

# \* Лекарственные средства при беременности



# \* АГ. Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой терапевтической проблемой, возникающей при беременности. АГ является причиной 20-30 % случаев материнской смерти. Беременные с АГ составляют группу риска по развитию преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, задержки роста плода и других материнских и перинатальных осложнений.

Следует отметить, что зарубежные специалисты более сдержанно относятся к фармакотерапии, чем отечественные, и большее внимание уделяют жесткому соблюдению режимных рекомендаций.

# \* Лечение АГ

Фармакотерапия АГ при беременности показана при артериальном давлении (АД)  $\geq 140/90$  мм рт.ст. в случаях, если это гестозная гипертензия, гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии (поражение органов-мишеней), при появлении протеинурии.

Фармакотерапия показана при АД  $\geq 150/95$  мм рт.ст. в случае предшествующей ГБ I стадии. В то же время английские рекомендации (2010) увеличивают этот порог до  $160/100$  мм рт.ст.

Госпитализация беременных рекомендуется при установлении АД  $\geq 160/110$  мм рт.ст., а при АД  $\geq 170/110$  мм рт.ст. или появлении признаков преэклампсии беременные госпитализируются немедленно.

Лечение АГ при беременности состоит из общих мероприятий, рекомендуемых беременным с АГ, независимо от уровня артериального давления, и гипотензивной фармакотерапии, для которой имеются специфические показания.

Медикаментозное лечение следует начинать по возможности постепенно, вводя новые препараты в следующем порядке.

### *I. Препараты магния.*

Магнийсодержащие препараты обладают некоторым гипотензивным действием как химические антагонисты  $\text{Ca}^{2+}$  (АК). В основном они относятся к группе А (FDA, USA, 2010). Это означает, что в проведенных контролируемых исследованиях показано отсутствие риска для матери и плода (включая I триместр). В большинстве случаев магнийсодержащие препараты, указанные в данном разделе, вообще не рассматриваются FDA как потенциально опасные для матери и плода. Витамины С и Е, содержащиеся в препаратах (антиоксиданты), также способствуют вазодилатации.

II. *Седативные препараты растительного происхождения* должны занимать важное место в лечении АГ беременных, особенно в I триместре. В ряде случаев беременные оказываются эмоционально лабильными, и если гипертензия «белого халата» в целом у больных АГ отмечается в 10-15 % случаев, то у беременных – в 30 %. При значительных расхождениях значений АД между офисным и самостоятельным измерением в домашних условиях необходимо проведение 24-часового мониторинга АД (холтеровского). В основном рекомендуются различные лекарственные формы валерианы и пустырника.

### III. Препараты, улучшающие микроциркуляцию.

ESC (2007) рекомендован только аспирин в малых дозах (75 мг 1 р/сут) как препарат, снижающий сердечно-сосудистый риск при АГ. Следует помнить, что к категории А (FDA, USA, 2010) относят *аспирин* только в дозах 40-150 мг/сут. В больших (анальгетических, противовоспалительных) дозах препарат относится к категории D, имеющей данные о риске для матери и плода. Увеличивает риск кровотечений и пролонгирует гестацию.

В отечественных рекомендациях упоминаются и другие препараты данной направленности, в частности *дипиридамол* (25-75 мг 3 р/сут). Разрешен с 14-16-й нед. беременности. Относится к категории В (исследования на животных не показывают риска для матери и плода, но исследования на беременных женщинах не проводились).

Препараты данной группы строго рекомендованы при преэклампсии и антифосфолипидном синдроме.

IV. Отечественные рекомендации допускают использование *миотропных спазмолитиков*, и в частности *папаверина*. Следует помнить, что препарат относится к категории C, т.е. исследования на животных показали относительные побочные эффекты (в том числе тератогенный), а исследования у женщин не проводились либо данные противоречивы. Препараты данной группы рекомендуется использовать в случаях, когда польза превышает потенциальный риск. Возможно использование со II триместра *до начала применения гипотензивных препаратов*.

V. *Препараты кальция* (кальция карбонат, кальция глюконат и т.п.) не только уменьшают резорбцию костной ткани у беременной, но и стабилизируют функцию нервной системы. Рекомендуемая доза составляет около 2 г/сут начиная с 16-й недели беременности. Следует помнить, что к категории A (FDA, USA, 2010) относят минеральный кальций (кальция карбонат), в то время как кальциферол является безопасным только в дозах, не превышающих 400 МЕ/сут.

VI. При АГ беременных широко используются различные *витамины* (В, С, Е, фолиевая кислота) и антиоксиданты.

При неэффективности режимных и диетических мероприятий, а также препаратов, приведенных выше, следует назначать *гипотензивные препараты*. Разумеется, подобная тактика постепенного усиления терапии уместна при отсутствии признаков гипертонического криза и преэклампсии.

VII. *Гипотензивные препараты.*

При назначении беременным фармакотерапии следует помнить, что ***ни один из существующих антигипертензивных препаратов не является абсолютно безопасным для эмбриона и плода.*** Из имеющихся в арсенале врача гипотензивных лекарственных средств только метилдопа относится к категории В (FDA, USA, 2010) (табл. 1).



Таблица 1

Категории	Определение	Препараты
A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Аспирин в дозах 40–150 мг/сут</li> <li>— Магний (минеральный)</li> <li>— Кальция карбонат (минеральный)</li> <li>— Кальциферол в дозах 400 МЕ/сут</li> </ul>
B	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но исследования у беременных не проводились. Нет очевидного риска во II, III триместрах	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Аспирин в дозах 150 мг/сут</li> <li>— Метилдопа</li> <li>— Гидрохлортиазид</li> </ul>
C	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Папаверин</li> <li>— Клофелин</li> <li>— Кальциферол в дозах 400 МЕ/сут</li> <li>— Амлодипин (Аладин®)</li> <li>— Нифедипин</li> <li>— Верапамил</li> <li>— Бисопролол (Бисопрол®)</li> <li>— Празозин</li> <li>— Доксазозин</li> <li>— Нитропруссид натрия</li> </ul>
D	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Аспирин в дозах больше 150 мг/сут</li> </ul>
X	Опасное для плода средство	—

Большинство используемых антигипертензивных препаратов принадлежат к категории С, не назначаются в I триместре. Их назначение должно быть строго обосновано.

Беременным с мягкой и умеренной АГ, *получавшим до беременности антигипертензивную терапию*, препараты постепенно (осторожно!) отменяют. В дальнейшем по необходимости назначают препараты, разрешенные при беременности.

При беременности происходит активация ренин-ангиотензиновой системы на фоне снижения ОЦК, однако ***применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина противопоказано*** в связи с доказанным тератогенным действием. Применение резерпина противопоказано.

**Метилдопа и гидрохлортиазид** относятся к категории В, поэтому разрешены к использованию в I триместре беременности, как наименее опасные препараты для матери и плода.

– Метилдопа – от 250 мг (1 табл.) 1 р/сут с постепенным повышением дозы ч/з 2 дня до 10- 12 табл/сут, разделенных на 3-4 приема (max. 3 000 мг/сут).

– Гипотиазид 12,5-25,0 мг 1 р/сут.

**Антагонисты кальция** назначают при неэффективности метилдопы, вместо или в дополнение к ней.

Доказана эффективность при беременности препаратов группы дигидропиридинов и фенилалкиламинов. Относится к категории С (исследования проводились только на животных). Формы препаратов короткого действия используются только при кризе.

– Нифедипин ретард 40 мг 1-2 р/сут (max. 120 мг/сут).

Благодаря доказанной эффективности и отнесению FDA (USA, 2010) к той же категории С, что и нифедипин, амлодипин (Аладин, Фармак) и верапамил можно назначать по тем же показаниям, что и нифедипин медленного высвобождения.

– Верапамил ретард - 180 (240) мг 1 р/сут.

– Амлодипин (Аладин®), Фармак) - 5-10 мг 1 р/сут.

Одновременное применение нифедипина и сульфата магния может привести к неконтролируемой гипотензии.

**Селективные b1 блокаторы** используются при недостаточной эффективности указанных выше препаратов (категория С). Могут приводить к задержке развития плода, угрозе невынашивания и постнатальной дезадаптации плода (доказано только для атенолола). Не обладают тератогенным эффектом. Чем выше селективность, тем применение препарата безопаснее. Следует отметить, что два исследования, сравнивающих бета-блокаторы с плацебо у беременных, показали, что метопролол не продемонстрировал статистически значимых результатов. В связи с этим в настоящее время считается целесообразным использование других препаратов данной группы. Препарат выбора - Бисопрол® (бисопролол, Фармак) благодаря высокому уровню биодоступности - 90 % и высокому индексу селективности – 1 : 75 обладает высоким профилем безопасности и эффективности.

– Бисопрол® (бисопролол, Фармак) - 2,5-10 мг 1 р/сут.

*Лабеталол* для приема внутрь (таблетированный) рекомендуется международными руководствами.

Периферические вазодилататоры (категория C). Ведущие мировые центры рекомендуют гидралазин. Значительно менее изучен доксазозин. Риск применения других вазодилататоров у беременных окончательно не определен.

— Доксазозин 1-2 мг р/сут.

*Клофелин* - гипотензивный препарат центрального действия используется вместо метилдопы при ее неэффективности (категория C). ESC (2003) рекомендует использование с III триместра. В настоящее время в Европе и США у беременных не используется.

— Клофелин - 0,15-0,075 мг 3-4 р/сут (max. 1,2 мг/сут.)

# криз, преэклампсия

Повышение АД  $\geq 170/110$  мм рт.ст. требует немедленного лечения. Для купирования повышения АД используют:

- лабеталол – в/в болюсно 10 мг, при отсутствии адекватной реакции через 10 мин – 20 мг или в/в капельно 2 мг/мин. При диастолическом АД  $> 110$  мм рт.ст. дозу удваивают каждые 10 мин (максимум 300 мг). *Неселективный b- и a-адреноблокатор не применяют при брадикардии;*
- нифедипин короткого действия – 10-20 мг сублингвально;
- клофелин – 0,01% 0,5-1 мл в/в, в/м или в таблетках 0,075-0,3 г сублингвально 4-6 р/день;
- нитропруссид натрия – в/в капельно 0,25-10 мкг/кг/мин (50-100 мг в 250-500 мл 5% глюкозы), *использовать недолго, токсичен;*
- сульфат магния – в/в 25% 10-20,0 мл – *как противосудорожное средство для лечения и профилактики эклампсии.*

*В послеродовом периоде и при кормлении грудью придерживаются тех же рекомендаций и последовательности назначения препаратов, что и при лечении гипертензии беременных.*

# АНТИБИОТИКИ И беременность

При беременности есть ситуации, когда антибиотики будут необходимы, так как болезнь матери без них может повлиять на беременность и плод. Так, например, антибиотики необходимы при остром пиелонефрите или обострении хронического процесса, при половых инфекциях, которые могут развиваться в том числе и у беременных. Кроме того, никто не застрахован от бронхитов и пневмоний, гнойных инфекций, тогда антибиотики будут показаны, а иногда и жизненно необходимы.

# Разрешенные антибиотики

Антимикробные средства достаточно активно влияют на организм и по большей части могут проникать сквозь плацентарный барьер к плоду. Поэтому при беременности можно применять только антибиотики, достаточно хорошо изученные и не имеющие серьезных негативных реакций со стороны плода.

К достаточно безопасным препаратам относятся препараты пенициллинового ряда - это пенициллин и его производные (ампициллин, ампиокс) нескольких поколений. Вторыми из разрешенных антибиотиков считают группу цефалоспоринов (цефазолин, цефипим и другие), хотя они будут препаратами выбора только при проблемах с назначением пенициллинов или при их неэффективности.

Третьей группой препаратов, которые могут быть разрешены для применения в случае необходимости, являются группа макролидов (эритромицин, азитромицин). Они мало влияют на плод и быстро и эффективно борются с инфекциями матери.



# \* Запрещённые антибиотики

Есть группа препаратов, на которые накладывается категорический запрет при беременности - они имеют на плод крайне негативное влияние и нарушают те или иные сферы развития - портят кости и зубы, нарушают слух или зрение, задерживают рост. К ним относятся аминогликозиды с гентамицином. Он вызывает глухоту из-за токсического влияния на область слухового нерва. Запрещены к применению тетрациклины, они поражают печень, зубную эмаль и кости ребенка.

При применении сульфаниламидных средств (бисептол) происходит формирование пороков развития и поражение кроветворной системы. Также серьезно настроены врачи и против фторхинолонов (ципролет, ципрофлоксацин), они формируют тяжелые дефекты костей у малышей. В первом триместре беременности не стоит применять и метронидазол (трихопол), он в исследованиях показал негативные действия на лабораторных животных. Кроме того, запрещены к применению нитрофураны - нитроксолин, который широко применим в урологии.

**\*Спасибо за внимание!**