

С.А. Шер, А.В. Островская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода

Контактная информация:

Шер Стелла Абелевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-15-71

Статья поступила: 17.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Статья посвящена проблеме оценки степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода во время беременности. С этой целью в разных странах применяют классификации лекарственных средств (ЛС), разделенных на категории риска при беременности. Наиболее популярной является американская классификация FDA, согласно которой выделяют пять категорий ЛС (А, В, С, D, X) в зависимости от степени их побочного эмбриотоксического и тератогенного воздействия, что дает возможность врачам ориентироваться при выборе фармакотерапии на протяжении всего гестационного периода. В статье представлены возможные специфические фетальные и неонатальные нарушения при использовании ЛС категории X и D. Препараты категории D могут быть назначены беременным только в чрезвычайных ситуациях, прием препаратов категории X абсолютно противопоказан до беременности и на всем ее протяжении. Дальнейшие исследования в этой области позволят усовершенствовать классификации ЛС по степени их тератогенного и эмбриотоксического риска и решить проблему выбора безопасных препаратов во время беременности.

Ключевые слова: лекарственные средства, гестационный период, эмбрион, плод, эмбриотоксическое и тератогенное действие, фетальные и неонатальные нарушения.

Оценка степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода во время беременности — одна из наиболее сложных задач для практикующего врача. Большое количество женщин, не зная о своей незапланированной беременности, непреднамеренно принимают различные медикаменты. Другая часть женщин вынуждена продолжать прием лекарственных средств

(ЛС) по поводу диагностированных у них еще до беременности хронических заболеваний, например, эпилепсии, системных болезней, сахарного диабета и многих других. Кроме того, женщинам, которые страдают патологическими состояниями, обусловленными самой беременностью, т.е. гестозами (гестационная артериальная гипертензия, нефропатия беременных, экламп-

S.A. Sher, A.V. Ostrovskaya

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Evaluation of potential risk posed by medications to the fetus

The article focuses on the issue of evaluating potential risk posed by medications to the fetus during pregnancy. For this purpose various countries use classifications of medications broken down into risk categories during pregnancy. The most popular classification is US FDA classification, which identifies five categories of medications (A, B, C, D and X) depending on the degree of their embryotoxic and teratogenic side effect, which enables physicians to make informed choices in selecting pharmacotherapy during the entire gestational period. The article discusses possible specific fetal and neonatal disorders when administering medications in categories X and D. Medications in category D may be prescribed to pregnant women only in extreme situations. Administering medications in category X is absolutely inadvisable before and during pregnancy. Further research in this area makes it possible to improve the classification of medications by degree of their embryotoxic and teratogenic risk and address the issue of selecting safe medications during pregnancy.

Key words: medications, gestational period, embryo, fetus, embryotoxic and teratogenic action, fetal and neonatal disorders.



сия), также приходится в некоторых случаях прибегать к приему тех или иных ЛС по назначению врача [1].

Для оценки риска как рецептурных, так безрецептурных форм фармакологических средств чрезвычайно важно не дезинформировать беременную женщину, а обеспечить ее достоверными сведениями о фетальном или неонатальном побочном эффекте того или иного медикамента, поскольку нереальное представление об эмбриотоксическом риске ЛС может повлечь за собой неадекватную терапию будущей матери или ненужное прерывание беременности. При этом с одной стороны, прием медикаментов беременной или планирующей беременность женщиной следует начинать только после совместного обсуждения с доктором-специалистом, с другой стороны, каждая женщина детородного возраста сама должна ответственно подходить к проблеме использования рекомендуемых лекарственных препаратов [2, 3].

Нередко встречаются и такие ситуации, когда женщина во время беременности принимает лекарство, не обладающее тератогенным действием, но, тем не менее, даже некоторые врачи ошибочно считают, что ее будущий ребенок имеет высокий риск родиться с пороками развития. Между тем, на сегодняшний день известно около 30 лекарств и 20 химических веществ с доказанными тератогенными свойствами [4].

В РФ запрещается проведение клинических исследований ЛС на беременных женщинах, за исключением случаев, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях ЛС на беременных женщинах или полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду [1]. Связано это с тем, что плод невольно становится участником этих исследований, несмотря на то, что он нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью [5].

Для оценки потенциального риска для эмбриона и плода ЛС, применяемых в течение гестационного периода, существует несколько классификаций категорий риска при беременности. Первая классификация была предложена в Швеции в 1978 г.; следующая, получившая наибольшее распространение в мире, в 1979 г. в США [2, 5]. Федеральный Регистр США опубликовал эту классификацию, принятую Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA — Food and Drug Administration) и основанную на данных клинических и экспериментальных исследований. Согласно этой классификации, все ЛС по степени их риска для эмбриона и плода подразделяются на пять категорий [3].

Категория А — на основании контролируемых испытаний установлено, что ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода как в I триместре, так и в более поздние сроки беременности.

Категория В — экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у экспериментальных животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу, в I триместре беременности.

Категория С — на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата; на женщинах контрольные исследования не проводились, либо действие препарата не изучено ни на экспериментальных животных, ни на человеке; ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода.

Категория D — назначение препаратов, входящих в эту группу, сопряжено с риском для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода.

Категория X — в связи с доказанным тератогенным действием (у животных и человека) препараты, входящие в эту группу, противопоказаны беременным и в период, предшествующий наступлению беременности. Риск, связанный с приемом препарата, значительно превышает пользу от его применения.

В 1989 г. в Австралии вышла в свет классификация ЛС (ADEC — Australian Drug Evaluation Committee), разработанная на основе американской, но отличавшаяся от нее подгруппами B1, B2 и B3 в категории препаратов В.

В Германии все ЛС подразделили на категории от Gr 1 до Gr 11 («Gr» — беременность). Так, кодами Gr 4 — Gr 6 обозначили препараты с достаточным опытом применения у беременных женщин, а Gr 9 — это ЛС, способные вызывать послеродовые функциональные нарушения [7].

Канадские доктора из Госпиталя для больных детей в Торонто, работающие в «Motherisk Program», установили систему градации риска ЛС, назначаемых во время беременности, от безопасных до опасных [8].

Безопасные ЛС — имеются убедительные и авторитетные научные доказательства, накопленные в течение длительного времени, показывающие отсутствие побочных эффектов того или иного препарата на плод.

Вероятно безопасные ЛС — нет доказательств, что лекарство опасно для плода и имеется достаточно информации, показывающей его безопасность. В большинстве таких случаев использование медикамента одобрено.

Возможно безопасное ЛС — нет доказательств, что препарат опасен для плода, но и нет достаточного количества источников информации его безопасности, т.е. в медицинской литературе имеется ограниченное число публикаций, или исследования препарата проводились, но не в строгом соответствии с научными стандартами.

Опасные ЛС — имеются доказательства того, что ЛС оказывает неблагоприятный побочный эффект на плод в течение всей беременности или определенного триместра. Это не значит, что причиненный лекарством вред случается в каждом случае, но риск его воздействия достаточно высокий, поэтому необходимо оценить, оправдано ли назначение ЛС или необходимо избегать его использования.

Неизвестные или неясные ЛС — нет достоверной информации для определения безопасности или риска лекарства при его использовании во время беременности. Но это мнение может быть изменено со временем, когда исследователи получат больше данных о побочных эффектах данного препарата.

Существующие классификации далеки от совершенства, требуют постоянного обновления, дополнения, и нередко по-разному квалифицируют степень риска эмбриотоксичности одного и того же препарата. Например, теофиллин и триамцинолон (для наружного применения) имеют категорию «А» по ADEC, и категорию «С» по FDA-классификации.

Классификации лекарственных препаратов имеют существенные ограничения и не позволяют количественно оценить потенциальный риск при состоявшемся лекарственном воздействии или проведении диагностических процедур с использованием, например, контрастных веществ [9]. Тем не менее, эти классификации ЛС помогают ориентироваться в вопросе о продлении или приостановке лечения женщины в течении гестационного периода, о прерывании беременности или сохранении плода.

В странах Европейского Союза уже в течение 15 лет пытаются создать единую классификацию выпускаемых ЛС по группам риска для беременных. Несмотря на то, что

**Таблица 1.** Классификация антимикробных препаратов по категориям безопасности для плода [10]

Категории	Антимикробные препараты
A	Нет
B	Пенициллины, аминопенициллины и ингибиторы β-лактамаз, цефалоспорины, меропенем, азтреонам, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин
C	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем, сульфаниламиды
D	Тетрациклины, аминогликозиды (кроме гентамицина)
X	Нет

американская классификация FDA подвергается критическим замечаниям со стороны специалистов, в настоящее время она остается наиболее популярной. Так, на основании классификации FDA, предложена классификация антимикробных препаратов по степени их безопасности для плода (табл. 1), которая помогает оценить риск

использования антибиотиков от пенициллина и тетрациклина до самых современных антибактериальных агентов относительно их воздействия на плод в течение беременности [10].

В настоящее время, спустя 50 лет после талидомидовой трагедии, не выявлен ни один фармакологический препарат, который бы превосходил по своему тератогенному побочному эффекту печально известный талидомид. На основании различных методов эпидемиологических исследований (ретроспективных, проспективных) были выявлены специфические фетальные и неонатальные нарушения при использовании отдельных лекарственных препаратов [11].

В табл. 2 представлены ЛС категории X и D и возможные последствия для эмбриона и плода при их применении. Указанные в таблице символы с подстрочным индексом «м» (manufacturer) — Хм или Дм означают риск-фактор, оценку которому дал производитель данного препарата. Препараты, относящиеся к категории D, могут быть назначены беременным только в редких, чрезвычайных ситуациях, предпочтение же следует отдавать другим препаратам с аналогичными фармакологическими свойствами. Прием препаратов категории X противопоказан до беременности и на всем ее протяжении [3, 4]. Однако монотерапия во время беременности с применением одного из перечисленных в табл. 2 ЛС не обязательно ведет к врожденным порокам развития, риск возникновения которых составляет менее 10%, за исключением талидомида и ретиноидов, считающихся наиболее

Таблица 2. Лекарственные средства с доказанным тератогенным действием у человека [1–3]

ЛС и их фармакологическое действие	Тератогенный эффект
Антинеопластические ЛС: Аминоптерин (Х), метотрексат (Хм)	Множественные аномалии ЦНС, лицевого отдела черепа, конечностей
Антитиреоидные ЛС: пропилтиоурацил (D), мерказолил (D)	Фетальный и неонатальный зоб и гипотиреоз
Антиэпилептические, противосудорожные ЛС: карбамазепин (Dм)	Дефекты нервной трубки
Цитостатические, иммуносупрессивные ЛС: циклофосфамид (Dм — противопоказан в 1-м триместре)	Дефекты развития ЦНС, вторичные злокачественные опухоли
Антигипертензивные ЛС: ингибиторы АПФ — каптоприл, эналаприл, фозиноприл (Dм во 2-м и 3-м триместре)	Ренальная тубулярная дисплазия, фетально-неонатальная почечная недостаточность, снижение оксификации костей черепа
Даназол, тестостерон и другие андрогенные ЛС (Хм)	Маскулинизация плода женского пола
Эстрогены: диэтилstilbэстрол (Хм)	Вагинальная карцинома и другие урогенитальные дефекты у потомства мужского и женского пола
Гипогликемические ЛС: хлорпропамид (C)	Не вызывает ВПР, но при использовании на поздних стадиях гестации может развиться неонатальная гипогликемия
Антипсихотическое ЛС: препараты лития (D)	Аномалия Эбштейна (врожденный порок сердца с недостаточностью трикуспидального клапана)
Противоязвенные антисекреторные ЛС: мизопростол (Хм)	Синдром Мебиуса (врожденный глазо-лицевой паралич, врожденная лицевая диплегия)
Нестероидные противовоспалительные средства (после 28-й недели гестации): фенилбутазон (Cм/D), пироксикам (C/D), мелоксикам (C/D), кеторолак (C/D)	Возможно раннее закрытие артериального (боталлова) протока
Аспирин (C/D) в больших дозах в 3-м триместре	Неонатальное кровотечение
Индометацин (D) при использовании более 48 ч, или после 34 недели гестации, или перед родами	Неонатальная легочная гипертензия, снижение почечных функций



Таблица 2. Продолжение

ЛС и их фармакологическое действие	Тератогенный эффект
Антиконвульсант фенитоин (D)	Задержка внутриутробного развития, поражение ЦНС, снижение IQ, черепно-лицевые изменения, гипоплазия дистальных фаланг, ногтей
Психоактивные ЛС (барбитураты, опиоиды, бензодиазепины) (D)	Неонатальный синдром отмены при использовании в поздний период беременности
Системное применение ретиноидов (изотретиноин) (Хм)	Дефекты ЦНС, краниофациальные, кардиоваскулярные и другие аномалии
Тетрациклины (D)	Аномалии зубов и костей
Талидомид (X)	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта
Антиконвульсант для лечения малых эпилептиков — триметадон (X)	Дефекты ЦНС и краниофациальные аномалии
Антиконвульсант вальпроевая кислота (D) (фетальный риск повышается при дозе выше 1 г в день)	Дефекты нервной трубки, сердца, конечностей, нейрокогнитивное отставание развития, изредка повреждение печени
Антикоагулянт варфарин (D)	Аномалии костей и хрящей, гипоплазия носа; во 2-м триместре — синдром Dandy-Walker: гидроцефалия, обусловленная атрезией срединной апертуры IV желудочка; отставание умственного развития

сильными тератогенами для человека. Так, при лечении препаратами вальпроевой кислоты, в 200 раз повышающей риск развития пороков нервной трубки, в 92–95% случаев беременность может закончиться благополучно. Вместе с тем нельзя считать, что не приведенные в таблице лекарственные средства, являются безвредными. Для многих ЛС недостаточно сведений, позволяющих оценить риск, связанный с их применением [8, 11]. При выборе лекарственной терапии в течении гестационного периода следует руководствоваться главным принципом — безопасностью эмбриона и плода. Предпочтением отдается препаратам первого выбора — эффективным, проверенным, используемым в течение длительного времени и хорошо переносимым во время беременности, а не более новым, альтернативным, безопасность которых для эмбриона и плода мало изучена. Кроме того, выделяют препараты второго выбора, которые недостаточно апробированы во время беременности и показаны в тех случаях, когда другие терапевтические средства не дают должного эффекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. The Evidence-Based A-to-Z Clinician's pocket Guide. — McGraw-Hill Medical, New York — Toronto. — 2007. — 336 p.
2. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in Pregnancy. — Marcel Dekker, Inc., New York — Basel, 2001: 37–56.
3. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005. — 1858 p.
4. Holmes L.B. Principles of Teratology. Human Teratogens: Environmental Factors which Cause Birth Defects. — Boston, USA, 2009: 1–17.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды // Медицинский вестник. — 2009; 21–22 (490–491): 14–16.
6. Schaefer C., Peters P., Miller R.K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. — UK — USA. — 2007. — 875 p.

Отдельно выделяют группу ЛС, применяемых только однократно или в низких дозировках в течение не более 1–3 дней [6, 7].

Таким образом, оценка безопасности лекарственных препаратов во время беременности является чрезвычайно важной и ответственной задачей, для решения которой ЛС классифицированы по степени их потенциального риска для эмбриона и плода. Разделение ЛС на категории по выраженности их побочного эмбриотоксического воздействия дают возможность врачам ориентироваться при выборе фармакотерапии на протяжении всего гестационного периода. При этом всегда следует помнить, что даже при терапии фармакологическими препаратами, тератогенность которых хорошо известна, риск развития врожденных пороков не является стопроцентным. Дальнейшие исследования в этой области позволят усовершенствовать классификации ЛС по степени их эмбриотоксического и тератогенного риска и решить проблему выбора безопасных препаратов во время беременности.