

А.А. Иванова¹, А.С. Колбин²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Региональный центр мониторинга и безопасности лекарственных средств, Санкт-Петербург

Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений

Контактная информация:

Иванова Анна Александровна, аспирант кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8А, тел.: (812) 326-03-26

Статья поступила: 14.02.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяют в клинической практике. Беременные женщины используют НПВС также достаточно часто — как по назначению врача, так и самостоятельно. Однако, сведения о безопасности их применения у данной категории пациенток в русскоязычных источниках ограничены. Авторы предоставили подробную информацию по безопасности применения во время беременности как всей группы НПВП в целом, так и отдельных, наиболее часто используемых представителей (парацетамол, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, диклофенак, индометацин, метамизол натрия, кеторолак, ацетилсалициловая кислота, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2). Были проанализированы исследования и описания клинических случаев баз данных reprotox (по подписке), Medline (на 2011 г.), а также руководство К. Шефера. Даны рекомендации по назначению средств этой группы во время беременности.

Ключевые слова: нежелательные побочные реакции, нестероидные противовоспалительные средства, беременные женщины, плод, новорожденный.

Актуальность

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств (ЛС), которые широко применяют в клинической практике, причем многие из них можно купить без рецепта. Популярность НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами — воспаление, боль, гипертермия [1]. Достаточно часто применяют НПВС у беременных женщин, в том числе в Российской Федерации (РФ). Так, результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического

исследования, в котором участвовало 543 беременных женщины Центрального федерального округа РФ, показали, что НПВС назначают 4,6% наблюдаемым. Однако, при анонимном опросе 60 беременных женщин, проводившемся для изучения действительной практики применения ЛС, выяснилось, что без назначения врача лекарства во время беременности применяют 58% женщин, из них 26,7% — НПВС (парацетамол и комбинации с аспирином и кофеином, метамизол натрия) [2]. Фармакоэпидемиологическое исследование применения ЛС у беременных женщин на территории Приморского края показало более высокую частоту применения НПВС [3]. Средства этой группы

А.А. Ivanova¹, A.S. Kolbin²

¹ Sankt Petersburg State University

² Regionalny Monitoring and Safety of Medicines Centre, St. Petersburg

Nonsteroid inflammatory medicines in pregnant women: the risks of adverse events

The nonsteroidal anti-inflammatory agents are group of medicines, which are used widely in a clinical practice. Pregnant women use these drugs quite often on prescription and in self-treatment. However, data about safety of their using in this patients are limited. Objective was reporting rather more detailed information about safety nonsteroidal anti-inflammatory agents as a group and certain, most common used drugs (acetaminophen, ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, metamizol, acetylsalicylic acid, celecoxib, meloxicam, nimesulide) during pregnancy. Studies and case reports were founded in electronic databases (reprotox, Medline (at 2011) and handbook C. Schaefer "Drugs during pregnancy and lactation". Recommendations for prescription this drugs during pregnancy were given.

Key words: adverse effect, nonsteroidal anti-inflammatory agents, pregnant women.

заняли второе место в структуре назначения различных ЛС — 13,94%. «Лидерами» стали антибактериальные средства, назначенные в 60% случаев. Из группы НПВС в 46% случаев назначали салицилаты, в 54% — другие ЛС (индометацин, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам и др.). В большинстве случаев НПВС использовали в I триместре беременности с целью самолечения при головной или зубной боли, артралгиях. Шесть беременных женщин получали НПВС в ходе терапии системных воспалительных заболеваний [3].

Таким образом, актуальность данной проблемы безусловна, однако данные о безопасности применения НПВС в русскоязычных источниках ограничены. В вышедшем в 2010 г. практическом руководстве К. Шефера и соавт. «Лекарственная терапия в период беременности и лактации» есть раздел, посвященный НПВС, содержащий общую информацию и принципы применения этих ЛС во время беременности [4]. В то же время не все НПВС рассмотрены подробно. В руководстве А. Бурбелло и А. Шаброва «Новейшая энциклопедия современных лекарств» (2011) в разделе, посвященном применению ЛС при беременности и лактации, представлена информация от производителей лишь наиболее распространенных из них [5]. Целью настоящей работы было предоставление подробной информации по безопасности применения во время беременности как всей группы НПВС, так и отдельных, наиболее часто используемых, представителей этой группы.

Методика

Использованы исследования и описания клинических случаев баз данных reprotox (по подписке), Medline (на 2011 г.), а также руководство К. Шефера [4]. В связи с ограниченным объемом статьи выбирали исследования, результаты которых не опровергнуты последующими, более поздними и более качественно проведенными исследованиями. Целью поиска были исследования частоты нежелательных побочных реакций (НПР) у беременных женщин.

Критерии включения. В работу вошли исследования на людях, беременных женщинах, описание клинических случаев использования НПВС системно (энтерально и парентерально).

Критерии исключения. В работу не вошли эксперименты на животных, а также исследования без описания результатов, местное использование НПВС, применение комбинированных ЛС.

В результатах исследований обращали внимание на представление таких показателей значимости различий, как отношение шансов — ОШ (odds ratio), скорректированное отношение рисков — ОР (adjusted hazard ratio), представленных с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Существуют общие сведения о применении любых ЛС во время беременности. Так, необходимо соблюдать следующие правила [4]:

- назначать ЛС по строгим показаниям, лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода;
- беременная женщина должна использовать только те ЛС, которые испытаны многолетней практикой. Предпосылкой являются данные об отсутствии эмбриотоксических свойств у этих средств. Применение нового ЛС несет элемент риска. Из группы НПВС это относится в большей степени к селективным ингибиторам циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), влияние которых на течение беременности изучено недостаточно;

- стремиться к проведению монотерапии и ограничить прием комбинированных ЛС;
- выбирать минимально терапевтическую дозу ЛС;
- оценить риски: заболевание может явиться фактором риска для нормального развития плода; тяжелые стрессовые ситуации (например, боль) также могут угрожать нормальному течению беременности. Отсутствие лечения может быть сопряжено с более высоким риском для будущего ребенка, чем само лечение.

Часто НПВС используют для обезболивания и в качестве жаропонижающего средства. В этом случае средством выбора считают парацетамол (Ацетаминофен). Согласно большинству руководств, ЛС можно назначать на любых сроках беременности в обычных дозах. В I и II триместрах беременности в качестве противовоспалительных средств используют ибупрофен и диклофенак. Начиная с 30-й недели гестации, следует воздержаться от их применения из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, возникновения олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного. Низкодозную терапию ацетилсалициловой кислотой (80–300 мг/сут) при соответствующих показаниях можно проводить без ограничения [4]. В двух работах описан повышенный риск спонтанного аборта в результате приема НПВС. Однако незначительное число наблюдений в обоих исследованиях делает такое заключение сомнительным [4, 6]. Указания на повышенный риск возникновения пороков развития плода у человека при использовании ЛС этой группы отсутствуют. Ретроспективный анализ данных Шведского регистра родов, охватывающего 2557 новорожденных, матери которых принимали НПВС в I триместре, показал, что риск возникновения дефектов развития в целом не увеличивается, а лишь незначительно повышается частота легких дефектов сердечно-сосудистой системы (в основном дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок). Связь с каким-либо конкретным ЛС из группы НПВС не прослеживалась [4, 7]. Известно, что НПВС продлевают беременность у животных и человека. Простагландины групп E и F регулируют сократимость матки, и за несколько часов до родов их синтез резко усиливается, что связывают с индукцией ЦОГ-2. Считают, что эти вещества играют решающую роль в начале и развитии родовой деятельности [8]. Указанные данные легли в основу использования ЛС как токолитиков при угрозе преждевременных родов. В «Формуляре лекарственных средств в акушерстве и гинекологии» под редакцией В. Радзинского (2011) в качестве токолитика из группы НПВС представлен индометацин, использующийся с этой целью с 1974 г. [9, 10]. Однако, при использовании этих ЛС на поздних сроках беременности могут возникать достаточно серьезные НПР. Наиболее распространенным при применении НПВС в III триместре (после 28–30-й недели) является преждевременное закрытие артериального протока у плода, что может привести к легочной гипертензии плода/новорожденного и его гибели. Данный эффект продемонстрирован у крыс и в ряде случаев у людей [11]. Известно, что возникновение НПР связано с подавлением синтеза простагландинов. В артериальном протоке данный эффект приводит к сокращению гладкой мускулатуры и прекращению функции. В настоящее время индометацин используют в неонатологии, применяя для закрытия функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. Наибольший терапевтический эффект развивается у детей между 28 и 34-й неделей, снижается с гестационным возрастом 34–36 недель [12]. В то же время эффект не замечен при применении парацетамола. Видимо, это связано с тем, что парацетамол является слабым ингибитором ЦОГ [8].

В мета-анализе, проведенном канадскими исследователями (2006), выявлено 15-кратное повышение риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, если женщины принимали НПВС, по сравнению с женщинами, принимавшими плацебо (8 исследований; ОШ 15,04; 95% ДИ 3,29–68,68) [13]. По этой причине после 28–30 нед гестации следует избегать назначения НПВС. Если же существует необходимость в их применении, следует один или два раза в неделю проводить ультразвуковое исследование для выявления возможных осложнений — изменение гемодинамики в артериальном протоке, возникновение олигогидрамниона [4]. НПВС помимо риска преждевременного закрытия артериального протока также могут обладать нефротоксичностью, ослабляя компенсаторную простагландин-опосредованную дилатацию почечных сосудов в случаях ухудшения перфузии почек: например, наблюдали олигогидрамнион у самих беременных [10, 14–22] и почечную недостаточность у новорожденных детей [15, 17, 21–27]. Возникновение «спонтанной» перфорации подвздошной кишки и некротизирующего энтероколита у новорожденных также может быть связано с применением НПВС незадолго до родов [10]. Более подробные сведения о безопасности применения основных НПВС приведены ниже.

Парацетамол (Ацетаминофен). Парацетамол не всегда относят к группе НПВС, так как ЛС почти лишено противовоспалительной активности. Вероятно, это связано с подавлением ЦОГ только в головном мозге, но не в очаге воспаления [8]. В связи с тем, что парацетамол является ЛС выбора в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства во время беременности, следует остановиться на нем. Известно, что исследования не выявили тератогенного действия парацетамола на человека [28–32]. Результаты популяционного исследования типа «случай-контроль», использовавшие данные Национального исследования по профилактике развития врожденных пороков, не только не выявили связи между парацетамолом и какими-либо врожденными дефектами, но и продемонстрировали статистически значимое снижение риска дефекта нервной трубки, анотии/микротии (отсутствие или гипоплазия ушной раковины), расщелин губ и гастрошизиса [33]. В последнее время появляются сообщения о возможной связи между приемом парацетамола во время беременности и крипторхизмом у родившихся мальчиков. Ингибиторы ЦОГ — парацетамол, ибупрофен и ацетилсалициловая кислота (Аспирин) продемонстрировали способность влиять на эндокринную систему у радужной форели. У людей Аспирин блокирует андрогенный ответ на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), и, поскольку стимулированная ХГЧ продукция андрогенов играет ключевую роль для нормально го опускания яичек, воздействие ингибиторов ЦОГ в уязвимый период во время беременности может оказать негативное влияние на этот процесс. Исследование, проводившееся как часть Датского национального когортного исследования родов, описало связь между приемом парацетамола в I и II триместрах беременности и крипторхизмом у потомства [34]. В то же время результаты этого исследования некоторыми исследователями кажутся дискуссионными, так как 95% ДИ включал единицу (скорректированное ОР 1,33; 95% ДИ 1,00–1,77). Воздействие в течение более 4 нед внутри предполагаемого временного окна программирования опускания яичек (8–14-я нед беременности) было связано с приемом парацетамолом (ОР 1,38; 95% ДИ 1,05–1,83). Не выявлено связи между применением ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты и крипторхизмом. Другая датская группа, кото-

рая провела исследование, включавшее беременных датчанок и финок, сообщила о статистически значимой связи между приемом парацетамола во II, но не I триместре, и крипторхизмом (скорректированное ОШ 2,78; 95% ДИ 1,13–6,84) [35]. Связь также была замечена для ацетилсалициловой кислоты, но не для ибупрофена, и не прослеживалась между приемом парацетамола или других анальгетиков у финских детей. Авторы предположили, что в среднем частота возникновения крипторхизма выше в Дании по сравнению с Финляндией, и что разница в частоте возникновения может мешать выявлению данного эффекта парацетамола в финской популяции. Возможная связь между приемом парацетамола и крипторхизмом требует дальнейшего тщательного изучения. Есть противоречивые данные о связи приема парацетамола во время беременности с развитием астмы. Так, в нескольких исследованиях выявлена подобная связь [36–42]. А в одном исследовании из США обнаружен протективный эффект использования парацетамола во время беременности в отношении развития астмы в детском возрасте [43]. В настоящее время роль парацетамола в развитии астмы окончательно не ясна. Использование парацетамола на поздних сроках вызывает повышенный интерес, потому что другие ингибиторы ЦОГ могут вызывать кровоизлияния у новорожденных, подавление родов и преждевременное закрытие артериального протока. Эти осложнения не были зафиксированы при лечении беременных женщин парацетамолом.

Ибупрофен. В исследовании, проведенном в 2003 г., показан повышенный риск спонтанных аборт при использовании ибупрофена, преимущественно при приеме в близком к моменту зачатия периоде [6]. Авторы предположили два механизма, которые могут объяснить прерывание беременности после приема НПВС. Первый включает роль простагландинов в имплантации, второй — их роль в поддержании перфузии плаценты. Исследование было ограничено малым количеством беременных женщин, НПВС были использованы в близком к моменту зачатия периоде ($n = 18$) или после зачатия ($n = 54$), что делает сомнительным заключение о повышенном риске спонтанного аборта. Точные данные о применяемых ЛС отсутствуют [4]. Врожденных аномалий при применении ибупрофена не зафиксировано [44, 45]. Противоречивы также данные о риске возникновения гастрошизиса при приеме ибупрофена. Исследование типа «случай-контроль», оценивавшее риски в связи с использованием женщинами в I триместре ЛС и профессиональными вредностями, показало, что в 110 случаях риск развития гастрошизиса значимо повысили 2 сильных ингибитора ЦОГ — ацетилсалициловая кислота (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,2–18,1) и ибупрофен (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,0–16,0), но не парацетамол [46]. Однако два других исследования типа «случай-контроль» не выявили такой связи [47, 48]. Некоторые эпидемиологические исследования предположили, что использование НПВС (в том числе ибупрофена) во время беременности может повысить риск возникновения дефектов сердца. При анализе данных Шведского регистра родов, частота больших пороков не была выше у 2557 детей женщин, принимавших ибупрофен или другие НПВС на ранних сроках беременности, но отмечали несколько более частые случаи дефектов сердца (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,32–2,62). В основном это были легкие дефекты (в значительной степени дефекты межжелудочковых и межпредсердных перегородок). В 15 из 36 случаев развития дефектов сердца матери во время беременности принимали ибупрофен [7]. Авторы отметили, что эта находка может быть связана или с неспецифическими эффектами НПВС

(например, подавление синтеза простагландинов), или из-за влияния заболевания матери, для лечения которого они назначались. Другое шведское исследование устанавливало возможную связь между использованием ЛС на ранних сроках беременности и дефектами сердца. Оно включало 4000 случаев использования ибупрофена, однако риск пороков сердца не был повышен [49]. Канадское исследование, проведенное в 2006 г., выявило повышенный риск дефектов перегородки сердца (ОШ 3,34; 95% ДИ 1,87–5,98) у женщин, которым назначали НПВС на ранних сроках беременности [48]. Тремя наиболее частыми назначаемыми НПВС были напроксен (35%), ибупрофен (26%) и рофекоксиб (15%). Исследователи также выявили значимую связь между ибупрофеном и повышенным риском всех врожденных аномалий. Исследование не содержало информации о показаниях для назначения, которые могли включать вирусные инфекции, играющие значимую роль в возникновении пороков сердца. Описан клинический случай беременности тройней, во время которой наблюдали олигогидрамнион, развитие которого связали с использованием ибупрофена в качестве токолитика [16]. Эта взаимосвязь также обнаружена у группы из 30 женщин с преждевременными родами, получавшими ибупрофен, и в отдельных клинических случаях [14, 22]. Некоторые исследователи рекомендуют в случае применения ибупрофена или других ингибиторов синтеза простагландинов в качестве токолитика один или два раза в неделю проводить ультразвуковое исследование для выявления возможных осложнений [16]. Описан случай развития почечной недостаточности у ребенка, мать которого в течение 4 нед лечилась от многоводия ибупрофеном [22]. Следует избегать применения ибупрофена так же, как и других НПВС, в III триместре беременности из-за возможного преждевременного закрытия артериального протока у плода.

Напроксен. Описанное выше исследование с использованием данных Шведского медицинского регистра родов, которое проводили в 2001 г. для оценки влияния НПВС на ранних сроках беременности, выявило избыточность дефектов сердца, связанных с группой НПВС, но не с какими-либо определенными ЛС [7]. Обнаружена также специфическая связь между орофациальными расщелинами и напроксеном (из 6 определенных случаев в 5 применяли напроксен, в 1 — ибупрофен). Из-за того, что эта связь не была описана в других исследованиях, авторы отметили ее как случайную находку, требующую дальнейшего изучения в более крупной популяции. Не было выявлено врожденных аномалий у детей 23 женщин, принимавших напроксен (один курс) во время беременности для лечения ревматических заболеваний [50]. Описан клинический случай применения во II триместре напроксена в дозе 1100 мг/сут для лечения необъяснимой миалгии [17]. После 27-й нед у беременной обнаружено уменьшение объема амниотической жидкости. На 34-й нед на фоне олигогидрамниона родилась девочка, которой был поставлен диагноз «Ренальная тубулярная дисгенезия». Авторы высказали гипотезу, что напроксен может снижать почечный кровоток плода и, как следствие, вызывать почечную тубулярную дисгенезию. У детей, чьи матери принимали напроксен непосредственно перед родами, наблюдали типичное осложнение для ЛС группы НПВС — персистирующую легочную гипертензию и преждевременное закрытие артериального протока [11, 51].

Кетопрофен. Кетопрофен и другие НПВС помимо риска преждевременного закрытия артериального протока также могут обладать нефротоксичностью, ослабляя ком-

пенсаторную простагландин-опосредованную дилатацию почечных сосудов в случаях ухудшения перфузии почек. После лечения беременных женщин кетопрофеном во второй половине беременности наблюдали олигогидрамнион, а также почечную недостаточность у новорожденных [23, 26].

Диклофенак. При анализе данных Шведского регистра родов, общая частота пороков развития не была повышена у детей 2557 женщин, принимавших НПВС в течение первых 10–12 нед беременности [7]. При этом 574 из них принимали диклофенак. Частота пороков сердца у женщин, получавших НПВС на ранних сроках беременности, была выше ожидаемой. Показатели дефектов развития сердца были одинаковыми у детей, чьи матери принимали диклофенак и другие ЛС этого класса. Задokumentированы случаи преждевременного закрытия артериального протока после приема матерью диклофенака на последнем месяце беременности, диагностированные при проведении внутриутробной эхокардиографии [52–54]. На 37-й нед при эхокардиографии плода матери, получавшей диклофенак с 35-й нед, были выявлены дилатация правого предсердия с умеренной трикуспидальной регургитацией, недостаточность клапана легочной артерии и полное закрытие артериального протока. Врачами произведено срочное кесарево сечение, в результате которого родился здоровый ребенок [53]. В 2004 г. описан один случай развития тяжелой легочной гипертензии у новорожденного, подвергшегося внутриутробно воздействию диклофенака [54]. Матери с 38-й нед гестации был назначен диклофенак (по 25 мг 3 раза день в течение 3 дней) для лечения простуды. После завершения прописанного курса была зарегистрирована брадикардия плода. Произведено немедленное родоразрешение путем кесарева сечения. Родился мальчик весом 3400 г, без отеков, но цианотичный, с синдромом дыхательных расстройств; нуждался в механической вентиляции. Эхокардиограмма показывала стойкую тяжелую легочную гипертензию и транзиторную правостороннюю гипертрофическую кардиомиопатию, вызванную преждевременным закрытием артериального протока. К возрасту 40 дней легочная гипертензия разрешилась, и гипертрофия правого желудочка заметно уменьшилась.

Индометацин. Данные о тератогенном действии индометацина на человека противоречивы и ограничены. Во второй половине беременности индометацин проникает через плаценту и достигает в крови плода концентраций, эквивалентных таковой в крови матери [10]. Лечение матери индометацином на поздних сроках беременности может вызвать преждевременное закрытие артериального протока и персистирующую легочную гипертензию у новорожденного [13]. Констрикция артериального протока плода, повышение сопротивления легочных артерий и трикуспидальная регургитация были выявлены при эхокардиографии плода у женщин, леченных индометацином в III триместре беременности [55, 56]. Мета-анализ контролируемых эпидемиологических исследований показал, что лечение матери индометацином для предупреждения преждевременных родов связано с повышенным риском развития перивентрикулярной лейкомаляции (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,3–3,1) и некротизирующего энтероколита (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,2) у новорожденного. Не выявлена связь с повышенным риском внутрижелудочковых кровоизлияний, открытого артериального протока, респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии или младенческой смертности [57]. Антипиретический эффект индометацина теоретически возможен и может маскировать скрыто протекающий хориоамнионит. Хотя хориоамнионит считается противопоказанием для

использования индометацина (и любого другого токолитика), не сообщалось о повышенной частоте интраамниотических инфекций при использовании ЛС [10]. Продукция мочи почками плода и амниотической жидкости уменьшается у женщин, лечившихся индометацином во II или III триместре беременности [10, 20]. В результате может возникнуть олигогидрамнион. Эффект обычно обратим после прекращения терапии, но наблюдается персистирующее нарушение функции почек у детей, чьи матери принимали индометацин на поздних сроках беременности [24, 25].

Метамизол натрия (Анальгин). Сто восемь женщин, обратившихся в 4 тератогенных центра в Израиле и Италии, принимали метамизол натрия в I триместре. При сравнении исходов 98 беременностей и контрольной популяции не отмечено очевидного повышения риска больших пороков [58]. Анализ данных базы Венгерской службы контроля за врожденными аномалиями выявил взаимосвязь пограничной значимости между использованием метамизола натрия в I триместре и возникновением дефекта диафрагмы (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,0–6,8), а также сердечно-сосудистыми аномалиями (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0–1,7) [59]. Однако, при учете только подтвержденной медицинской документации использования Анальгина подобная связь не была обнаружена. Исследователи предположили влияние ошибки воспоминания или случайности. Использование Анальгина во время беременности было связано с повышенным риском развития злокачественных опухолей у детей в двух эпидемиологических исследованиях [60, 61], в которых нет единого мнения по поводу вреда. Исследование, проведенное в Бразилии в 1996 г., выявило связь между применением Анальгина во время беременности и возникновением опухоли Вильмса у потомства (ОШ 10,9; 95% ДИ 2,4–5,0) [60]. Несмотря на то, что анальгин-содержащие препараты запрещены в Европе и Северной Америке, их широко назначают в Бразилии (как и в РФ) и предлагают бесплатно в окружных клиниках, оказывающих бесплатную помощь. Видимо поэтому НПР зафиксированы в бедных слоях населения. Из-за того, что были описаны случаи агранулоцитоза у взрослых, есть опасения, что подобные НПР могут проявляться у новорожденных [61, 62]. Одно исследование показало значимую связь между пренатальным воздействием некоторых ЛС, в том числе метамизола натрия, и повышенным риском острой лейкемии у детей [61]. Однако, последующее исследование не подтвердило этой взаимосвязи [62]. Как и другие ингибиторы простагландинов, метамизол может вызвать олигогидрамнион [18] и закрытие артериального протока [18, 63]. Согласно мнению большинства экспертов, следует отказаться от применения метамизола натрия не только у беременных женщин, но и во всей популяции [4].

Кеторолак. В экспериментах на животных кеторолак не показал повышение риска возникновения врожденных аномалий. Не сообщалось ни о каких эпидемиологических исследованиях, изучавших возникновение врожденных аномалий у детей женщин, получавших во время беременности терапию кеторолаком. Описан случай возникновения атонии матки и послеродового кровотечения после применения кеторолака для обезболивания после кесарева сечения [64]. Подавление агрегации тромбоцитов (общепризнанная НПР терапии кеторолаком) наблюдалось в пуповинной крови после назначения матери кеторолака во время родов [65].

Ацетилсалициловая кислота (АСК), Аспирин. В мета-анализе, включающем 22 клинических исследования, не было выявлено доказательств повышения риска врожденных пороков развития при применении АСК

в I триместре беременности [66]. Однако выявлено значимое увеличение повышенного риска возникновения гастрошизиса (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,44–3,88). Большое проспективное исследование, включившее более 50 тыс. беременных женщин, не выявило никаких доказательств тератогенности Аспирина, а также негативного влияния на вес при рождении и перинатальную смертность [67]. Анализ данных Венгерской службы контроля за врожденными аномалиями также не обнаружил никакой значимой связи между использованием АСК во время беременности и повышенным риском врожденных аномалий развития [68, 69]. Датское исследование описало связь между применением АСК во II (но не I) триместре беременности и крипторхизмом у младенцев (скорректированное ОШ 4,07; 95% ДИ 1,05–15,8) [35]. В то же время подобная связь не была подтверждена в двух разных исследованиях — у финских и датских детей [34]. Сообщается о повышении частоты переносенных беременностей и более длительных родах у женщин, принимавших Аспирин [70]. Применение АСК, как и других НПВС на поздних сроках, может привести к преждевременному закрытию артериального протока и легочной гипертензии. Аспирин также подавляет способность тромбоцитов к адгезии и агрегации. У недоношенных новорожденных, матери которых принимали АСК в течение недели до родов, выявлена повышенная частота внутричерепных кровоизлияний [71]. Несколько исследований показали, что применение АСК в низких суточных дозах (60–150 мг) женщинами с высоким риском преэклампсии может значимо снизить частоту гипертензии, связанной с беременностью. У новорожденных, матери которых принимали во время беременности низкие дозы АСК, не выявлен чрезмерный риск кровоизлияний [72]. Есть предположение, что низкие дозы препарата не влияют на функцию гемостаза, при этом не обнаруживали каких-либо изменений при доплерометрии плода; предполагают, что влияние на закрытие артериального протока незначительно [73, 74]. Назначение низких доз АСК во II и III триместре не повреждает маточно- и фетоплацентарную гемодинамику и не вызывает среднюю или тяжелую констрикцию артериального протока. По мнению ряда авторов, АСК представляет собой анальгетическое и жаропонижающее средство второго выбора во время беременности и показана лишь в случаях, когда другие терапевтические средства не дают эффекта. Скорее всего, 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 ибупрофен [4].

Ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб). Предполагалось, что ЛС этой группы будут обладать существенно лучшей переносимостью, поскольку они избирательно ингибируют ЦОГ-2, играющую большую роль в процессах воспаления, на фоне меньшего риска возникновения желудочно-кишечных расстройств и повреждений почек, которые возникают при использовании классических НПВС, неспецифически подавляющих активность ЦОГ-2. В настоящее время нет данных, что в период 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 развиваться, исходя из подавления этими ингибиторами действия простагландинов. Хорошо

изученное фетотоксическое действие классических НПВС на поздних сроках беременности следует ожидать также при использовании ингибиторов ЦОГ-2 [4]. Нет данных по влиянию мелоксикама на беременность у людей. Не сообщалось о каких-либо эпидемиологических исследованиях развития врожденных аномалий у детей, матери которых во время беременности лечились целекоксибом. Рандомизированное сравнение целекоксиба и индометацина при лечении преждевременных родов продемонстрировало закрытие протока в случае применения индометацина, но не целекоксиба [75]. Оба ЛС связаны с транзиторным уменьшением объема амниотической жидкости, с более выраженным эффектом у индометацина. Не выявлено исследований влияния нимесулида на плод человека при применении на ранних сроках беременности. Описаны клинические случаи развития олигогидрамниона у женщин, принимавших нимесулид в течение нескольких недель последнего триместра [19, 21]. Даже когда нимесулид (и подобные ЛС — индометацин, сулиндак) использовали в течение короткого времени (1–2 дозы) для лечения преждевременных родов, индекс амниотической жидкости и кровотока в артериальном протоке плода были затронуты [20, 76]. После родоразрешения путем кесарева сечения у новорожденных, находившихся внутриутробно под воздействием нимесулида, наблюдалась олигурия и персистирующая почечная недостаточность [21, 27]. Поскольку

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

Рекомендации и выводы

Во время беременности ЛС выбора в качестве анальгетика и антипиретика считается парацетамол, который можно назначать на любых сроках беременности у женщин в обычных дозах. В I и II триместрах беременности в качестве противовоспалительных средств можно использовать такие хорошо апробированные НПВС, как ибупрофен и диклофенак. Начиная с 30-й нед, следует воздержаться от их применения из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, возникновения олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного; при неизбежности их применения — один или два раза в неделю проводить ультразвуковое исследование для выявления возможных осложнений (изменение гемодинамики в артериальном протоке, возникновение олигогидрамниона). Низкодозную терапию ацетилсалициловой кислотой (80–300 мг/сут) при соответствующих показаниях можно проводить без ограничения. Необходимо отказаться от применения метамизола натрия, и не только у беременных женщин. Поскольку влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на течение беременности изучено недостаточно, следует воздержаться и от их применения [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. — Смоленск, 2000. URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs/npvs.shtml>
2. Стриженов Е.А. Фармакоэпидемиология лекарственных средств у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2005. — С. 22.
3. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармаконадзор. — 2009; 2: 23–29.
4. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / пер. с нем. под ред. Б.К. Романова. — М.: Логосфера, 2010. — С. 56–61, 68–73.
5. Новейшая энциклопедия современных лекарств / А.Т. Бурбелло, А.В. Шабров. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2011. — 1152 с.
6. 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: 368–370.
7. Ericson A., Kallen B.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy // Reproductive Toxicology. — 2001; 15: 371–375.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общей ред. А.Г. Гилмана. Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — С. 533–540.
9. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 21–23.
10. Norton M.E. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy // Teratology. — 1997; 56 (4): 282–292.
11. Alano M.A., Ngougma E., Ostrea E.M. et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn // Pediatrics. — 2001; 107: 519–523.
12. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — М.: Медицина, 1984. — С. 288.
13. Koren G., Florescu A., Costei A.M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis // Ann. Pharmacother. — 2006; 40 (5): 824–829.
14. Hendricks S.K., Smith J.R., Moore D.E. et al. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1990; 97: 312–316.
15. Fieni S., Gramellini D., Vadora E. Oligohydramnios and fetal renal sonographic appearances related to prostaglandin

- synthetase inhibitors. A case report // Fetal. Diagn. Ther. — 2004; 19 (3): 224–227.
16. Wiggins D.A., Elliott J.P. Oligohydramnios in each sac of a triplet gestation caused by Motrin fulfilling Kock's postulates // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990; 162: 460–461.
17. Koklu E., Gurgoze M., Akgun H. et al. Renal tubular dysgenesis with atypical histology and in-utero exposure to naproxen sodium // Ann. Trop. Paediatr. — 2006; 26 (3): 241–245.
18. Weintraub A., Mankuta D. Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction // Isr. Med. Assoc. J. — 2006; 8 (10): 722–723.
19. Holmes R.P., Stone P.R. Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide // Obstet. Gynecol. — 2000; 96: 810–811.
20. Sawdy R.J., Lye S., Fisk N.M. et al. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003; 188 (4): 1046–1051.
21. Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal renal failure // Lancet. — 2000; 355: 575.
22. Kaplan B.S., Restaino I., Raval D.S. et al. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents // Pediatr. Nephrol. — 1994; 8: 700–704.
23. Gouyon J.B., Petion A.M., Sandre D. et al. Neonatal kidney insufficiency and intrauterine exposure to ketoprofen // Arch. Fr. Pediatr. — 1991; 48: 347–348.
24. Butler-O'Hara M., D'Angio C.T. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor // J. Perinatol. — 2002; 22 (7): 541–546.
25. Cuzzolin L., Dal Cere M., Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child // Drug. Saf. — 2001; 24 (1): 9–18.
26. Llanas B., Cavert M.H., Apere H. et al. Adverse effects of ketoprofen after intrauterine exposure. Value of plasma determination // Arch. Pediatr. — 1996; 3: 248–253.
27. Landau D., Shelef I., Polachek H. et al. Perinatal vasoconstrictive renal insufficiency associated with maternal nimesulide use // Am. J. Perinatol. — 1999; 16: 441–444.
28. McElhatton P.R., Sullivan F.M., Volans G.N. Paracetamol overdosage in pregnancy. Analysis of the outcomes of 300 cases referred to the teratology information service // Reprod. Toxicol. — 1997; 11: 85–94.

29. Thulstrup A.M., Sorensen H.T., Nielsen G.L. et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. *EuroMap Study Group // Am. J. Perinatol.* — 1999; 16 (7): 321–326.
30. Cleves M.A., Savell V.H., Raj S. et al. and the National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects // *Birth Defects Research (Part A).* — 2004; 70: 107–113.
31. Rebordosa C., Kogevinas M., Horvath-Puho E. et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital anomalies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008; 198 (2): 1–7.
32. Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F. et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis // *Teratology.* — 1996; 54: 84–92.
33. Feldkamp M.L., Meyer R.E., Krikov S. et al. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects // *Obstet. Gynecol.* — 2010; 115: 109–115.
34. Jensen M.S., Rebordosa C., Thulstrup A.M. et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism // *Epidemiology.* — 2010; 21: 779–785.
35. Kristensen D.M., Hass U., Lesn L. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat // *Hum. Reprod.* 2011. Doi: 10.1093/humrep/deq323.
36. Shaheen S.O., Newson R.B., Sherriff A. et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood // *Thorax.* — 2002; 57: 958–963.
37. Shaheen S.O., Newson R.B., Henderson A.J. et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005; 35: 18–25.
38. Koniman R., Chan Y.H., Tan T.N. et al. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2007; 18: 128–134.
39. Rebordosa C., Kogevinas M., Sorensen H.T. et al. Prenatal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study // *Int. J. Epidemiol.* — 2008; 37: 583–590.
40. Garcia-Marcos L., Sanchez-Solis M., Perez-Fernandez V. et al. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* — 2009; 149: 33–37.
41. Persky V., Piorkowski J., Hernandez E. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* — 2008; 101 (3): 271–278.
42. Perzanowski M., Miller R., Tang D. et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban, low-income cohort // *Thorax.* — 2010; 65 (2): 118–123.
43. Kang E.M., Lundsbert L.S., Illuzzi J.L. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children // *Obstet. Gynecol.* — 2009; 114 (6): 1295–1306.
44. Barry W.S., Meininger M.M., Howse C.R. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system // *Am. J. Med.* — 1984; 77: 35–39.
45. Cleves M.A., Savell V.H., Raj S. et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* — 2004; 70: 107–113.
46. Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F. et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis // *Teratology.* — 1996; 54: 84–92.
47. Werler M.M., Mitchell A.A., Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis // *Teratology.* — 1992; 45: 361–367.
48. Ofori B., Oraichi D., Blais L. et al. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study // *Birth Defects Res B Dev Reprod. Toxicol.* — 2006; 77 (4): 268–279.
49. Kallen B.A., Olsson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect // *Reprod. Toxicol.* — 2003; 17: 255–261.
50. Ostensen M., Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease // *J. Rheumatol.* — 1996; 23: 1045–1049.
51. Talati A.J., Salim M.A., Korones S.B. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report // *Am. J. Perinatol.* — 2000; 17 (2): 69–71.
52. Rein A.J., Nadjari M., Elchalal U. et al. Contraction of the fetal ductus arteriosus induced by diclofenac. Case report // *Fetal. Diagn. Ther.* — 1999; 14 (1): 24–25.
53. Auer M., Brezinka C., Eller P. et al. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004; 23 (5): 513–516.
54. Siu K.L., Lee W.H. Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2004; 40 (3): 152–153.
55. Vermillion S.T., Scardo J.A., Lashus A.G. et al. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997; 177 (2): 256–261.
56. Rasanen J., Debbs R.H., Wood D.C. et al. The effects of maternal indomethacin therapy on human fetal branch pulmonary arterial vascular impedance // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 1999; 13 (2): 112–116.
57. Amin S.B., Sinkin R.A., Glantz J.C. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007; 197 (5): 483–486.
58. 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: 176–179.
59. Banhid F., Acs N., Puho E. et al. A population-based case-control teratologic study of oral dipyrone treatment during pregnancy // *Drug. Saf.* — 2007; 30 (1): 59–70.
60. Sharpe C.R., Franco E.L. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group // *Epidemiology.* — 1996; 7: 533–535.
61. Alexander F.E., Patheal S.L., Biondi A. et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion // *Cancer Res.* — 2001; 61: 2542–2546.
62. Pombo-de-Oliveira M.S., Koifman S. Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006; 15 (12): 2336–2341.
63. Schiessi B., Schneider K.T., Zimmermann A. et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus — related to maternal pain medication? // *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* — 2005; 209 (2): 65–68.
64. Diemunsch P., Alt M., Diemunsch A.M. et al. Post cesarean analgesia with ketorolac tromethamine and uterine atonia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1997; 72: 205–206.
65. Greer I.A., Johnston J., Tulloch I. et al. Effect of maternal ketorolac administration on platelet function in the newborn // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1988; 29 (4): 257–260.
66. Kozer E., 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: 1623–1630.
67. Slone D., Heinonen O., Kaufman D.W. et al. Aspirin and congenital malformations // *Lancet.* — 1976; 1: 1373–1375.
68. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Mosonyi A. A population-based case-control teratologic study of acetylsalicylic acid treatments during pregnancy // *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* — 2000; 9: 193–205.
69. Norgard B., Puho E., Czeizel A.E. et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005; 192: 922–923.
70. Lewis R.B., Schulman J.D. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labor // *Lancet.* — 1973; 2: 1159–1163.
71. Rumack C.M., Guggenheim M.A., Rumack B.H. et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin // *Obstet. Gynecol.* — 1981; 58 (Suppl): 52–56.
72. Schiff E., Peleg E., Goldenberg M. et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies // *N. Engl. J. Med.* — 1989; 321: 351–356.
73. Grab D., Paulus W.E., Erdmann M. et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000; 15: 19–27.
74. Veille J.-C., 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: 1430–1437.
75. Stika C.S., Gross G.A., Leguizamon G. et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002; 187: 653–660.
76. Paladini D., Marasini M., Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2005; 25: 357–361.