



Практические рекомендации. Азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин А и интерфероны в принципе не должны препятствовать грудному вскармливанию. Приемлемы также такролимус, этанерцепт и глатирамер. К другим иммуносупрессивным средствам и иммуномодуляторам следует относиться с осторожностью.

▶ 4.10.2 Цитостатики

Клинический опыт. О переходе цитостатиков в материнское молоко имеются лишь единичные сообщения. Три случая относятся к *цисплатину* (например, Cisplatin HEXAL®), и результаты определений концентраций оказались неоднозначными. Egan (1985) не обнаружил цисплатин в молоке, тогда как de Vries (1989) нашел идентичные концентрации в сыворотке и молоке матери. В третьем случае [Ben-Baruch, 1992] концентрация в молоке была в 10 раз ниже, чем в сыворотке матери. *Циклофосфамид* (Endoxan®) переходит в молоко в значительном количестве, поэтому возможно острое токсическое действие на грудного ребенка. Для *гидроксикарбамида* (*гидроксимочевина*; Litalir®), *доксорубицина* (например, Adriblastin®) и *метотрексата* (например, МТХ HEXAL®) относительная доза составляет менее 5% (обзор см. Bennett 1996). Описан случай лечения промиелоцитарного лейкоза *этопозидом*: сначала его концентрация в грудном молоке была высокой, а через 24 часа препарат не определялся. После применения *митоксантрона* (Novantron®) в молоке содержалось 129 мкг/л препарата, и через 28 дней после лечения он еще присутствовал в молоке в высокой концентрации [Azuno, 1995].

Данные о других цитостатиках отсутствуют, также нет сведений о *растительном препарате омелы*, *Viscum album* (например, Iscador®).



Практические рекомендации. При лечении цитостатиками грудное вскармливание следует отменить. Это относится также к иммуносупрессивным дозировкам, например метотрексата. Принципиальных возражений против применения препаратов омелы нет.

Литература

- Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al. Report from the national transplantation registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2003; 131–43.
- Azuno Y, Kaku K, Fujita N. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. Am J Hematol 1995; 48: 131–2.
- Ben-Baruch G, Menczer J, Goshen R et al. Cisplatin excretion in human milk. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 451–2.
- Bennett PN (ed). Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation, 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2005.

Egan PC et al. Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1387–89.

French AE, Soldin SJ, Soldin O et al. Milk transfer and neonatal safety of tacrolimus. *Ann Pharmacotherapy* 2003; 37: 815–8.

Jain A, Venkatamaranan R, Fung JJ et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 559–65.

Khare MM, Lott J, Currie A et al. Is it safe to continue azathioprine in breastfeeding mothers? *J Obstet Gynaecol (UK)* 2003; 23 (Suppl 1): 48.

Kumar AR, Hale TW, Mock RE. Transfer of interferon alfa into human breast milk. *J Hum Lact* 2000; 16: 226–8.

Merlob P. Cyclosporine during lactation. *BELTIS, Newsletter of the Beilinson Teratology Information Service*, June 2000; 67–73.

Moretti M. Vortrag auf der 8. Konferenz der Organisation of Teratology Information Services (OTIS), San Diego, USA, 1995.

Moretti ME, Sgro M, Johnson DW et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003; 74: 2144–6.

Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C et al. Breastfeeding by a cyclosporin-treated mother. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 816–8.

Nyberg G, Haljamae U, Frisenette-Fich C et al. Breastfeeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 253–5.

Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004; 31: 1017–8.

de Vries EGE, Van der Zee AGJ, Uges DRA et al. Excretion of platinum into breast milk. *Lancet* 1989; 1: 497–8.

4.11 Гормоны, средства для лечения диабета и заболеваний щитовидной железы

▶ 4.11.1 Гормоны гипофиза и гипоталамуса

Клинический опыт. Переносимость во время лактации лекарственных средств, содержащих гормоны гипоталамуса и гипофиза, рассмотрена в нескольких работах. В ряде опытов по изучению контрацептивного действия 600 мкг апплицированного назально *бусерелина* (Suprecur®) — агониста рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона — было установлено, что доза для грудного ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, составляет 1–2 мкг. Оральная биодоступность незначительна, поэтому токсический эффект препарата на грудного ребенка маловероятен [Fraser, 1989].

Рилизинг-гормон тиреотропина (TRH) *протирелин* (Antepan®) высвобождает пролактин, в связи с этим обсуждается его применение для усиления лактации [Peters, 1991]. В этом случае также не ожидают токсического действия препарата на грудного ребенка, однако клинический опыт недостаточен для оценки риска.

Дезмопрессин (Minirin®) обнаруживают в материнском молоке только в незначительных количествах.

Окситоцин (Syntocinon®) давно и успешно применяют для индукции родовой деятельности и послеродовой инволюции матки; он стимулирует секрецию молока и нетоксичен для грудного ребенка.

Карбетоцин — синтетический аналог окситоцина, вводимый внутривенно и внутримышечно, — действует дольше, чем окситоцин. Карбетоцин обнаруживают в молоке матери лишь в незначительном количестве: 0,00005% материнской дозы в расчете на массу тела [Siloх, 1993].

О применении во время лактации других гормонов гипоталамуса и гипофиза или их синтетических аналогов сведения отсутствуют. Это относится к таким лекарственным средствам, как **кортикорелин** (CRH Ferring®), **серморелин**, **соматорелин** (GHRH Ferring®), **цетропредикс** (Cetrotide®), **хорионический гонадотропин** (например, Choragon®), **гонадорелин** (например, КRYPTOCUR®), **гозерелин** (Zoladex®), **лейнпрорелин** (например, Enantone®), **менотропин** (например, Menogon-HP®), **нафарелин** (Synarela®), **трипторелин** (Decapeptyl®), **урогонадотропин**, **октреотид** (Sandostatin®), **соматостатин** (Somatostatin Hexal®), **тетракозактид** (например, Synacthen®), **соматотропин**, соответственно гормон роста (Genotropin®, Norditropin®), **фоллитропин альфа** (Gonalf® 75), **фоллитропин бета** (Puregon®), **урофоллитропин**, **аргинипрессин**, **липрессин**, **орнипрессин**, **ланреотид** и **терлипрессин** (Glycylpressin®). Это же касается и антагониста окситоцина **атосибана** (Tractocile®) и антагониста рецепторов соматотропина **пегвизоманта** (Somavert®).



Практические рекомендации. Показаний к применению во время лактации гормонов гипоталамуса и гипофиза, за исключением окситоцина, обычно нет. Токсическое действие на грудных детей до настоящего времени клинически не установлено, и его вряд ли можно ожидать вследствие незначительной оральной биодоступности этих препаратов. Применение этих гормонов во время лактации допустимо при соответствующих показаниях.

▶ 4.11.2 Метилэргометрин

Клинический опыт. При лечении кормящей матери **метилэргометрином** (Methergin®) (3×0,125 мг) в молоке выявлено до 1,1 мкг/л препарата. Для грудного ребенка это составляет максимально 0,16 мкг/кг, или 3,1% материнской дозы в расчете на массу тела. Возможно отрицательное влияние на продукцию молока в связи с антагонизмом по отношению к пролактину. Для грудного ребенка препарат в подавляющем большинстве случаев является переносимым. Однако известны 15 случаев, когда у грудных детей возникали симптомы, сходные с эрготизмом (беспокойство, рвота, диарея). Вряд ли это можно объяснить действием препарата, содержащегося в молоке, учитывая незначительный переход вещества. Об этом же свидетельствуют случаи ошибочного введения препарата новорожденным, когда симптомы, сходные с эрготизмом, появлялись при введении доз, в 150–200 раз превышающих полученные ребенком с грудным молоком [Hoffmann-Walbeck, 2001]. Однако нельзя исключить

гиперчувствительность младенца или индивидуально более высокую степень перехода препарата в материнское молоко. В связи с этим интерес представляют проведенные 75 лет назад исследования фармакологической активности эрготамина в материнском молоке [Fomina, 1933].



Практические рекомендации. Однократное парентеральное введение метилэргометрина в кровоток, по-видимому, безопасно для грудного ребенка и может быть предпринято по показаниям. Многодневное или даже многонедельное оральное применение метилэргометрина после родов в современном родовспоможении уже редко практикуется. Необходимо учесть, что данный препарат противодействует процессу естественной инволюции матки, опосредованной секрецией пролактина во время лактации. Окситоцин способствует выделению молока, и его следует предпочесть в качестве медикаментозной поддержки инволюции матки. При необходимости введения метилэргометрина ограничивать грудное вскармливание не требуется.

▶ 4.11.3 Бромокриптин и другие ингибиторы пролактина

Клинический опыт. *Бромокриптин* (например, Pravidel®) представляет собой производное *эрготамина*. В качестве ингибитора пролактина он снижает продукцию молока, поэтому препарат применяют для лечения пролактином. Использование этого лекарственного средства для прекращения лактации ограничено (Arzneimittelkommission, 1989; см. главу 3), поскольку имеются многочисленные сообщения о возникновении опасных сердечно-сосудистых или церебральных ангиопатий у матерей [Норр, 1996; Iffy, 1996]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США отменило использование бромокриптина для прекращения лактации [Herings, 1995]. После приема 2,5 мг препарата его концентрация в грудном молоке составляет менее 0,1 мкг/л, или 0,04% материнской дозы в расчете на массу тела (сообщение фирмы Sandoz). Явлений непереносимости препарата грудным ребенком при лечении пролактином у матери не наблюдали [Canales, 1981]. Даже после приема матерью бромокриптина в дозе 5 или 10 мг/сут его нежелательного действия на грудного ребенка можно не опасаться.

Воздействие лактации на рост пролактиномы, по-видимому, менее выражено, чем влияние беременности, поэтому во время лактации можно предпринять попытку лечения пролактиномы бромокриптином [Rau, 1996].

Каберголин (Dostinex®) из-за его длительного периода полувыведения и продолжительности действия вводят реже, чем бромокриптин. По этой причине и вследствие лучшей переносимости каберголин следует считать препаратом выбора для медикаментозного прекращения лактации.

Другие ингибиторы пролактина – *лизурид* (Dopergin®), *метерголин* (Liserdol®) и *хинаголид* (Norgprolac®) – исследованы недостаточно для оценки риска их применения.



Практические рекомендации. Вследствие риска для матери рутинное назначение бромокриптина показано лишь в отдельных случаях. При необходимости прекращения лактации медикаментозным способом средством выбора в настоящее время является каберголин. Правда, сначала следует использовать физические средства и антибиотики (в случае мастита) (см. также главу 3). При необходимости лечения мастита с помощью ингибиторов пролактина их следует применять в течение короткого времени и в низких дозах, поэтому продукция молока не прекращается полностью. Пока молоко образуется, ребенка можно кормить и во время лечения ингибиторами пролактина. После прекращения продукции молока под влиянием антипролактинемической терапии при желании можно вновь инициировать лактацию (см. главу 3).

▶ 4.11.4 Гормоны щитовидной железы

Клинический опыт. *L-Тироксин* (например, Euthyrox®) — гормон щитовидной железы — используют для заместительной терапии (у взрослых — в дозе 1 мкг/кг в сутки), поэтому его применение во время лактации не создает проблем. Нормальное содержание тироксина в материнском молоке находится в пределах 1 мкг/л. За 24 час грудной ребенок получает около 0,15 мкг/кг препарата, что соответствует примерно 1% необходимой в этом возрасте замещающей дозы (10 мкг/кг в сутки). Это количество не влияет на функцию щитовидной железы здорового ребенка. Однако в случае врожденного гипо- или атиреоза оно не оказывает терапевтического действия. Это следует иметь в виду, например, при крайней недоношенности детей, у которых часто развивается преходящий гипотиреоз. Тироксина, содержащегося в материнском молоке или искусственном питании, недостаточно для заместительной терапии гипотиреоза, обусловленного недоношенностью [Wassenaar, 2002].

Заместительную терапию гипопаратиреоза у матери грудной ребенок переносит хорошо.



Практические рекомендации. Заместительная терапия гормонами щитовидной и паращитовидной желез восстанавливает физиологические отношения и в случае необходимости должна проводиться в период лактации (грудного вскармливания). Гормоны щитовидной железы нельзя назначать вместе с тиреостатиками, так как это требует применения более высоких доз тиреостатиков.

▶ 4.11.5 Тиреостатики

Клинический опыт. К тиреостатикам относятся *карбимазол* (например, Carbimazol Hexal®), *пропилтиоурацил* (например, Propylcil®), *тиамазол* (*метимазол*) (например, Favistan®) и *перхлорат натрия* (Irenat®). Кар-

бимазол превращается в активный метаболит *тиамазол*. Для карбимазола и тиамазола отношение М/Р = ~1.

При ежедневном приеме матерью 40 мг *карбимазола* максимальная концентрация в молоке составляет 0,72 мг/л [Cooper, 1984]. Следовательно, относительная доза карбимазола для грудного ребенка равна максимуму 27%, однако в среднем составляет только 2–10% в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996).

В случае приема *тиамазола* в дозе 5 мг/сут в материнском молоке определяется максимум 65 мкг/л вещества, и грудной ребенок получает ежедневно до 9,8 мкг/кг препарата. Это соответствует примерно 12% материнской дозы в расчете на массу тела. В плазме у 2 близнецов концентрация тиамазола составила 45 и 53 мкг/л, т.е. находилась в пределах субтерапевтических доз. Симптомы у детей не наблюдали, отклонений со стороны щитовидной железы не было [Rylance, 1987].

У 46 грудных детей, матери которых в течение 1 месяца принимали *метимазол* в дозе 20 мг/сут, и у 42 детей, матери которых получали сначала 30 мг/сут препарата, а затем поддерживающая доза была снижена до 5–10 мг, показатели T_3 , T_4 и TSH оставались нормальными [Azizi, 2002]. У детей наблюдали не только соответствующие возрасту параметры щитовидной железы, но также нормальное психомоторное развитие до возраста 4–7,5 лет [Azizi, 2003].

При лечении *пропилтиоурацилом* в дозе 400 мг содержание препарата в молоке матери было 0,7 мг/л (максимально). Для грудного ребенка это соответствует дозе 0,1 мг/кг в сутки, или 1,5% материнской дозы в расчете на массу тела. Отношение М/Р = ~0,1 [Kampmann, 1980]. В более старых, недостаточно тщательно выполненных исследованиях указана величина 12. Новое исследование 11 детей, матери которых принимали препарат в дозе 300–750 мг/сут, показало повышение уровня TSH у 2 детей через 7 дней после рождения. Однако уровень нормализовался, несмотря на продолжение приема препарата матерями в той же или повышенной дозе. Не найдена связь между дозой препарата и уровнем гормона щитовидной железы fT_4 в крови матери, с одной стороны, и содержанием TSH у ребенка — с другой. Авторы полагают, что даже при высокой суточной дозе риска для грудного ребенка нет [Momotani, 2000].

Перхлорат натрия представляет собой резервный тиреостатик. Он ингибирует функции щитовидной железы, вытесняя йод. Перхлорат натрия применяют при скинтиграфическом исследовании различных органов с помощью радиоактивно меченного йода. Перхлорат натрия тормозит также транспорт йода в молочную железу [Janssen, 2001], поскольку лактирующая железа способна накапливать йод. Опыт применения этого препарата во время лактации отсутствует.



Практические рекомендации. Пропилтиоурацил представляет собой тиреостатик первого выбора во время лактации. Можно назначать также тиамазол и карбимазол, особенно если суточная поддерживающая доза не превышает 10 мг. При использовании тиамазола либо карбимазола в

более высоких дозах или пропилтиоурацила — в районе верхней границы терапевтических значений необходимо примерно через 3 недели исследовать у ребенка параметры щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы нельзя назначать вместе с тиреостатиками, так как это требует увеличения дозы тиреостатиков. Перхлорат натрия во время лактации применять не следует.

▶ 4.11.6 Йод

Клинический опыт. Потребность матери в йоде в период лактации составляет около 260 мкг/сут. Для грудного ребенка до 4-месячного возраста рекомендуется прием *йодиды* в дозе 50 мкг/сут, для недоношенных детей — 30 мкг/сут. Во время грудного вскармливания необходимо обеспечить прием дополнительного количества йода (супплементация) в районах с недостаточностью йода, в частности в Германии. Йодированная пищевая соль не покрывает дефицит, поэтому целесообразно принимать таблетки с йодидом. Исследования показали, что такой способ существенно повышает содержание йода в материнском молоке, правда, не всегда: у недоношенных детей количество йода в молоке увеличивается только на 12 мкг/кг [Seibold-Weiger, 1999].

Йод в большей степени, чем любой исследованный к настоящему времени препарат, накапливается в молоке. При использовании таких соединений йода, как *повидон-йод* (например, Betaisodona®) или изотоп ^{131}I , различные авторы установили, что отношение М/Р = 15–65. В течение 24 час с молоком матери выделяется до 49% дозы, принятой матерью.

Подавление функций щитовидной железы высокой дозой йода (эффект Wolff-Chaikoff) у грудного ребенка возможно при дозировке от 100 мкг/кг в сутки или при концентрации в плазме 250 мкг/л [Schönberger, 1982]. Применение йодсодержащих средств для дезинфекции больших поверхностей тела, например *повидон-йода* [Chanoine, 1988], и *йодистого калия* как отхаркивающего средства может привести к поступлению относительно высокой дозы свободного йода в молоко матери и вызвать у грудного ребенка подавление функций щитовидной железы. Иллюстрацией может служить недавно опубликованный случай. Женщина (26 лет) на 39 неделе беременности родила здорового мальчика с нормальной функцией щитовидной железы (по данным биохимического исследования). Вскоре после родов у матери был дренирован параректальный абсцесс, затем на несколько дней в полость абсцесса была помещена марля с йодоформом. При исследовании через 17 дней у ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, по лабораторным данным был диагностирован гипотиреоз. Лечение с помощью йодоформа было прекращено, клинически здоровый ребенок получил L-тироксин [L'Italien, 2004].



Практические рекомендации. Необходим прием матерью достаточного количества йода (примерно 260 мкг/сут) в интересах матери и ребенка. При такой дозировке риска избыточного поступления йода в орга-

низм ребенка с молоком матери можно не опасаться. Йодсодержащие дезинфицирующие средства допустимо применять только при небольших ранах. Йодсодержащие отхаркивающие средства противопоказаны. О диагностических препаратах, содержащих йод, см. раздел 4.14.

▶ 4.11.7 Кортикостероиды

Клинический опыт. Практическое значение в период лактации имеют прежде всего глюкокортикоиды. В лечебных целях используют нефторированные кортикоиды *преднизон* (например, Decortin®), *преднизолон* (например, Solu-Decortin®), *метилпреднизолон* (например, Urbason®), а также *дефлазакорт* (Calcort®), *гидрокортизон* (например, Hydrocortison Hoechst®), *преднилиден* и фторированные производные *амцинонид* (Amciderm®), *беклометазон* (например, Sanasthmyl®), *бетаметазон* (например, Celestamine®), *будезонид* (Pulmicort®), *клопеднол* (Syntestan®), *дексаметазон* (например, Fortecortin®), *флунизолид* (Syntaris®), *флу-метазон* (например, Cerson®), *флуокортолон* (Ultralan®), *флутиказон* (например, Flutide®, Flutivate®), *мометазон* (например, Ecural®), *три-амцинолон* (например, Volon®). Некоторые препараты применяют исключительно для ингаляции при лечении обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Отношение М/Р для *преднизона* и *преднизолон* лежит в пределах 0,05–0,25.

Через 1 час после однократного парентерального введения матери 110 мг преднизолон в молоке обнаружено 760 мкг/л препарата. Через 4 час концентрация составляла 260 мкг/л, а примерно через 9 час — все еще 60 мкг/л. После внутривенной инъекции 1 г преднизолон, т.е. в 9 раз большей дозы, в молоке определяли более высокий уровень препарата (примерно в 9 раз). Через 24 час после введения кортикоид уже не определялся (собственное наблюдение). Другие авторы после введения матери менее высоких доз препарата (10–80 мг) зарегистрировали менее значительный его переход в организм грудного ребенка (обзор см. Bennett, 1996; Greenberger, 1993). Таким образом, грудной ребенок получает в среднем 1–2% материнской дозы в расчете на массу тела. В приведенном наблюдении при введении матери 1 г преднизолон ребенок во время первого кормления через 1 час после инъекции получил бы 0,2 мг/кг препарата, через 24 час — 0,32 мг/кг. Даже при столь высокой дозе, введенной матери, это составляет всего около 17% терапевтической дозы для ребенка (2 мг/кг в сутки), обычно хорошо переносимой. Для грудного ребенка кратковременная высокодозная терапия не представляет опасности даже при кормлении грудью сразу после инъекции.

При длительной терапии с использованием дозировки 80 мг/сут с материнским молоком переносится такое количество преднизолон, которое составляет менее 10% кортизола, образующегося в организме.

Документированных данных о переносе других кортикостероидов в грудное молоко пока еще недостаточно для оценки риска.



Практические рекомендации. Преднизолон, преднизон и метилпреднизолон являются кортикостероидами выбора для системной терапии во время лактации. Высокие дозы препарата до 1 г, вводимые однократно или одна за другой в течение нескольких дней, например в случае приступов астмы или при рассеянном склерозе, не требуют ограничения грудного вскармливания. При повторном введении высоких доз следует проводить очередное кормление, если возможно, через 3–4 час. Вероятно, переносимыми являются эквивалентные по своему действию дозы других кортикостероидов. Регулярные ингаляции кортикостероидов при астме так же безопасны, как и другие способы их местного применения.

Гормоны мозгового слоя надпочечников

Клинический опыт. *Адреналин* (например, Supragenin®) и *норадреналин* (например, Arterenol®) следует назначать при чрезвычайных ситуациях, при которых кормление грудью обычно невозможно. Содержащееся в препаратах местных анестетиков незначительное количество адреналина не оказывает токсическое действие на грудного ребенка.



Практические рекомендации. При необходимости применения в период лактации адреналина, норадреналина или сходных катехоламинов грудное вскармливание можно не прерывать.

▶ 4.11.8 Инсулин и пероральные противодиабетические средства

Клинический опыт. *Инсулины* как протеогормоны не переходят в материнское молоко и не всасываются из кишечника, поэтому их действие на грудного ребенка исключено.

Глибенкламид (например, Euglucoson® N) и *глиптизид* после приема в молоке матерей не обнаружены, и у 3 детей, вскармливаемых исключительно молоком матери, гипогликемию не наблюдали. У других 8 женщин, получивших однократно глибенкламид, препарат в молоке отсутствовал. Глибенкламид связывается с белками плазмы на 98% [Feig, 2005].

Метформин (например, Glucophage® S) переходит в материнское молоко в небольших количествах. Относительная доза составляет 0,1–0,7% [Briggs, 2005; Gardiner, 2003; Hale, 2002]. Гипогликемия у грудных детей не описана. Концентрация метформина через день после приема остается по-прежнему низкой.

При использовании *тольбутамида* (Orabet®) в молоко переходит до 16,2% материнской дозы в расчете на массу тела [Moiel, 1967].

Отсутствуют данные о применении во время лактации таких оральных противодиабетических средств, как *акарбоза* (Glucobay®), *глиборнурид* (например, Glutril®), *гликлазид* (Diamicron®), *глиметиприд* (Amaryl®), *гликвидон* (Glurenorm®), *глизоксетид*, *миглитол* (Diastabol®), *пиоглитат-*

зон (Actos®), *пенаглинид* (NovoNorm®) и *розиглитазон* (Avandia®), а также других новых лекарственных препаратов.

Опыт применения противогипогликемических средств *глюкагона* (GlucaGen®) и *диазоксид* (Proglucem®) недостаточен для оценки риска.



Практические рекомендации. Применение инсулина во время лактации не создает какие-либо проблемы. В случае использования метформина ограничивать грудное вскармливание не требуется. Возможно также применение глибенкламида при внимательном наблюдении за грудным ребенком (первоначально). Другие оральные противодиабетические средства применять не следует, однако после приема однократных доз ограничивать грудное вскармливание нет необходимости.

▶ 4.11.9 Эстрогены, гестагены и гормональные контрацептивы

■ Влияние на образование молока

Количество продуцируемого матерью молока может снижаться под влиянием *эстрогенов*. При использовании старых контрацептивов в высоких дозах это снижение может достигать 40%. Наблюдали также изменения калорийности молока, содержания в нем белка, азота и липидов, что зависело, очевидно, от исходной ситуации. При нормальном питании женщины эти отклонения находятся в пределах физиологической нормы. Однако в случае уже существующей слабости лактации это влияние может быть неблагоприятным, а при недостаточности питания матери лактация может резко уменьшиться. Описанное во многих исследованиях (и в случае применения низких доз комбинированных препаратов) незначительное уменьшение средней продолжительности лактации и количества молока, а также несколько меньшая по сравнению с контрольной группой прибавка веса у детей, матери которых использовали контрацептивы, в целом не влияют на физическое и когнитивное развитие детей, как показывают долговременные наблюдения (обзор см. Bennett, 1996).

Гестагены (*норэтистерон*, *левоноргестрел*, *медроксипрогестерон*) как составная часть мини- или комби-таблеток либо депо-препаратов вряд ли снижают количество молока и лишь в очень незначительной степени влияют на его состав. Некоторые исследователи наблюдали даже удлинение периода лактации при использовании депо-медроксипрогестерона по сравнению с матерями, не применявшими гормональные контрацептивы (обзор см. Bennett, 1996).

■ Перенос гормонов грудному ребенку вместе с молоком матери

При ежедневном приеме 50 мкг *этинилэстрадиола* (например, Ethinylestradiol JENAPHARM®) препарат в молоке матери не обнаруживают. Лишь в случае перорального приема матерью 500 мкг этинилэстрадиола грудной ребенок получает 0,026 мкг/кг препарата в сутки. Это соответствует примерно 0,2% материнской дозы в расчете на массу тела. Вагинальное применение 50 или 100 мг эстрадиола ве-

дет к поступлению в молоко ничтожно малых доз, которыми можно пренебречь, а именно 0,1% материнской дозы в расчете на массу тела (обзор см. Bennett, 1996).

Другие эстрогены — *хлоротрианизен*, *эпиместрол*, *эстриол* (например, Ovestin®), *фосфэстрол* (Honvan®), *местранол* (Esticia®) и *полиэстрадиол* — не были исследованы на их переносимость грудным ребенком при вскармливании молоком матери. Для применения во время лактации большинства из этих средств показаний нет.

В случае применения контрацептивов, содержащих *гестаген*, грудной ребенок получает 1–2% материнской дозы в расчете на массу тела. Это было установлено для препаратов, содержащих *дезогестрел* (в Cerazette®), *мегестрол* (Megestat®), *норэтистеронацетат*, *норэтинодрел* и *норгестрел* (обзор см. Bennett, 1996; Shaaban, 1991). Для *линэстренола* (Orgametril®) относительная доза составляет < 1%. Явно больший процент получает грудной ребенок непосредственно после инъекции матери 150 мг *депо-медроксипрогестерона* в виде «трехмесячной дозы» (Depo-Clinovir®); доза для ребенка составляет 7,5 мкг/кг в сутки (обзор см. Bennett, 1996).

Элкометрин назначают подкожно в капсулах с 6-месячной продолжительностью действия. В сыворотке матери максимальная концентрация равна 674 пмоль/л, в молоке — до 640 пмоль/л, в сыворотке одного из грудных детей концентрация была до 55 пмоль/л, однако в сыворотке другого ребенка — ниже порога определения (13 пмоль/л). Пробы брали каждые 75 дней после имплантации капсул с препаратом. Развитие 66 исследованных детей в конце первого года жизни не отличалось от детей контрольной группы, матери которых предохранялись с помощью внутриматочного противозачаточного средства, содержащего медь [Coutinho, 1999].

Центхроман — новый нестероидный оральный контрацептив, который принимают сначала 2 раза, а затем только 1 раз в неделю. Его применение исследовали у 13 женщин. При дозе 30 мг в молоке обнаруживали максимально 122 мкг/л, в среднем — около 50 мкг/л. Ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получал до 11% материнской дозы в расчете на массу тела. Отношение М/Р составляло от 1 до 2 [Gupta, 1995].

После приема *дроспиренона* (например, Yasmin®) в дозе 3 мг/сут в комбинации с *этинилэстрадиолом* у 6 кормящих матерей молоко содержало в среднем 3,7 нг/мл препарата. Соответственно, ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получал 0,6 мкг/кг в сутки, а относительная доза составляла ~1%. Ни у одного из детей отклонений в развитии не было [Blode, 2001].

Данные о переходе в молоко матери таких препаратов, как *хлормадинон*, *дидрогестон*, *гестонорон*, *гестоден*, *гидроксипрогестерон*, *лево-норгестрел*, *медрогестон* и *норгестимат*, отсутствуют.

Содержащий гестаген внутриматочный пессарий (Mirena®) и «таблетки сразу после» в отношении перехода в материнское молоко следует оценивать аналогично обычным оральным контрацептивам.

Кинетика более высокодозированных препаратов гестагенов, применяемых по другим показаниям, не исследована, и они в период лактации практически не находят применения.

■ **Эффект длительного воздействия контрацептивов**

Перенос гормонов из контрацептивных монопрепаратов гестагенов (мини-таблетки или депо-инъекция) и низкодозированных комбинированных препаратов через материнское молоко не нарушает развитие половых органов грудных детей. Truitt (2003) сопоставил данные исследований при монотерапии гестагенами с результатами комбинированной гормональной терапии и не обнаружил влияния на количество или качество молока. Однако информативность многих исследований ограничена методическими погрешностями. В другом исследовании сравнивали отдаленные эффекты у 220 грудных детей, матери которых принимали левоноргестрел (1-я группа), и 222 детей, матери которых предохранялись с помощью внутриматочного противозачаточного средства, содержащего медь (2-я группа). В первый год жизни дети 1-й группы чаще страдали инфекциями дыхательных путей, глаз и кожными расстройствами. Позднее у детей 2-й группы чаще наблюдали легкую задержку психомоторного развития [Schiappacasse, 2002]. Данные этой работы также следует оценивать с осторожностью.

Контрацептивная защита благодаря полноценной лактации при отсутствии менструаций до 6 месяцев после родов соответствует защите, создаваемой внутриматочным пессарием (IUP) или гормональными контрацептивами [Kennedy, 1992]. В развивающихся странах этому эффекту лактации приписывают гораздо большее значение в регулировании рождаемости, чем другим мероприятиям планирования семьи [Hanson, 1994].



Практические рекомендации. Чисто гестагенные препараты (мини-таблетки) являются гормональными контрацептивами первого выбора во время лактации. При их непереносимости можно использовать низкодозированные комбинированные средства (этинилэстрадиол + гестаген) или гестагенные депо-препараты. Применение можно начать приблизительно через 6–8 недель после родов. Использование обычных гормональных контрацептивов не требует ограничения грудного вскармливания.

▶ 4.11.10 Андрогены и анаболики

Клинический опыт. Опыт применения во время лактации андрогенов *местеролон*, *тестолактон* и *тестостерон* (например, *Andriol*[®]) и анаболиков *кlostебола*, *метенолона* и *нандролона* (например, *Deca-Durabolin*[®]) отсутствует.



Практические рекомендации. Андрогены и анаболики в период лактации противопоказаны. При случайном приеме однократных доз не требуется увеличение интервалов между кормлениями.

▶ 4.11.11 Ципротерона ацетат и другие ингибиторы половых функций

Клинический опыт. После однократного применения *ципротерона ацетата* в дозе 50 мг максимальная концентрация в молоке составила 260 мкг/л. Соответственно, ребенок получает 39 мкг/кг в сутки, т.е. примерно 5% материнской дозы в расчете на массу тела [Stoppeli, 1980]. Эффект более частого приема (ежедневно по 2 мг) ципротерона ацетата (в составе Diane®35) не исследован.

Действующие как антиэстрогены *аминоглутетимид* (например, Orimeten®), *анастрозол* (Arimidex®), *форместан*, *ралоксифен* (EVISTA®) и *тамоксифен* (например, Nolvadex®), а также ингибитор половых функций *даназол* не исследованы. Во время лактации их практически не применяют.

Данные о *кломифене* (например, ClomHEXAL®) и антагонисте прогестерона *мифепристоне* отсутствуют. В случае их случайного приема токсического действия на грудного ребенка вследствие кратковременной экспозиции опасаться не следует.



Практические рекомендации. Антиандрогены и антиэстрогены во время лактации противопоказаны. При приеме однократной дозы прерывать грудное вскармливание не требуется, однако принимать это средство далее не следует.

▶ 4.11.12 Простагландины

Клинический опыт. *Простагландины* используют, прежде всего, при родовспоможении, например для прайминга и индукции родовой деятельности. Для инволюции матки после родов назначают преимущественно другие фармакологические средства, поэтому терапию этими препаратами во время лактации не проводят.

При глаукоме применяют *латанопрост* (XALATAN®) в виде глазных капель. Отрицательные последствия у ребенка при этой терапии матери не наблюдали.

Это же относится и к *мизопростолу* как средству защиты слизистой желудка в связи с применением кислых противовоспалительных средств (например, в Cytotec®). Производные простагландинов имеют короткий период полувыведения — от нескольких секунд до 20–40 мин. Различные простагландины способны как стимулировать, так и угнетать продукцию молока.



Практические рекомендации. Применять простагландины во время лактации не следует. В случае тяжелой глаукомы, требующей местного лечения латанопростом, кормление грудью можно продолжать при внимательном наблюдении за ребенком. Прием однократных доз других простагландинов не требует ограничения грудного вскармливания.

Литература

- Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer.* Medikamentöse Abstillung nur noch in medizinisch begründeten Fällen. Dtsch Arzteblatt 1989; 86: 1232.
- Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME et al.* Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. J Pediatr Endocr Metab 2003; 16: 1239–43.
- Azizi F, Hedavati M.* Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. J Endocrinol Invest 2002; 25: 493–6.
- Bennett PN (ed.).* Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Blode H, Foidart JM, Heithecker R.* Transfer of drospirenone to breast milk after a single oral administration of 3 mg drospirenone + 30 microg ethinylestradiol to healthy lactating women. Eur J Contracept Reprod Health Care 2001; 6: 167–71.
- Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP et al.* Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. Obstet Gynecol 2005; 105: 1437–41.
- Canales ES et al.* Bromocriptine as prophylactic therapy in prolactinoma during pregnancy. Fertil Steril 1981; 36: 524–6.
- Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P et al.* Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast-fed infants born to iodine overloaded mothers. Arch Dis Child 1988; 63: 1207–10.
- Cooper DS, Bode HH, Nath B et al.* Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58: 473–9.
- Coutinho EM, Athayde C, Dantas C et al.* Use of a single implant of elcometrine (ST-1435), a nonorally active progestin, as a long acting contraceptive for postpartum nursing women. Contraception 1999; 59: 115–22.
- Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM et al.* Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. Diabetes Care 2005; 28: 1851–5.
- Fomina PI.* Untersuchungen über den Übergang des aktiven Agens des Mutterkorns in die Milch stillender Mütter. Archiv f Gynäkologie 1933; 157: 275–8.
- Fraser HM, Dewart PJ, Smith SK et al.* Luteinizing hormone releasing hormone agonist for contraception in breast-feeding women. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 996–1002.
- Gardiner SJ, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ et al.* Transfer of metformin into human milk. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 71–7.
- Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC et al.* Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 324–8.
- Gupta RC, Paliwal JK, Nityanand S et al.* Centchroman: a new non-steroidal oral contraceptive in human milk. Contraception 1995; 52: 301–5.
- Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP et al.* Transfer of metformin into human milk. Diabetologia 2002; 45: 1509–14.
- Hanson LA, Ashraf R, Zaman S et al.* Breastfeeding is a natural contraceptive and prevents disease and death in infants, linking infant mortality and birth rates. Acta Paediatr 1994; 83: 3–6.
- Herings RM, Stricker BH.* Bromocriptine and suppression of postpartum lactation. Pharm World Sci 1995; 17: 133–7.
- Hoffmann-Walbeck P.* Beratungsstelle für Vergiftungserscheinungen Berlin, persönliche Kommunikation, 2001.
- Hopp L, Haider B, Iffy L.* Myocardial infarction postpartum in patients taking bromocriptine for the prevention of breast engorgement. Int J Cardiology 1996; 57: 227–32.

Iffy L, McArdle JJ, Ganesh V. Intracerebral hemorrhage in normotensive mothers using bromocriptine postpartum. *Zentralbl Gynakol* 1996; 118: 392–6.

Janssen OE, Heufelder AE, Mann K. Schilddrüsenerkrankungen in: Ganten D (Hrsg) *Molekulargenetische Grundlagen von Endokrinopathien.* Berlin Heidelberg 2001. Springer Verlag, S. 47–8.

Kampmann JP, Hansen JM, Johansen K et al. Propylthiouracil in human milk. *Lancet* 1980; 1: 736–8.

Kennedy KI, Visness CM. Contraceptive efficacy of lactational amenorrhoea. *Lancet* 1992; 339: 227–30.

L'Italien A, Starceski PJ, Dixit NM. Transient hypothyroidism in a breast-fed infant after maternal use of iodoform gauze. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 665–7.

Moiel RH, Ryan RJ. Tolbutamide orinase in human breast milk. *Clin Pediatr* 1967; 6: 480.

Momotani N, Yamashita R, Makino F et al. Thyroid function in wholly breastfeeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 177–81.

Peters F, Schulze-Tollert J, Schuth W. Thyrotropin-releasing hormone – a lactation-promoting agent? *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 880–5.

Rau H, Badenhoop K, Usadel KH. Behandlung von Prolaktinomen während der Schwangerschaft und in der Stillzeit. *Dtsch med Wschr* 1996; 121: 28–32.

Rylance RY, Woods CG, Donnelly MC et al. Carbimazole and breastfeeding. *Lancet* 1987; 1: 928.

Schiappacasse V, Diaz S, Zepeda A et al. Health and growth of infants breastfed by Norplant contraceptive implants users: a six-year follow-up study. *Contraception.* 2002; 66: 57–65.

Schönberger W, Grimm W. Transiente Hypothyreose durch iodhaltige Desinfizienzien bei Neugeborenen. *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107: 1222–7.

Seibold-Weiger K, Wollmann H, Rendl J et al. Iodkonzentration in der Muttermilch bei Müttern von Frühgeborenen. *Z Geburtsh Neonatol* 1999; 203: 81–5.

Shaaban MM. Contraception with progestogens and progesterone during lactation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 705–10.

Silox J, Schulz P, Horbay GLA et al. Transfer of carbetocin into human breastmilk. *Obstet Gynecol* 1993; 83: 456–9.

Stoppeli I, Rainer E, Humpel M. Transfer of cyproterone acetate to the milk of lactating women. *Contraception* 1980; 22: 485.

Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA et al. Hormonal contraception during lactation. Systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 2003; 68: 233–8.

van Wassenaer AG, Stulp MR, Valianpour F et al. The quantity of thyroid hormone in human milk is too low to influence plasma thyroid hormone levels in the very preterm infant. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 621–7.

4.12 Средства для лечения кожных заболеваний и другие препараты для местного применения

▶ 4.12.1 Наружное применение лекарственных и косметических средств

Наружное применение лекарственных средств во время лактации возможно, если речь идет об ограниченных участках кожи и кратковременном терапевтическом воздействии. Это относится ко всем *дерматологическим средствам*, а также *антисептикам, дезинфицирующим веществам* (о йоде см. раздел 4.11), *репеллентам, противомикробным лекарственным средствам* (местно применяемым антибиотикам, антимикотическим и противовирусным препаратам), *кортикостероидам, местным противовоспалительным, вяжущим, противозудным средствам и кератолитикам*. По некоторым препаратам, не обсуждаемым в этой главе, данные приведены в рекомендациях главы «Лекарственная терапия в период беременности».

При поражении значительной поверхности и необходимости продолжительного лечения следует учитывать всасывание и действие отдельных веществ и руководствоваться данными об их системном применении (например, йода и салицилатов). При аппликации препарата на грудь перед кормлением ребенка кожу груди следует очистить.

Косметические средства и средства для волос, в том числе краску и перманент, можно применять, если это улучшает настроение матери. Не исключена возможность всасывания и перехода в молоко ингредиентов этих средств (например, мускусных соединений, см. раздел 4.18.5), но аллергизация грудного ребенка посредством применяемых матерью косметических средств, — очень редкий и трудно доказуемый эффект, однако такое потенциальное нежелательное действие должно стать поводом для ограничения применения косметических средств в период грудного вскармливания.

▶ 4.12.2 Эфирные масла

Клинический опыт. Наружное применение *эфирных масел* не вызывает принципиальных возражений, однако необходимо избегать прямого контакта участков кожи матери, обработанных этими маслами, с кожей ребенка. При нанесении растворов или эмульсий, содержащих эфирные масла, на кожу груди следует тщательно очистить соответствующий участок кожи перед кормлением ребенка.



Практические рекомендации. Эфирные масла можно применять во время лактации при условии отсутствия прямого контакта грудного ребенка с соответствующими участками кожи матери.

▶ 4.12.3 Иммуномодуляторы для местного применения при лечении нейродермита

Клинический опыт. Для местного лечения нейродермита назначают *такролимус* (например, Protopic®) и *пимекролимус* (например, Elidel®).

Систематические исследования *пимекролимуса* в период лактации не проведены. Однако его терапевтическое применение у детей в возрасте 3–23 месяцев показало хорошую переносимость препарата [Karr, 2002].

После системного применения *такролимуса* относительная доза составила около 0,1% в расчете на массу тела [Jain, 1997]. У 7 детей, вскармливаемых исключительно грудным молоком, матери которых получали системную терапию, осложнения не наблюдали (Argenti, 2003; см. также раздел 2.12). При местном применении такролимуса его передача с грудным молоком слишком невелика, чтобы вызвать симптомы у ребенка.



Практические рекомендации. Такролимус можно применять для местной терапии во время лактации. Приемлем также пимекролимус как средство второго выбора. При аппликации препарата на область груди необходима тщательная очистка кожи перед кормлением ребенка.

▶ 4.12.4 Ретиноиды и псориаз

Клинический опыт. При лечении псориаза *ацицтретином* (Neotigason®) из него высвобождается *этретинат*, который в количестве 1% материнской дозы в расчете на массу тела переходит ребенку, вскармливаемому исключительно молоком матери [Rollman, 1990]. Это было установлено при исследовании пациентки, получавшей ежедневно 40 мг препарата перорально [Rollman, 1990]. О токсических симптомах не сообщается.

О ретиноиде *изотретиноине* (например, Roaccutan®) и применяемых наружно *адапалене* (Differin®), геле *алистретиноине* (Panretin®), *тазаротене* (Zogac®) и *третиноине* (например, Airof®), а также о *кальципотриоле* (например, Psorcutan®), *дифраноле*, в данном случае в комбинации с *салициловой кислотой* (например, Micanol®), *мочевине* (например, Vasodexan®) и препаратах *каменноугольной смолы* (например, Berniter®, Teer-Linola®-Fett) сведения отсутствуют.

Также не проводили систематические исследования по применению *экстрактов сланцевого масла*, *битуминосульфоната аммония* (Ichtholan®) и *битуминосульфоната натрия* (Ichthosin®). Свидетельства токсических симптомов у грудных детей после использования этих препаратов матерью нет.



Практические рекомендации. Системную терапию ретиноидами во время лактации проводить не следует, так как они обладают токсическим потенциалом и длительным периодом полувыведения. Это же относится и к наружному применению препаратов каменноугольной смолы (дегтя) вследствие возможных мутагенных и канцерогенных эффектов. Спорадическое приме-

нение ретиноидов не требует ограничения грудного вскармливания. Другие перечисленные средства можно использовать, если только не создаются условия для их значительной резорбции за счет обширной поверхности аппликации, регулярного применения и наложения давящей повязки.

▶ 4.12.5 Фотохимиотерапия и препараты фумаровой кислоты

Клинический опыт. Систематические исследования применения при псориазе фотохимиотерапии (PUVA-терапия) в сочетании с пероральным приемом или — что в настоящее время делают чаще — наружным применением 8-метоксипсоралена (Meladinine®) и последующим длинноволновым УФ-облучением не проводили; указания на токсические симптомы у грудных детей отсутствуют. Это же относится к препаратам фумаровой кислоты (*диметилфумарат + этилгидрогенфумарат*; Fumaderm®).



Практические рекомендации. Фотохимиотерапия с применением 8-метоксипсоралена и УФ-облучения во время лактации допустима при отсутствии альтернативных терапевтических средств. От препаратов фумаровой кислоты следует отказаться.

▶ 4.12.6 Литий

Клинический опыт. О наружном применении *лития* во время лактации сведений нет. Чрескожное проникновение вещества незначительно [Sparsa, 2004], поэтому переход препарата в молоко маловероятен.



Практические рекомендации. Литий можно применять для наружного лечения, если проводится кратковременная терапия и пораженные поверхности не слишком обширны.

▶ 4.12.7 Средства для лечения чесотки и педикулеза

Клинический опыт. Для наружного лечения чесотки (*Skabies*) используют *бензилбензоат* (Antiscabiosum®), *линдан* (Jacutin®) и пиретроид *аллетрин* (*биоаллетрин* в составе Spregal®); внутрь назначают *ивермектин* (см. раздел 4.4). При педикулезе используют *кокосовое масло* (Aesculo®), *экстракт пиретрума* (Goldgeist forte®), пиретроид *аллетрин* (*пиперонилбутоксид*, обладающий более продолжительным действием, в составе Jacutin N®) и *пиретрин*, а также *линдан* (Jacutin®), моющее средство для волос Delitex N®). Для лечения чесотки и педикулеза можно использовать *кротамитон* (Crotamitex®), а также пиретроид *перметрин* (например, Infectopedicul®, Infectoscab®).

Данные о переходе в молоко названных антипаразитарных веществ многочисленны и относятся практически только к *линдану* — широко распространенному в окружающей среде инсектициду, который можно обнаружить в материнском молоке как остаточный компонент пищевых продуктов вне связи с его терапевтическим применением (см. раздел 4.18.1).

Исследования, проведенные с 0,25% раствором линдана, показали, что через кожу всасывается около 10% активного вещества. В одном наблюдении после лечения чесотки в течение 3 дней в жире молока обнаружено 0,9 мг/кг линдана (1 л молока содержит в среднем 30–35 г молочного жира), а после еще одной аппликации эта величина составила 2 мг/кг. По сравнению с количеством вещества, которое в среднем попадает в молоко матери из окружающей среды, эта величина была выше более чем в 60 раз [Senger, 1989].

Данные о клинических признаках у ребенка, вызываемых препаратом, содержащимся в молоке матери, до настоящего времени не опубликованы, однако необходимо учитывать нейротоксический потенциал линдана. После повторного прямого применения этого препарата у детей возникали церебральные припадки.

Согласно наблюдениям, риск токсического действия других перечисленных препаратов через молоко матери маловероятен. *Пиретрум* имеет более короткий период полувыведения, чем синтетические пиретроиды, поэтому при лечении ему следует отдать предпочтение.

В США *перметрин* разрешено применять с 3-месячного возраста ребенка. Опыт использования у новорожденных показывает, что тяжелые нежелательные эффекты у детей при этом не возникают [Fölster-Holst, 2000].



Практические рекомендации. В случае настоятельных показаний во время лактации чесотку следует лечить кротамитоном или бензилбензоатом, а при педикулезе использовать кокосовое масло или экстракт пиретрума. Синтетические пиретроиды относятся к средствам второго выбора, линдан применять не следует.

▶ 4.12.8 Капли для закапывания в глаза, нос и уши

Капли для глаз, носа и ушей при соответствующих показаниях можно применять во время лактации. По теоретическим соображениям, по возможности следует отказаться от препаратов, содержащих *хлорамфеникол*, *ингибиторы ДНК-гиразы* или *стрептомицин*. В остальном рекомендации, приведенные в главе 2 (для периода беременности), справедливы и для периода лактации.

После комбинированного лечения глаукомы у матери с помощью *тимолола*, *дипивефрина* и *дорзоламида*, а также спорадического системного применения *ацетазоламида* у ребенка при тщательном наблюдении симптомы не обнаружены [Johnson, 2001].

Американская академия педиатрии также не располагает сведениями о нежелательных эффектах *ацетазоламида* и *тимолола* и считает возможным назначение этих препаратов во время лактации [American Academy of Pediatrics, 2001].

▶ 4.12.9 Средства для лечения венозных расстройств и другие препараты для местного применения

Препараты *эсцина* (*экстракт конского каштана*), используемые при заболеваниях вен, с одной стороны, не считают опасными в период лактации, но с другой — исследованы недостаточно, поэтому при отсутствии необходимости применять их во время лактации не следует.

Облитерацию вен при их варикозном расширении при настоятельных показаниях можно проводить и во время лактации, например с помощью *полидоканола* (*макроголлауриловый эфир*) (например, *Aethoxysklerol*[®]).

Возможно также местное применение общеупотребительных антигеморроидальных средств.

В качестве средств от бородавок используют препараты 10–20% *салициловой кислоты* + *молочная кислота* (например, в *Clabin*[®]) и как средство второго выбора — *флуороурацил* (например, в *Verrumak*[®]).

Местное лечение остроконечных кондилом по токсикологическим соображениям лучше проводить, используя криотерапию или *трихлоруксусную кислоту*. Можно использовать и растительный ингибитор митозов *подофиллотоксин* (*Condylox*[®], *Wartec*[®]) или новое иммуномодулирующее и вирусостатическое средство *имиквимод* (*Aldara*[®]); учитывая небольшую площадь аппликации, нарушения у грудных детей маловероятны. Однако специальные исследования применения этих препаратов во время лактации не проводили.

Применение *бензидамина* (*Tantum*[®] *Rosa Lösung*, *Tantum*[®] *Verde Lösung*) для лечения заболеваний полости рта, глотки и влагалища допустимо и во время лактации.

Систематические исследования местного использования *метенамина* (например, *Antihydral*[®], мазь) в случае чрезмерного потоотделения во время лактации отсутствуют. Системная резорбция повышенного количества этих средств после местной аппликации опасности не представляет.

Согласно сообщениям Американской академии педиатрии (2001), после применения *миноксидила* кормящей матерью осложнения у ребенка не возникали, но подробная информация о виде и продолжительности аппликации отсутствует. Однако вследствие риска выпадения волос и небольшого числа наблюдений применения миноксидила (например, *Regaine*[®], раствор для женщин) от длительного его использования в период лактации следует отказаться.

Отсутствуют также данные о наружном лечении гирсутизма с помощью *эфлорнитина* (*Vaniqa*[®]).

▶ 4.12.10 Вагинальные терапевтические средства

Применение *повидон-йода* в виде вагинальных суппозитория и для йодных спринцеваний влагалища может представлять опасность вследствие накопления йода в молоке матери с возможным последующим нарушением функций щитовидной железы у ребенка (см. раздел 4.11.6).

Лечение другими вагинальными терапевтическими средствами, содержащими дезинфицирующие вещества, например *солями деквалиния* (Fluomycin®), *гексетидином* (Vagi-Hex®), *поликрезуленом* (например, Albothyl®) или *эстрогенами*, не является основанием для прекращения грудного вскармливания. Однако необходимо стремиться к проведению рациональной терапии, избегая применения устаревших и сомнительных по своей эффективности средств, особенно дезинфицирующих. Следует также критически относиться к противoinфекционной вагинальной терапии такими средствами, как *метронидазол* (например, Arilin®) при трихомониазе или *нитрофуранен-фуразолидон* и *нифурател* (inimur®), а также антимикотическому средству *хлорфенезину*. В случае установленных бактериальных инфекций следует подумать о системной (оральной) терапии, которая в принципе совместима с грудным вскармливанием и более эффективна.

Применяемые вагинально спермицидные контрацептивы, в частности *ноноксинол 9* (например, Patentex®), так же безвредны для грудного ребенка, как и различные внутриматочные пессарии (IUP).

Литература

Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ et al. Report from the national transplantation registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2003; 131–41.

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108: 776–89.

Fölster-Holst R, Rufli T, Christophers E. Die Skabiestherapie unter besonderer Berücksichtigung des frühen Kindesalters, der Schwangerschaft und Stillzeit. Hautarzt 2000; 51: 7–13.

Jain A, Venkatamaranan R, Fung JJ et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. Transplantation 1997; 64: 559–565.

Johnson SM, Martinez M, Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. Survey Ophthalmol 2001; 45: 449–54.

Kapp A, Papp K, Bingham A et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 277–84.

Rollman O, Pihl-Lundin I. Acitretin excretion into human breast milk. Acta Derm Venereol (Stockh.) 1990; 70: 487–90.

Senger E, Menzel I, Holzmann H. Therapiebedingte Lindan-Konzentration in der Muttermilch. Dermatosen 1989; 37: 167–70.

Sparsa A, Bonnetblanc JM. Lithium. Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 255–61.

4.13 Гомеопатические и фитотерапевтические лечебные средства, витамины, минеральные вещества и другие факторы

▶ 4.13.1 Гомеопатические и фитотерапевтические средства

Гомеопатические лечебные средства практически не исследованы на переносимость в период лактации. Однако сообщения о нежелательных реакциях при их использовании в рекомендуемых дозах отсутствуют.

Результаты опроса 139 женщин показали, что 84% из них принимали во время лактации по крайней мере одно *фитотерапевтическое средство* [Gut, 2004]. Несмотря на широкое применение этих средств, систематические исследования в период лактации не проводили. Однако сведения о нарушениях, возникающих в результате передачи с молоком матери, не опубликованы. По данным собственных наблюдений, *аюрведческие препараты* могут содержать опасные количества тяжелых металлов (например, свинца). Применение фитотерапевтических средств может вызывать трудности при кормлении ребенка из-за изменения вкуса грудного молока.

Часто используемыми средствами являются *валериана* при расстройствах сна и *листья толокнянки* при инфекциях мочевыводящих путей. Препараты *Boswellia serrata* (*индийское ладанное дерево*) действуют, ингибируя 5-липоксигеназу. Их применяют при хронических воспалительных болезнях кишечника и ревматоидных заболеваниях. *Бромелин* оказывает благоприятное действие при болезненном набухании грудных сосков во время лактации [Snowden, 2001], *эхинацея* оказывает стимулирующее действие на иммунную систему, а *гинкго двулопастный* улучшает кровообращение. *Хмель* принимают при беспокойстве и расстройствах сна, *зверобой обыкновенный* — при депрессии, а препараты из *перечного дерева* (*Agnus castus*) — при мастодинии (они могут снижать продукцию молока) [Conover, 2004]. *Жирные кислоты омега-3* служат средством профилактики детской аллергии. *Корень пеларгонии* (*Umckaloabo*[®]) применяют при инфекциях дыхательных путей, *экстракт конского каштана* (препараты эсцина) — при венозных заболеваниях. Комбинированные препараты, такие как *Gelomyrtol*[®] или *Sinupret*[®], принимают при остром или хроническом бронхите или синусите, а *Phytodolor*[®] — для лечения ревматических заболеваний. К растительным цитостатикам относятся *препараты омелы* (*Viscum album*; например, *Iscador*[®]). Практически ни одно из названных средств в период лактации не исследовано в достаточной степени. Данные об эффективности этих средств часто противоречивы, и в данной книге не обсуждаются.



Практические рекомендации. Применение гомеопатических средств во время лактации не связано с какими-либо проблемами. При использовании фитотерапевтических препаратов необходимо придерживаться

терапевтических доз и не пить чай в избыточном количестве. На упаковке напитка должно быть указано происхождение растительных средств, так как нельзя исключить загрязнения чая нежелательными растительными компонентами, тяжелыми металлами и пестицидами. Следует предпочесть лекарственные средства, не содержащие спирта.

Зверобой обыкновенный

Фармакология и токсикология. Зверобой обыкновенный (*Hypericum perforatum*; например, Esbericum®) применяют при состояниях легкой депрессии, психовегетативных нарушениях и неврогенном беспокойстве. После 3-кратного ежедневного приема 300 мг зверобой определяется в плазме грудного ребенка [Schäfer, 2005; Klier, 2002]. Анализ проб молока и плазмы 5 кормящих матерей показал, что отношение М/Р = 0,04–0,3, а относительная доза для грудного ребенка равна 0,9–2,5% в расчете на массу тела [Schäfer, 2005]. В обоих исследованиях нежелательные эффекты у детей не выявлены. В другой работе установлено, что прибавка в весе на первом году жизни у 33 детей, матери которых употребляли зверобой, был таким же, как в контрольной группе. Не выявлено уменьшение продукции молока под влиянием терапии. Однако у 2 экспонированных детей отмечена сонливость или летаргия, не потребовавшие врачебного вмешательства [Lee, 2003].



Практические рекомендации. При депрессивных нарушениях можно применять зверобой обыкновенный и во время лактации.

▶ 4.13.2 Витамины, минеральные вещества

Витамины, минеральные вещества и микроэлементы можно и необходимо использовать как средства заместительной терапии при состояниях дефицита их у матери. Это справедливо также для железа и препаратов витамина D, в частности *кальцитриола* (например, Decostriol®). Такое применение (это касается также *фторида* для профилактики болезней зубов) не требует снижения профилактически назначаемых грудным детям доз препарата, так как содержание соответствующих веществ (например, фторида) в молоке матери невелико, этого количества не достаточно и для ребенка [Korparal, 2000; Ekstrand, 1981]. Согласно новым рекомендациям Американской академии педиатрии, все дети, вскармливаемые исключительно молоком матери, должны ежедневно получать *витамин D* в дозе 200 МЕ/сут [Collier, 2004], так как содержание этого витамина в материнском молоке относительно невелико даже при нормальном количестве витамина D в организме матери [Hollis, 2004]. После высокодозной терапии матери витамином D (ежедневно 4000 МЕ более 3 месяцев) его нежелательное действие на ребенка не наблюдали [Hollis, 2004]. После заместительной терапии матери *витамином B₁* (*тиамин*), *B₆* (*пиридоксин*) и *B₁₂* (*цианокобаламин*) у детей также

не обнаружены нежелательные явления. Американская академия педиатрии (2001) считает возможным применение этих веществ при грудном вскармливании.

При сбалансированном питании матери во время лактации нет необходимости в дополнительном назначении витаминов и минеральных веществ. Мать должна придавать значение здоровому питанию и в более поздние сроки грудного вскармливания, что позволит с пользой для нее и ребенка сэкономить средства, которые могли бы потребоваться для «таблеточной» заместительной терапии. О необходимости дополнительного приема йода см. раздел 4.11.6.

Нередко матери жалуются на выпадение волос после родов, наблюдаемое иногда более месяца. Это физиологическое явление, и практически всегда состояние улучшается спонтанно. В подобных случаях польза от минеральных веществ так же незначительна, как и от местного применения эстрогенов.



Практические рекомендации. Заместительная терапия с введением витаминов и минеральных веществ во время лактации при сбалансированном питании матери не требуется. Заместительную терапию проводят лишь при явном дефиците витаминов и минеральных веществ.

▶ 4.13.3 Бифосфонаты

Бифосфонаты, применяемые для подавления остеолиза, — *алендроновая кислота* (Fosamax®), *клодроновая кислота* (Bonfos®), *этидроновая кислота* (например, Didronel®), *ибандроновая кислота* (Bondronat®), *памидроновая кислота* (Aredia®), *ризедроновая кислота* (Actonel®), *тилудроновая кислота* (Skelid®) и *золедроновая кислота* (Zometa®) — в условиях лактации не исследованы.

Описан случай инфузионной терапии с применением *памидроновой кислоты*. В материнском молоке вещество едва определялось. Поскольку бифосфонаты инактивируются ионами кальция, можно полагать, что оральная биодоступность для грудного ребенка незначительна [Siminoski, 2000].



Практические рекомендации. При использовании бифосфонатов кормящей матерью вряд ли возможны нарушения у грудного ребенка, однако во время лактации эти препараты по возможности применять не следует.

▶ 4.13.4 Спорт

Занятия спортом не изменяют энергетическую ценность и состав материнского молока, но количество молока имеет тенденцию к увеличению за счет эффекта повышения активности пролактина, обусловленного эндорфинами. Молочная кислота, образующаяся при физической на-

грузке у матери, переходит в молоко и может быть выявлена в нем даже через 90 мин после окончания спортивных занятий. Молочная кислота изменяет вкус молока, что может привести к временным затруднениям при кормлении [Alexy, 1997; Wallace, 1992]. Однако этот эффект наблюдается при интенсивных занятиях спортом, а не при обычных физических упражнениях [Dewey, 1993].

▶ 4.13.5 Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Иногда можно встретить указания, что определенные препараты (например, сульфонамиды, витамин К) и пищевые продукты (например, некоторые виды бобов) при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у грудного ребенка, поступая в его организм с молоком матери, могут вызвать гемолитический криз. Однако при критическом анализе опубликованных данных это предположение не подтвердилось. Очевидно, что доза соответствующего препарата и количество пищевого компонента в молоке слишком незначительны. Кроме того, проводимое всем новорожденным профилактическое введение витамина К хорошо переносят и дети, которые имеют данный дефект обмена веществ.

Литература

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–89.

Alexy U, Schöch G. Sportliche Aktivität stillender Mütter und Auswirkungen auf die Milch. *Pediatr Prax* 1997; 52: 219.

Collier S, Fulhan J, Duggan C. Nutrition for the pediatric office: update on vitamins, infant feeding and food allergies. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 314–20.

Conover E, Buehler BA. Use of herbal agents by breast-feeding women may affect infants. *Pediatr Ann* 2004, 33: 235–40.

Dewey KG, Lovelady C. Exercise and breastfeeding: a different experience. *Pediatrics* 1993, 91: 514–5.

Ekstrand J. No evidence of transfer of fluoride from plasma to breast milk. *Br Med J* 1981; 283: 761–2.

Gut E, Melzer J, von Mandach U et al. Naturheilmittel während Schwangerschaft und Stillzeit. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2004; 44: 233–7.

Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1752–8.

Klier CM, Schäfer MR, Schmid-Siegel B et al. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – is it safe during breastfeeding? *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 29–30.

Koparal E, Ertugrul F, Oztekin K. Fluoride levels in breast milk and infants food. *J Clin Pediatr Dent* 2000; 24: 299–302.

Lee A, Minhas R, Matsuda N et al. The safety of St. John'swort (*Hypericum perforatum*) during breastfeeding. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 966–8.

Schäfer MR, Klier CM, Lenz G et al. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and breastfeeding: concentrations of hyperforin in nursing infants and breast milk. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38.

Simoniski K, Fitzgerald AA, Fleisch G et al. Intravenous pamidronate for treatment of reflex sympathetic dystrophy during breastfeeding. J Bone Mineral Research 2000; 15: 2052–5.

Snowden HM, Renfrew MJ, Woolridge MW. Treatments for breast engorgement during lactation. Cochrane Database Syst Rev 2001; (2):CD000046.

Wallace JP, Inbar G, Ernsthausen K. Infant acceptance of postexercise breast milk. Pediatrics 1992; 89: 1245–7.

4.14 Рентгенологические исследования, диагностические средства и радиоактивные изотопы

▶ 4.14.1 Рентгенологическое и ультразвуковое исследования, магнитно-резонансная томография

Рентгенологическое и ультразвуковое исследования и магнитно-резонансная томография (МРТ) не требуют прекращения грудного вскармливания независимо от исследуемого органа. Это относится также к маммографии и компьютерной томографии.

При необходимости можно использовать контрастное средство для УЗИ *D-галактозу* (например, Echovist-200®, Echovist-300®).

Ограничения грудного вскармливания относятся к применению йодсодержащих контрастных средств и радиоизотопов (см. далее).

▶ 4.14.2 Йодсодержащие контрастные средства

Клинический опыт. Водорастворимые йодсодержащие контрастные средства (КС) *меглюминамидотризоат* и *натрия амидотризоат*, *йодамид*, *йогексол* (например, Assuraque™, Omnipaque®) и *метризамид* переходят в организм ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, в относительной дозе менее 1% [Nielsen, 1987; Texier, 1983; Fitzjohn, 1982; Plett, 1981]. Доля свободного йода в контрастном средстве составляет менее 1%. Эта величина обусловлена способом производства КС и при хранении может увеличиваться. После введения в организме возможно дальнейшее высвобождение йода под влиянием ферментативной активности йодаз матери и ребенка. Влияние свободного йодида на щитовидную железу грудного ребенка зависит от насыщения йодом перед началом исследования. В состоянии латентной недостаточности поступление йода (например, из контрастного средства) ведет к нарушению функций быстрее, чем при отсутствии йодного дефицита.

Определение йодида или йода КС в моче грудного ребенка может не дать достаточно полного представления о величине переноса йода ребенку с молоком матери. Более точное описание индивидуальной ситуа-

ции возможно лишь при целенаправленном исследовании поступления йода в организм и нарушений функции щитовидной железы у ребенка.

Нарушения у грудного ребенка после введения КС матери неизвестны. В случае прямого диагностического применения, особенно у детей до 3-месячного возраста, описан преходящий гипотиреоз. Его следует избегать из-за возможного дискретного действия на развитие головного мозга, чувствительного у детей грудного возраста.

Nielsen и соавт. (1987) пришли к выводу, что действие *йогексола* и *метризоата* вряд ли достигает уровня, при котором необходимо ограничить грудное вскармливание. Такой вывод выглядит спорным, поскольку одна из 4 пациенток с высокой концентрацией йода в молоке (до 141 мг/л) не была включена в общий расчет. Авторы рассчитали период полувыведения контрастных средств *йогексола* и *метризоата* из молока, он составил 15–108 час; период полувыведения водорастворимых КС из сыворотки существенно короче — около 2 час.

В одном из давних исследований было показано, что в случае применения жирорастворимой *йопаноевой кислоты*, используемой для визуализации желчных путей, перенос йода более значителен и составляет до 7% материнской дозы в расчете на массу тела [Holmdahl, 1956].

Данные о других йодсодержащих контрастных средствах отсутствуют. Это относится к таким веществам, как *йобитридол* (Xenetix®), *йодиксанол* (Visipaque®), *йоменпол* (Imeron®), *йопамидол* (Unilux®, Solutrast®), *йопентол* (Imagopaque®), *йоподат*, *йопромид* (Ultravist®), *йоталамовая кислота*, *йотролан* (Isovist®), *йотроксовая кислота* (Biliscopin®), *йоверсол*, *йоксагловая кислота* (Hexabrix®), *йокситаламовая кислота* (Telebrix®), *лизинамидотризоат* (в Peritrast®) и *йодид натрия* (с индоцианиновым зеленым в ICG-Pulsion®).



Практические рекомендации. Не исключено, что при введении матери йодсодержащих КС грудной ребенок получает явно большее количество свободного йодида, чем это необходимо для замещения его дефицита (см. раздел 4.11.6). Следует критически оценивать необходимость исследований с применением йодсодержащих контрастных средств и использовать альтернативные диагностические методы. При необходимости применения йодсодержащих КС нужно прервать на 24–48 час кормление грудью ребенка в возрасте до 2 месяцев, вскармливаемого исключительно молоком матери. В этот период можно использовать для кормления ребенка заранее сцеженное материнское молоко.

▶ 4.14.3 Радионуклиды

Клинический опыт. ^{131}I Йод (^{131}I) накапливается в материнском молоке так же, как и «стабильный» йод. По сравнению с 31 радиоизотопом, которые могут попасть в организм матери перорально или через легкие, ^{131}I накапливается в молоке больше всего (30% материнской дозы), затем следуют ^{45}Ca и ^{137}Cs (по 20%) и ^{90}Sr (10%) [Harrison, 2003]. В обзор-

ной работе по материалам 16 публикаций Simon и соавт. (2002) детально сопоставили данные о кинетике ^{131}I . Средний период уменьшения в 2 раза концентрации ^{131}I в молоке составляет около 12 час. Если перед экспозицией мать получала стабильный йод для блокады щитовидной железы, период полувыведения ^{131}I был равен в среднем 8,5 час. В обоих случаях концентрация достигала максимума через 9 час после экспозиции. Стабильный йод блокировал захват ^{131}I молочной железой, поэтому в целом поступление радиоизотопа в организм ребенка уменьшалось.

Bennett (1996) сопоставил кинетику многих радиофармакологических веществ в период лактации. Трудно определить уровень остаточной радиоактивности этих веществ в молоке, при котором можно возобновить грудное вскармливание. Чаще всего допустимой остаточной дозой для грудного ребенка считают 1 мЗв. По данным изучения последствий чернобыльской аварии и нагрузки радиоактивным йодом, пороговое значение для детского питания (соответственно, грудного молока) составляет 500 Бк/л [Strahlenschutzkommission, 1986]. Для сравнения: через 6 час после введения диагностической дозы 0,37 МБк Na^{131}I нагрузка в молоке составила 1440 кБк/л; через 48 час — около 27 кБк/л, т.е. все еще в 50 раз больше, чем пороговое значение. Правда, здесь речь идет об однократной (медицинской) экспозиции.

Сцинтиграфия, проводимая в настоящее время преимущественно с помощью *технеция*, считается более безопасной по сравнению с применением изотопов йода. Общепринятая остаточная доза равна 1 мЗв с кормлением через 10–12 час (кормить в этот период можно заранее сцеженным молоком) [Prince, 2004; Bennett, 1996].

^{18}FDG (2-фтор-2-деокси-D-глюкоза), по данным ряда исследований, обнаруживают в лактирующей молочной железе [Shor, 2002]. Это вещество используют при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).



Практические рекомендации. Радиоактивные фармакологические вещества, главным образом изотопы технеция или йода, применять с диагностической или лечебной целью следует лишь после окончания периода лактации. В случае настоятельной необходимости проведения диагностики грудное вскармливание следует прервать и воспользоваться предварительно сцеженным молоком. При терапевтическом применении ^{131}I грудное вскармливание нужно отменить или сделать более длительный перерыв с контролем остаточной радиоактивности в молоке.

▶ 4.14.4 Контрастные средства для магнитно-резонансных исследований

Клинический опыт. *Гадопентетовая кислота* (Magnevist®) представляет собой ионное парамагнитное контрастное средство, используемое для магнитно-резонансной визуализации. У одной из кормящих матерей определяли выделение КС в молоко. При наблюдении в течение

33 час общее количество КС в молоке составило 0,01% [Schmiedl, 1990]. В исследовании 18 кормящих матерей вычислена доза для ребенка, соответствующая менее 1% диагностической дозы, рекомендованной для новорожденных, в расчете на массу тела [Kubik-Huch, 2000].

Опыты на крысах показали незначительный переход в материнское молоко *гадодиамида* (Omniscan®) [Okazaki, 1996]. Данные о *гадобеновой кислоте* (MultiHance®), *гадотеридоле* (ProHance®) и *гадоксетовой кислоте* (Primovist®) отсутствуют.

Ферристен, исходя из теоретических токсикологических данных, можно считать безопасным для грудного ребенка.

Оценка риска, связанного с применением содержащего марганец *мангафодипира* (Teslascan®), невозможна вследствие недостаточности данных. С другой стороны, вряд ли можно согласиться с рекомендацией фирмы-изготовителя прервать грудное вскармливание на 14 дней.



Практические рекомендации. Несмотря на недостаточный опыт использования контрастных средств для магнитно-резонансной диагностики, в случае необходимости их можно применить, не прерывая грудного вскармливания. Мангафодипир применять не следует.

▶ 4.14.5 Флуоресцеин

Клинический опыт. *Флуоресцеин* (например, Fluorescein Alcon®) используют как диагностическое средство местно (апликация на глаз), орально и внутривенно (ангиография). Вещество обнаруживают в грудном молоке даже при глазной апликации [Mattern, 1990]. При внутривенном введении следует иметь в виду, что период полувыведения флуоресцеина из молока составляет 62 час. Относительная доза для грудного ребенка равна максимально 0,5% материнской дозы в расчете на массу тела [Maguire, 1985]. Токсические эффекты у ребенка из-за грудного вскармливания невозможны.



Практические рекомендации. После диагностической апликации флуоресцеина грудное вскармливание можно продолжать.

▶ 4.14.6 Другие диагностические средства

Клинический опыт. Кожные тесты в период лактации — *туберкулиновый*, *мультигест* (например, мультигест Immignost®) или *тесты с аллергенами* следует считать безопасными.

То же относится к *ферментным тестам*, например с *секретином* (Secrelux®).



Практические рекомендации. Названные диагностические тесты можно проводить во время лактации.

Литература

Bennett PN (ed). Drugs and Human Lactation, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.

Fitz-John TP, Williams GD, Laker MF et al. Intravenous urography during lactation. Br J Radiol 1982; 55: 603–5.

Harrison JD, Smith TJ, Phipps AW. Infant doses from the transfer of radionuclides in mothers' milk. Radiation Protection Dosimetry 2003; 105: 251–6.

Holmdahl KH. Cholecystography during lactation. Acta Radiol 1956; 45: 305–07.

Ilett KF, Hackett LP, Paterson JW. Excretion of metrizamide in milk. Br J Radiol 1981; 54: 537–8.

Kubik-Huch RA, Gottstein-Aalame NM, Frenzel T et al. Excretion of gadopentetate dimeglumine into human breast milk during lactation. Radiology 2000; 216: 555–8.

Maguire AM, Bennett J. Fluorescein elimination in human breast milk. Arch Ophthalmol 1985; 106: 718–9.

Mattern J, Mayer PR. Excretion of fluorescein into breast milk. Am J Ophthalmol 1990; 109: 598–9.

Nielsen ST, Matheson I, Rasmussen JN et al. Excretion of iodohexol and metrizoate in human breast milk. Acta Radiol 1987; 28: 523–6.

Okazaki O, Murayama N, Masubuchi N et al. Placental transfer and milk secretion of gadodiamide injections in rats. Arzneimittelforschung 1996; 46: 83–86.

Prince JR, Rose MR. Measurement of radioactivity in breast milk following 99mTc-Leukoscan injection. Nucl Med Commun 2004; 25: 963–6.

Schmiedl U, Maravilla KR, Gerlach R et al. Excretion of gadopentetate dimeglumine in human breast milk. AJR 1990; 154: 1305–6.

Shor M, Dave N, Reddy M et al. Asymmetric FDG uptake in the lactating breast. Clin Nuclear Med 2002; 27: 536.

Simon SL, Luckyanov N, Bouville A et al. Transfer of ¹³¹I into human breast milk and transfer coefficients for radiological dose assessments. Health Phys 2002; 82: 796–806.

Strahlenschutzkommission beim Bundesministerium des Inneren. Drei Wochen nach Tschernobyl: 3. Empfehlung der Strahlenschutzkommission beim Bundesministerium des Inneren zu den möglichen Auswirkungen des Reaktorunfalls in der U.d.S.S.R. auf die Bundesrepublik Deutschland. Dtsch Ärzteblatt 1986; 83: 1704–6.

Texier E, Roque O, D'Orbcastel OR et al. Teneur en iode stable du lait humain apres une angiographie pulmonaire. La Presse Medicale 1983; 12: 769.

4.15 Инфекции в период лактации

Даже если при инфекционном заболевании общее состояние кормящей матери позволяет кормить ребенка грудью, необходимо решить ряд вопросов: (1) о возможности появления у грудного ребенка симптомов, вызванных получаемым матерью лекарственным средством; (2) о риске передачи инфекции ребенку через материнское молоко. Лишь очень немногие инфекции передаются с молоком матери, и заражение младенца чаще всего происходит в результате тесного контакта матери с ребенком. К возбудителям, которые могут передаваться с молоком, относятся вирус иммунодефицита человека (HIV), цитомегаловирус

человека (HCMV) и встречающийся преимущественно в тропиках *T-клеточный лимфотропный вирус человека* (HTLV), способный вызывать лейкозы, миелопатии и неврологические заболевания [Biggar, 2006; Lawtence, 2004].

В следующих разделах приведены важнейшие инфекционные заболевания. Переносимость противoinфекционной терапии во время лактации (грудного вскармливания) описана в разделе 4.4.

▶ 4.15.1 Банальные инфекции



Практические рекомендации. Простудные заболевания, грипп, инфекционные болезни желудочно-кишечного тракта и другие банальные инфекции с точки зрения бактериологии и вирусологии не являются препятствием для грудного вскармливания. Ограничения могут возникать в связи с общим состоянием матери. Мать должна соблюдать обычные правила гигиены и принимать достаточное количество жидкости. Это особенно важно при лихорадке и заболеваниях, сопровождаемых диареей.

▶ 4.15.2 Гепатит А



Практические рекомендации. При заболевании кормящей матери гепатитом А ребенок вследствие тесного физического контакта и возможно инфицирования должен быть иммунизирован как активно, так и пассивно (иммуноглобулином). Перенос вируса гепатита А с молоком матери в литературе не описан.

▶ 4.15.3 Гепатит В

Клинический опыт. Гепатит В лишь в редких случаях передается трансплацентарно. Во время родов, напротив, существует высокий риск инфицирования, поэтому новорожденный, у матери которого выявлены антигены HBsAg и HBeAg, должен быть симультанно (активно и пассивно) вакцинирован сразу после рождения. HBsAg можно обнаружить также в молоке матери. Однако в ряде исследований было показано, что повышенный риск заболевания для грудных детей отсутствует, если мать является исключительно HBsAg-положительной [González, 1995; Tseng, 1988]. Среди примерно 100 кормящих матерей с хронической инфекцией 22% (11/51) женщин были HBeAg-положительными, и после симультанной прививки новорожденных факт передачи ребенку инфекции с молоком матери не наблюдали [Hill, 2002]. Авторы ограничивают рекомендации по безопасности грудного вскармливания оговоркой, что исследовано сравнительно мало пар мать–ребенок и не ясен вопрос о возможности переноса вируса гепатита В при повышенной инфекциозности HBeAg-положительных матерей.



Практические рекомендации. При заболевании матери гепатитом В новорожденного можно кормить грудью после симультанной прививки (активная иммунизация и введение иммуноглобулина).

▶ 4.15.4 Гепатит С

Клинический опыт. Способ передачи гепатита С такой же, как и у гепатита В. Главными источниками инфекции служат загрязненные иглы для инъекций и продукты крови, причем с 1993 г., после того как было предписано исследовать всех доноров крови, число заболеваний, вызванных продуктами крови, явно снизилось. Наркоманы нередко инфицированы ВИЧ и вирусами гепатита В и С.

В молоке матери можно обнаружить антитела к вирусу гепатита С (HCV) и РНК HCV [Grayson, 1995; Ogasawara, 1993]. Заражение грудных детей, матери которых больны исключительно гепатитом С, до настоящего времени не наблюдали. Содержание вируса в материнском молоке, вероятно, слишком мало для переноса вируса [Lin, 1995]. В другом исследовании было установлено, что вирус обнаруживается в молоке матери только в случаях, когда уровень антител анти-HCV в ее сыворотке очень высок. В подобных ситуациях (примерно 10% исследованных женщин) целесообразно отменить грудное вскармливание [Zimmermann, 1995]. В исследовании 95 хронически инфицированных HCV матерей с помощью чувствительного метода — полимеразной цепной реакции — в 97 пробах молока не удалось обнаружить РНК HCV. У 68% матерей с помощью полимеразной цепной реакции HCV определялся в крови в количестве 10^2 – 10^7 (в среднем 10^4) копий РНК в 1 мл. Только 1 ребенок из этих детей был инфицирован HCV. Очевидно, перенос вируса произошел уже во время родов. Авторы на основании полученных данных приходят к выводу об отсутствии противопоказаний для грудного вскармливания [Laufs, 2000; Polywka, 1999]. В одной из последующих работ установлено присутствие РНК HCV в молоке 20% матерей, у которых в крови был обнаружен HCV [Ruiz-Extremera, 2000]. Можно сделать вывод, что полученные к настоящему времени данные говорят против переноса вируса гепатита С при грудном вскармливании. Европейская ассоциация по исследованию печени также не усматривает риска инфекции [EASL, 1999]. Согласно рекомендациям Национальной комиссии по грудному вскармливанию (2004), кормление грудью можно продолжать при инфекции с низкой вирусной нагрузкой, однако мать должна получить подробные разъяснения на этот счет.



Практические рекомендации. При заболевании кормящей матери гепатитом С, по имеющимся в настоящее время данным, нет оснований для прекращения грудного вскармливания. Решение об отказе от кормления грудью в случае высокого содержания вируса у матери, например более 10^6 копий в 1 мл сыворотки, следует принимать в каждом конкретном случае. С мо-

мента прорезывания зубов у ребенка и возможного вследствие этого травмирования сосков кормление грудью при гепатите С продолжать нельзя.

▶ 4.15.5 Гепатит E

Клинический опыт. В исследовании 93 беременных, инфицированных вирусом гепатитом E (HEV), из которых 36 были анти-HEV-положительными, а у 57 в крови присутствовала РНК HEV, соответствующие показатели были положительными и в колоструме, хотя на существенно более низком уровне [Chibber, 2004]. У некоторых детей остро заболевших матерей также возникли признаки патологии печени. Свидетельства о передаче инфекции детям с грудным молоком не получены. Авторы считают, что грудное вскармливание, вероятно, безопасно, однако подчеркивают необходимость подтверждения полученных данных другими исследованиями, поскольку тесный контакт матери с ребенком способствует передачи инфекции.



Практические рекомендации. При заболевании матери гепатитом E, по имеющимся в настоящее время данным, нет оснований для прекращения грудного вскармливания. Однако этих данных недостаточно для оценки риска.

▶ 4.15.6 ВИЧ-инфекция

Клинический опыт. Преобладающее количество ВИЧ-положительных детей были инфицированы во время родов. Возможно также заражение при грудном вскармливании, поскольку вирус обнаружен в молоке больной матери. Риск передачи инфекции от матери ребенку (вертикальная передача) при заражении ВИЧ-2, по-видимому, меньше, чем в случае ВИЧ-1. Мастит и инфекционные заболевания новорожденных, включая кандидоз, делают риск передачи ВИЧ особенно высоким [Pillay, 2000; Semba, 1999].

С другой стороны, не исключено благоприятное действие материнского молока на течение перинатально приобретенного заболевания, поскольку грудное молоко содержит секреторный ингибитор лейкоцитарных протеаз, лактоферрин, антитела анти-ВИЧ матери [Весquart, 2000; Van DePerge, 1999].

Международная группа по изучению передачи ВИЧ при грудном вскармливании [Coutsoudis, 2004] исследовала инфекционный статус 4085 детей и установила, что в отличие от прежних представлений риск инфекции остается более или менее постоянным на протяжении всего периода вскармливания. Соответственно этому кумулятивная вероятность инфицирования через молоко после неонатального периода до 18 месяцев (поздняя постнатальная передача) составляет 9,3% и имеет сопоставимый порядок величин с ранней (перинатальной) инфек-

цией. В этом исследовании общий риск при грудном вскармливании составил 8,9%. При низком содержании у матери CD4⁺-лимфоцитов, что, вероятно, свидетельствует о повышенном уровне вируса в крови и грудном молоке, риск инфицирования ребенка возрастает. Мужской пол новорожденных также был ассоциирован с более высоким риском. Прикорм другой пищей увеличивает риск передачи инфекции с молоком матери по сравнению с исключительно грудным вскармливанием, поэтому обсуждается вопрос о рекомендации для стран с недостаточными гигиеническими условиями для приготовления искусственного питания кормить детей до 4–6 месяцев исключительно грудью, а затем полностью перейти на другой тип питания. До настоящего времени так и не удалось решить вопрос об идеальном способе кормления грудных детей.

Проведены многочисленные исследования, в которых сопоставляли различные режимы лекарственной антиретровирусной терапии у матери и грудного ребенка. Изучали как оптимальную продолжительность лечения, так и выбор соответствующих лекарственных средств (невирапин или зидовудин + ламивудин для ребенка на грудном вскармливании) [Gaillard, 2004]. Поскольку эти препараты, предназначенные для профилактики передачи инфекции, имеют довольно короткий период полувыведения, дают нежелательные эффекты, стоят дорого, а при длительном применении приводят к резистентности вируса, проводятся интенсивные поиски иммунологических агентов, т.е. вакцин и концентратов антител для профилактики грудных детей [Safrit, 2004].

Кроме того, существуют и простые средства, например пастеризация материнского молока, с помощью которой ВИЧ инактивируется, а преимущества кормления материнским молоком сохраняются. Однако условия для проведения таких мероприятий существуют не везде, что определяется также социальными факторами (например, приспособленный к местным условиям метод пастеризации в Претории) [Rollins, 2004].

За прошедшие годы ничего не изменилось в рекомендациях для развивающихся стран относительно грудного вскармливания при ВИЧ-инфекции матери. Там, где несовершенна гигиена воды, используемой для приготовления искусственного питания, а смертность детей составляет более 40 случаев на 1000 человек, вскармливание материнским молоком имеет преимущество в возможности предотвращения инфекции. Если состояние воды не приводит к повышению уровня детской смертности (выше указанного соотношения), грудное вскармливание — более опасный источник питания для младенцев [Kuhn, 2004].



Практические рекомендации. ВИЧ-инфицированные матери не должны кормить новорожденных грудью. Исключение составляют кормящие матери в развивающихся странах, в которых плохая гигиена воды, используемой для приготовления детского питания, создает более высокий риск для детей.

▶ 4.15.7 Простой герпес

Клинический опыт. Перинатальная герпетическая инфекция переносится главным образом при родах в результате заселения родовых путей матери вирусом простого герпеса (HSV). Только в одном случае в материнском молоке был обнаружен HSV [Dunkle, 1979]. Присутствие вируса в молоке маловероятно и по той причине, что у взрослых обычно развивается местная инфекция без вирусемии, а рецидивы заболевания если и возникают, то уже на фоне специфического антителообразования.



Практические рекомендации. При местной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, необходимо соблюдать гигиенические мероприятия общего характера, в частности мыть руки и избегать прямого контакта с пораженными участками кожи. При поражении грудного соска не следует ребенка прикладывать к больной груди.

▶ 4.15.8 Инфекции, вызываемые герпесвирусом ветряной оспы

Клинический опыт. ДНК вирусов ветряной оспы/опоясывающего лишая можно обнаружить в молоке матери [Yoshida, 1992]. Однако ни при опоясывающем лишае, ни при ветряной оспе эти вирусы в материнском молоке не обнаружены [Frederick, 1986]. Сообщения о постнатальных инфекциях, передаваемых герпесвирусом ветряной оспы через молоко матери, отсутствуют.



Практические рекомендации. При заболевании матери ветряной оспой на первой неделе после родов ребенок получает с грудным молоком гипериммунный глобулин против ветряной оспы. Материнское молоко можно сцедить и кормить ребенка. При более позднем заболевании матери профилактические мероприятия отменяют, и ребенка можно кормить грудью. В случае заболевания ребенка инфекция, как правило, протекает без осложнений. При опоясывающем лишае ребенка можно кормить грудью и далее, однако следует избегать прямого контакта ребенка с пораженными участками кожи.

▶ 4.15.9 Цитомегаловирусная инфекция

Клинический опыт. Инфекция, вызываемая цитомегаловирусом человека (HCMV), представляет собой наиболее частое врожденное инфекционное заболевание. Инфицируются внутриутробно 1–3% детей. Еще большее значение имеет постнатальный перенос инфекции с молоком матери. От 40% до 96% исследованных сероположительных матерей выделяли вирус с молоком, и максимум переноса вируса зарегистрирован через 1 месяц после родов (обзор см. Meier, 2005; Hamprecht, 2001). Частое обнаружение вируса в молоке объясняется реактивацией инфекции,

которая часто ограничивается одной лактирующей грудью. В 10–60% случаев новорожденные заражаются от матери. У родившихся зрелыми детей инфекция протекает бессимптомно. HCMV-инфекция способствует возникновению таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия, прежде всего у очень незрелых недоношенных детей. Около 10% таких детей болеют тяжело, и считается, что примерно у 50% недоношенных детей инфекция служит причиной и без того часто наблюдаемых симптомов, например синдрома недостаточности дыхания. Пастеризация материнского молока убивает HCMV. Пока нет единого мнения в вопросе, каких недоношенных детей следует кормить пастеризованным молоком (28-недельных или 32-недельных, или с весом при рождении < 1500 г) и до какого возраста его давать (до 6 недель или по достижении веса 1500 г). Глубокое замораживание молока, по-видимому, не приводит к надежному устранению вируса [Curtis, 2005].



Практические рекомендации. Перед кормлением недоношенных детей молоко матери следует пастеризовать, если не исключена инфекция HCMV.

▶ 4.15.10 Туберкулез

Клинический опыт. Передача возбудителя туберкулеза в неонатальный период осуществляется главным образом через мокроту матери или других членов семьи. Передача возбудителя туберкулеза с молоком матери — большая редкость.



Практические рекомендации. При закрытой форме туберкулеза легких мать может кормить ребенка грудью. При открытой форме туберкулеза следует избегать прямого контакта с грудным ребенком и проводить химиопрофилактику изониазидом по схеме, принятой в педиатрии.

▶ 4.15.11 Другие инфекционные заболевания

Клинический опыт. При некоторых заболеваниях возбудитель в молоке матери не обнаруживается, и данные о передаче инфекции через молоко отсутствуют, однако все же рекомендуется применять профилактические меры [Lawrence, 2004]. При инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae*, перед началом грудного вскармливания рекомендуется 24-часовое лечение матери. При гонорее можно продолжать кормление грудью, если мать эффективно лечится, например цефтриаксоном. В случае инфекции, вызванной стрептококком группы В, в послеродовом периоде, например при эндометрите, следует исключить контакт матери и ребенка на 24 час и кормить ребенка сцеженным молоком. При заболевании сифилисом молоко матери для вскармливания следует сцеживать лишь через 24 час после начала лечения.

Литература

- Becquart P, Hocini H, Levy M et al.* Secretory anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in colostrum and breast milk are not a major determinant of the protection of early postnatal transmission of HIV. *J Infect Dis* 2000; 181: 532–39.
- Biggar RJ, Ng J, Kim N et al.* Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breastfeeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2006; 193: 277–82.
- Chibber RM, Usmani MA, Al-Sibai MH.* Should HEV infected mothers breastfeed? *Arch Gynecol Obstet.* 2000; 270: 15–20.
- Coutsoudis A, Dabis F, Fawzi W et al.* Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189: 2154–66.
- Curtis N, Chau L, Garland S et al.* Cytomegalovirus remains viable in naturally infected breast milk despite being frozen for 10 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F529–30.
- Dunkle LM, Schmidt RR, O'Connor DM.* Neonatal herpes simplex infection possibly acquired via maternal breast milk. *Pediatrics* 1979; 63: 250–1.
- EASL International consensus conference on Hepatitis C.* Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956–61.
- Frederick IB, White RJ, Braddock SW.* Excretion of varicella-herpes zoster virus in breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1161–7.
- Gaillard P, Fowler MG, Dabis F et al.* Ghent IAS Working Group on HIV in Women and Children. Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding: from animal studies to randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 178–87.
- González ML, Viela Sala C, Salvá Armengod F et al.* Should we recommend breastfeeding to newborns of HBsAg carrier-mothers. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 115–9.
- Grayson ML, Braniff KM, Bowden DS et al.* Breastfeeding and the risk of vertical transmission of hepatitis C virus. *Med J Austr* 1995; 163: 107.
- Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M et al.* Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001; 357: 513–8.
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ et al.* Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1049–52.
- Kuhn L, Stein Z, Susser M.* Preventing mother-to-child HIV transmission in the new millennium: the challenge of breastfeeding. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 10–6.
- Laufs R, Polywka S.* Risiko der Hepatitis-C-Übertragung durch Stillen (Breastfeeding and perinatal hepatitis C transmission). *Dtsch Arztebl* 2000; 97: C1863–4.
- Lawrence RM, Lawrence RA.* Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 2004; 31: 501–28.
- Lin HH, Kao JH, Hsu HY et al.* Absence of infection in breast-fed infants to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126: 589–91.
- Meier J, Lienicke U, Tschirch E et al.* Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1318–24.
- Ogasawara S, Kage M, Kosai K et al.* Hepatitis C virus RNA in saliva and breast milk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 1993; 341: 561.
- Pillay K, Coutsoudis A, York D et al.* Cell-free virus in breast milk of HIV-1-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 330–6.
- Polywka S, Laufs R.* Die vertikale Übertragung des Hepatitis-C-Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder. (Vertical transmission of the hepatitis-C-virus from infected mothers to their children.) *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 1999; 42: 562–8.

Rollins N, Meda N, Becquet R et al. Ghent IAS Working Group on HIV in Women and Children. Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breastfeeding: modifying infant feeding practices. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 188–95.

Ruiz-Extremera A, Salmeron J, Torres C et al. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breastfeeding in transmission. *Ped Infect Dis J* 2000; 19: 511–16.

Safrit JT, Ruprecht R, Ferrantelli F et al. Ghent IAS Working Group on HIV in Women and Children. Immunoprophylaxis to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 169–77.

Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 180: 93–8.

Tseng RYM, Lam CWK, Tam J. Breastfeeding babies of HBsAG-positive mothers. *Lancet* 1988; 1: 1032.

Van DePerre P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breastfeeding: how can it be prevented. *J Infect Dis* 1999; 179: 405–7.

Yoshida M, Yamagami N, Tezuka T et al. Case report: Detection of varicellazoster virus DNA in maternal breast milk. *J Med Virol* 1992; 38: 108–10.

Zimmerman R, Perucchini D, Fauchere JC. Hepatitis C virus in breast milk. *Lancet* 1995; 345: 928.

4.16 Пищевые добавки и наркотики

▶ 4.16.1 Алкоголь

Клинический опыт. Концентрации *алкоголя* в крови матери и грудном молоке находятся в прямой зависимости. Таким образом, ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает около 10% материнской дозы в расчете на массу тела (обзор *см. Bennett, 1996*). Алкоголь может изменять вкус молока и таким образом приводить к трудностям при кормлении. Несмотря на незначительную активность алкогольдегидрогеназы в раннем грудном возрасте и скорость элиминации в 2 раза меньшую, чем у взрослых, спорадическое употребление алкоголя матерью в небольших количествах (например, бокал шампанского 1–2 раза в неделю) не причиняет ребенку вреда, согласно современным представлениям.

Однако результаты исследования детей в возрасте 1 года показали: начиная с 2 ежедневных приемов алкоголя матерью у детей статистически достоверно чаще замедляется психомоторное развитие [Little, 1989]. Вместе с тем при последующих исследованиях этих же авторов у детей в возрасте 18 месяцев этого не наблюдали [Little, 2002]. Регулярный прием больших доз алкоголя наряду с торможением лактации может привести к нарушениям у грудных детей. В одном из подобных случаев причиной возникновения обратимого псевдосиндрома Кушинга могло быть злоупотребление матерью алкоголем (обзор *см. Bennett, 1996*).



Практические рекомендации. Редкое употребление небольшого количества алкоголя (бокал шампанского 1–2 раза в неделю) не служит препятствием для грудного вскармливания. Как во время беременности, так и во время лактации следует пить как можно меньше спиртных напитков. При хроническом или избыточном потреблении алкоголя грудное вскармливание недопустимо.

▶ 4.16.2 Конопля

Клинический опыт. *Дельта-9-тетрагидроканнабиол* (ТНС) — основное действующее вещество конопли, которое обнаруживают в материнском молоке. При регулярном потреблении гашиша его концентрация в молоке превышает содержание в сыворотке матери в 8 раз. ТНС можно было обнаружить также в стуле экспонированных грудных детей. В одном исследовании сравнивали 68 детей, экспонированных через материнское молоко, с детьми контрольной (неэкспонированной) группы. Было описано замедленное моторное развитие «марихуановых» грудных детей [Astley, 1990].



Практические рекомендации. Употребление конопли в период грудного вскармливания следует прекратить. При регулярном потреблении конопли кормление грудью недопустимо.

▶ 4.16.3 Кофеин

Клинический опыт. Метилксантины, к которым кроме *теофиллина* относятся также *кофеин*, *теобромин* и *параксантин*, уже причислены к «нормальным» составным частям молока, источниками которых служат пищевые продукты или возбуждающие средства. В крайнем случае грудной ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, может получить 3 мг/кг метилксантинов в сутки [Blanchard, 1992]. В исследованиях, проведенных в Швейцарии с помощью скарификационной пробы, 80% проб материнского молока содержали кофеин, из них 50% — более 1 мкг/мл [Bucher, 1985]. Вследствие незрелости монооксигеназной системы цитохрома P-450, ответственной за метаболизм кофеина в печени, период полувыведения кофеина у новорожденных значительно увеличен по сравнению со взрослыми (> 80 и 3,5 час соответственно).

Употребление обычного количества кофе, который быстро появляется в молоке матери (отношение М/Р = 0,6), грудной ребенок переносит хорошо. В контролируемых условиях не обнаружены также изменения числа сердечных сокращений, продолжительности сна или другие симптомы. Регулярный прием значительного количества кофеина (ежедневно более 4 чашек кофе, 8 чашек чая или соответствующего количества других содержащих кофе напитков) может вызывать проходящее повы-

шение возбудимости и беспокойство, особенно у грудных детей раннего возраста.



Практические рекомендации. «Нормальное» употребление кофеина (максимально 3 чашки кофе или 6 чашек чая, соответственно, 300 мг кофеина в течение 24 час) во время лактации можно считать безопасным. При значительном превышении этого количества следует учитывать риск появления симптомов перевозбуждения и уменьшить потребление кофеина.

▶ 4.16.4 Кокаин

Клинический опыт. Кокаин переходит в материнское молоко и присутствует в моче грудного ребенка в течение 60 час после употребления. С помощью масс-спектрометрии и газовой хроматографии кокаин и его метаболиты можно непосредственно определить в молоке матери [Wienecker, 2001]. В отдельных публикациях описаны отклонения у экспонированных детей [Shannon, 1989], в том числе у грудных детей 2-недельного возраста — тахикардия, тахипноэ, гипертонус, тремор, повышенная возбудимость и другие неврологические нарушения [Chasnoff, 1987]. В крупномасштабном исследовании было показано [Klonhoff-Cohen, 2001], что злоупотребление кокаином матерью или отцом не связано с синдромом внезапной детской смерти (SIDS). В целом не получены убедительные доказательства нарушений у детей, матери которых принимали кокаин во время грудного вскармливания.



Практические рекомендации. При повторных приемах кокаина матери следует отказаться от грудного вскармливания.

▶ 4.16.5 Никотин

Клинический опыт. Примерно каждая третья или четвертая кормящая мать курит. У грудных детей заядлых курильщиц наблюдаются беспокойство, вялое сосание, колики, рвота и снижение темпа прибавки веса (обзор см. Lawrence, 1999). У детей чаще возникают заболевания дыхательных путей в связи с ингаляционной экспозицией. Длительные последствия курения кормящей матери в отношении роста ребенка и его функционального развития не доказаны. Многочисленные исследования показали, что курящие женщины раньше прекращают грудное вскармливание. В этом играют роль как социальные и психологические причины, так и физиологические механизмы, т.е. снижение базового уровня пролактина, обусловленное никотином [Amir, 2002; Letson, 2002]. Матери, которые после родов снова начинают регулярно курить, примерно в 4 раза чаще преждевременно прекращают грудное вскармливание по сравнению с женщинами, которые не курят или курят лишь в отдельных случаях [Ratner, 1999; Edwards, 1998; Haug, 1998]. Курение

отца также отрицательно влияет на продолжительность грудного вскармливания.

Никотин быстро переходит в молоко, где его концентрация становится в 3 раза выше, чем в сыворотке матери; период полувыведения из молока и сыворотки составляет 90 мин. Вид никотиновой экспозиции не определяет существенных различий перехода в молоко. В случае никотинового пластыря концентрация в молоке сопоставима или несколько ниже, чем при курении [Ilett, 2003]. У 2 женщин, употреблявших нюхательный табак, уровень никотина был даже выше, чем у 18 курящих женщин [Dahlström, 2004]. Перенос никотина особенно высок при кормлении ребенка в течение часа после никотиновой экспозиции: через 0,6 час концентрация в молоке равна 51 мкг/л, а через 7 час — только 21 мкг/л. Если взять за основу среднее значение 44 мкг/л, то грудной ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает в среднем 7 мкг/кг никотина в сутки [Dahlström, 2004].

Котинин — важнейший метаболит никотина — также быстро появляется в материнском молоке, но в несколько меньшей концентрации, чем в сыворотке матери; период полувыведения значительно больше, чем никотина — около 24 час (обзор см. Bennett, 1996). Вместе с увеличением количества выкуриваемых сигарет возрастает содержание никотина и котинина в молоке [Schwartz-Bickenbach, 1987]. У грудного ребенка, вскармливаемого исключительно молоком курящей матери, концентрация никотина в сыворотке составляет до 1,6 мкг/л, а котинина — до 20 мкг/л [Luck, 1987]. Для никотина имеет значение ингаляция: существенная доля котинина передается ребенку с молоком матери и только небольшая часть — путем пассивного курения [Schwartz-Bickenbach, 1987]. В моче детей, вскармливаемых исключительно молоком курящих матерей, концентрация котинина в 5–10 раз выше, чем у детей, матери которых курят, но не кормят детей грудью [Becker, 1999; Mascola, 1998].

Помимо никотина и котинина в молоке курящих матерей присутствуют и другие высокотоксичные, а также канцерогенные вещества. Так, отчетливо повышена концентрация *кадмия* по сравнению с некурящими женщинами [Radisch, 1987]. Сравнение 50 курящих кормящих матерей с 90 некурящими показало, что курение обуславливает снижение содержания йода в молоке. По мнению авторов, это ведет к недостаточному снабжению йодом детей, которым может потребоваться заместительная терапия [Laurberg, 2004].

В последние годы все чаще подчеркивается опасность пассивного курения как во время лактации, так и после ее прекращения. Groner и соавт. (2004) не обнаружили различий концентраций котинина в волосах экспонированных детей в возрасте до 3 лет и их курящих матерей. Загрязнение, вызванное пассивным курением, у их детей было даже более высоким, чем у самих некурящих матерей. Dahlström и соавт. (2004) в молоке 2 пассивных курильщиц обнаружили концентрацию никотина 28 и 13 мкг/л, что лишь в 2 раза меньше по сравнению с активно курящими матерями. Заменители никотина, используемые при отвыкании от курения, также ведут к экспозиции ребенка [Schatz, 1998].



Практические рекомендации. Кормящим матерям настоятельно рекомендуется прекратить курение, а также исключить курение других лиц в присутствии ребенка. Уже во время беременности, самое позднее — после родов, следует объявить помещение, где находится ребенок, зоной запрета курения. Если мать не в состоянии бросить курить, она должна свести к минимуму количество ежедневно выкуриваемых сигарет. Пока не установлено количество сигарет, вред от курения которых начинает перекрывать преимущество грудного вскармливания. На количество поступающих в молоко токсических веществ также оказывают существенное влияние индивидуальные привычки курящей матери: глубина вдыхания дыма, полное или неполное выкуривание сигареты и сорт сигарет. Некоторые авторы рекомендуют не курить 2–3 час до кормления грудью. Заядлые курильщицы это обычно не практикуют, но все же такой совет может стать стимулом для сокращения количества выкуриваемых сигарет. Препараты, используемые в качестве замены никотина при попытках бросить курить, также могут быть небезопасны для ребенка. Однако при этом отсутствует перенос с молоком других токсинов.

▶ 4.16.6 Опиаты

Клинический опыт. Все *опиаты* могут передаваться ребенку с молоком матери. Особенно опасной для грудного ребенка может оказаться внутривенное введение героина, поскольку доза и возможное загрязнение другими веществами остаются неизвестными.

Метадон

Метадон и *левометадон* (L-Polamidon®) обладают сопоставимыми с морфином фармакологическими свойствами. Препараты связываются с белками в пределах 85%, период полувыведения из плазмы у взрослых составляет 25 час. По результатам исследований нескольких десятков кормящих матерей установлено, что при обычной дозировке метадона 10–80 мг/сут относительная доза для ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, равна 1–6% [Begg, 2001]. Отношение М/Р находится в пределах 0,2–0,8. Описан казуистический случай гибели грудного ребенка, вызванной, по-видимому, метадоном, содержащимся в молоке матери [Smialek, 1977]. Однако выявленная в сыворотке ребенка концентрация метадона 400 мкг/л позволяла предположить, что в этом случае было прямое введение метадона. В целом же имеющийся опыт указывает на хорошую переносимость метадона во время лактации.

Обзор Jansson и соавт. (2004) с анализом опубликованных к настоящему времени данных о содержании метадона в материнском молоке показывает, что при дозе 10–105 мг/сут концентрация препарата в грудном молоке составляет лишь 0,02–0,57 мкг/л. Соответственно, грудной ребенок получает с молоком матери максимально 85 мкг/кг препарата в сутки, в среднем — 17,4 мкг/кг в сутки [Wojnar-Horton, 1997]. Из 8 исследованных детей, матери которых ежедневно принимали 0,3–1,1 мг/кг

основания метадона, только у одного метадон был обнаружен в плазме в количестве 6,5 мкг/л [Wojnar-Horton, 1997]. Строгой корреляции между суточной дозой для матери и концентрацией активного вещества в ее крови и молоке, как и в случае других препаратов, не существует вследствие индивидуальных различий метаболизма. По этой причине, а также на основании клинического опыта, подтверждающего хорошую переносимость грудным ребенком метадона даже при дозе у матери до 130 мг/сут [McCarthy, 2000; Malpas, 1999; Geraghty, 1997; Wojnar-Horton, 1997], можно сделать вывод, что первоначально установленная Американской академией педиатрии пороговая величина, совместимая с лактацией и равная для матери 20 мг/сут, была явно преуменьшенной [Philipp, 2003].

Некоторые авторы усматривают в наличии достаточного количества активного вещества в молоке возможность смягчить симптомы отмены, появляющиеся у 30–80% новорожденных, или предупредить их возникновение [Arlettaz, 2005; Ballard, 2002, 2001; Malpas, 1999]. У 2 грудных детей, которые до этого не нуждались в терапии, симптомы отмены возникли лишь при внезапном прекращении грудного вскармливания [Malpas, 1999]. Другие авторы сомневаются в эффекте предотвращения симптомов отмены с помощью грудного молока [Begg, 2001]. Вне сомнения, в появлении и интенсивности синдрома отмены необходимо учитывать роль дополнительных факторов, в частности психологических, а именно укрепляющуюся связь между матерью и ребенком в процессе грудного вскармливания.

Бупренорфин

В последние годы все большее внимание уделяют альтернативному опиату *бупренорфину*, применение которого по сравнению с метадоном обуславливает менее выраженную симптоматику отмены [Kayeмба-Kay's, 2003; Schindler, 2003]. Однако относительно концентрации этого препарата в молоке матери есть только одно сообщение 1997 г. Количество вещества, полученного ребенком за 24 часа, в том числе метаболита *норбупренорфина*, составило 3,28 мкг [Marquet, 1997]. Если суточная доза для матери равна 4 мг, то относительная доза для грудного ребенка будет порядка 1%. В исследовании 20 пар мать–ребенок, когда женщинам в течение 3 дней после кесарева сечения проводили эпидуральную анальгезию с помощью бупренорфина, описано снижение продукции молока и уменьшение темпов прибавки веса у грудных детей. О других симптомах не сообщается [Hirose, 1997].

Гидроморфон

В проведенной недавно работе исследовали молоко 8 матерей, получавших интраназально *гидроморфон* [Edwards, 2003]. Относительная доза составила 0,7%, отношение М/Р = ~2,5. Гидроморфон применяют в родо-вспоможении как дополнительное средство при эпидуральной анесте-

зии. Насколько известно, исследования по проверке безопасности этого препарата как альтернативного средства во время беременности не проводили, однако исследовали оральное использование *сульфата морфина* как альтернативного средства для замены метадона в период беременности; данные о его концентрации в материнском молоке отсутствуют.

Воздействие длительно проводимой терапии опиатами в период лактации изучено недостаточно. Поскольку лечение обычно проводят уже во время беременности, необходимо учитывать потенциальное действие пренатальной экспозиции.



Практические рекомендации. При употреблении героина грудное вскармливание ребенка проводить нельзя, так как состав, дозу и загрязнение нелегально приобретаемого продукта оценить невозможно.

У ребенка, который уже пренатально подвергся действию опиатов, при продолжаемой заместительной терапии матери с помощью метадона или других заменителей наркотика во время грудного вскармливания исключительно молоком матери реже возникают симптомы отмены, чем у ребенка, не получающего грудного молока. В связи с этим матерям можно и даже необходимо при заместительной терапии кормить ребенка грудью, если есть уверенность, что другие наркотики она не принимает и у нее нет заболевания, вызванного ВИЧ. Вопрос о суточной дозе препарата, используемого для замены наркотика, которую способен перенести вскармливаемый молоком матери ребенок, следует решать индивидуально с учетом терапии до родов и возможных симптомов у грудного ребенка.

▶ 4.16.7 Другие наркотики

Клинический опыт. *Амфетамин* попадает в грудное молоко, и после регулярного приема 20 мг/сут в молоке определяется 55–138 мкг/л препарата, а отношение М/Р находится в пределах 2,8–7,5. Амфетамин обнаружен в моче ребенка при грудном вскармливании [Steiner, 1984]. В другом исследовании у 103 детей, матери которых принимали различные дозы амфетамина, какие-либо клинические явления не отмечены [Ayd, 1973].

В двух публикациях 1980-х гг. сообщается о выявлении в молоке *фенциклидина* [Kaufman, 1983; Niholas, 1982]. Этих данных недостаточно для оценки риска. Об использовании других наркотических средств во время лактации сведения также немногочисленны.



Практические рекомендации. При повторном употреблении наркотиков кормить ребенка грудью нельзя.

Литература

Amir LH, Donath SM. Does maternal smoking have a negative physiological effect on breastfeeding? The epidemiological evidence. *Birth* 2002; 29: 112–23.

- Arlettaz R, Kashiwagi M, Das Kundu S et al. Methadone maintenance in a Swiss perinatal center: II. Neonatal Outcome and Social Resources. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 145–50.
- Astley S, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12: 161–8.
- Ayd FJ. Excretion of psychotropic drugs in human milk. *Int Drug Ther News Bull* 1973; 8: 33–40.
- Becker AB, Manfreda J, Ferguson AC et al. Breastfeeding and environmental tobacco smoke exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 689–91.
- Ballard JL. Treatment of neonatal abstinence syndrome with breast milk containing methadone. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002; 15: 76–85.
- Ballard JL, D'Apolito K. Shortened length of stay for neonatal abstinence syndrome from methadone using mother's milk as therapy. *Pediatr Res* 2001; 49: 354.
- Begg EJ, Malpas TJ, Hackett LP et al. Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 681–5.
- Bennett PN (ed.). *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Blanchard J, Weber CW, Shearer LE. Methylxanthine levels in breast milk of lactating women of different ethnic and socioeconomic classes. *Biopharm Drug Dispos* 1992; 13: 187–96.
- Bucher HU, Gautschi K. Nachweis von Coffein, Theophyllin und Theobromin in Nabelschnurblut und Frauenmilch. *Helv Paediatr Acta* 1985; 40: 163–7.
- Chasnoff IJ, Lewis DE, Squires L. Cocaine intoxication in a breast-fed infant. *Pediatrics* 1987; 80: 836–8.
- Dahlström A, Ebersjö C, Lundell B. Nicotine exposure in breast-fed infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 810–6.
- Edwards J, Rudy A, Wermeling D et al. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 153–8.
- Edwards N, Sims-Jones N, Breithaupt K. Smoking in pregnancy and postpartum: relationship to mother's choices concerning infant nutrition. *Can J Nurs Res* 1998; 30: 83–98.
- Geraghty B, Graham EA, Logan B et al. Methadone levels in breast milk. *J Hum Lact* 1997; 13: 227–30.
- Groner J, Wadwa P, Hoshaw-Woodard S et al. Active and passive tobacco smoke: a comparison of maternal and child hair cotinine levels. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 789–95.
- Haug K, Irgens LM, Baste V et al. Secular trends in breastfeeding and parental smoking. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1023–7.
- Hirose M, Hosokawa T, Tanaka Y. Extradural buprenorphine suppresses breastfeeding after caesarean section. *Br J Anaesth* 1997; 79: 120–1.
- Ilett KF, Hale TW, Page-Sharp M et al. Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and cotinine into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 516–24.
- Jansson L, Velez M and Harrow C. Methadone Maintenance and Lactation: A Review of the Literature and Current Management Guidelines. *J Hum Lact* 2004; 20: 62–71.
- Kaufman KR et al. PCP in amniotic fluid and breast milk: case report. *J Clin Psychiatr* 1983; 44: 269–70.
- Kayemba-Kay's S, Lacllyde J. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns: a report of 13 cases. *Addiction* 2003; 98: 1599–604.
- Klonhoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. Maternal and paternal recreational drug users and sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 765–70.
- Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM et al. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 181–7.

Lawrence R, Lawrence M. Breastfeeding: a guide for the medical profession, 5th ed. St. Louis: Mosby, 1999.

Letson GW, Rosenberg KD, Wu L. Association between smoking during pregnancy and breastfeeding at about 2 weeks of age. *J Hum Lact* 2002; 18: 368–72.

Little RE, Anderson KW, Ervin CH et al. Maternal alcohol use during breastfeeding and infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med* 1989; 321: 425–30.

Little RE, Northstone K, Golding J. ALSPAC Study Team. Alcohol, breastfeeding, and development at 18 months. *Pediatrics* 2002; 109: 72–2.

Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in the milk of smoking mothers. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 21–6.

Malpas TJ, Darlow MD. Neonatal abstinence syndrome following abrupt cessation of breastfeeding. *NZ Med J* 1999; 112: 12–3.

Marquet P, Cherel J, Lavignasse P et al. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 569–71.

Mascola MA, Van Vunakis H, Tager IB et al. Exposure of young infants to environmental tobacco smoke: breastfeeding among smoking mothers. *Am J Publ Health* 1998; 88: 893–6.

Malpas TJ, Darlow BA. Neonatal abstinence syndrome following abrupt cessation of breastfeeding. *N Z Med J* 1999; 112: 12–3.

McCarthy JJ, Posey BL. Methadone levels in human milk. *J Hum Lact* 2000; 16: 115–20.

Nicholas JM et al. Phencyclidine: its transfer across the placenta as well as into breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 143–6.

Philipp B, Merewood A and O'Brien S. Methadone and Breastfeeding: New Horizons. *Pediatrics* 2003; 111: 1429–30.

Radisch B, Luck W, Nau H. Cadmium concentrations in milk and blood of smoking mothers. *Toxicology letters* 1987; 36: 147–52.

Ratner PA, Johnson JL, Bottorff JL. Smoking relapse and early weaning among postpartum women: is there an association? *Birth* 1999; 26: 76–82.

Schatz BS. Nicotine replacement products: implications for the breastfeeding mother. *J Hum Lact* 1998; 14: 161–3.

Schindler SD, Eder H, Ortner R et al. Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy. *Addiction* 2003; 98: 103–10.

Schwartz-Bickenbach D, Schulte-Hobein B, Abt S et al. Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy. *Toxicology letters* 1987; 35: 73–81.

Shannon M et al. Cocaine exposure among children seen at a pediatric hospital. *Pediatrics* 1989; 83: 337–42.

Smialek JE, Monforte JK, Aronow R et al. Methadone deaths in children. *J Am Med Assoc* 1977; 238: 2156–7.

Steiner E et al. Amphetamine secretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 123–4.

Winecker RE, Goldberger BA, Tebbett IR et al. Detection of cocaine and its metabolites in breast milk. *J Forensic Sci* 2001; 46: 1221–3.

Wojnar-Horton RE, Kristensen JH, Ilett KF et al. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 543–7.

4.17 Растительные яды

Клинический опыт. О поражениях грудных детей ядами (токсинами) животного и растительного происхождения или физиологически составными частями растений известно немного. Есть сообщение [Hallebach, 1985], что после отравления кормящей матери *бледной поганкой* у ребенка возникло поражение печени (передача через молоко). В другом случае высказано предположение [Kautek, 1988], что гемолитический криз у грудных детей — недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может развиваться при употреблении кормящей матерью в пищу плодов *конских бобов* (фавизм). Однако в последующих публикациях это не подтверждено.

О значении обнаруженного в некоторых пробах молока большого количества *афлатоксина* имеются только предположения. В некоторых странах, таких как Судан или Тайланд, пищевые продукты в большей степени, чем в развитых странах, загрязнены афлатоксинами, и в материнском молоке порой содержатся их высокие концентрации, превышающие принятые в Германии нормы для пищевых продуктов [Coulter, 1984]. С другой стороны, проведенное в Западной Африке исследование показало, что детское питание загрязнено значительно сильнее, и у детей, грудное вскармливание которых прекращено в раннем возрасте, обнаруживают замедленный рост (вероятно, это обусловлено токсикозом) по сравнению с детьми, вскармливаемыми молоком матери дольше [Gong, 2003]. В других исследованиях было также показано, что в слабо экспонированных популяциях Австралии материнское молоко содержит *афлатоксин M1* [El-Nezami, 1995]. Предметом обсуждения является вопрос о связи высокой концентрации *афлатоксина B1* в грудном молоке с возникновением детской пеллагры (квashiоркора) [Hendrickse, 1997].



Практические рекомендации. При возникновении у матери во время лактации симптомов, вызванных ядами (токсинами), следует прекратить грудное вскармливание до улучшения ее состояния.

Литература

Coulter JBS, Lamplugh SM, Suliman GI et al. Aflatoxins in human breast milk. Ann Trop Pediatr 1984; 4: 61–6.

El-Nezami HS, Nicoletti G, Neal GE et al. Aflatoxin M1 in human breast milk samples from Victoria, Australia and Thailand. Food Chem Toxicol 1995; 33: 173–9.

Gong YY, Egal S, Hounsa A et al. Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. Int J Epidemiol 2003; 32: 556–62.

Hallebach M, Kurze G, Springer S et al. Knollenblatterpilzvergiftung uber Muttermilch. Z Klin Med 1985; 40: 943–5.

Hendrickse RG. Of sick turkeys, kwashiorkor, malaria, perinatal mortality, heroin addicts and food poisoning: research on the influence of aflatoxins on child health in the tropics. Ann Trop Med Parasit 1997; 91: 787–93.

Kautek L, Solem E, Böhler H. Hämolytische Krise nach Stillen! Der Kinderarzt 1988; 19: 808.

4.18 Промышленные химические вещества и загрязнители окружающей среды

Переход химических веществ в материнское молоко подчиняется тем же закономерностям, которые существуют у лекарственных средств (см. главу 3). Кислотность, незначительная степень связывания с белками и низкая молекулярная масса — свойства, способствующие переходу в молоко. Поступление в организм вредных веществ осуществляется главным образом с пищевыми продуктами. Теоретически возможны кожный и ингаляционный пути проникновения, приводящие к появлению вредных веществ в плазме и экспозиции грудного ребенка через молоко матери.

В отличие от лекарственных средств для некоторых токсикологически значимых промышленных веществ и токсических агентов окружающей среды имеет значение их длительная персистенция в природных условиях вследствие недостаточного фотохимического или бактериального разрушения, в результате происходит их накопление и включение в пищевую цепочку. Среди этих веществ большую проблему, чем тяжелые металлы, представляют хлорорганические соединения [DFG, 1984]. Эти чужеродные вещества практически не обезвреживаются и не разрушаются в организме человека.

▶ 4.18.1 Хлорорганические соединения, длительно персистирующие в окружающей среде, и полибромированный дифениловый эфир

Распространение. К персистирующим хлорорганическим соединениям относятся классические пестициды *дихлордифенилтрихлорэтан* (DDT), *гексахлорбензол* (HCB), *диэлдрин*, α -, β - и γ -*гексахлорциклогексан* (HCH) и синтетические масла из *полихлорированных бифенилов* (PCB), а также *полихлорированные диоксины* и *фураны*.

Из пестицидов в настоящее время применяют только короткоживущий γ -HCH (*линдан*) (см. раздел 4.12.7). Другие хлорорганические пестициды, например DDT, начиная с 1970-х гг. производят только на экспорт в развивающиеся страны, а в остальных они заменены *карбамаматами*, *фосфорорганическими соединениями* и *пиретроидами*. Эти вещества могут оказывать острое токсическое действие, однако в природных условиях они персистируют и накапливаются в меньшей степени.

Полихлорированные бифенилы использовали в качестве пластификаторов и добавок к краскам. С 1970-х гг. их используют лишь в закрытых системах в качестве гидравлической жидкости и наполнителей для трансформаторов и конденсаторов. Начиная с конца 1980-х гг. в большинстве стран применение полихлорированных бифенилов запрещено, однако они могут содержаться в установленном ранее оборудовании.

Полихлорированные дибензодиоксиды и фураны, к которым относится также *яд Севесо* — 2,3,7,8-тетрахлор-*p*-дибензодиоксин (TCDD), образуются как побочные продукты или загрязнения при синтезе хлорорганических соединений и их вторичной переработке, повторном использовании (рециклировании), удалении и сжигании. Установки для сжигания мусора и хлорированные добавки к бензину для автомашин относятся к важнейшим источникам диоксинов в окружающей среде [Fürst, 1987]. Галогенизированные углеводороды обозначают как персистирующие, поскольку в природных условиях они плохо разрушаются, и на каждом этапе пищевой цепочки происходит их многократное накопление — до 10^6 в продуктах растительного и животного происхождения (особенно морских животных). Вследствие их липофильности в организме они присутствуют преимущественно в тканях, богатых липидами, и материнском молоке.

Отравление грудных детей хлорорганическими соединениями, содержащимися в материнском молоке, описаны лишь после крайне сильной экспозиции матери. Турецкая порфирия (синдром Пемба–Ярда) возникает после употребления в пищу зерна, протравленного гексахлорбензолом. После окрашивания кожи и похудения болезнь у грудного ребенка может завершиться летальным исходом [Peters, 1982]. Болезнь Юсо может быть результатом употребления пищевого масла, загрязненного полихлорированными бифенилами: у грудного ребенка возникают мышечная гипотония, гипервозбудимость и апатия. Заболевание характеризуется длительным течением [Miller, 1977].

Допустимая концентрация в молоке матери. Ориентиром для предельно допустимого содержания хлорорганических соединений в молоке матери служит «уровень, не дающий вредного эффекта» (NOAEL), определяемый в опытах на животных. Под этим понимают такое количество вредного вещества (в расчете на массу тела), которое при ежедневном введении не оказывает токсическое действие (например, не вызывает увеличение печени с повышением ферментативной активности у крыс). Основываясь на показателях NOAEL, с учетом коэффициента безопасности (SF) рассчитывают допустимый ежедневный прием (*англ.* Acceptable daily intake, ADI) конкретного вредного вещества для человека (грудного ребенка). Коэффициент безопасности должен иметь порядок величин 100–1000, однако на практике для *полихлорированных бифенилов* в материнском молоке он часто ниже и лишь иногда достигает значения 10. Это означает, что количество РСВ, примерно в 10 раз большее, чем доза, которую получает ребенок, может в опытах на животных вызывать токсический эффект. Содержание РСВ в молоке женщины намного выше по сравнению с коровьим молоком. Понятие РСВ относится к многочисленным соединениям, представляющим собой близкие друг другу варианты, — так называемые конгенеры (*англ.* Congener — относящийся к тому же классу, виду, роду). Количественно доминируют конгенеры 138, 153 и 180. В аналитической работе измеряют эти вещества, часто встречающиеся в составе общего загрязнения, и представляют в виде РСВ-суммы.

Единицей загрязнения диоксином служит I-TEQ (международный TCDD-эквивалент): эквивалентное количество яда Севесо (2,3,7,8-тетрахлор-р-дибензодиоксиана), соответствующее сумме содержащихся в пробе различных токсических соединений диоксиана и фурана. Установленное ВОЗ в 1989 г. переносимое количество вещества находится в пределах 1–4 пг I-TEQ/кг в расчете на массу тела. Для грудного ребенка эта величина в десятки раз больше, однако она была определена в расчете на пожизненное воздействие. В Германии ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает ежедневно в среднем 55 пг I-TEQ/кг в расчете на массу тела.

Концентрация в молоке матери, региональные различия. В развивающихся странах обнаруживают повышенное содержание DDT/DDE [Kunisie, 2004; Minh, 2004], тогда как в индустриальных преобладают РСВ и диоксины. Существуют различия между странами Восточной и Западной Европы, а также между Восточной и Западной Германией; в частности, отмечено более высокое загрязнение РСВ в районах промышленно развитого Запада [Mehler, 1994; Hesse, 1981]. Данные о региональных различиях в зависимости от характера питания представлены Nadal (2004). В 1980-е гг. средняя концентрация DDT/DDE в жире грудного молока составляла в Индонезии 45 мг/кг, Южной Африке, Кении, Гонконге, Индии – 10–20 мг/кг, в Европе, США, Австралии – 1–2 мг/кг. Уровень РСВ в зависимости от метода анализа в Европе, Израиле и США в среднем был равен от 0,5 до 2,5 мг на 1 кг жира молока (обзор см. Bennett, 1996). Для диоксинов соответствующая величина в промышленных странах составляет в среднем 15–25 нг I-TEQ на 1 кг жира молока. До 1991 г. некоторые авторы еще отмечали повышение среднего уровня загрязнения грудного молока [Mehler, 1994].

В течение примерно 15 последних лет в Германии и многих других странах можно было наблюдать тенденцию к снижению контаминации молока вредными веществами [BgVV, 2000 A]. Только в Германии было исследовано более 30 000 проб грудного молока. Так, обнаруживаемое в настоящее время содержание РСВ в Швеции и Германии составляет лишь 25% величины, определяемой в 1970–1980 гг. Примерно то же выявлено и для диоксинов. По данным Федерального института оценки риска (BfR), с 1988 г. по 2002 г. загрязнение материнского молока снизилось с 37 до 12 пг/г жира грудного молока. Однако для Европы это означает второе место по загрязнению после Нидерландов (18 пг/г). Более низкие значения у Хорватии, Испании и Тайваня [Chao, 2004; Schuhmacher, 2004].

В публикации о динамике загрязнения материнского молока в Баден-Вюртемберге сообщается, что в 1988 г. содержание по крайней мере одного загрязнителя (в основном, РСВ) превышало нижнюю границу нормы в 14% исследованных проб, по этой причине было ограничено грудное вскармливание после 4 месяцев в соответствии с существующей до 1996 г. рекомендацией. В 1996 г. лишь у 2% проб был превышен коэффициент безопасности (SF) 10. В Германии сначала исследовали

ежегодно более 1000 проб молока, в 1990 г. — 1983, а к 1996 г. количество снизилось на 280 [Seidel, 1998].

Полибромированный дифенилэфир. На Фарерских островах вследствие употребления в пищу китового жира в молоке матерей концентрация PCB достигает высокого уровня (в 1987 г. — 2300 нг/г в жире молока, в 1994 г. — 1600 нг/г, в 1999 г. — 1800 нг/г), а содержание *полибромированного дифенилэфира* (PBDE) увеличилось с 2 нг/г жира в 1987 г. до 8 нг/г в 1999 г. [Fängström, 2005]. В Германии в материнском молоке также обнаружен липофильный PBDE. С 1970-х гг. PBDE применяют как огнезащитное средство для синтетических материалов в области электроники, декоративных обивочных тканей для жилых помещений и материалов для набивки или обивки мебели. Известны более 200 веществ (конгенов) этой группы в трех различных технических смесях. Пента- и окта-BDE в 2004 г. были запрещены во всей Европе ввиду их опасности для окружающей среды и для грудных детей, вскармливаемых молоком матери. Дека-BDE продолжают использовать, и в молоке определяется его главный конгенер — дека-BDE 209. В Германии проведено исследование, в котором были проанализированы 128 проб грудного молока, полученных от 89 матерей. Среднее общее содержание PBDE у женщин, использующих вегетарианскую пищу, составило 1,65 нг на 1 г жира молока и было существенно ниже, чем у матерей, питание которых было смешанным (2,47 нг/г). Как и в случае персистирующих хлорорганических соединений, содержание загрязнителя было меньше, если женщина уже вскармливала грудью многих детей. В отличие от этого после 3-месячного кормления грудью существенного снижения по сравнению с неонатальным периодом не зарегистрировано. Установленные в этом крупномасштабном исследовании величины были в 10–30 раз ниже, чем в Северной Америке. Ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает в среднем 10 нг/кг и максимально 50 нг/кг вещества в сутки в расчете на массу тела. Таким образом, интервал безопасности (*англ.* Margin of safety, MOS) при $> 10^4$ лежит ниже NOAEL, и риск для ребенка практически отсутствует [Vieth, 2005].

Концентрация в организме ребенка. Teufel (1990) определил у новорожденных максимальную концентрацию персистирующих хлорорганических соединений. В возрасте 6 месяцев, независимо от характера питания, определяются самые низкие величины. Абсолютное количество полихлорированных бифенилов и диоксинов, переносимое с молоком, больше, чем количество, проходящее через плаценту во время беременности, но в результате эффекта разведения за счет быстрого увеличения количества жировой ткани после рождения концентрация вещества в плазме грудного ребенка снижается. У новорожденных период полувыведения диоксинов значительно короче (4 месяца), чем у взрослых (около 5 лет). Дети, вскармливаемые исключительно молоком матери, в первые месяцы жизни имеют явно более высокие концентрации TCDD в крови и жировой ткани, чем не получающие материнского молока. Однако это различие нивелируется через несколько лет [Kreuzer, 1997]. Тщательный анализ данных определения TEQ диоксинов

в жировой ткани детей с различными сроками грудного вскармливания (6 недель, 6 месяцев, 1 год, 2 года) по сравнению с детьми, лишенными естественного вскармливания, был проведен Lorber (2002) и соответствует данным Abraham (1998, Берлин). Полученные результаты показали, что у грудных детей, получавших с молоком матери диоксин, его содержание было на 1–2 порядка больше, чем у взрослых, максимальная концентрация отмечена в первые месяцы жизни, но к возрасту 7–10 лет полностью соответствовала концентрации у детей, не вскармливаемых молоком матери (см. рис. 4.1). Heudorf (2003) установил, что концентрация РСВ не различается у детей, находившихся на естественном или искусственном вскармливании, начиная с возраста 12 лет.

Действие контаминации средней интенсивности на развитие ребенка.

Среди многочисленных публикаций о персистирующих хлороорганических соединениях при нормальных условиях следует различать исследования пар мать–ребенок, в которых определяли концентрацию вредных веществ в крови и молоке матери и крови ребенка [Fängström, 2005; Lackmann, 2005; Chao, 2004; Kunisue, 2004; Minh, 2004; Nadal, 2004; Schuhmacher, 2004; Heudorf, 2003], и крупномасштабные когортные исследования по изучению воздействия экспозиции детей через материнское молоко на их физическое и умственное развитие (обзор см. LaKind, 2004). К исследованиям второго типа относятся, прежде всего, 4 крупных проекта, материалы которых неоднократно публиковались: исследования в Северной Каролине, Мичигане, Нидерландах и Германии. В Северной Каролине с конца 1970-х гг. до начала 1980-х гг. обследовали развитие 865 детей до 5 лет, а затем во время пубертатного периода [Gladen, 2000, 1991, 1988]. Обычные заболевания, свойственные детскому возрасту, не ассоциировались с экспозицией РСВ и DDE при грудном вскармливании. Не обнаружена также значимая корреляция с умственным, психомоторным, а также физическим и половым развитием.

В мичиганском исследовании сравнивали около 240 детей, матери которых регулярно употребляли в пищу контаминированную РСВ рыбу из Великих Озер (> 11,8 кг за 6 лет), и 71 ребенка, матери которых такую рыбу не употребляли. При визуальном обследовании детей в возрасте 7 месяцев различия не обнаружены. В отличие от этого незначительные различия в развитии найдены у детей в возрасте 4 лет, которые отчетливо выявлялись лишь в случаях, когда продолжительность грудного вскармливания составляла, по меньшей мере, 1 год. Экспозиция РСВ не влияла на развитие интеллекта при обследовании детей в возрасте 11 лет [Jacobson, 2002, 1996, 1990].

В исследовании действия РСВ/диоксинов в материнском молоке, выполненном в Нидерландах [Коорман-Esseboom, 1996], были включены 100 детей, вскармливаемых грудным молоком, и 100 детей, не получавших его. Сравнение детей обеих групп показало, что более высокая контаминация молока диоксином и РСВ ассоциировалась с повышенным уровнем TSH у новорожденных и 3-месячных детей, что служило указанием на расстройство функции щитовидной железы. Различные невро-

логические исследования 400 детей в неонатальном периоде и психомоторные и когнитивные тесты в возрасте до 4 лет показали отсутствие негативных последствий повышенного воздействия PCB/диоксина, передаваемых детям с молоком матери (обзор см. LaKind, 2004).

При исследовании ментального и моторного развития детей в возрасте 3,5 лет, проведенном в Германии с помощью так называемого показателя Кауфмана (Kaufman Score), была установлена отрицательная ассоциация между концентрацией PCB в молоке и результатами теста. В исследовании 171 пары мать–ребенок отклонения не отмечены [Walkowiak, 2001].

Дальнейшие, главным образом небольшие по объему исследования нескольких десятков детей показали существование ассоциации между содержанием диоксинов, фуранов и PCB в материнском молоке и снижением уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке, а также изменением иммунологических показателей — повышением количества CD4⁺-лимфоцитов (Т-клеток-хелперов) и снижением CD8⁺-лимфоцитов (Т-клеток-супрессоров); обнаружена незначительно повышенная активность трансаминаз печени и уменьшение числа тромбоцитов, в целом же развитие детей до 6-месячного возраста протекало нормально (обзор см. LaKind, 2004).

По мнению других авторов, высказанному на основании своих данных о повышении показателей тестирования у детей в возрасте от 1 года до 6 лет, грудное вскармливание, несмотря на установленную среднюю контаминацию материнского молока, оказывает положительный компенсаторный эффект на психомоторное и когнитивное развитие детей на фоне возможной токсически значимой пренатальной нагрузки [Vreugdenhil, 2004; Ribas-Fito, 2003; Voersma, 2000].



Практические рекомендации. Согласно имеющимся данным, содержащиеся в материнском молоке в пределах нормы персистирующие хлорорганические соединения не создают риска длительно сохраняющихся нарушений развития. Если принять, что токсичность хлорорганических соединений коррелирует с их концентрацией в плазме ребенка или плода, то риск должен быть максимальным в пренатальный период, т.е. до первого кормления ребенка грудным молоком. Результаты исследований позволяют сделать вывод, что грудное вскармливание, несмотря на раннюю, еще более выраженную контаминацию молока, оказывает положительный компенсаторный эффект на психомоторное и когнитивное развитие ребенка.

▶ 4.18.2 Ртуть

Клинический опыт. Различают *металлическую ртуть* (например, в ртутных термометрах, зубной амальгаме, сплавах, состоящих из ртути, серебра и других металлов), *неорганическую ртуть* (например, хлорид ртути, ранее служивший дезинфицирующим средством) и *органическую ртуть* (например, метилртуть в контаминированной морской

рыбе). Металлическая ртуть практически не резорбируется в кишечнике (менее 0,01%), однако при ингаляции 80% вещества попадают в кровоток. Энтеральная биодоступность неорганической ртути составляет менее 10%, но для органической ртути эта величина достигает 95%. Органами-мишенями при отравлении ртутью служат печень, почки и головной мозг (главным образом, серое вещество мозга). Ртуть накапливается в организме вследствие длительного биологического периода полувыведения (от 6 месяцев до многих лет). Металлическая и неорганическая ртуть выводится преимущественно почками, органическая — через толстый кишечник. Содержание ртути в молоке матери при нормальных условиях питания, а также в случае наличия у матери многочисленных пломб из амальгамы не достигает токсического уровня. Другая ситуация складывается вследствие загрязнения окружающей среды, например в Японии, когда ртуть, присутствующая в промышленных сточных водах, попала в рыбу. В результате употребления в пищу кормящими матерями такой сильно контаминированной рыбы у грудных детей возникла болезнь Минамата, вызванная ртутью, содержащейся в молоке матери: неврологические нарушения вплоть до тяжелых церебральных поражений со спастичностью. В других случаях источником отравления послужили пищевые продукты из зерна, протравленного ртутью (Иран, СССР) [Wolff, 1983]. В этих случаях концентрация ртути в материнском молоке составляла до 540 мкг/л.

Средняя концентрация ртути в крови у населения Европы равна 0,5–1 мкг/л, соответственно, 1 мкг/г креатинина в моче. В Скандинавии и Японии [Sakamoto, 2002] частично определяют более высокие значения в пределах нормы, у инуитов (эскимосов) — 16 мкг/л, а максимально даже 40 мкг/л. Это обусловлено регулярным употреблением в пищу контаминированных морских животных. В эритроцитах содержится, прежде всего, органическая метилртуть. В крови из пуповины концентрация ртути на 50–100% превышает ее содержание в крови матери. Этот факт позволил сделать вывод, что для ребенка более опасна пренатальная экспозиция по сравнению с воздействием ртути, передаваемой с молоком матери [Björnberg, 2005; Sakamoto, 2002].

Концентрация ртути в молоке матери. В исследовании 116 женщин, проведенном немецкими авторами, установлено, что концентрация ртути в грудном молоке после родов равна в среднем 0,9 мкг/л ($< 0,25–20,3$), а после 2-месячного вскармливания — в среднем менее 0,25 мкг/л ($< 0,25–11,7$). При первом исследовании индивидуальные значения коррелировали с количеством пломб с амальгамой у матери и частотой употребления в пищу рыбы (разница между пресноводной и морской рыбой не отмечена, данные о степени контаминации не приведены). При втором исследовании, когда еще раз обследовали 84 из 116 женщин, установлена лишь ассоциация с употреблением рыбы [Drexler, 1998].

По данным исследования проб материнского молока, проведенного в Восточной Германии, более 80% значений содержания ртути лежало ниже порога определения, составившего 0,5 мкг/л [Henke, 1994]. Сходные цифры получены в других европейских странах; в частности недав-

но в Швеции при исследовании 20 пар мать–ребенок показано, что через 4 дня после родов общее количество ртути составило 0,2–0,3 мкг/л, как и через 6 и 13 недель [Vjörnberg, 2005]. Большую часть этого сравнительно низкого содержания составляла метилртуть, а не неорганическая ртуть.

В проведенном в Швеции исследовании 30 женщин примерно через 6 недель после родов обнаружена корреляция между концентрацией ртути (общего количества ртути и неорганической составляющей) в крови (в среднем 2,3 мкг/кг) и молоке (в среднем 0,6 мкг/кг) и количеством пломб с амальгамой у матери. По данным авторов, каждая пломба повышает концентрацию ртути в крови на 0,1 мкг/кг, в молоке — на 0,05 мкг/кг. Количество потребляемой рыбы (метилртуть) существенно отражается лишь на уровне ртути в крови матери, но не в молоке [Oskarsson, 1996].

В соответствии с этим грудной ребенок, вскармливаемый исключительно молоком матери, получает ртуть в среднем не более 0,1 мкг/кг в сутки. Значение ADI составляет 0,715 мкг/кг в расчете на массу тела. Немецкий Федеральный институт защиты здоровья потребителей и ветеринарной медицины (ранее — BgVV; теперь — BfR) рекомендует во время беременности и лактации ограничить употребление в пищу рыбы, которая, согласно предписанию о максимально допустимых концентрациях вредных веществ, может содержать ртуть более 1 мг/кг. К таким видам рыбы относятся акула, обыкновенный угорь, осетр, морской окунь, шиповка, меч-рыба, речной окунь, палтус, щука, скаты, морской черт и тунец.

По данным исследования 583 детей на Фарерских островах, концентрация ртути в пробах волос годовалых детей коррелирует с продолжительностью грудного вскармливания [Grandjean, 1994].



Практические рекомендации. Согласно имеющимся в настоящее время данным, контаминация, вызываемая амальгамой, не изменяет профиль тяжелых металлов в степени, требующей прекращения грудного вскармливания. Меры по детоксикации не показаны, даже противопоказаны, так как мобилизация тяжелых металлов может привести к еще более сильной контаминации материнского молока. Проблемы с амальгамой ни в коем случае не должны подпадать под определение «отравление». Пломбирование зубов с применением амальгамы допустимо лишь при острой боли, однако общую санацию следует отложить до окончания грудного вскармливания. По возможности, от применения амальгамы следует отказаться. Потребление потенциально контаминированной рыбы должно быть ограничено.

▶ 4.18.3 Свинец

Клинический опыт. *Свинец* встречается в неорганической форме (например, *оксид свинца*) и в виде органических соединений (например, *тетраэтилсвинец*). Растворимые соли свинца резорбируются в кишеч-

нике, возможен также ингаляционный тип абсорбции. Источниками экспозиции служат глазурь, краски, добавки к горючему, свинцовые водопроводные трубы и специальные промышленные производства. Средняя концентрация свинца в крови за 20 лет упала ниже 10 мкг/100 мл. У взрослых более 90% свинца накапливается в костях. Период полувыведения свинца из костей составляет около 30 лет.

Причиной острого отравления свинцом у грудного ребенка в одном из случаев явилась относительно кислая ключевая вода (рН 5,5), доставляемая по свинцовым водопроводным трубам длиной 300 м. У грудного ребенка, вскармливаемого исключительно молоком матери, в возрасте 3 месяцев возник тяжелый церебральный парез. Водопроводная вода содержала 4000 мкг/л свинца, в молоке матери присутствовало 80 мкг/л (собственные наблюдения). Невозможно однозначно определить непосредственную причину интоксикации свинцом — пренатальная экспозиция *in utero* или постнатальное воздействие свинца, содержащегося в материнском молоке.

Концентрация в молоке матери. В Германии 20 лет назад средняя концентрация свинца в материнском молоке составляла 9–13 мкг/л [Sternowsky, 1985]. Сходные данные получены в Восточной Германии, причем было обнаружено интересное явление: содержание свинца в грудном молоке не коррелировало с загрязнением промышленными взвешенными веществами в соответствующем регионе [Henke, 1994]. Таким образом, рекомендованная ВОЗ величина ADI, равная 5 мкг/кг в расчете на массу тела, составила лишь 20–50% выявленных значений. Значительно более высокие величины содержания свинца в материнском молоке были обнаружены в 1980-е гг. в Тироле (29 мкг/л) и Сингапуре (46 мкг/л) [Henke, 1994]. У работниц фабрики, производящей аккумуляторы, в грудном молоке было выявлено 62 мкг/л свинца [Wolff, 1983].

Между тем в большинстве стран наблюдали значительное падение уровня загрязнения материнского молока свинцом в результате использования бензина, не содержащего свинец, являющегося важным источником контаминации. В настоящее время средняя концентрация свинца в грудном молоке менее 5 мкг/л стала обычным явлением. Даже в бедных районах эквадорских Анд, где население занято обработкой свинцовой глазури, благодаря гигиеническим мероприятиям средняя концентрация свинца снизилась до 4,6 мкг/л (минимум 0,4 мкг/л и максимум 20,5 мкг/л) [Counter, 2004]. У 310 женщин в Мехико-сити через месяц после родов среднее содержание свинца в молоке составило всего 1,1 мкг/л [Ettinger, 2004], исследование в Греции 180 проб колострума показало еще меньшее значение — 0,5 мкг/л [Leotsinidis, 2005], а у 158 словацких женщин на 4 день после родов средняя концентрация свинца в молоке оказалась равной 4,7 мкг/л [Ursinyova, 2005]. Все эти значения ниже установленного ВОЗ порогового значения переносимой ребенком концентрации свинца в материнском молоке. Однако во многих исследованиях указывается, что для ребенка не существует пороговой концентрации свинца в крови, ниже которой уже не обнаруживается действие на различные неврологические параметры, например время

реакции, тонкая моторика, внимание и умственное развитие. Даже в области низких значений (< 3 мкг/л) еще определяется корреляция с концентрацией свинца [Chiodo, 2004].



Практические рекомендации. Даже при значительном загрязнении молока матери свинцом можно не ожидать опасных последствий для ребенка. Однако следует избегать чрезмерной (превышающей среднюю) экспозиции (например, использования керамической посуды, покрытой глазурью, содержащей свинец, см. раздел 2.23), чтобы предупредить возможное воздействие на развитие ЦНС.

▶ 4.18.4 Кадмий

Клинический опыт. Средняя концентрация кадмия в молоке составляет 6–12 мкг/л [Henke, 1994], однако иногда обнаруживают в 2–3 раза большие величины, а также и меньшие концентрации (< 1 мкг/л), как это недавно установлено в исследовании 124 женщин, проведенном в Австрии, где концентрация кадмия оказалась равной 0,09 мкг/л (минимум 0,02 мкг/л, максимум 0,73 мкг/л) [Gundacker, 2005, личное сообщение]. В исследовании 180 проб колострума, проведенном в Греции, концентрация кадмия составила 0,19 мкг/л [Leotsinidis, 2005], а у 158 словацких женщин на 4 день после родов средняя концентрация кадмия в молоке оказалась равной 0,43 мкг/л [Ursinyova, 2005]. Курение, в том числе пассивное, относится к факторам, повышающим концентрацию кадмия [Gundacker, 2005, личное сообщение; Radisch, 1987]. Показатель ADI для взрослых составляет 1 мкг кадмия в расчете на массу тела. В исследовании Henke (1994) он был превышен.



Практические рекомендации. Токсические эффекты кадмия, содержащегося в молоке матери, до настоящего времени не описаны. При определяемых в настоящее время концентрациях кадмия токсические эффекты маловероятны.

▶ 4.18.5 Другие чужеродные вещества

Клинический опыт. Описан случай обструктивной желтухи у грудного ребенка, подвергшегося воздействию летучего *хлорорганического соединения тетрахлорэтана* (PER), используемого в качестве химического чистящего средства. Мать ребенка ежедневно в обеденное время посещала мужа на его рабочем месте, которое было сильно контаминировано. Данный фактор явился причиной возникновения неврологических симптомов у женщины [Bagnell, 1977]. Проба молока, полученная у матери через час после экспозиции, содержала 10 мг/л тетрахлорэтана. Через 24 час концентрация все еще составляла 3 мг/л. Состояние грудного ребенка нормализовалось после прекращения грудного

вскармливания. При последующем исследовании ребенка в возрасте 10 лет отклонения у него не найдены. Другие авторы определили летучие хлоруглеводороды в молоке женщин, экспонированных вне связи с профессией; средняя концентрация составила 6,2 мкг/л. Прошло около 4–8 недель после экспозиции, прежде чем концентрация липофильных тетрахлорэтано в материнском молоке нормализовалась [Schreiber, 1993]. Из этого не следует, что подобная экспозиция должна повлечь прекращение грудного вскармливания. Но к продолжительному воздействию таких хлорорганических соединений на кормящих матерей в условиях производства следует отнести крайне настороженно.

В материнском молоке были обнаружены различные чужеродные вещества, например органические растворители *бензол* и *толуол* [Fabietti, 2004], а также проникающий в рыбу из сточных вод бактерицидный агент *триклозан* [Adolfsson-Erici, 2002].

Синтетические соединения мускуса, такие как *мускус-кислота*, *мускус-кетон*, *мускус-амбретт* (*амбровый мускус*) и другие, относятся к нитроароматическим соединениям. С одной стороны, эти вещества обладают лишь незначительной острой токсичностью, с другой — они как хлорорганические соединения, по-видимому, накапливаются в жировой ткани и персистируют в окружающей среде. Показано, что средний показатель содержания мускус-кислота в материнском молоке составляет 0,1 мг/кг жира молока. Содержание других соединений в 2–3 раза ниже. Соединения мускуса благодаря их запаху добавляют в моющие и косметические средства, поэтому существует возможность их чрескожной резорбции. Указания на токсическое действие этих веществ через молоко матери отсутствуют. Имеющиеся к настоящему времени данные об общей токсичности, мутагенности и канцерогенном потенциале не позволяют дать окончательную оценку риска соединениям мускуса [Rimkus, 1994; Liebl, 1993]. В Германии содержание мускус-кислота в материнском молоке снизилось, начиная с 1993 г., и в настоящее время составляет примерно 0,02 мг/кг жира молока, после того как производителям было рекомендовано отказаться от добавки этого вещества к моющим и чистящим средствам. Концентрация мускус-кетона остается относительно постоянной с начала 1990-х гг. и равна 0,02 мг/кг жира молока. О полициклических соединениях мускуса, таких как *галаксоллиды* и *тоналиды*, сведений пока недостаточно. Эти вещества также добавляют к моющим и косметическим средствам.

Помимо этих пахучих веществ выявлено повышенное содержание в материнском молоке веществ, поглощающих УФ-лучи («светозащитных факторов») [BgVV, 2000 A].

По данным небольшого исследования, *силикон*, имплантированный в молочную железу, приводит у грудных детей к нарушениям подвижности в нижней трети пищевода, которые вызваны изменениями, сходными со склеродермией [Levine, 1994]. Окончательное выяснение этого вопроса в настоящее время невозможно. Предположение, что силиконовые имплантаты могут вызывать коллагеноз у самих женщин, не подтверждено проведенным мета-анализом [Janowsky, 2000].

▶ 4.18.6 Следует ли проводить грудное вскармливание при загрязнении окружающей среды?

Грудное молоко представляет собой биологический индикатор загрязнения окружающей среды вредными веществами, которые накапливаются в объектах, содержащих жир [Fenton, 2005]. Данные, полученные при анализе грудного молока, и общественное давление привели к принятию мер по уменьшению загрязнения окружающей среды. Результаты отражены в материалах анализа базы данных по содержанию диоксинов в женском молоке, создаваемой в течение ряда лет немецким Федеральным институтом защиты здоровья потребителей и ветеринарной медицины (в настоящее время — Федеральный институт оценки риска, BfR) [BgVV, 2000 A].

Персистирующие хлорорганические соединения в течение всей жизни откладываются в жировой ткани и мобилизуются лишь при похудании и грудном вскармливании, поэтому в период лактации необходимо избегать малокалорийной диеты. Не считая высокого уровня потребления животных жиров и контаминированных морских животных (особенно моллюсков), индивидуальные особенности питания матери мало влияют на контаминацию молока. Однако многолетняя вегетарианская диета с потреблением продуктов, содержащих незначительное количество пестицидов, ведет к меньшей контаминации материнского молока.

При грудном вскармливании каждого ребенка снижается содержание вредных веществ в жировой ткани и молоке матери на 10–20%,

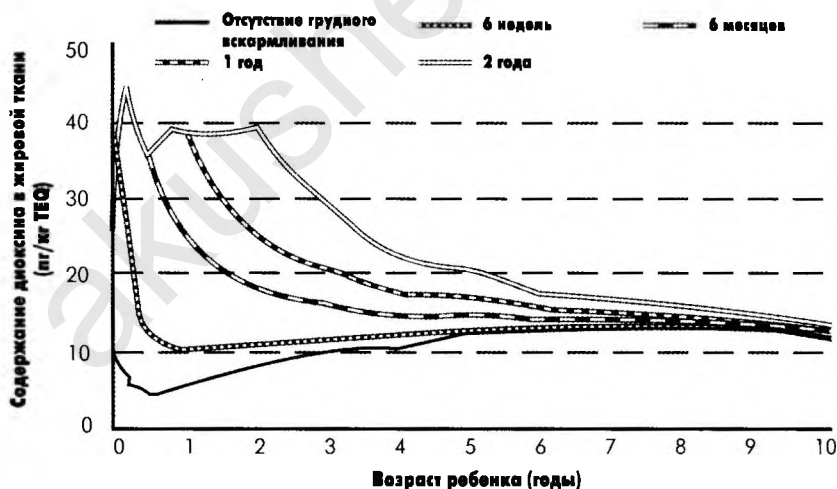


Рис. 4.1 Величина диоксинового эквивалента в жировой ткани детей до 10-летнего возраста в зависимости от продолжительности грудного вскармливания. Модельный расчет [Lorber, 2002].

поэтому можно утверждать (с некоторой долей цинизма), что грудное вскармливание является наиболее эффективным способом детоксикации матери.

Долговременное воздействие на человека чужеродных веществ, описанных в данной главе, изучено недостаточно. Существуют указания на угнетение иммунной системы, а также способствующее развитию опухолей действие диоксинов/фуранов [WHO, 1989; Knutsen, 1984], однако не в связи с умеренной экспозицией через материнское молоко. Способность так называемых эндокринных деструкторов (вредных веществ, обладающих эстрогеноподобным действием, к которым относятся также персистирующие хлорорганические соединения и фталаты, используемые в качестве пластификаторов) влиять на развитие ребенка через молоко матери остается предметом обсуждения [Massart, 2005; Borgert, 2003].

При обсуждении вопроса о кормлении ребенка грудью необходимо учитывать, что уже на протяжении всей беременности происходит перенос вредных веществ из организма матери эмбриону или плоду.

Положительное влияние грудного вскармливания доказано. Имеются лишь отдельные случаи, которые приобрели известность после мирового скандала (например, отравление метилртутью в Миамото), а также индивидуальные случаи острого отравления через молоко матери. При оценке в глобальных масштабах, по расчетам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире грудное вскармливание спасает от гибели 1,3 млн детей в возрасте до 5 лет [Jones, 2003]. Нарушение развития грудного ребенка в результате обычной контаминации материнского молока до сих пор не установлено. Сокращение срока кормления грудью, как это рекомендовали 10 лет назад на том основании, что мы живем в загрязненной вредными веществами среде, является неоправданным.

Теперь уже не рекомендуется проводить анализ грудного молока на присутствие вредных веществ, чтобы индивидуально решить вопрос о длительности вскармливания, за исключением особенно контаминированных районов. Тем не менее, нельзя успокаиваться на достигнутом, необходимо продолжать программу мониторинга и контролировать дальнейшее снижение токсической контаминации грудного молока.

► 4.18.7 Грудное вскармливание и рабочее место

В программе Всемирной недели грудного ребенка 2000 г., провозглашенной мировым сообществом по содействию грудному вскармливанию (WABA), подчеркнута, что задачей общества является всемерная помощь в создании кормящим матерям условий, чтобы она, несмотря на профессиональную занятость, могла кормить грудью в течение срока, необходимого и для нее, и для ребенка. Вместе с тем одной из целей является обеспечение права ребенка на оптимальное питание, т.е. грудное вскармливание.

Национальная комиссия Германии по вопросам естественного вскармливания детей поддерживает эту программу и указывает, что в стране разработан Закон об охране материнства, в задачу которого входит защита будущей и кормящей матери от вредных влияний на ее здоровье и от ущерба, связанного с профессией и спецификой ее рабочего места. Закон предоставляет женщинам особые права в отношении финансового и медицинского обеспечения. В законе прописано право женщины на сохранение рабочего места (защита от расторжения трудового договора), создание условий работы и распределение рабочего времени, соответствующих ситуации (беременность или кормление грудью).

В частности, закон гласит, что кормящая мать, которая по истечении отпуска по беременности и родам и окончании отпуска по уходу за ребенком вновь возвращается к трудовой деятельности, может отказаться от определенного вида работы. К ним относятся работы, связанные с регулярным поднятием тяжестей, долгим пребыванием на корточках или в согнутом положении, длительной ходьбой, долгим стоянием или сидением, а также с контактом с ядовитыми веществами, инфекционными агентами и открытыми радиоактивными веществами.

Кормящие матери не должны работать ночью (в интервале между 20.00 и 6.00), в воскресные и праздничные дни (для некоторых профессий возможны исключения). Продолжительность рабочего дня не должна превышать 8,5 час. Кормящая мать не может работать более 90 час в течение 2 недель подряд, а если мать моложе 18 лет, то указанные сроки составляют 8 и 80 час соответственно. При необходимости перехода на другое рабочее место кормящая мать не должна нести денежные потери. Работодатель обязан следить, чтобы рабочее место и выполняемая работа не были опасны для женщины.

Работающая кормящая мать имеет право на перерывы для кормления ребенка. У нее должны быть, по меньшей мере, 2 перерыва по 30 мин каждый или 1 перерыв продолжительностью 1 час. Никакие вычеты из зарплаты в связи с этими перерывами не предусмотрены, никакая отработка (до основного рабочего времени или после него) не требуется. При этом женщина сохраняет право на установленные общие перерывы в течение рабочего дня [BgVV, 2000 B].

Литература

- Abraham K, Papke O, Gross A et al.* Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere* 1998; 37: 1731–41.
- Adolfsson-Erici M, Pettersson M, Parkkonen J et al.* Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere* 2002; 46: 1485–9.
- Bagnell PC, Ellenberger HA.* Obstructive jaundice due to a chlorinated hydrocarbon in breast milk. *Canad Med J* 1977; 117: 1047–8.
- Bennett PN (ed.).* *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier, 1996.
- Borgert CJ, LaKind JS, Witorsch RJ.* A critical review of methods for comparing estro-

genic activity of endogenous and exogenous chemicals in human milk and infant formula. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1020–36.

BgVV [A]. Belastung der Bevölkerung mit Dioxinen und anderen unerwünschten Stoffen in Deutschland deutlich zurückgegangen. Trends der Rückstandsgehalte in Frauenmilch der Bundesrepublik Deutschland – Aufbau der Frauenmilch- und Dioxin-Human datenbank am BgVV. BgVV-Pressedienst 15, 2000.

BgVV [B]. Stillen: Es ist Dein Recht! BgVV-Pressedienst 21, 2000.

BgVV empfiehlt während der Schwangerschaft und Stillzeit den Verzehr bestimmter Fischarten einzuschränken. BgVV-Pressedienst 7, 1999.

Björnberg KA, Vahter M, Berglund B et al. Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1381–5.

Boersma ER, Lanting CI. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins. Consequences for longterm neurological and cognitive development of the child lactation. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478: 271–87.

Chao HR, Wang SL, Lee CC et al. Level of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and biphenyls (PCDD/Fs, PCBs) in human milk and the input to infant body burden. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 1299–308.

Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26: 359–71.

Counter SA, Buchanan LH, Ortega F. Current pediatric and maternal lead levels in blood and breast milk in Andean inhabitants of a lead-glazing enclave. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 967–73.

DFG. Rückstände und Verunreinigungen in Frauenmilch. Weinheim: Verlag Chemie, 1984.

Drexler H, Schaller KH. The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. *Environmental Research, Section A* 1998; 77: 124–9.

Ettinger AS, Tellez-Rojo MM, Amarasiriwardena C et al. Levels of lead in breast milk and their relation to maternal blood and bone lead levels at one month postpartum. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 926–31.

Fabietti F, Ambruzzi A, Delise M et al. Monitoring of the benzene and toluene contents in human milk. *Environ Int* 2004; 30: 397–401.

Fängström B, Strid A, Grandjean P et al. A retrospective study of PBDEs and PCBs in human milk from the Faroe Islands. *Environ Health* 2005; 4: 12.

Fenton SE, Condon M, Ettinger AS et al. Collection and use of exposure data from human milk biomonitoring in the United States. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68: 1691–712.

Fürst P, Krüger C, Meemken HA et al. Untersuchung von Frauenmilch auf polychlorierte Dibenzodioxine und -furane 1984–1986. Münster: Chemisches Landesuntersuchungsamt, 1987.

Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr* 2000; 136: 490–6.

Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P et al. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyldichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr* 1988; 113: 991–5.

Gladen BC, Rogan WJ. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyldichloroethene on later development. *J Pediatr* 1991; 119: 58–63.

Grandjean P, Jorgensen PJ, Weihe P. Human milk as a source of methyl mercury exposure in infants. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 74–7.

Henke J, Großer B, Ruick G. Konzentration von toxischen Schwermetallen in der Frauenmilch. *Sozialpädiatrie* 1994; 16: 544–6.

- Hesse V, Gabrio T, Kirst E et al. Untersuchungen zur Kontamination von Frauenmilch, Kuhmilch und Butter in der DDR mit chlorierten Kohlenwasserstoffen. *Kinderärztliche Praxis* 1981; 49: 292–303.
- Heudorf U, Angerer J. Polychlorierte Biphenyle (PCB) im Blutplasma von Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2003; 151: 293–300.
- Jacobson JL, Jacobson SW. Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 467–75.
- Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996; 335: 783–9.
- Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HEB. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functions in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 38–45.
- Janowski E et al. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 781–90.
- Jones G, Steketee RW, Black RE et al. Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362: 65–71.
- Knutsen AP. Immunologic effects of TCDD exposure in humans. *Bull Environ Contam Toxicol* 1984; 33: 673–81.
- Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N et al. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996; 97: 700–6.
- Kreuzer PE, Csanády GyA, Baur C et al. 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD) and congeners in infants. A toxicokinetic model of human lifetime body burden by TCDD with special emphasis on its uptake by nutrition. *Arch Toxicol* 1997; 71: 383–400.
- Kunissue T, Someya M, Monirith I et al. Occurrence of PCBs, organochlorine insecticides, tris(4-chlorophenyl)methane, and tris(4-chlorophenyl)methanol in human breast milk collected from Cambodia. *Arch Environ Contam Toxicol* 2004; 46: 405–12.
- Lackmann GM, Schaller KH, Angerer J. Lactational transfer of presumed carcinogenic and teratogenic organochlorine compounds within the first six months of life. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005; 209: 186–91.
- LaKind JS, Amina Wilkins A, Berlin CM Jr. Environmental chemicals in human milk: a review of levels, infant exposures and health, and guidance for future research. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 198: 184–208.
- Leotsinidis M, Alexopoulos A, Kostopoulou-Farri E. Toxic and essential trace elements in human milk from Greek lactating women: association with dietary habits and other factors. *Chemosphere* 2005; 61: 238–47.
- Lewine JJ, Ilowite NT. Scleroderma-like esophageal disease in children breast-fed by mothers with silicone breast implants. *JAMA* 1994; 271: 213–6.
- Liebl B, Ehrenstorfer S. Nitromoschusverbindungen in der Frauenmilch. *Gesundh-Wes* 1993; 55: 527–32.
- Lorber M, Phillips L. Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk. *Environ Health Perspect* 2002; 110: A325–32.
- Massart F, Harrell JC, Federico G et al. Human breast milk and xenoestrogen exposure: a possible impact on human health. *J Perinatol* 2005; 25: 282–8.
- Mehler HJ, Henke J, Scherbaum E et al. Pestizide, polychlorierte Biphenyle und Dioxine in Humanmilch. *Sozialpädiatrie* 1994; 16: 490–2.
- Miller RW. Pollutants in breast milk. *J Pediatr* 1977; 90: 510–2.
- Minh NH, Someya M, Minh TB et al. Persistent organochlorine residues in human breast milk from Hanoi and Hochiminh City, Vietnam: contamination, accumulation kinetics and risk assessment for infants. *Environ Pollut* 2004; 129: 431–41.

Nadal M, Espinosa G, Schuhmacher M et al. Patterns of PCDDs and PCDFs in human milk and food and their characterization by artificial neural networks. *Chemosphere* 2004; 54: 1375–82.

Oskarsson A, Schütz A, Skerfving S et al. Total and inorganic mercury in breast milk and blood in relation to fish consumption and amalgam fillings in lactating women. *Arch Environm Health* 1996; 51: 234–41.

Peters HA, Gocmen A, Cripps DJ et al. Epidemiology of hexachlorobenzene-induced porphyria in Turkey: clinical and laboratory follow-up after 25 years. *Arch Neurol* 1982; 39: 744–9.

Radisch B, Luck W, Nau H. Cadmium concentrations in milk and blood of smoking mothers. *Toxicology letters* 1987; 36: 147–52.

Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M et al. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics*. 2003; 111: 580–5.

Rimkus G, Rimkus B, Wolf M. Nitro musks in human adipose tissue and breast milk. *Chemosphere* 1994; 28: 421–32.

Sakamoto M, Kubota M, Matsumoto S et al. Declining risk of methylmercury exposure to infants during lactation. *Environ Res* 2002; 90: 185–9.

Schreiber JS. Predicted infant exposure to tetrachloroethene in human breast milk. *Risk Analysis* 1993; 13: 515–24.

Schuhmacher M, Domingo JL, Kiviranta H et al. Monitoring dioxins and furans in a population living near a hazardous waste incinerator: levels in breast milk. *Chemosphere* 2004; 57: 43–9.

Seidel HJ, Kaltenecker S, Waizenegger W. Rückgang der Belastung von Humanmilch mit ausgewählten chlororganischen Verbindungen. *Umweltmed Forsch Prax* 1998; 3: 83–9.

Sternowsky HJ, Wessolowski R. Lead and cadmium in breast milk. *Arch Toxicol* 1985; 57: 41–5.

Teufel M, Nissen KH, Sartoris J et al. Chlorinated hydrocarbons in fat tissue: analysis of residues in healthy children, tumor patients and malformed children. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990; 19: 646–52.

Ursinyova M, Masanova V. Cadmium, lead and mercury in human milk from Slovakia. *Food Addit Contam* 2005; 22: 579–89.

Vieth B, Rüdiger T, Ostermann B et al. Rückstände von Flammschutzmitteln in Frauenmilch aus Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von polybromierten Diphenylethern. *Bericht des Umweltbundesamtes* 2005.

Vreugdenhil HJ, Van Zanten GA, Brocaar MP et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 398–405.

Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001; 358: 1602–7.

WHO. Polychlorinated Dibenzo-Paradioxins and Dibenzofurans; Environmental Health Criteria 88. Genf: WHO, 1989.

Wolff S. Occupationally derived chemicals in breast milk. *Am J Industr Med* 1983; 4: 259–81.

Предметный указатель

akusher-lib.ru

1,2-дихлорэтан	1,2-Dichlorethanum	546
131-йод	131-Jodum	694
1-м-хлорофенилпиперазин	1-(m-Chlorophenyl)-Piperazinum	650
2,3-димеркапто-1-пропанол	2,3-Dimercapto-1-Propanolum	516
2-гидроксидесипрамин	2-Hydroxy-Desipraminum	642
4-хинолоны	4-Quinoloni	145
4-хлоркрезол	4-Chlorcresolum	426
5-флуороурацил	5-Fluorouracilum	350, 438, 687
6-меркаптопурин	6-Mercaptopurinum	348
8-метоксипсорален	8-Methoxy-psoralenum	436, 437, 685
8-ОН-десметилкломипрамин	8-Hydroxy-Desmethylclomipraminum	641
8-ОН-кломипрамин	8-Hydroxy-Clomipraminum	641
8-хлортеофиллин	8-Chlortheophyllinum	106
Ага С	Cytarabinum	349
D-галактоза	D-Galactosum	488, 693
d-изоэфедрин	d-Isoephedrinum	584
D-пеницилламин	D-Penicillaminum	327, 328
d-тубокурарин	d-Tubocurarinum	418
L-дофа	L-Dopa	314
L-тироксин	L-Tyroxinum	672
L-триптофан	L-Tryptophanum	650
N-ацетилпрокаинамид	N-Acetylprocainamidum	624
n-гексан	n-Hexanum	538
N-десметилдоксепин	N-Desmethyldoxepinum	642
N-десметилкломипрамин	N-Desmethylclomipraminum	641
α -гексахлорциклогексан	α -Hexachlorcyclohexanum	715
α -дигидроэргокриптин	α -Dihydroergocriptinum	314, 661
α -метилдофа	α -Methyldopa	204, 564
β -гексахлорциклогексан	β -Hexachlorcyclohexanum	715
β -каротин	β -Carotinum	448
β -ситостерин	β -Sytosterinum	132
γ -гексахлорциклогексан	γ -Hexachlorcyclohexanum	536, 715

A		
абакавир	Abacavirum	173, 174, 612
абатацепт	Abataceptum	327, 330
агар-агар	Agar	123
адалимуаб	Adalimumabum	321, 325, 327, 667
адапален	Adapalenum	433, 435, 684
адеметионин	Ademetioninum	330, 576
аденозин	Adenosinum	216, 218, 220, 625
адефовир	Adefovirum	172, 612
адреналин	Epinephrinum	102, 416, 676
адриамицин	Doxorubicinum	343
азпропазон	Azapropazonum	572

азатиоприн	Azathioprinum	46, 321, 322, 327, 666
азеластин	Azelastinum	88, 585
азидотимидин	Azidothymidinum	176
азидоциллин	Azidocillinum	137
азитромицин	Azithromycinum	140, 602
азлоциллин	Azlocillinum	137
азосемид	Azosemidum	223, 224, 626
азота закись	Dinitrogenii Oxidum	411
азтреонам	Aztreonamum	139, 601
аймалин	Ajmalinum	217, 218, 625
акарбоза	Acarbosum	391, 392, 676
акларубицин	Acclarubicinum	345
акривастин	Acrivastinum	88
акриламид	Acrylamidum	540
актинонин	Actinoninum	354
алгельдрат	Algeldratum	115, 591
алемтузумаб	Alemtuzumabum	354
ализаприд	Alizapridum	111
алимемазин	Alimemazinum	88, 296, 585, 653
алитретиноин	Alitretinoinum	433, 436, 684
алкоголь	Ethanolum	492, 565
алкуроний	Alcuronium	418
аллетрин	Allethrinum	438, 439, 685
аллопуринол	Allopurinolum	78, 580
алмасилат	Almasilatam	115, 591
алмотриптан	Almotriptanum	76
алоэ настоящее	Aloe vera	469
алпразолам	Alprazolamum	309, 310, 657
альбендазол	Albendazolium	167, 611
альбумин	Albuminum	243
альбутерол	Albuterolum	94
альвимопан	Alvimopanum	126
альгинат	Alginateum	115
альдеслейкин	Aldesleukinum	354
альмокалант	Almokalanatum	217, 220
альпренолол	Alprenololum	202, 618
альтеплаза	Alteplasmum	240, 632
альфа-аманитин	Alfa-amanitinum	526
альфакальцидол	Alfacalcidolum	456
альфентанил	Alfentanilum	65, 66, 570, 571
алюминия ацетат	Aluminii Acetas	428
алюминия гидроксид	Aluminii Hydroxidum	115, 591
алюминия фосфат	Aluminii Phosphas	115, 591
амантадин	Amantadinum	171, 314, 612, 661
амбеноний	Ambenonium	121
амброксол	Ambroxolum	100, 588
амезиний	Amezinium	214, 622
амидотризоат натрия	Natrii Amidotrizoas	487, 693
амикацин	Amikacinum	148, 607
амилорид	Amiloridum	225, 626
аминептин	Amineptinum	293, 294, 650
аминоглютетимид	Aminoglutethimidum	355, 398, 680
аминоптерин	Aminopterinum	345
аминофиллин	Aminophyllinum	97

амиодарон	Amiodaronum	217, 219, 624, 625
амисульприд	Amisulpridum	299, 656
амитриптилин	Amitriptylinum	284, 520, 640
амлодипин	Amlodipinum	205, 620
аммония битуминосульфонат	Anmonii Bytuminosulphonatum	430, 684
амодиахин	Amodiaquinum	160
амоксапин	Amoxapinum	293, 641, 650
амоксциллин	Amoxicillinum	119, 137, 139
аморольфин	Amorollinum	162, 609
ампициллин	Ampicillinum	137
ампреनावир	Amprenavirum	174
амринон	Amrinonum	221, 628
амсакрин	Amsacrinum	353
амфебутамон	Amfebutamonum	293, 648
амфепрамон	Amfepramonum	133, 598
амфетамин	Amfetaminum	501, 565, 711
амфетаминил	Amfetaminilum	313, 314, 661
амфотерицин В	Amphotericinum B	164, 610
амцинонид	Amcinonidum	675
анагредид	Anagrelidum	352
анакинра	Anakinrum	327, 330
анастрозол	Anastrozolum	680
анетолтригон	Anetholtrigonum	121, 594
анис	Anisum	477, 597
анистреплаза	Anistreplasum	240
антилюизит британский	Antiluisitum Britanici	516
апрепитант	Aprepitantum	111
априндин	Aprindinum	217, 218, 625
апротинин	Aprotininum	241
арбутин	Arbutinum	606
аргатробан	Argatrobanum	234, 632
аргипрессин	Argipressinum	379, 670
арипипразол	Aripiprazolum	299, 656
арники (цветки)	Arnicae (flores)	467
артезунат	Artesunatum	155
артеметер	Artemetherum	155
артемизинин	Artemisininum	609
артикаин	Articainum	578
аспарагиназа	Asparaginasum	353
аспартат кальция	Calcii Aspartatis	459
астемизол	Astemizolum	88, 584
атазанавир	Atazanavirum	174, 612
атенолол	Atenololum	201, 202, 560, 617
атовакон	Atovaquonum	156
атомоксетин	Atomoxetinum	293, 650
аторвастатин	Atorvastatinum	131, 598
атосибан	Atosibanum	370, 670
атракурий	Atracurium	418
атропин	Atropinum	120, 516
ауранофин	Auranofinum	329, 575
ауротиомалат натрия	Natrii Aurothiomalas	329, 575
афлатоксин	Aflatoxinum	526, 714
ацебутолол	Acebutololum	201, 617
ацеметацин	Acemetacinum	573

аценокумарол	Acenocoumarolum	234, 631
ацетазоламид	Acetazolamidum	441, 626, 686, 687
ацетат алюминия	Aluminii Acetas	428
ацетат кортизона	Cortisoni Acetas	384
ацетат лития	Lithii Acetas	304
ацетилдигоксин	Acetyldigoxinum	215
ацетилцистеин	Acetylcysteinum	100, 516, 588
ацетогексамид	Acetohexamidum	390
ацетон	Acetum	538
ацикловир	Aciclovirum	170, 424, 611
аципимокс	Acipimoxum	132, 598
ацитретин	Acitretinum	433, 434, 448, 684

Б

базиликсимаб	Basiliximabum	325, 667
бакампидиллин	Bacampicillinum	137
баклофен	Baclofenum	77, 579, 580
бальсалазид	Balsalazidum	128
бамбутерол	Bambuterolum	94
бамипин	Bamipnum	88, 585
барбексаклон	Barbexaclonum	259, 634
бевацизумаб	Bevacizumabum	354
безафибрат	Bezafibratum	130, 598
беклометазон	Beclometasonum	95, 675
белокопытник лекарственный	Petasites officinalis	478
бензаеприл	Benazeprilum	207, 620
бендамустин	Bendamustinum	342
бендрофлуметиазид	Bendroflumethiazidum	223, 626
бензатропин	Benzatropinum	314, 661
бензбромарон	Benzbromaronum	78, 79, 580
бензетоний	Benzethonium	429
бензидамин	Benzydaminum	428, 687
бензилбензоат	Benzylbenzoatum	438, 439, 685
бензилпенициллин	Benzylpenicillinum	137
бензоилпероксид	Benzoylperoxidum	425
бензоилэгонимметилэстер	Bensoilekgonimmethylesterum	503
бензокаин	Benzocainum	578
бензол	Bensolum	538, 725
бенперидол	Benperidolum	297, 654
бенпроперин	Benproperinum	101, 590
бенсеразид	Benserazidum	314, 661
бетагистин	Betahistinum	111, 599
бетаксолол	Betaxololum	202, 617
бетаметазон	Betamethasonum	384, 386, 675
бетанехол	Bethanecholum	121, 594
бивалирудин	Bivalirudinum	233
бигуанида метформин	Biguanidi Metforminum	390
бизопролол	Bisoprololum	69, 75, 202, 618
бикалутамид	Bicalutamidum	397
биматопрост	Bimatoprostum	441
биоаллетрин	Bioallethrinum	438, 685
биотин	Biotinum	457
бипериден	Biperidenum	314, 661
бисакодил	Bisacodylum	124, 595

битартрат калия	Kalii Bitartras	123
битуминосульфонат аммония	Ammonii Bytuminosulphonatum	430, 684
битуминосульфонат натрия	Natrii Bytuminosulphonatum	430, 684
бифенил полибромированный	Biphenilum polybrominatus	538
бифенил полихлорированный	Biphenilum polychloratus	46, 497, 547, 715, 716
бифоназол	Bifonazolum	162, 609
блеомицин	Bleomycinum	345
бозентан	Bosentanum	213
бопиндолол	Bopindololum	203, 618
бор	Borium	540
борнаприн	Bornaprinum	314, 661
бортезомиб	Bortezomibum	354
ботулинический токсин	Clostridium botulinum	527
бретилий	Bretylium	217, 220, 625
бривудин	Brivudinum	172, 612
бримонидин	Brimonidinum	441, 442
бринзоламид	Brinzolamidum	441, 626
бромазепам	Bromazepamum	309
бромгексин	Bromhexinum	100, 588
бромелин	Bromelinum	470, 689
бромид	Bromidum	521
бромид валагемата	Valetamati Bromidum	121, 595
бромид гликопиррония	Glycopyrronii Bromidum	120, 121, 595
бромид ипратропия	Ipratropii Bromidum	98, 586
бромид окситропия	Oxitropii Bromidum	98, 586
бромид тиотропия	Tiotropii Bromidum	98
бромкриптин	Bromocriptinum	314, 378, 565, 661, 671
бромоприд	Bromopridum	122, 594
бромперидол	Bromperidolum	297, 654
бромфенирамин	Brompheniraminum	88, 584
бротизолам	Brotizolamum	309
будезонид	Budesonidum	95, 384, 442, 675
будипин	Budipinum	314, 661
бузина черная (цветы)	Sambucus nigra (flores)	477
буметанид	Bumetanidum	224, 626
буназозин	Bunazosinum	212, 622
бупивакаин	Bupivacainum	416, 571, 577
бупранолол	Bupranololum	203, 618
бупренорфин	Buprenorphinum	67, 507, 570, 571, 710
бупропион	Bupropionum	293, 648
бусерелин	Buserelinum	375, 669
буспирон	Buspironum	307, 660
бусульфам	Busulfanum	342
бутизид	Butizidum	223, 626
бутилскополамин	Butilscopolaminum	120, 595
бутинолин	Butinolinum	120, 595
буторфанол	Butorphanolum	570, 571
буфексамак	Bufexamacum	427
буфломедил	Buflomedilum	221, 627

В		
вазопрессин	Vasopressinum	379
валацикловир	Valaciclovirum	170, 611
валериана лекарственная	Valeriana officinalis	313, 469, 660, 689

валетамата бромид	Valetamati Bromidum	121, 595
вальганцикловир	Valganciclovirum	170
вальдекоксиб	Valdecoxibum	72, 574
вальпроат натрия	Natrii Valproatum	263
вальсартан	Valsartanum	209, 621
ванкомицин	Vancomycinum	150, 605
варфарин	Warfarinum	234, 631
векуроний	Vecuronium	418
венлафаксин	Venlafaxinum	293, 294, 650
верапамил	Verapamilum	205, 207, 216, 218, 220, 619, 625
вербена лекарственная	Verbena officinalis	477
вигабатрин	Vigabatrinum	253, 275, 637
видарабин	Vidarabinum	424
вилоксазин	Viloxazinum	293, 650
винбластин	Vinblastinum	339
виндезин	Vindesinum	340
винкристин	Vincristinum	339
винорелбин	Vinorelbinum	340
висмут	Bismuthum	119
висмута нитрат	Bismuthi Nitras	118, 592
висмута салицилат	Bismuthi Salicylas	592
витамин А	Vitaminum A	448
витамин В ₁	Vitaminum B ₁	450
витамин В ₂	Vitaminum B ₂	450
витамин В ₆	Vitaminum B ₆	107, 450, 451
витамин В ₁₂	Vitaminum B ₁₂	451, 690
витамин С	Vitaminum C	455
витамин D	Vitaminum D	455
витамин D ₂	Vitaminum D ₂	456
витамин D ₃	Vitaminum D ₃	456
витамин Е	Vitaminum E	457
витамин К ₁	Vitaminum K ₁	238
витамин К ₂	Vitaminum K ₂	238
витамин К ₃	Vitaminum K ₃	238
витамин К ₄	Vitaminum K ₄	238
витамин К ₅	Vitaminum K ₅	238
вориконазол	Voriconazolum	164

Г		
габапентин	Gabapentinum	252, 269, 580, 636
гадодиамид	Gadodiamidum	488, 696
гадолиния соединения	Gadolineatis	488
гадотеридол	Gadoteridolum	488, 696
галлопамил	Gallopamillum	205, 218, 620
галоперидол	Haloperidolum	297, 523, 564, 653
галотан	Halothanum	408, 409, 579
галофантрин	Halofantrinum	158, 609
ганиреликс	Ganirelixinum	375
ганцикловир	Ganciclovirum	170, 612
гареноксазин	Garenoxacinum	604
гвайфенезин	Guaiifenesinum	100, 588
гваякол	Guajacolum	100, 588
гексахлорбензол	Hexachlorbenzolum	497, 536, 715
гексахлорофен	Hexachlorophenum	426

гексетидин	Hexetidinum	371, 688
гексопреналин	Hexoprenalinum	102, 367, 586
гемепрост	Gemeprostum	364
гемфиброзил	Gemfibrozilum	130, 598
гемцитабин	Gemcitabinum	351
гентамицин	Gentamicinum	148, 607
генцианвиолет	Gentianvioletum	427
гепарин	Heparinum	231, 630
гепефрин	Gepefrinum	215, 622
героин	Heroinum	506
гестоден	Gestodenum	394, 678
гестонорон	Gestonoronum	394, 678
гевитиниб	Gefitinibum	354
гидралазин	Hydralazinum	205, 618
гидроаспартат лития	Lithii Hydroaspartatis	304
гидрокарбонат натрия	Natrii Hydrocarbonas	115
гидрокортизон	Hydrocortisonum	384, 675
гидроксид алюминия	Aluminii Hydroxidum	115, 591
гидроксизин	Hydroxyzinum	88, 89, 307, 585, 660
гидроксикарбамид	Hydroxycarbamidum	352, 668
гидроксиимидазолам	Hydroxyimidazolamus	658
гидроксимочевина	Hydroxycarbamidum	352, 668
гидроксинефазодон	Hydroxynefazodonum	649
гидроксиникотин	Hydroxynicotinum	497
гидроксипрогестерон	Hydroxyprogesteronum	394, 678
гидроксихлорохин	Hydroxychloroquinum	327, 576
гидроксиэтилкрахмал	Hydroxiethylamylum	222, 242, 627
гидроморфон	Hydromorphonum	62, 570, 710
гидроталцит	Hydrocalcitum	115, 116, 591
гидрохинон	Hydroquinonum	606
гидрохлоротиазид	Hydrochlorothiazidum	223, 626
гимекромон	Hymecromonum	120, 595
гинкго двулопастный	Gingko biloba	222, 471, 627, 689
гиперицин	Hypericinum	294, 648
глатирамер	Glatiramerum	321, 332, 667
глауберова соль	Natrium Sulfuricum	595
глибенкламид	Glibenclamidum	390, 391, 676
глиборнурид	Glibornuridum	390, 676
глизоксепид	Glisoxepidum	676
гликвидон	Gliquidonum	390, 676
гликлазид	Gliclazidum	390, 676
гликопиррония бромид	Glycopyrronii Bromidum	120, 121, 595
глимепирид	Glimepiridum	390, 676
глипизид	Glipizidum	390, 676
глицеролтринитрат	Glyceroltrinitratum	628
глицирризин	Glycyrrhizinum	472
глутетимид	Glutethimidum	660
глюкагон	Glucagonum	677
глюкозамин	Glucosaminum	330, 576
глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Glucoso-6-Phosphat-Dehydrogenasum	603
глюкокортикоид	Glucocorticoidum	427, 576
глюконат кальция	Calcii Gluconas	459
гозерелин	Goserelinum	355, 375, 670
гоматропин	Homatropinum	120

гомоцистеин	Homocysteinum	452
гонadoreлин	Gonadorelinum	375, 670
гранисетрон	Granisetronum	110, 599
грепафлоксацин	Grepafloxacinum	145, 604
гризеофульвин	Griseofulvinum	166, 610
гуанабенз	Guanabenzum	213, 622
гуанетидин	Guanethidinum	213, 622
гуанфацин	Guanfacinum	213, 622
гуаровая камедь	Guarum	123
Д		
дакарбазин	Dacarbazinum	342
даклизумаб	Daclizumabum	321, 325, 667
дактиномицин	Dactinomycinum	345
дальтепарин	Dalteparinum	232, 233, 630
даназол	Danazolun	398, 680
данaparoid	Danaparoidum	233, 631
дантролен	Dantrolenum	77, 579
дапсон	Dapsonum	153, 160, 604
дарбепоедин альфа	Darbepoetinum Alfa	401
дарифенацин	Darifenacinum	121
даунорубин	Daunorubicinum	343, 344
деготь каменноугольный	Rusci Oleum	429
дезипрамин	Desipraminum	284, 641
дезирудин	Desirudinum	233, 631
дезлоратадин	Desloratadinum	88, 90, 585
дезомпрессин	Desmopressinum	379, 669
дезогестрел	Desogestrelum	394, 678
дезэтиламидарон	Desethylamidaronum	625
деквалиний	Dequalinium	427, 688
деквалиния хлорид	Dequalinii Chloridum	371
дексаметазон	Dexamethasonum	384, 385, 386, 675
декскетопрофен	Dexketoprofenum	573
декспантенол	Dexpanthenolum	594
декстран 1	Dextranum 1	242
декстран 40	Dextranum 40	242
декстран 60	Dextranum 60	242
дэкстрометорфан	Dextromethorphanum	101, 103, 589
дэкстпропоксифен	Dextropropoxyphenum	67, 570, 571
дексфенфлурамин	Dexfenfluraminum	133, 134, 598
дексхлорфенирамин	Dexchlorpheniraminum	88, 585
делавирдин	Delavirdinum	174, 612
дельта-9-тетрагидроканнабинол	Delta-9-Tetrahydrocannabinolum	502, 706
денаверин	Denaverinum	120, 595
депо-медроксипрогестерона	Depo-Medroxyprogesteronum	678
десметилдиазепам	Desmethyldiazepamum	657, 659
десметилметаклазепам	Desmethylmetaklazepamum	658
десметилмиансерин	Desmethylianserinum	643
десметилсертралин	Desmethylertralinum	647
десметилциклопрам	Desmethylcytlopramum	644
десфлуран	Desfluranum	408, 410, 579
детаймий	Detajmium	217, 218, 625
дефероксамин	Deferoxaminum	516, 523
дефлазакорт	Deflazacortum	384

джозамицин	Josamycinum	140, 602
диазепам	Diazepamum	309, 310, 522, 657, 659
диазоксид	Diazoxidum	210, 211, 622, 677
диацетолол	Diacetololum	617
дибензепин	Dibenzepinum	284, 644
дибензодιοксины	Dibenzodioxidini	536
дибензофураны	Dibenzofuranes	536
дибромхлорпропан	Dibromchlorpropanolum	46
дивисмут-трис	Dibismuthum-tris	592
дигидралазин	Dihydralazinum	204
дигидротахистерол	Dihydrotachysterolum	456
дигидроэрготамин	Dihydroergotaminum	74, 214, 576, 622
дигиталис	Digitalis	216, 522
дигитоксин	Digitoxinum	215, 623
дигоксин	Digoxinum	215, 623
диданозин	Didanosinum	173, 175, 176, 612
дидрогестон	Didrogestonum	394, 678
дизопирамид	Disopyramidum	217, 218, 623
диизопропиламин	Diisopropylaminum	213, 622
дикалия клоразепат	Dikalii Clorazepas	309
диклоксациллин	Dicloxacillinum	137
диклофенак	Diclofenacum	68, 70, 572
доксиразин	Dixirazinum	296, 653
дилевалол	Dilevalolum	617
дилтиазем	Diltiazemum	205, 218, 220, 619, 625
дименгидринат	Dimenhydrinatum	106, 599
диметикон	Dimeticonum	129, 597
диметилфумарат	Dimethylfumaratum	437, 685
диметинден	Dimetindenum	88, 584
динитраты	Dinitrates	628
динопрост	Dinoprostum	363
динопростон	Dinoprostonum	363, 364
диоксин	Dioxinum	546, 547
диоксин полихлорированный	Dioxinum polychloratus	715
дипивефрин	Dipivefrinum	442, 686
дипиридамо́л	Dipyridamololum	221, 628
дипрофиллина	Diprophyllinum	587
диритромицин	Dirithromycinum	140
дистигмин	Distigminum	121, 594
дисульфид селена	Selenii Disulfidum	431
дисульфид углерода	Carbonei Disulfidum	46, 539
дитранол	Dithranolum	431, 684
диуретики	Diuretici	565
дифенгидрамин	Diphenhydraminum	88, 106, 107, 313, 584, 599
дифенилэфир полибромированный	Diphenyletherus polybrominatus	718
дифеноксилат	Diphenoxylatum	126, 597
дихлордифенилтрихлорэтан	Dichlordiphenyltrichlorethanum	536, 715
дицикловерин	Dicycloverinum	107
диэдрин	Dieldrinum	536, 715
диэтила́мид лизергиновой кислоты	Lysergici Acidi Diethylamidum	505
диэтилпропион	Diethylpropionum	133
диэтилстильбэстро́л	Diethylstilbestrolum	396, 547
диэтилтолуамид	Diethyltoluamidum	440
доксазозин	Doxazosinum	212, 622

доксепин	Doxepinum	642
доксиламин	Doxylaminum	103, 107, 112, 313, 584, 660
доксипин	Doxyпинum	284
доксциклин	Doxycyclinum	142, 160, 603
доксорубицин	Doxorubicinum	343, 344, 668
докузат	Docusatum	125
доласетрон	Dolasetronum	110, 599
домперидон	Domperidonum	74, 122, 564, 593
дорзоламид	Dorzolamidum	441, 626, 686
досулепин	Dosulepinum	284
дотиепин	Dothiepinum	521
дофетилид	Dofetilidum	217, 220
доцетаксел	Docetaxelum	351
дропреридол	Droperidolum	111, 297, 579, 654
дропропизин	Dropropizinum	101, 590
дропиренон	Drospirenonum	394, 678
дулоксетин	Duloxetineum	293, 650

Ж

жасмин	Jasminum	467
железо (II)	Ferrum (II)	458
железо (III)–глюконат	Ferrum (III) Gluconas	459
женьшень	Panax Ginseng	471, 527

З

закись азота	Dinitrogenii Oxidum	411
залеплон	Zaleplonum	311, 312, 660
зальцитабин	Zalcitabinum	173, 612
занамивир	Zanamivirum	172, 612
зафирлукаст	Zafirlukastum	98, 588
зверобой	Hypericum	294, 474, 648, 689, 690
зидовудин	Zidovudinum	173, 174, 176, 612
зилейтон	Zileutonum	98, 588
зипрасидон	Ziprasidonum	303, 656
золмитриптан	Zolmitriptanum	76, 577
золотарник	Solidago virgaurea	477
золпидем	Zolpidemum	311, 312, 660
зонисамид	Zonisamidum	253, 276, 638
зопиклон	Zopiclonum	311, 312, 660
зотепин	Zotepinum	296, 653
зуклопентиксол	Zuclopenthixolum	296, 653

И

ибритумомаб тиуксетан	Ibritumomabum Tiuxetanum	354
ибупрофен	Ibuprofenum	68, 69, 74, 79, 523, 573, 581
ибутидил	Ibutilidum	217, 220, 625
ивермектин	Ivermectinum	170, 438, 611, 685
идарубицин	Idarubicinum	344
идосуридин	Idoxuridinum	424
изоаминил	Isoaminilum	101, 590
изоконазол	Isoconazolum	162, 609
изониазид	Isoniazidum	150, 151, 607
изопреналин	Isoprenalinum	103, 586
изопропанол	Isopropanolum	425

изотретиноин	Isotretinoinum	432, 433, 434, 435, 448, 684
изофлуран	Isofluranum	408, 409, 579
израдипин	Isradipinum	205, 620
икаридиин	Icaridinum	440
иматиниб	Imatinibum	353
имбирь	Zingiberis rhizom	106, 473
имидаприл	Imidaprilum	207, 620
имиквимод	Imiquimodum	424, 687
имипенем	Imipenemum	139, 601
имипрамин	Imipraminum	284, 641, 643
инданазолин	Indanazolinum	442
инданедион	Indanedionum	234
индапамид	Indapamidum	223, 626
индигокармин	Indicarinum	489
индинавир	Indinavirum	174, 612
индометацин	Indometacinum	68, 69, 70, 72, 369, 573
индопрофен	Indoprofenum	573
индорамина	Indoraminum	212, 622
инкретин	Incretinum	391
инозин	Inosinum	332
инозитола никотинат	Inositoli Nicotinas	132, 598
инсулинаспарт	Insulin Aspartatum	389, 390
инсулингларгин	Insulin Glarginum	389, 390
инсулингулизин	Insulin Glulisinum	389, 390
инсулиндетемир	Insulin Detemirum	389, 390
инсулинлизпро	LisproInsulinum	389
интерферон альфа-2a	Interferonum Alfa-2a	326
интерферон альфа-2b	Interferonum Alfa-2b	326
интерферон альфакоп-1	Interferonum Alfaconum-1	326
интерферон бета-1a	Interferonum Beta-1a	326
интерферон гамма-1b	Interferonum Gamma-1b	327
инфликсимаб	Infliximabum	127, 321, 325, 327, 596, 667
ипразохром	Iprazochromum	76, 577
ипратропия бромид	Ipratropii Bromidum	98, 586
иприндол	Iprindolum	293, 650
ирбесартан	Irbesartanum	209, 621
иринотекан	Irinotecanum	353
итраконазол	Itraconazolum	163, 610
ифосфамид	Ifosfamidum	342

Й

йобитридол	Iobitridolum	487, 694
йоверсол	Ioversolum	487, 694
йогексол	Iohexolum	487, 693, 694
йод «стабильный»	127-Jodum	694
йод радиоактивный	131-Jodum	483
йодамид	Iodamidum	487, 693
йодат калия	Kalii Iodatium	588
йодид	Iodidum	560, 674
йодид натрия	Natrii Iodidum	489, 694
йодиксанол	Iodixanolum	487, 694
йодистый калий	Kalium Iodaticum	100, 674
йомепрол	Iomeprolum	487, 694
йопамидол	Iopamidolum	487, 694

йопентол.....	Iopentolum.....	487, 694
йоподат.....	Natrii Iopodas.....	487, 694
йопромид.....	Iopromidum.....	487, 694
йотролан.....	Iotrolanum.....	487, 694
К		
каберголин.....	Cabergolinum.....	314, 378, 565, 576, 661, 671
каваин.....	Quavainum.....	307, 660
калий йодистый.....	Kalium Iodaticum.....	100, 674
калия битартрат.....	Kalii Bitartras.....	123
калия йодат.....	Kalii Iodatium.....	588
калия гартрат.....	Kalii Tartras.....	123
кальций.....	Calcium.....	459
кальципотриол.....	Calcipotriolum.....	431, 684
кальцитонин.....	Calcitoninum.....	461
кальцитриол.....	Calcitriolum.....	456, 690
кальция глюконат.....	Calcii Gluconas.....	459
кальция карбонат.....	Calcii Carbonas.....	115, 591
камфора.....	Camphora.....	429, 474
камчужная трава.....	Tussilago arfara.....	527
канамицин.....	Kanamycinum.....	148, 607
кандесартан.....	Candesartanum.....	209, 621
капецитабин.....	Capecitabinum.....	351
каптоприл.....	Captoprilum.....	207, 560, 620
каразолол.....	Carazololum.....	203, 618
каракурт (паук).....	Latrodectus tredecimguttatus.....	526
карбамазепин.....	Carbamazepinum.....	254, 521, 633, 656
карбаматы.....	Carbamates.....	715
карбахол.....	Carbacholum.....	121, 594
карбеноксолол.....	Carbenoxololum.....	118
карбетоцин.....	Carbetocinum.....	670
карбидоп.....	Carbidopum.....	661
карбимазол.....	Carbimazololum.....	382, 560, 672, 673
карбиноксамин.....	Carbinoxaminum.....	88, 585
карбоксиметилцеллюлоза.....	Carboxymethylcellulosum.....	123
карбонат кальция.....	Calcii Carbonas.....	115, 591
карбонат лития.....	Lithii Carbonas.....	304
карбонат магния.....	Magnesii Carbonas.....	591
карбоплатин.....	Carboplatinum.....	352
карбоцистеин.....	Carbocisteinum.....	100, 588
карведилол.....	Carvedilolum.....	203, 618
каризопродол.....	Carisoprodolum.....	77, 579, 580
кармустин.....	Carmustinum.....	340
картеолол.....	Carteololum.....	203, 618
касторовое масло.....	Oleum Ricini.....	125
катин.....	Cathinum.....	133
каштан конский.....	Aesculus hippocastanum.....	443, 476, 687, 689
квазепам.....	Quazepamum.....	658
кветиапин.....	Quetiapinum.....	299, 302, 655
кебузон.....	Kebuzonum.....	60, 575
кератолитики.....	Ceratolitici.....	430, 683
кетамин.....	Ketaminum.....	413, 414, 579
кетансерин.....	Ketanserinum.....	213, 284
кетоконазол.....	Ketoconazololum.....	162, 163, 164, 609, 610

кетопрофен	Ketoprofenum	68, 70, 573
кеторолак	Ketorolacum	68, 573
кетотифен	Ketotifenum	96, 585
кислота		
13-цис-ретиновая	Acidum 13-cis-Retinoicum	432
4-аминосалициловая	Acidum 4-Aminosalicylicum	152
5-аминосалициловая	Acidum 5-Aminosalicylicum	596
азелаиновая	Acidum Azelaicum	431
алендроновая	Acidum Alendronicum	461, 691
альгиновая	Acidum Algicum	115
аминогексановая	Acidum Aminocaproicum	241
аминокапроновая	Acidum Aminocaproicum	241
аскорбиновая	Acidum Ascorbicum	455
ацетил-5-аминосалициловая	Acidum Acetyl-5-Aminosalicylicum	596
ацетилсалициловая	Acidum Acetylsalicylicum	56, 69, 74, 520, 569, 628, 631
вальпроевая	Acidum Valproicum	263, 560, 635
гадобеновая	Acidum Gadobenicum	488, 696
гадоксетовая	Acidum Gadoxeticum	488, 696
гадопентетовая	Acidum Gadopenteticum	488, 695
гадотеровая	Acidum Gadotericum	488
гиалуроновая	Acidum Gialuronicum	576
глутаминовая	Acidum Glutamicum	120
золедроновая	Acidum Zoledronicum	461, 691
ибандроновая	Acidum Ibandronicum	461, 691
йоксагловая	Acidum Ioxaglicum	487, 694
йокситалямовая	Acidum Ioxitalamicum	487, 694
йопановая	Acidum Iopanoicum	487, 694
йоталамовая	Acidum Iotalamicum	487, 694
йотроксовая	Acidum Iotroxicum	487, 694
клавулановая	Acidum Clavulanicum	139, 601
клодроновая	Acidum Clodronicum	461, 691
кромоглициновая	Acidum Cromoglicicum	96, 587
мефенамовая	Acidum Mefenamicum	68, 573
молочная	Acidum Lacticum	687
налидиксовая	Acidum Nalidixicum	145, 604
никотиновая	Acidum Nicotinicum	454
нифлумовая	Acidum Niflumicum	70, 573
омега-3 жирные	Acidi omega-3 Carnosum	689
памидроновая	Acidum Pamidronicum	461, 691, 691
пантотеновая	Acidum Pantothenicum	454
пара-аминометилбензойная	Acidum Para-Aminomethylbenzoicum	241
пипемидовая	Acidum Pipemicicum	145
ризедроновая	Acidum Risedronicum	461, 691
салициловая	Acidum Salicylicum	684, 687
тиапрофеновая	Acidum Tiaprofenicum	68
тилудроновая	Acidum Tiludronicum	461, 691
транексамовая	Acidum Tranexamicum	241
транс-ретиновая	Acidum Trans-retinoicum	352, 432
трихлоруксусная	Acidum Trichloroacetaticum	687
урсодезоксихолевая	Acidum Ursodeoxycholicum	129, 598
флуфенаминовая	Acidum Flufenamicum	572
фолиевая	Acidum Folicum	452
фузидиновая	Acidum Fusidicum	423
фумаровая	Acidum Fumaricum	437

хенодесоксихолевая	Acidum Chenodeoxycholicum	129, 598
этакриновая	Acidum Etacrynicum	223, 626
этидроновая	Acidum Etidronicum	461, 691
кларидрин	Cladribinum	349
кларитромицин	Clarithromycinum	119, 140, 602
клемастин	Clemastinum	88, 584
кленбутерол	Clenbuterolum	94, 367, 586
клиндиний	Clidinium	120
клиндамицин	Clindamycinum	46, 141, 160, 371, 605
клиохинол	Clioquinolum	427
клобазам	Clobazamum	257, 309, 634, 658
клобензорекс	Clobenzorexium	133
клобутинол	Clobutinolum	101, 590
клозапин	Clozapinum	299, 300, 654
клоксациллин	Cloxacillinum	137
клометиазол	Clomethiazolum	313, 660
кломипрамин	Clomipraminum	284, 641
кломифен	Clomifenum	400, 680
клоназепам	Clonazepamum	257, 309, 310, 634
клонидин	Clonidineum	210, 442, 621
клопамид	Clopamidum	223, 626
клопентиксол	Clopentixolum	296, 653
клопидогрел	Clopidogrelum	234, 632
клопреднол	Cloprednolum	384, 675
кlorазепат дикалия	Dikalii Clorazepas	309
кlostебол	Clostebolum	397, 679
кlotиазепам	Clotiazepamum	309
кlotиапин	Clotiapinum	304
кlotримазол	Clotrimazolum	161, 609
клофибрат	Clofibratum	130, 598
кодеин	Codeinum	63, 74, 101, 570, 571, 589
кокаин	Cocainum	46, 503, 707
кокосовое масло	Cocosum Oleum	438, 439, 685
коксибен	Coxibenum	73
колекальциферол	Colecalciferolum	456
колестипол	Colestipolum	132, 598
колестирамин	Colestyraminum	132, 598
колистин	Colistinum	150, 605
колхицин	Colchicum	46, 47, 79, 522, 581
конопля индийская	Cannabis indica	502
кора крушины	Cortex Frangulae alni	124
кора ясени	Fraxinus excelsior	477
корень горечавки	Gentianae radix	477
корень пеларгонии	Pelargonium radix	477, 689
корень первоцвета	Primulae radix	477
корень ревеня	Rhei radix	124
корица	Cinnamomum verum	476
кортизол	Cortisolum	384
кортизона ацетат	Cortisoni Acetas	384
кортикорелин	Corticorelinum	375, 670
кортикостероиды	Corticosteroides	327, 683
котинин	Cothininum	497, 708
котримоксазол	Co-Trimoxazolum	143, 604
кофеин	Coffeinum	74, 495, 706

крезол	Kresolum	426
кристаллиолет	Crystallivioletum	427
кроконазол	Croconazolom	162, 609
кротамитон	Crotamitonum	439, 685
ксантинола никотинат	Xantinoli Nicotinas	598
ксилол	Xilolum	538
ксилометазолин	Xylometazolinum	442
ксимелагатран	Ximelagatranum	233, 632
ксипамид	Xipamidum	223, 627
кураре	Curarum	579
Л		
лабеталол	Labetalolum	202, 617
лакрица	Glycypphiza glabra	472
лактитол	Lactitolum	123
лактозуза	Lactulosum	123, 595
ламивудин	Lamivudinum	173, 174, 175, 612
ламотригин	Lamotriginum	252, 270, 636
лансопрозол	Lansoprazolum	117, 119, 592
ланреотид	Lanreotidum	376, 670
лапатиниб	Lapatinibum	354
латамоксеф	Latamoxefum	138
латанопрост	Latanoprostum	441, 680
лацидипин	Lacidipinum	205, 620
левамизол	Levamisolum	332
леветирацетам	Levetiracetamum	252, 271, 637
левобунолол	Levobunololum	203
левобупивакаин	Levobupivacainum	578
леводопа	Levodopum	661
левокабастин	Levocabastinum	88, 90, 584
левоменол	Levomenolum	428
левомепромазин	Levomepromazinum	296, 652
левометадон	Levomethadonum	506, 572, 709
левоноргестрел	Levonorgestrelum	394, 395, 677, 678
левопропилгекседрин	Levopropylhexedrinum	259
левотироксин	Levothyroxinum	381
левофлоксацин	Levofloxacinum	145, 604
левоцетиризин	Levocetirizinum	88, 90, 585
лейпрорелин	Leuprorelinum	375, 670
леналидомид	Lenalidomidum	354
ленограстим	Lenograstimum	332
лепирудин	Lepirudinum	233, 632
лерканидипин	Lercanidipinum	205, 620
летрозол	Letrozolum	355
лефлуноמיד	Leflunomidum	327, 329, 576
лидокаин	Lidocainum	217, 416, 577, 624
лизергиновой кислоты диэтилаид	Lysergici Acidi Diethylamidum	505
лизинамидотризоат	Lysinamidotrisoatum	487, 694
лизиноприл	Lisinoprilum	207, 620
лизурид	Lisuridum	75, 314, 378, 565, 576, 661, 671
лимонен	Limonenum	588
линдан	Lindanum	438, 439, 685
линкомицин	Lincomycinum	141, 605
линэстренол	Lynestrenolum	394, 678

диотиронин	Liothyroninum	381
липрессин	Lypressinum	379, 670
литий	Lithium	438, 560, 656, 685
лития ацетат	Lithii Acetas	304
лития гидроаспартат	Lithii Hydroaspartatis	304
лития карбонат	Lithii Carbonas	304
лития сульфат	Lithii Sulfas	304
ловастатин	Lovastatinum	131, 598
локсапин	Loxapinum	304
ломефлоксацин	Lomefloxacinum	145, 604
ломустин	Lomustinum	340
доназолак	Lonazolacum	573
лоперамид	Loperamidum	126, 597
лопинавир	Lopinavirum	174
лопразолам	Loprazolamum	309
лоразепам	Lorazepamum	309, 310, 658
лоракарбеф	Loracarbefum	138
лоратадин	Loratadinum	88, 89, 584
лоркаинид	Lorcainidum	217
лорметазепам	Lormetazepamum	309, 658
лорноксикам	Lornoxicamum	68, 573
лосартан	Losartanum	209, 621
лотепреднол	Loteprednolum	443
лофепрамин	Lofepraminum	284, 644
лумефантрин	Lumefantrinum	609
лумиракоксиб	Lumiracoxibum	72, 574
льняное семя	Lini semen	123, 595

М

магальдрат	Magaldratum	115, 116, 591
магnezия	Magnesium	207
магния карбонат	Magnesii Carbonas	591
магния силикат	Magnesii Silicate	116
магния сульфат	Magnesii Sulfas	123
макрогол	Macrogolum	124, 595
макрогollaуриловый эфир	Etherum Macrogollaurilicum	687
макролиды	Macrilides	140
малатион	Malationum	546
мангафодипир	Mangafodipirum	488, 696
манидипин	Manidipinum	205
маннит	Mannitum	123, 225
маннитол	Mannitolum	225
мапротилин	Maprotilinum	284, 643
марихуана	Marijuanum	502
масло касторовое	Ricini Oleum	125
масло кокосовое	Cocosum Oleum	438, 439, 685
масло ослинника	Primrosum Oleum	475
мать-и-мачеха	Tussilago farfara	478, 527
мебгидролин	Mebhydrolinum	88, 585
мебеверин	Mebeverinum	120, 595
мебендазол	Mebendazolom	167, 611
мегестрол	Megestrolom	355, 394, 678
меглуминамидотризоат	Megluminamidotrisoatum	487, 693
медазепам	Medazepamum	309, 310

медифоксамин	Medifoxaminum	293, 294, 650
медрогестон	Mdrogestonum	394, 678
медроксипрогестерон	Medroxyprogesteronum	355, 394, 677
медь	Cuprum	462
мезлоциллин	Mezlocillinum	137
меклозин	Meclozinum	88, 90, 108, 599
меклоциклин	Meclocyclinum	423
мексилетин	Mexiletinum	217, 218, 624
мелагатран	Melagatranum	233, 632
меланокортин	Melanocortinum	133
мелоксикам	Meloxicamum	68, 573
мелперон	Melperonum	297, 654
мелфалан	Melphalanum	342
мельпериион	Melperionum	313
менотропин	Menotropinum	377, 670
ментол	Mentholum	429
мепивакаин	Mepivacainum	578
мепиндолол	Mepindololum	203, 617
мепробамат	Meprobamatum	307, 660
мептазинол	Meptazinolum	67, 572
меропенем	Meropenemum	139
месалазин	Mesalazinum	127, 143, 596
мескалин	Mescalinum	506
месна	Mesnum	100, 588
местеролон	Mesterololum	397, 679
местранол	Mestranolum	393, 678
месуximид	Mesuximidum	258, 634
метадон	Methadonum	506, 572, 709
метаклазепам	Metaclozapamum	309, 658
метамизол	Metamizolumum	59, 60, 574
метанол	Methanolum	518
метантелиний	Methanthelinium	595
метенамин	Methenaminum	146, 443, 605, 687
метенолон	Metenolonum	397, 679
метерголин	Metergolinum	378, 671
метизергид	Methysergidum	75, 576
метиксен	Metixenum	314, 661
метиламфетамин	Methylamfetaminum	501
метилдигоксин	Metildigoxinum	215
метилморфин	Methylmorphinum	101
метилпреднизолон	Methylprednisolonum	112, 384, 675
метилскополамин	Methylscopolaminum	120
метилфенидат	Methylphenidatum	313, 661
метилэргометрин	Methylergometrinum	366, 565, 670
метилэтилкетон	Methylethylcetonum	538
метимазол	Methimazolum	382, 672, 673
метипранолол	Metipranololum	203, 618
метогекситал	Methohexitalum	413, 578
метокарбамол	Methocarbamololum	77, 579
метоклопрамид	Metoclopramidum	74, 109, 122, 564, 593
метоксален	Methoxalenum	436
метолазон	Metolazonum	223, 627
метопролол	Metoprololum	73, 201, 202, 617
метотрексат	Methotrexatum	327, 346, 576

метофеназат	Metofenazatum	296, 653
метризамид	Metrizamidum	487, 693
метризоат	Metrizoatum	487, 694
метронидазол	Metronidazolium	119, 147, 371, 606, 688
метформин	Metforminum	391, 676
мефенезин	Mephenesinum	77, 579
мефенитоин	Mephenytoinum	261
мефенорекс	Mefenorexum	133, 598
мефлохин	Mefloquinum	155, 158, 609
мефрузид	Mefrusidum	223, 627
мехитазин	Mequitazinum	88, 585
мехлорэтамин	Mechlorethaminum	342
миансерин	Mianserinum	284
мивакурий	Mivacurium	418, 419
миглитол	Miglitolium	391, 676
мидазолам	Midazolamum	309, 579, 658
мидекамицин	Midecamycinum	140
мидодрин	Midodrinum	215, 622
мизоластин	Mizolastinum	88, 585
мизопростол	Misoprostolum	118, 363, 364, 592, 680
миконазол	Miconazolium	162, 163, 164, 609
микопенолат	Mycophenolatum	321, 324, 667
мильтефозин	Miltefosinum	353
миноксидил	Minoxidilum	213, 444, 622, 687
миноциклин	Minocyclinum	142, 603
миорелаксанты	Myorelaxantis	579
миртазапин	Mirtazapinum	112, 293, 649
миртол	Myrtolum	588
митогуазон	Mitoguazonum	353
митоксантрон	Mitoxantronum	345, 668
митомицин	Mitomycinum	345
митотан	Mitotanium	353
мифепристон	Mifepristonum	399, 680
модафинил	Modafinilium	313, 314, 661
моклобемид	Moclobemidum	292, 649
моксифлоксацин	Moxifloxacinum	145, 604
моксонидин	Moxonidinum	213, 622
молсидомин	Molsidominum	221, 628
мометазон	Mometasonum	95, 675
мононитраты	Mononitras	221, 628
монтелукаст	Montelukastum	98, 99
морфин	Morphinum	62, 570
морфина сульфат	Morphini Sulfas	711
мофебутазон	Mofebutazonum	60, 575
мочевина	Carbamidum	429, 430, 684
моэксирилл	Moexiprilum	207, 620
мупирицин	Mupirocinum	154, 423
мураглитазар	Muraglitazarum	391
муромонаб-CD3	Muromonabum-CD3	321, 326, 667
мускус	Moschus	725
мышьяк	Arsenicum	540
мята перечная	Mentha piperita	477

Н		
набуметон	Nabumetonom	68, 573
надифлоксацин	Nadifloxacinum	145, 423
надолол	Nadololum	203, 618
надропарин	Nadroparinum	232, 233, 630
налбуфин	Nalbuphinum	67, 570, 571
налуксон	Naloxonom	62, 67, 572
налтрексон	Naltrexonom	507, 572
нандролон	Nandrolonom	397, 679
напроксен	Naproxenum	68, 69, 70, 75, 573
наратриптан	Naratriptanom	76, 577
нартограстим	Nartograstimum	332
натеглинид	Nateglinidum	391
натрий тиопентал	Thiopentalum Natricum	413, 415, 578
натрий порфирмер	Natricum Porfirimerum	353
натрий фоскарнет	Foscarnetum Natricum	172, 424, 612
натрия амидотризоат	Natrii Amidotrizoas	487, 693
натрия ауротиаомалат	Natrii Aurothiomalas	329, 575
натрия битуминосульфонат	Natrii Bytuminosulphonatum	430, 684
натрия вальпроат	Natrii Valproas	263
натрия гидрокарбонат	Natrii Hydrocarbonas	115
натрия йодид	Natrii Iodidum	489, 694
натрия нитропруссид	Natrii Nitroprussidum	210, 211
натрия перхлорат	Natrii Perchloratis	383, 672, 673
натрия пикосульфат	Natrii Picosulfas	124, 595
натрия сульфат	Natrii Sulfas	123
натрия сульфациетамид	Natrii Sulfacetamidum	423
натрия тарترات	Natrii Tartras	123
натрия фторид	Natrii Phthoridum	460
нафазолин	Naphazolinum	442
нафарелин	Nafarelinum	375, 670
нафтидрофурил	Naftidrofurylum	222, 627
нафтифин	Naftifinum	162, 609
нафциллин	Naficillinum	137
небиволол	Nebivololum	203, 618
невирапин	Nevirapinum	174, 178, 612
недокромил	Nedocromilum	96, 588
незиритид	Nesiritidum	214
нелфинавир	Nelfinavirum	174, 178, 612
неомицин	Neomycinum	148, 423, 607
неостигмин	Neostigminum	121, 594
нетилмицин	Netilmicinum	607
нефазодон	Nefazodonum	293, 294, 649
нефопам	Nefopamum	67, 572
низатидин	Nizatidinum	116, 117, 591, 592
низольдипин	Nisoldipinum	620
никардипин	Nicardipinum	205, 368, 619
никлозамид	Niclosamidum	168, 611
никобоксил	Nicoboxilum	61
никотин	Nicotiana tabacum	497, 708
никотинамид	Nicotinamidum	454
никотинаты	Nicotinas	61
нильвадипин	Nilvadipinum	205, 620
нимесулид	Nimesulidum	68, 70, 71, 573

нимодипин	Nimodipinum	205, 619
ниморазол	Nimorazolum	148, 606
нимустин	Nimustinum	340
нисолдипин	Nisoldipinum	205
нистатин	Nystatinum	161, 609
нитразепам	Nitrazepamum	309, 310, 659
нитрат висмута	Bismuthi Nitras	118, 592
нитрендипин	Nitrendipinum	205, 619
нитроглицерин	Nitroglycerinum	221, 370
нитроксилин	Nitroxolinum	147, 605
нитропруссид натрия	Natrii Nitroprussidum	210, 211
нитрорастворители	Nitrosolutioni	509
нитрофурантоин	Nitrofurantoinum	146, 603
нитрофураны	Nitrofurani	371
нифедипин	Nifedipinum	205, 207, 368, 619
нифурател	Nifuratelum	371, 688
нонивамид	Nonivamidum	61
ноноксинол 9	Nonoxinolum 9	371, 688
норадреналин	Norepinephrinum	416, 676
норбупренорфин	Norbuprenorfinum	710
норгестимат	Norgestimatum	395, 678
норгестрел	Norgestrelum	395, 678
нордазепам	Nordazepamum	309
норпсевдоэфедрин	Norpseudoephedrinum	133, 598
нортриптилин	Nortriptylinum	284, 643
норфенэфрин	Norfenefrinum	214, 622
норфлоксацин	Norfloxacinum	145, 604
норфлуоксетин	Norfluoxetinum	645
норциталопрам	Norcitalopramum	644
норэтинодрел	Noretynodrelum	678
норэтистерон	Norethisteronum	394, 677
норэтистеронацетат	Norethisteronacetat	678
носкапин	Noscapinum	101, 589
О		
огуречник лекарственный	Borago officinalis	478
О-десметил-венлафаксин	O-Desmethyl-Venlafaxinum	650
окись углерода	Carbonei Monoxidum	540
окопник лекарственный	Symphytum officinalis	478
оксазепам	Oxazepamum	309, 310, 659
оксазолидин	Oxazolidinum	313
оксалиплатин	Oxaliplatinum	352
оксатомид	Oxatomidum	88, 585
оксацепрол	Oxaceprolum	330, 576
оксациллин	Oxacillinum	137
оксибупрокаин	Oxybuprocainum	578
оксибутинин	Oxybutyninum	120, 595
оксид свинца	Plumbous Oxidum	722
оксиконазол	Oxiconazolum	162, 609
оксилофрин	Oxilofrinum	215
оксиметазолин	Oxymetazolinum	442
окситетрациклин	Oxytetracyclinum	142
окситоцин	Oxytocinum	365, 379, 565, 670
окситриптан	Oxitriptanum	293, 294, 650

окситропия бромид	Oxitropii Bromidum	98, 586
оксифенбутазон	Oxyphenbutazonum	60
окскарбазепин	Oxcarbazepinum	252, 272, 637
окспренолол	Oxprenololum	201, 618
октреотид	Octreotidum	376, 670
оланзапин	Olanzapinum	299, 301, 654
олеандомицин	Oleandomycinum	140
олопатадин	Olopatadinum	88, 90, 585
ольмесартан	Olmesartanum	209, 621
ольсалазин	Olsalazinum	128, 596
омализумаб	Omalizumabum	99
омела	Viscum	355, 475
омепразол	Omeprazolom	117, 119, 592
омоконазол	Omoconazolom	162, 609
ондансетрон	Ondansetronum	110, 599
опиаты	Opiates	565, 709
опипрамол	Opi Pramolum	284, 644
оральная полиоакцина	Polyvaccina oralis	615
органическая ртуть	Hydrargyrum organicum	548
орлистат	Orlistatum	134, 598
орнидазол	Ornidazolom	148
орнипрессин	Ornipressinum	379, 670
орфенадрин	Orphenadrinum	77, 579
орципреналин	Orciprenalinum	102, 586
осельтамивир	Oseltamivirum	172
отруби пшеничные	Furfuri Triticum	595
офлоксацин	Ofloxacinum	145, 604

п

паклитаксел	Paclitaxelum	351
паливизумаб	Palivizumabum	321, 326
палоносетрон	Palonosetronum	110, 599
панамециллин	Panamecillinum	137
панкуроний	Pancuronium	418
пантенол	Panthenolum	455
пантопразол	Pantoprazolum	117, 592
папаверин	Papaverinum	120
паракват	Paraquat	519
параксантин	Paraxantinum	706
параметазон	Paramethasonum	384
паратион	Parathionum	546
парафин полужидкий	Paraphinus semifluides	125
парацетамол	Paracetamolom	56, 70, 74, 524, 568
парекоксиб	Paracoxibum	72, 574
парикальцитол	Paricalcitolom	456
пароксетин	Paroxetineum	286, 646, 647
паромомцин	Paromomycinum	607
пегвизомант	Pegvisomantum	376, 670
пегинтерферон альфа-2a	Peginterferonum Alfa-2a	326
пегинтерферон альфа-2b	Peginterferonum Alfa-2b	326
пегфильграстим	Pegfilgrastimum	332
пектин яблочный	Pectinum malatus	126
пеметрексед	Pemetrexedum	353
пемолин	Pemolinum	313, 314, 661

пенбутолол	Penbutololum	203, 618
пеницилламин	Penicillaminum	576
пенициллин	Penicillinum	137
пентазоцин	Pentazocinum	62, 66, 572
пентамидин	Pentamidinum	153
пентоксиверин	Pentoxyverinum	101, 560, 589
пентоксифиллин	Pentoxifyllinum	222, 627
пентостатин	Pentostatinum	353
пенфлуридол	Penfluridolum	297, 298
пенцикловир	Penciclovirum	170, 424
перазин	Perazinum	296, 652
перголид	Pergolidum	314, 565, 661
перечное дерево	Agnus castus	475, 689
периндоприл	Perindoprilum	207, 620
перипиразин	Periciazinum	296
перметрин	Permethrinum	439, 685
перфеназин	Perphenazinum	296, 652
перхлорат натрия	Natrii Perchloratis	383, 672, 673
петидин	Pethidinum	62, 63, 570, 571
пемфлоксацин	Pefloxacinum	145, 604
пивмециллинам	Pivmecillinamum	139
пизотифен	Pizotifenum	76, 577
пикосульфат натрия	Natrii Picosulfas	124, 595
пилокарпин	Pilocarpinum	442
пильсикаинид	Pilsicainidum	624
пимекролимус	Pimecrolimusum	324, 430, 684
пимозид	Pimozidum	297, 654
пинаверий	Pinaverium	121
пиназепам	Pinazepamum	659
пиндолол	Pindololum	202, 618
пиоглитазон	Pioglitazonum	391, 676
пипазетат	Pipazetatum	101, 590
пипамперон	Pipamperonium	297, 654
пилензолат	Pipenzolatium	120, 595
пиперациллин	Piperacillinum	137
пиперонилбутоксид	Piperonylbutoxidum	685
пиоброман	Pipobromanum	343
пипоксолан	Pipoxolanum	120, 595
пиразинамид	Pyrazinamidum	150, 152, 608
пирантел	Pyrantelum	169, 611
пирарубицин	Pirarubicinum	345
пирбутерол	Pirbuterolum	94, 586
пирвиния эмбонат	Pyrvinii Embonas	169, 611
пирензепин	Pirenzepinum	118, 592
пиретанид	Piretanidum	224
пиретрин	Piretrinum	439, 685
пиретроиды	Piretroides	715
пиретрум	Pyrethrum	439
пиретрума экстракт	Extractum Pyrethrum	438, 685
пиридоксин	Pyridoxinum	106, 112, 451, 516, 690
пиридостигмин	Pyridostigminum	121, 594
пириметамин	Pyrimethaminum	160
пиритрамид	Piritramidum	67, 572
пироксикам	Piroxicamum	68, 573

пирролизидин	Pirrolysidinum	527
питавастатин	Pitavastatinum	131, 598
пликамицин	Plicamycinum	343
плюща листьев экстракт	Hedera helix Folii Extractum	100, 477
повидон	Povidonum	442
повидон-йод	Povidonum Iodium	371, 425, 674, 688
подорожник яйцевидный	Plantago Indica ovata	123
подофиллотоксин	Podophyllotoxinum	424, 525, 687
позаконазол	Posaconazolom	164
полибромированный бифенил	Biphenilum polybrominatus	538
полибромированный дифенилэфир	Diphenyletherus polybrominatus	718
полидоканол	Polidocanolom	429, 443, 687
поликрезулен	Policresulenum	371, 688
полимиксин В	Polymyxinum B	150, 605
полиовакцина оральная	Polyvaccina oralis	615
политиазид	Polythiazidum	223, 627
полихлорированный бифенил	Biphenilum polychloratus	46, 497, 547, 715, 816
полихлорированный диоксин	Dioxinum polychloratus	715
полиэстрадиол	Polyestradiolum	393, 678
порфирмер натрий	Natricum Porfirinum	353
правастатин	Pravastatinum	131, 597, 598
празепам	Prazepamum	309, 659
празиквантел	Praziquantelum	168, 611
празозин	Prazosinum	212, 622
праймалий	Prajmalium	217, 218, 625
пратидоксим	Pralidoximum	519
прамипексол	Pramipexolum	314, 661
прамлинтид	Pramlintidum	390
пранлукаст	Pranlukastum	98
прегабалин	Pregabalinum	77, 252, 273, 580, 638
преднизолон	Prednisolonum	384, 385, 675
преднизон	Prednisonum	384, 385, 675
преднилен	Prednylidenum	384, 675
придинол	Pridinolum	77, 314, 579, 661
прилокаин	Prilocainum	578
примахин	Primaquinum	159, 609
примидон	Primidonum	259, 634
пробенецид	Probenecidum	78, 79, 580
пробукол	Probucolum	132, 598
прогестерон	Progesteronum	395
проглуметацин	Proglumetacinum	573
проглумид	Proglumidum	118
прогуанил	Proguanilum	156, 159, 609
прокаин	Procainum	578
прокаинамид	Procainamidum	217, 218, 624
прокарбазин	Procarbazinum	342
промазин	Promazinum	296, 653
прометазин	Promethazinum	110, 296, 313, 653
пропантелин	Propanthelinum	120
пропафенон	Propafenonum	217, 219, 624
пропиверин	Propiverinum	120
пропилтиоурацил	Propylthiouracilum	382, 560, 672
пропифеназон	Propyphenazonum	60, 575
пропициллин	Propicillinum	137

пропофол	Propofolum	413, 414, 578
пропранолол	Propranololum	73, 201, 618
просвирник	Polulus tremula	477
простагландины	Prostaglandini	565, 680
протамина сульфат	Protamini Sulfas	239
протионамид	Protionamidum	153, 608
протипендил	Prothipendylum	296, 653
протирелин	Protirelinum	375, 669
прохлорперазин	Prochlorperazinum	296
проциклидин	Procyclidinum	314, 661
псевдоэфедрин	Pseudoephedrinum	103, 585
псилоцибин	Psilocybinum	508
пульсатилла	Pulsatilla	467
Р		
рабепразол	Rabeprazolum	117, 592
разагилин	Rasagilinum	314, 661
ралоксифен	Raloxifenum	398, 462, 680
рамиприл	Ramiprilum	207, 620
ранитидин	Ranitidinum	116, 117, 591, 592
растворители хлорированные	Solutioni Cholatis	539
рацекадотрил	Racedadotrilum	126
ребоксетин	Reboxetinum	293, 294, 650
ревипарин	Reviparinum	232, 630
резерпин	Reserpinum	212, 622
резорцинол	Resorcinolum	432
релковалтан	Relcovaptanum	370
ремифентанил	Remifentanilum	65, 66, 572
ремоксиприд	Remoxipridum	304
репаглинид	Repaglinidum	391, 677
репеленты	Reppelentes	683
репротерол	Reproterolum	94, 586
ретеплаза	Reteplasum	240, 632
рибавирин	Ribavirinum	46, 171, 612
рибофлавин	Riboflavinum	450
ризатриптан	Rizatriptanum	76, 577
римантадин	Rimantadinum	172
римексолол	Rimexolonum	384
римонабант	Rimonabantum	133
рисперидон	Risperidonum	299, 302, 564, 655
ритодрин	Ritodrinum	367
ритонавир	Ritonavirum	174, 612
рифабутин	Rifabutinum	153
рифампицин	Rifampicinum	150, 151, 608
розиглитазон	Rosiglitazonum	391, 392, 677
розоксацин	Rosoxacinum	145, 604
розувастатин	Rosuvastatinum	131, 598
роксатидин	Roxatidinum	116, 117, 591, 592
рокситромицин	Roxithromycinum	140, 602
рокуроний	Rocuronium	418
ромашка аптечная	Chamomilla matricaria	478
ропивакаин	Ropivacainum	417, 578
ропиниrol	Ropiniroolum	314, 661
роfecоксиб	Rofecoxibum	72, 73, 574

рофлумиласт	Roflumilastum	99
ртуть	Hydrargyrum	427, 532, 720
ртуть органическая	Hydrargyrum organicum	548
С		
саквинавир	Saquinavirum	174, 612
салазосульфациридин	Salazosulfapyridinum	127, 596
салицилат висмута	Bismuthi Salicylas	592
салицилаты	Salicylates	430
салметерол	Salmeterolum	94, 586
сальбутамол	Salbutamololum	94, 367, 586
сарграмостим	Sargramostimum	127
сартаны	Sartani	209
свинец	Plumbum	534, 722
свинца оксид	Plumbous Oxidum	722
севофлуран	Sevofluranum	408, 410, 579
секретин	Secretinum	696
селегилин	Selegilinum	314, 661
селен	Selenium	462
селена дисульфид	Selenii Disulfidum	431
семустин	Semustinum	340
сенна	Senna	595
сенны листья	Folium Sennae	124
сера	Sulphurium	432
серебра сульфадиазин	Argenti Sulfadiazinum	423
серморелин	Sermorelinum	375, 670
сертаконазол	Sertaconazololum	162, 609
сертиндол	Sertindolum	304, 656
сертралин	Sertralinum	286, 647
сIBUTРАМИН	Sibutraminum	133, 134, 598
силикат магния	Magnesii Silicate	116
силикон	Siliconum	725
сильденафил	Sildenafilum	213
симвастатин	Simvastatinum	131, 598
симетикон	Simeticonum	129, 597
сиролимус	Sirolimusum	321, 324, 667
ситаглиптин	Sitagliptinum	391
скополамин	Scopolaminum	112, 120, 313, 599
сланцевого масла экстракт	Extractum Olei slanci	684
солифенадин	Solifenacinum	121
соматорелин	Somatorelinum	375, 670
соматостатин	Somatostatinum	670
соматотропин	Somatotropinum	670
сорбит	Sorbitanum	123
соталол	Sotalolum	202, 216, 220, 560, 617, 618, 625
спарфлоксацин	Sparfloxacinum	145, 604
спектиномицин	Spectinomycinum	148, 607
спирамицин	Spiramycinum	140, 602
спираприл	Spiraprilum	207, 620
спиронолактон	Spironolactonum	224, 626
спорынья	Ergotum	366, 467
ставудин	Stavudinum	173, 176, 612
стеблелист	Caulophyllum	467, 470
стрептозоцин	Streptozocinum	340

стрептокиназа	Streptokinاسum	240, 632
стрептомицин	Streptomycinum	148, 153, 607, 608, 686
стронций	Strontium	460
сукральфат	Sucralfatum	115, 116, 591
суксаметоний	Suxamethonium	418
сукцинилбисхолин	Succinilbyscholinum	418
сулиндак	Sulindacum	68, 71, 369, 573
сульбактам	Sulbactamum	139, 602
сульпирид	Sulpiridum	304, 564, 565, 655
сульпростон	Sulprostonum	364
сультиам	Sultiamum	263, 638
сульфадиазин	Sulfadiazinum	143
сульфадиазин серебра	Argenti Sulfadiazinum	423
сульфадикрамид	Sulfadicramidum	143
сульфадоксин	Sulfadoxinum	143, 160
сульфален	Sulfalenum	143
сульфаметизол	Sulfamethizolum	143, 603
сульфаниламид	Sulfanilamidum	603
сульфасалазин	Sulfasalazinum	127, 143, 327, 576
сульфат лития	Lithii Sulfas	304
сульфат магния	Magnesii Sulfas	123
сульфат морфина	Morphini Sulfas	711
сульфат натрия	Natrii Sulfas	123
сульфат протамина	Protamini Sulfas	239
сульфафуразол	Sulfafurazolum	143
сульфацетамид натрия	Natrii Sulfacetamidum	423
сульфонамиды	Sulphonamides	603
сульфонилмочевина	Sulphonylcarbamidum	390
суматриптан	Sumatriptanum	69, 75, 576
супрофен	Suprofenum	68, 573
суфентанил	Sufentanilum	66, 417, 570, 571

T

тазаротен	Tazarotenum	433, 436, 684
тазобактам	Tazobactamum	139
тазосартан	Tasosartanum	209
такальцитол	Tacalcitolum	431
такролимус	Tacrolimusum	321, 323, 430, 667, 684
талидомид	Thalidomidum	47, 331
талинолол	Palinololum	203, 618
таллий	Thallium	519
тамоксифен	Tamoxifenum	354, 398, 680
танин	Tanninum	428
таннинальбумат	Tannalbuminatis	126, 597
тартрат калия	Kalii Tartras	123
тартрат натрия	Natrii Tartras	123
тейкопланин	Teicoplaninum	150
телитромицин	Telithromycinum	141, 602
тельмисартан	Telmisartanum	209, 621
темазепам	Temazepamum	309, 659
темозолomid	Temozolomidum	343
темопорфин	Temoporfinum	353
тенипозид	Teniposidum	340
теноксикам	Tenoxicamum	68, 573

тенофовир	Tenofovirus	173, 174
теобромин	Theobrominum	495, 706
теофиллин	Theophyllum	97, 495, 587, 706
теразолин	Terazosinum	212, 622
тербинафин	Terbinafinum	162, 166, 609, 610
тербуталин	Terbutalinum	94, 367, 586
теризидон	Terizidonum	153
терлипрессин	Terlipressinum	379, 670
тертатолол	Tertatololum	203, 618
терфенадин	Terfenadinum	88, 90, 585
тестолактон	Testolactonum	397, 679
тестостерон	Testosteronum	397, 679
тетрапам	Tetrazepamum	77, 78, 579
тетракаин	Tetracainum	578
тетракозактид	Tetracosactidum	377, 670
тетрахлорэтан	Tetrachlorethanum	538, 548, 724
тетрациклин	Tetracyclinum	47, 119, 142, 603
тетраэтилсвинец	Tetraethylplumbum	722
тетризалин	Tetryzolinum	442
тетроксоприм	Tetroxoprimum	143, 144, 604
технеций	Technetium	695
тиагабин	Tiagabinum	253, 274, 638
тиазид	Thiazidum	626
тиамазол	Thiamazolom	382, 672, 673
тиамин	Thiaminum	450, 690
тиамфеникол	Thiamphenicolom	149
тианептин	Tianeptinum	293, 294
тиаприд	Tiapridum	314, 661
тиапрофен	Tiaprofenom	573
тиболон	Tibolonum	397
тигекциклин	Tigecyclinum	154
тизанидин	Tizanidinum	77, 579
тикарциллин	Ticarcillinum	139
тиклопидин	Ticlopidinum	234, 632
тилидин	Tilidinum	66, 572
тимол	Thymolum	426
тимолол	Timololum	203, 441, 618, 686, 687
тимьяна листьев экстракт	Thymutis Folii Extractum	100
тинзапарин	Tinzaparinum	232, 233, 630
тинидазол	Tinidazolom	148, 606
тиогуанин	Tioguaninum	349
тиоконазол	Tioconazolom	162, 609
тиомерсал	Thiomersalum	197
тиопентал натрий	Thiopentalum Natricum	413, 415, 578
тиоридазин	Thioridazinum	296, 653
тиотепал	Thiotepum	343
тиотропия бромид	Tiotropii Bromidum	98
тиофосфамид	Thiophosphamidum	343
типранавир	Tipranavirum	174, 612
тироксин	Thyroxinum	381
тиропрамид	Tiopropramidum	120, 595
тиротрицин	Tyothricinum	150, 423
тиэтилперазин	Thiethylperazinum	110
тмин	Carum	477, 597

тобрамицин	Tobramycinum	148, 607
токаинид	Tocainidum	217, 218, 624
токоферол	Tocopherolum	457
токсин ботулинический	Clostridium botulinum	579
токсины	Toxini	443
толазамид	Tolazamidum	390
толокнянки листья	Uvae ursi folium	469, 606, 689
толуол	Toluolum	509, 538, 546, 725
тольбутамид	Tolbutamidum	390, 676
тольнафтат	Tolnaftatum	162, 609
тольперизон	Tolperisonum	77, 78, 579
тольтеродин	Tolterodinum	120, 595
тольциклат	Tolciclatum	162, 609
топирамат	Topiramatum	253, 274, 637
топотекан	Topotecanum	353
торасемид	Torasemidum	224, 627
торемифен	Toremifenum	355
тоситумомаб	Tositumomabum	354
тофизопам	Tofisopamum	310
травопрост	Travoprostum	441
тразодон	Trazodonum	293, 294, 650
трамадол	Tramadolum	66, 572
трамазолин	Tramazolinum	442
трандолаприл	Trandolaprilum	207, 620
транилципромин	Tranlycyprominum	292, 650
трастузумаб	Trastuzumabum	354
треосульфам	Treosulfanum	343
третиноин	Tretinoinum	352, 432, 435, 684
триазолам	Triazolamum	309
триамтерен	Triamterenum	225, 627
триамцинолон	Triamcinolonum	95, 384, 675
тригексифенидил	Trihexyphenidylum	314, 661
триентин	Trinentinum	329
трикарбоданин	Tricarbocyaninum	489
триклозан	Triclosanum	426, 725
триметоприм	Trimethoprimum	143, 604
тримипрамин	Trimipraminum	284, 644
трипафлавин	Tripaflavinum	489
трипеленамин	Tripelennaminum	66
трипролидин	Triprolidinum	88, 585
трипторелин	Triptorelinum	375, 670
триптофан	Tryptophanum	313
тритоквалин	Tritoqualinum	88, 585
трифлуоперазин	Trifluoperazinum	296, 653
трифлуперидол	Trifluperidolum	297, 654
трифлупромазин	Triflupromazinum	110, 296, 653
трихлорметиазид	Trichlormethiazidum	223, 627
трихлорэтан	Trichlorethanum	539, 548
трихлорэтилен	Trichloroethylenum	538
тролеандомицин	Troleandomycinum	141
тромагантин	Tromantadinum	424
тропикамид	Tropicamidum	120
трописетрон	Tropisetronum	110, 599
троспия хлорид	Tropii Chloridum	121, 595

трофосфамид	Trofosfamidum	342
тубокурарин	Tubocurarinum	418
тулобутерол	Tulobuterolum	94, 586

У

углерода дисульфид	Carbonei Disulfidum	46, 539
углерода окись	Carbonei Monoxidum	540
уголь активированный	Carbo activatus	126
урапидил	Urapidilum	212, 622
урикостатики	Uricostatici	78
урогонадотропин	Urigonadotropinum	377, 670
урокиназа	Urokinasum	240, 632
урофоллитропин	Urofollitropinum	377, 670

Ф

фамотидин	Famotidinum	116, 117, 591, 592
фампрофазон	Famprofazonum	60, 575
фамцикловир	Famciclovirum	170, 612
фебуксостат	Febuxostatium	79
фексофенадин	Fexofenadinum	88, 89, 585
фелбамат	Felbamatum	252, 268, 638
фелодипин	Felodipinum	204, 620
феназон	Phenazonum	59, 60, 575
фенамазид	Fenalamidum	120, 595
фенбуфен	Fenbufenum	573
фенетиллин	Fenetylilinum	313, 661
фенилбутазон	Phenylbutazonum	60, 80, 575, 581
фенилефрин	Phenylephrinum	103
фенилпропаноламин	Phenylpropanolaminum	103, 133
фенилэтиламин	Phenylethylaminum	313
фениндион	Phenindionum	234, 631
фенираמידол	Feniramidolum	77, 579
фенирамин	Pheniraminum	88, 585
фенитоин	Phenytoinum	217, 218, 261, 624, 635
фенобарбитал	Phenobarbitalum	258, 259, 308, 634, 660
феноксимбензамин	Phenoxybenzaminum	213
феноксиметилпенициллин	Phenoxymethylpenicillinum	137
фенолфталеин	Phenolphthaleinum	124
фенотерол	Fenoterolum	94, 98, 367, 586
фенотиазины	Phenotiasini	110, 564
фенофибрат	Fenofibratum	130, 598
фенпрокумон	Phenprocoumonum	234, 631
фенпропорекс	Fenproporexum	133, 598
фенсуксимид	Phensuximidum	258
фентанил	Fentanylum	64, 417, 570, 571
фентермин	Phenterminum	133
фентиконазол	Fenticonazolium	162, 609
фенфлурамин	Fenfluraminum	133
фенформин	Phenforminum	390
фенциклидин	Phencyclidinum	711
фенциклидинпиперидин	Phencyclidinipiperidinum	508
ферристен	Ferristenum	488, 696
физостигмин	Physostigminum	122, 594
фильграстим	Filgrastimum	332

фитоэстрогены	Phytoestrogeni	394
флавоксат	Flavoxatum	121
флекаинид	Flecainidum	216, 217, 219, 624
флероксацин	Fleroxacinum	145, 604
флubenдазол	Flubendazolium	168
флувастатин	Fluvastatinum	131, 598
флувоксамин	Fluvoxaminum	286, 646
флударабин	Fludarabinum	349
флуиндион	Fluindionum	234, 631
флуклосациллин	Flucloxacillinum	137
флуконазол	Fluconazolium	163, 610
флуметазон	Flumetasonum	675
флунаризин	Flunarizinium	73, 111, 222, 599, 620
флунизOLID	Flunisolidium	95, 675
флунитразепам	Flunitrazepamum	309, 659
флуокортолон	Fluocortolonum	384, 675
флуоксетин	Fluoxetineum	286, 521, 645
флуоресцеин	Fluoresceinum	489, 696
флуороурацил	Fluorouracilum	350, 438, 687
флупентиксол	Flupentixolum	296, 652
флупиртин	Flupirtinium	67, 572
флуразепам	Flurazepamum	309
флурбипрофен	Flurbiprofenum	573
флупирилен	Fluspirilenum	297, 298, 654
флутамид	Flutamidium	398
флутиказон	Fluticasonium	95, 442, 675
флуфеназин	Fluphenazinum	296, 653
флуцитозин	Flucytosinum	165, 610
фозиноприл	Fosinoprilum	207, 620
фоледрин	Pholedrinum	215, 622
фоллитропин альфа	Follitropinum Alfa	377, 670
фоллитропин бета	Follitropinum Beta	377, 670
фомивирсен	Fomivirsenum	172
фондапаринукс	Fondaparinuxum	234
формальдегиды	Formaldegides	146, 546, 547
форместан	Formestanum	398, 680
формотерол	Formoterolum	94, 586
фосампренавир	Fosamprenavirum	174, 612
фоскарнет натрия	Foscarnetum Natricum	172, 424, 612
фосфат алюминия	Aluminii Phosphas	115, 591
фосфатидилхолин	Phosphatidilcholinum	127
фосфестрол	Fosfestrolum	393, 678
фосфомицин	Fosfomycinum	146
фосфорорганические соединения	Complexis phodphororganices	715
фотемустин	Fotemustinum	340
фрамицетин	Framycetinum	148, 423
фроватриптан	Frovatriptanum	76, 577
фталатен	Phtalatenum	46
фталат	Phthalas	540
фтор	Fluorum	460
фторид натрия	Natrii Phthoridum	460
фториды	Phthorides	690
фульвестрант	Fulvestrantum	355
фуразолидон	Furazolidonum	371, 688

фураны	Furani	715
фуросемид	Furosemidum	223, 224, 626

Х

хинаголид	Quinagolidum	378, 565, 671
хинаприл	Quinaprilum	207, 620
хинидин	Chinidinum	217, 218, 623
хинин	Chininum	156, 608
хининэтилкарбонат	Quininethylcarbonas	77, 579
хинолинолсульфат	Quinolynolsulfas	427
хлоразанил	Chlorazaniolum	223, 626
хлоралгидрат	Chlorali Hydras	312, 660
хлорамбуцил	Chlorambucilum	341
хлорамфеникол	Chloramphenicolum	149, 430, 442, 605, 686
хлоргексидин	Chlorhexidinum	426
хлордiazепоксид	Chlordiazepoxidum	309, 310
хлорид деквалиния	Dequalinii Chloridum	371
хлорид тропия	Tropii Chloridum	121, 595
хлормадинон	Chlormadinonum	394, 678
хлормезанон	Chlormezanonum	77, 579
хлорметин	Chlormethinum	343
хлоротрианизен	Chlorotrianisenum	393, 678
хлорохин	Chloroquinum	157, 160, 327, 576, 608
хлорпирифос	Chlorpyrifosum	518
хлорпромазин	Chlorpromazinum	110, 296, 565, 651
хлорпропамид	Chlorpropamidum	390
хлорпротиксен	Chlorprothixenum	296, 651
хлорпротиксенсульфоксид	Chlorprothixensulfoxidum	651
хлорталидон	Chlortalidonum	223, 560, 626
хлортетрациклин	Chlortetracyclinum	142, 603
хлорфенамин	Chlorphenaminum	88, 585
хлорфенезин	Chlorphenesinum	371, 609, 688
хлорфеноксамин	Chlorphenoxaminum	88, 585
хлорэтан	Chlorethanum	578
хром	Chromium	462

Ц

целекоксиб	Celecoxibum	72, 574
целипролол	Celiprololum	203, 618
центхроман	Centchromanum	678
церивастатин	Cerivastatinum	131, 598
цертопарин	Certoparinum	232, 233, 630
церулетид	Ceruletidum	121, 594
цетиризин	Cetirizinum	88, 584
цетрореликс	Cetrorelixum	375, 670
цетуксимаб	Cetuximabum	354
цефадроксил	Cefadroxilum	138
цефазолин	Cefazolinum	138
цефаклор	Cefaclorum	138
цефалексин	Cefalexinum	138
цефалоспорины	Cefalosporini	601
цефалотин	Cefalotinum	138
цефамандол	Cefamandolum	138
цефдинир	Cefdinirum	138

цефетамет	Cefetametum	138
цефиксим	Cefiximum	138
цефменоксим	Cefmenoximum	138
цефметазол	Cefmetazolum	138
цефодизим	Cefodizimum	138
цефокситин	Cefoxitinum	138
цефоперазон	Cefoperazonum	138
цефотаксим	Cefotaximum	138
цефотетан	Cefotetanum	138
цефотиам	Cefotiumum	138
цефлодоксим	Cefpodoximum	138
цефпрозил	Cefprozilum	138
цефрадин	Cefradinum	138
цефулодин	Cefsulodinum	138
цефтазидим	Ceftazidimum	138
цефтибутен	Ceftibutenum	138
цефтизоксим	Ceftizoximum	138
цефтриаксон	Ceftriaxonum	138
цефуроксим	Cefuroximum	138, 139, 601
цианокобаламин	Cyanocobalaminum	451, 690
цидофовир	Cidofovirum	172, 612
цизаприд	Cisapridum	122, 593
цикланделат	Cyclandelatum	73, 76, 577
циклезонид	Ciclesonidum	95
циклетанин	Cicletaninum	213, 622
циклизин	Cyclizinum	108
циклопентолат	Cyclopentolatum	120
циклопирокс	Ciclopiroxum	162, 609
циклоспорин	Ciclosporinum	321, 323, 327, 666
циклофосфамид	Cyclophosphamidum	46, 341, 668
цилазаприл	Cilazaprilum	207, 620
циломиласт	Cilomilastum	99
диметидин	Cimetidinum	116, 117, 591, 592
динакальцет	Cinacalcetum	462
цинеол	Cyneolum	588
цинк	Zincum	462
цинка соли	Zinci Sales	428
циннаризин	Cinnarizinum	111, 222, 599
циноксацин	Cinoxacinum	145, 604
ципрогептадин	Cyproheptadinum	88, 89, 585
ципротерон	Cyproteronum	397, 398, 437, 680
ципрофибрат	Ciprofibratum	130
ципрофлоксацин	Ciprofloxacinum	145, 604
цисатракурий	Cisatracurium	418
цисплатин	Cisplatinum	351, 668
циталопрам	Citalopramum	285, 286, 644
цитарабин	Cytarabinum	349
цитохалазины В и D	Cytohalasini B, D	526
цитрат кальция	Calcii Citras	459
цитраты	Citrates	123

Ш

шалфей лекарственный	Salvia officinalis	476
--------------------------------	------------------------------	-----

Щ

щавель садовый Rumex acetosella 477

Э

эбастин	Ebastinum	88, 89, 585
эверолимус	Everolimusum	321, 324, 667
эвкалипт	Eucalyptus	588
эдреколомаб	Edrecolomabum	354
эдрофоний	Edrophonium	122
эзетимиб	Ezetimibum	132, 598
эзомепразол	Esomeprazolom	117, 592
эконазол	Econazolom	162, 609
эксеместан	Exemestanum	355
элетриптан	Eletriptanum	76, 577
элкометрин	Elcometrinum	678
эмбонат пирвиния	Pyrvinii Embonas	169, 611
эмтрицитабин	Emtricitabinum	173, 174
эналаприл	Enalaprilum	207, 620
энкаинид	Encainidum	217
эноксапарин	Enoxaparinum	232, 233, 630
эноксацин	Enoxacinum	145, 604
энтакапон	Entacaponum	661
энтекавир	Entecavirum	172
энфлуран	Enfluranum	408, 409, 579
энфурвитид	Enfurvitidum	174, 178
эпиместрол	Epimestrolom	393, 678
эпинастин	Epinastinum	88, 90, 585
эпинефрин	Epinephrium	102
эпирубидин	Epirubicinum	344
эплеренон	Eplerenonom	225
эпоэтин альфа	Epoetinum Alfa	401
эпоэтин бета	Epoetinum Beta	401
эпразинон	Eprazinonom	101, 590
эпросартан	Eprosartanum	209, 621
эргокальциферол	Ergocalciferolom	456
эргометрин	Ergometrinum	366
эрготамин	Ergotaminum	75, 576
эритромицин	Erythromycinum	140, 141, 602
эрлотиниб	Erlotinibum	353
эзопиклон	Eszopiclonum	312, 660
эсмолол	Esmololum	203
эстрадиол	Estradiolum	393
эстрамустин	Estramustinum	342
эстриол	Estriolum	393, 678
эстрогены	Estrogeni	371, 565, 677, 688
эсцин	Escinum	443, 476, 687
эсциталопрам	Escitalopramum	285, 645
этаверин	Ethaverinum	76, 577
этакридин	Ethacridinum	427
этамбутол	Ethambutolum	150, 152, 607
этанерцепт	Etanerceptum	321, 325, 327, 667
этанол	Ethanolom	425, 515
этилгидрогенфумарат	Ethyhydrogenfumaratum	437, 685

этилефрин	Etilefrinum	214, 622
этиловый спирт	Spiritus vini	370
этилртуть	Ethylmercury	197
этинилэстрадиол	Ethinylestradiolum	393, 437, 677
этозолин	Etozolinum	224, 626
этомидат	Etomidatum	413, 579
этопозид	Etoposidum	340
эторикоксиб.	Etoricoxibum	72, 574
этосуксимид	Ethosuximidum	258, 634
этофенамат	Etofenamatum	573
этофибрат	Etofibratum	130
этофиллинклофибрат	Aetofillinclofibratum	130, 598
этретинат	Etretinatum	433, 434, 684
эфавиренз	Efavirenzum	174, 177, 612
эфализумаб	Efalizumabum	326
эфедрин	Ephedrinum	103
эфир	Eether	411, 538
эфирные масла	Olei etheris	588, 683
эфлорнитин	Eflornithinum	444, 687
эхинацея	Echinacea	470, 689
яд Севесо	Seveso Toxinum	537, 546, 716, 717