

месту жительства. Однако врачи обычных поликлиник не проходят специализированного обучения по ведению этой категории пациентов. Неудивительно, что 24,3% экспертов считают недостаточными знания терапевтов и кардиологов общегородской сети ЛПУ по реабилитации кардиохирургических больных; 93,9% терапевтов и кардиологов общегородской сети ЛПУ признали необходимым организовать специальные тематические занятия с ними.

Недостаточность знаний вызывает затруднения при ведении таких больных, но пока этот вопрос не решен. Возможным вариантом может стать специализированный сертификационный цикл для врачей по кардиологии. Однако, учитывая, что зачастую за обучение на таких циклах врач платит самостоятельно (в связи с отсутствием денег в лечебном учреждении, где он работает), это будет новой, непосильной для него ношей. Чтобы избежать усиления социальной напряженности в среде врачей, необходимо в рамках бюджета на здравоохранение законодательно предусмотреть выделение финансирования на обучение врачей-специалистов по реабилитации кардиохирургических больных. Это продиктовано тем, что количество таких пациентов с каждым годом будет расти, по мере ввода новых кардиохирургических мощностей.

В целом недостаточность реабилитационных мероприятий снижает медицинский и социальный потенциал кардиохирургических операций. Так, по данным ВОККЦ, возрастает количество пациентов, получивших инвалидность уже после операции, и повышается группа инвалидности у имевших ее до вмешательства; практически половина работавших до операции пациентов (44,7%) не возвращаются к труду после нее.

Решение вопросов социально-правового обеспечения реабилитации кардиохирургических пациентов не только улучшит качество их жизни, но и даст значительную экономическую выгоду, обеспечив снижение инвалидизации и возврат к труду высококвалифицированных кадров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Любушкина Т.Л. Комплексная реабилитация инвалидов // Социальная работа. – 2007; 6: 42–43.

### REHABILITATION IN CARDIAC PATIENTS: SOCIO-LEGAL ASPECTS

*E. Averin, Candidate of Medical Sciences*

*Volgograd State Pedagogical University*

*The existing socio-legal base for the rehabilitation of cardiosurgical patients makes the latter beyond the reach of the bulk of operated patients, which decreases the medical and social potential of properly surgical interventions.*

**Key words:** cardiosurgical rehabilitation, legal and social aspects of rehabilitation, sanatorium aftercare.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

**Е. Ушкалова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**О. Ткачева**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**Н. Чухарева**<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>РУДН, <sup>2</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

**E-mail:** eushk@yandex.ru

*Безопасность лекарственных средств (ЛС) при беременности остается малоизученной. Сообщения о неблагоприятном влиянии ЛС вносятся медицинскими учреждениями и фармацевтическими компаниями в базу данных фармаконадзора на сайте Росздравнадзора; сообщения врачей поступают в региональные или Федеральный центры мониторинга безопасности ЛС. Данная публикация открывает серию статей в журнале по безопасности фармакотерапии в период беременности.*

**Ключевые слова:** лекарственные средства, безопасность, беременность.

Вопрос о риске и пользе применения лекарственных средств (ЛС) у беременных женщин остается малоизученным. Беременность – особое состояние, при котором ЛС одновременно поступают в организм матери и плода, поэтому при их назначении в этот период следует оценивать соотношение польза/риск для обоих. Это крайне сложная задача не только потому, что интересы матери и будущего ребенка далеко не всегда совпадают, но и потому, что сведения о безопасности ЛС при беременности недостаточны более чем для 80% препаратов, присутствующих на мировом фармацевтическом рынке [8].

Изучение безопасности ЛС у беременных ограничивают этические соображения, не позволяющие включать их в рандомизированные клинические исследования, а ретроспективный анализ неблагоприятных исходов беременности в большинстве случаев не позволяет определить причинно-следственную связь между ЛС и исходом вследствие множества вмешивающихся факторов. Наиболее достоверные данные о влиянии ЛС на течение (исход) беременности позволяют получить Регистры беременности, представляющие собой проспективные исследования, спонсируемые преимущественно производителями оригинальных препаратов и направленные на выявление женщин, принимающих в силу медицинской необходимости определенные ЛС, и регистрацию исходов беременности у них. В ряде стран также ведутся национальные Регистры беременности ряда препаратов, например антиконвульсантов.

Из-за указанных выше причин плохо изучена фармакокинетика ЛС в период беременности. При этом известно, что динамические физиологические изменения в организме беременной женщины могут влиять на все фармакокинетические параметры ЛС – всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию [9]. Особенно большие изменения возможны в распределении ЛС (в связи с появлением дополнительного плацентарного круга кровообращения). Изменения фармакокинетики могут потребовать существенной коррекции доз ЛС беременным (такие коррекции описаны для пенициллинов, фторхинолонов и гентамицина [16]).

Фармакокинетика ЛС может претерпевать существенные изменения и в ходе беременности. В частности, изменяется метаболизм ЛС в зависимости от сроков беременности и уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени. В середине беременности, как правило, наблюдается угнетение метаболизма, обусловленное высоким уровнем прогестерона и его метаболитов, а в поздних ее стадиях – активация системы микросомального окисления в печени вследствие повышения уровня 6-*b*-гидрокортизона. Особенно высок уровень последнего при токсикозе беременных. Таким образом, на разных стадиях беременности метаболизм может не изменяться, усиливаться или быть ослабленным. Фармакокинетика ЛС может по-разному меняться при одноплодной и многоплодной беременности. Так, при многоплодной беременности период полувыведения бетаметазона ( $7,2 \pm 2,4$  ч) достоверно короче, чем при одноплодной ( $9,0 \pm 2,7$  ч;  $p < 0,017$ ), а его клиренс увеличен ( $8,4 \pm 6,4$  и  $5,7 \pm 3,1$  л/ч соответственно;  $p < 0,06$ ) [2].

По данным фармакоэпидемиологических исследований, в период беременности потребление ЛС постоянно растет, несмотря на недостаточное изученную безопасность. Например, недавно проведенное в РФ многоцентровое ретроспективное исследование (18 консультаций в 6 городах) с участием 543 беременных женщин показало, что хотя бы один лекарственный препарат в период гестации получали 100% обследованных [1]. При исключении витаминно-минеральных комбинаций и препаратов железа оказалось, что только 8 (1,5%) женщин не принимали никаких других ЛС. Среднее число

препаратов в пересчете на 1 женщину составило  $11 \pm 5,3$  (от 1 до 26), причем 72% женщин в I триместре беременности принимали от 1 до 16 ЛС (в среднем –  $3,2 \pm 1,9$ ).

Особое беспокойство вызывает использование «натуральных» лекарств, прежде всего средств растительного происхождения, которые беременные женщины получают как по назначению врачей, так и при самолечении [12]. По данным исследований последних лет, потребление средств растительного происхождения в период беременности колеблется в индустриально развитых странах от 36 до 95% [3, 6, 10, 11].

Между тем средства растительного происхождения относятся к наименее изученным, особенно в период беременности и кормления грудью; даже медицинские работники плохо осведомлены о свойствах растительных препаратов и не оценивают риски, связанные с их применением у беременных [17]. Терапевтическое общество США предупреждает, что растительные средства нельзя рассматривать как безопасные для эмбриона и плода [12].

Неблагоприятные последствия применения ЛС во время беременности включают в себя врожденные аномалии, в том числе вызывающие смерть плода (ребенка), необходимость госпитализации, отставание в психическом развитии, требующие значительных или повторных хирургических вмешательств, приводящие к уродствам или нарушающие физическое функционирование, а также спонтанные аборт, преждевременные роды, переносимость, мертворождения, гипотрофию плода, угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушения функции щитовидной железы и надпочеч-



#### Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова»  
Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ-Экспо»



XI Всероссийский научный форум

# Мать и дитя

XII Международная специализированная выставка



Охрана здоровья  
матери и ребенка 2010

28 сентября – 1 октября

2010 года

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

МЕДИ Экспо



Телефон/Факс: +7 (495) 721-88-66  
e-mail: expo@mediexpo.ru

[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

[www.mother-child.ru](http://www.mother-child.ru)

ников, острую почечную недостаточность, нейрорповеденческую токсичность, острую интоксикацию и синдром отмены у новорожденных, опухоли в отдаленном периоде и др.

На фоне физиологических перестроек во время беременности возможно изменение профиля безопасности ЛС или частоты нежелательных реакций у матери. Например, беременные женщины более чувствительны к гепатотоксическим эффектам тетрациклина и эритромицина эстолата [7, 13]. Последствиями применения ЛС во время беременности могут быть нежелательные реакции у детей первых лет жизни. Согласно данным первого большого обзора о нежелательных реакциях на ЛС у детей младше 2 лет (анализ базы данных MedWatch), опубликованного в США в 2002 г., 24% нежелательных реакций возникли вследствие применения ЛС матерью во время беременности, причем 90% из них развились в первые 4 мес жизни ребенка [15].

С точки зрения опасности возникновения врожденных аномалий наиболее опасен I триместр беременности, когда происходит органогенез. В этот период рекомендуется по возможности избегать применения ЛС, однако многие женщины принимают их еще до того, как узнали о своей беременности. Как показывают исследования, в таких случаях недостаточность сведений о влиянии ЛС на течение и исходы беременности нередко становится причиной неоправданных медицинских аборт, в том числе по рекомендации врачей. Это свидетельствует о плохой осведомленности медицинских работников о так называемых критических с точки зрения потенциальной опасности воздействия на эмбрион (плод) периодах беременности (см. таблицу).

Выбор ЛС беременным женщинам осложняет также незнание факторов риска развития неблагоприятных ис-

ходов беременности при применении ЛС. Другой проблемой являются разобщенность информации о влиянии ЛС на течение (исход) беременности и ее недостаточная доступность для врачей (большая часть такой информации публикуется на английском языке). Выбор относительно безопасных ЛС во время беременности осложняет и отсутствие в РФ (в отличие от многих других стран) соответствующей классификации. Несмотря на несовершенство существующих классификаций категорий риска применения ЛС во время беременности, они лучше помогают ориентироваться при выборе ЛС беременным, чем стандартная фраза в инструкции по медицинскому применению, предписывающая применять препарат только в том случае, «когда польза для матери превышает риск для плода».

Таким образом, проблема адекватного выбора ЛС и их правильного применения во время гестации должна решаться в ходе дальнейшего изучения их безопасности и фармакокинетики у беременных женщин, с другой стороны – путем повышения доступности имеющейся по данному вопросу информации.

Осознавая необходимость срочного решения этих вопросов, Европейское агентство по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) изучение безопасности ЛС в период беременности отнесло к приоритетным направлениям на 2010 г. [4]. В США запущена новая исследовательская программа MEPREP (the Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program – «Программа по оценке риска применения ЛС во время беременности»), целью которой является изучение безопасности рецептурных препаратов у беременных [5]. В рамках этой программы предполагается проанализировать медицинские данные, касающиеся более чем 1 млн беременностей. Кроме того, FDA планирует создать информационный ресурс в Интернете, на котором будут размещаться информация о фармакокинетики, эффективности и безопасности ЛС во время беременности, а также сведения о ведущихся Регистрах беременности. На основании результатов этих исследований FDA планирует вносить в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов подробную информацию об их безопасности в период гестации и рекомендации по их клиническому применению и дозированию у беременных.

К сожалению, для многих ЛС разработать такие рекомендации довольно сложно, поскольку информация об их безопасности в период беременности ограничивается данными предрегистрационных доклинических исследований. Эти данные могут использоваться для прогнозирования возможного риска у человека, однако к точности такого прогноза следует относиться с осторожностью, поскольку при экстраполяции на человека они могут давать как ложноположительные (например, расщелины нёба под влиянием гидрокортизона у мышей), так и ложноотрицательные (отсутствие тератогенного эффекта у крыс под влиянием талидомида) результаты.

В РФ изучение безопасности ЛС при беременности также относится к приоритетным направлениям фармаконадзора. В настоящее время сообщения о применении ЛС и неблагоприятном исходе беременности медицинские учреждения и фармацевтические компании самостоятельно вносят в базу данных фармаконадзора Единой автоматизированной информационной системы (ЕАИС) Росздравнадзора в режиме on-line. Врачи и медицинские учреждения, не имеющие пароля и логина, могут заполнить бумажную или элек-

Критические периоды беременности [14]	
Период	Риск для эмбриона (плода)
Предшествующий зачатию	Наибольшую опасность представляет прием незадолго до зачатия (причем не только женщиной, но иногда и мужчиной) ЛС, способных к кумуляции, которые могут продолжать циркулировать в организме матери в период органогенеза (описаны врожденные уродства у детей, матери которых завершили курс лечения ретиноидами до зачатия)
С момента зачатия до 11-го дня	Эмбрион отвечает на неблагоприятные воздействия по принципу «все или ничего»: он или погибает, или выживает без каких-либо повреждений
С 11-го дня до 3-й недели	Начало органогенеза – максимально опасный период с точки зрения формирования врожденных аномалий. Прием ЛС особенно нежелателен. Тератогенные эффекты возникают преимущественно при приеме ЛС в период с 31-го по 81-й день после последней менструации. Ни одно ЛС не может рассматриваться как абсолютно безопасное в этот период
С 4-й по 9-ю неделю	ЛС обычно не вызывают серьезных врожденных дефектов, но могут нарушать рост и функционирование нормально сформированных органов и тканей
С 9-й недели до родов	Структурные дефекты, как правило, не возникают. Возможно нарушение метаболических процессов и постнатальных функций, включая поведенческие расстройства



тронную версию карты-извещения, расположенную на сайте Росздравнадзора (<http://www.roszdravnadzor.ru/monitoring/cart>), и переслать ее в региональный или Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по почте, электронной почте или по факсу (контактная информация размещена на сайте Росздравнадзора). Посылать такие сообщения медицинскому работнику следует при малейшем подозрении на причинно-следственную связь между ЛС и неблагоприятным исходом. В последующем в рамках АИС Росздравнадзора планируется создать отдельную базу данных по мониторингу безопасности ЛС во время беременности.

С целью распространения информации о безопасности ЛС в периоды беременности и лактации сотрудники терапевтического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова планируют опубликовать в журнале «Врач» ряд статей, посвященных проблемам безопасности отдельных ЛС и фармакологических групп, а также рациональной фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний в указанные периоды.

### Литература

1. Стриженов Е.А., Гудков И.В., Строчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // КМАХ. – 2007; 9 (2): 162–75.
2. Ballabh P., Lo E., Kumari J. et al. Pharmacokinetics of Betamethasone in Twin and Singleton Pregnancy // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002; 71: 39–45.
3. Bayles B. Herbal and other complementary medicine use by Texas midwives // J. Midwifery Womens Health. – 2007; 52 (5): 473–478.
4. EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research. Medicine Use in Pregnancy. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/49372409en.pdf>.
5. FDA, Health Organizations to Study Safety of Medications Taken During Pregnancy. For Immediate Release: Dec. 30, 2009. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm195934.htm>.
6. Glover D., Amonkar M., Rybeck B. et al. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003; 188 (4): 1039–1074.
7. Gwee M. Can tetracycline-induced fatty liver in pregnancy be attributed to choline deficiency? // Med Hypotheses. – 1982; 9 (2): 157–162.
8. Lo W., Friedman J. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2002; 100: 465–473.
9. Loebstein R., Lalkin A., Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance // Clin. Pharmacokinet. – 1997; 33: 328–343.
10. Low Dog T. The use of botanicals during pregnancy and lactation // Altern Ther Health Med. – 2009; 15 (1): 54–58.
11. Lloyd K., Hornsby L. Complementary and alternative medications for women's health issues // Nutr. Clin. Pract. – 2009; 24 (5): 589–608.
12. Marcus D., Snodgrass W. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy // Obstet. Gynecol. – 2005; 105 (5 Pt 1): 1119–1122.
13. McCormack W., George H., Donner A. et al. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997; 12: 630–635.
14. Moore K., Persaud T. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. – 1998: 183.
15. Moore T., Weiss S., Kaplan S. et al. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age // Pediatrics. – 2002; 110 (5): 53.
16. Nahum G. et al. Antibiotic use in pregnancy and lactation. What is and is not known about teratogenic and toxic risks // Obstet Gynecol. – 2006; 107: 1120–1138.
17. Tiran D. Complementary therapies in pregnancy: midwives' and obstetricians' appreciation of risk // Complement Ther Clin. Pract. – 2006; 12 (2): 126–131.

### USE OF MEDICINES IN PREGNANT WOMEN

Professor E. Ushkalova, MD<sup>1</sup>; Professor O. Tkacheva, MD<sup>2</sup>; N. Chukhareva<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Russian University of Peoples' Friendship; <sup>2</sup>Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow  
*The safety of medicines used in pregnancy remains little studied. Reports on the adverse drug reactions of medicines are entered by health care facilities and pharmaceutical companies into the pharmacovigilance database at the site of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare; physicians' reports are sent to the federal or regional drug safety monitoring centers. This publication opens up a series of papers in the journal on the safety of pharmacotherapy during pregnancy.*

**Key words:** medicines, safety, pregnancy.

## ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ЭКВАТОР ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

**М. Хабибулина**, кандидат медицинских наук,  
 Уральская государственная медицинская академия,  
 Екатеринбургский консультативно-диагностический центр  
**E-mail:** [mmk@edc.nexcom.ru](mailto:mmk@edc.nexcom.ru)

*Показано, что терапия Экватором у женщин с гипертонической болезнью в период пременопаузы может приостановить и даже обеспечить регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), дилатации левых отделов сердца, положительно влияет на ремоделирование ЛЖ (концентрический и эксцентрический типы), частоту эпизодов безболевого ишемии миокарда, дисфункцию эндотелия.*

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, пременопауза, ремоделирование левых отделов сердца, ГМЛЖ, эндотелиальная дисфункция, безболевого ишемия, Экватор.

Антигипертензивная терапия существенно снижает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин [20]. Однако большинство работ, касающихся лечения гипертонической болезни (ГБ) у женщин среднего и старшего возраста, охватывает в основном постменопаузальный период [3, 7, 9, 10, 18, 22, 23]; значительно меньше внимания уделяется пременопаузальному возрасту. С учетом того, что у женщин в климактерическом периоде нередко происходит прогрессирование сопутствующей ГБ (что вносит свой вклад в структурную перестройку левых камер сердца и связано с дисбалансом половых гормонов [5, 8, 15–17]), по нашему мнению, актуально изучение особенностей геометрии камер сердца у женщин с ГБ в период пременопаузы и определенными изменениями в уровне половых гормонов (например, эстрогенов, включая эстрадиол) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что может иметь прогностическое значение для данной категории пациенток в климактерическом периоде.

В распоряжении врача сегодня имеется большое количество фармакологических средств, вызывающих при длительном применении снижение показателей АД, обратное развитие гипертрофии, преимущественно концентрической, а также эндотелиальной дисфункции периферических сосудов. Наиболее эффективными из подобных препаратов признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [1, 4, 6, 12, 13]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) также оказывают гипотензивное действие, препятствуют поступлению кальция в клетки миокарда и в большей степени – в гладкомышечные клетки сосудистой стенки; снижают тонус гладких мышц артериол, общее периферическое сосудистое сопротивление и, следовательно, АД; уменьшают потребность в кислороде и расход энергии миокарда. Вероятно, за счет расширения коронарных артерий и артериол увеличивается снабжение кислородом ишемизированных участков миокарда; уменьшается гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), преимущественно эксцентрическая.