

## ЯКІ ЛІКИ БЕЗПЕЧНІ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ? Скорочений виклад

L. Lewis  
Women's Health: Which medications are safe in pregnancy?  
Patient Care, 2000; 24: 19-33

Основний принцип, яким керуються у призначенні ліків вагітній пацієнтці, — співвідношення користі для матері, а отже, і для дитини та ризику негативного впливу медикаменту на плід. Правда, потенційний ризик препарату для дитини найчастіше визначають лише на основі припущень, оскільки така інформація є переважно результатом експериментальних досліджень на тваринах або повідомлень про окремі випадки, тоді як ретельного клінічного випробування препарату в цьому аспекті, як звичайно, не проводять.

Адміністрація з ліків та харчових продуктів США (FDA) пропонує категоризаційну схему медикаментів щодо можливості їх застосування під час вагітності. Клінічних досліджень препаратів категорії С немає або вони дуже нечисленні. До препаратів категорії D належать речовини, тератогенність яких доведено або ж підозрюють потенційний ризик цих ліків для матері, плоду, новонародженого або в період дитинства. За крайньої потреби ці ліки можна застосовувати під ретельним наглядом. Нечисленні препарати, які належать до категорії X, при вагітності протипоказані.

Якщо можна вибирати між кількома препаратами, перевагу віддають тому, який належить до вищого рівня (напр., призначають препарат групи В замість настільки ж ефективного медикаменту з групи С або ліки з групи С замість D). Ідеально призначати такий препарат, який не створює додаткового ризику понад ризик хвороби пацієнтки. Обов'язково поінформуйте жінку про потенційний ризик лікування, яке призначаєте, а також про проблеми, які можуть виникнути за відсутності такого лікування. Основний принцип тут — це “чим менше, тим ліпше, а найліпше — жодного препарату”. На практиці це виглядає так:

- ◆ У ситуаціях, коли можна сподіватися спонтанного одужання, наприклад, при банальній простуді, порадьте пацієнтці не приймати медикаментів.
- ◆ Якщо можливо, відкладіть лікування щонайменше до другого триместру, коли вже сформовані всі органи і системи плоду, а ризик від застосування препарату суттєво зменшується.
- ◆ Призначайте найнижчу дозу, при якій проявляється терапевтичний ефект.
- ◆ Віддавайте перевагу монотерапії в усіх випадках, коли це можливо.

### Хронічна патологія

Ідеально, якщо пацієнтка з хронічним захворюванням обговорює з лікарем можливість лікування ще до настання вагітності. Поміркуйте, чи справді їй потрібно і надалі приймати медикаменти. Якщо так, то спробуйте знизити дозу і простежте, яким буде терапевтичний ефект. Якщо пацієнтка приймає препарат, який є потенційно небезпечним для плоду, спробуйте замінити ці ліки безпечнішими. Ретельно спостерігайте за пацієнткою впродовж кількох місяців, щоб переконатися, що новий препарат досить ефективний і не зумовлює небажаних ефектів.

Можливо, пацієнтка непокоїться через те, що приймала ліки в той час, коли ще не знала, що вагітна. Запевніть її, що в перші 2 тижні вагітності (до закінчення імплантації) токсичні речовини діють лише за принципом “усе або нічого” — або вагітність не настане, або шкоди не буде взагалі.

### **Категорії ліків за ризиком їх застосування при вагітності за FDA**

#### **A (У контрольованих дослідженнях ризику не виявили)**

У контрольованих дослідженнях за участю вагітних жінок не виявили ризику для плоду в I триместрі. Немає також даних, які б підтверджували наявність ризику в пізніших термінах вагітності. Можливість ураження плоду виглядає невеликою.

#### **B (Даних, які б підтверджували ризик для людини, немає)**

У дослідженнях на тваринах шкідливого впливу на плід не виявили, проте аналогічних клінічних досліджень за участю вагітних жінок не проводили. Або ж в експериментах на тваринах виявили негативний вплив (інший, ніж зменшення плодючості), проте в контрольованих клінічних дослідженнях впливу на плід у I триместрі вагітності не підтвердили (і є впевненість у відсутності такого ефекту в наступних триместрах).

#### **C (Ризик виключити неможливо)**

У дослідженнях на тваринах виявили негативний ефект (терагенний, ембріотоксичний та ін.), а контрольованих клінічних досліджень не проводили. Або ж експериментальні і клінічні дослідження провести неможливо. Такі препарати можна застосовувати лише в разі, коли потенційна користь від них виправдує потенційний ризик для плоду.

#### **D (Є дані, які підтверджують ризик)**

Є дані досліджень, у яких підтвердили ризик препарату для плоду людини. Незважаючи на це, користь від приймання медикаменту для вагітної жінки може виправдовувати ризик для плоду (наприклад, у ситуаціях, коли є загроза життю пацієнтки, а безпечніші для плоду ліки неефективні).

#### **X (Протипоказані під час вагітності)**

У дослідженнях на тваринах та за участю людей виявили аномалії плоду та (або) є підтвердження ризику для плоду на основі клінічного застосування препарату. Ризик застосування препарату під час вагітності очевидно перевищує його потенційну користь. Такі медикаменти протипоказані жінкам, які є або можуть бути вагітні.

Деякі ліки, які приймає пацієнтка, можуть мати тератогенний ефект. Деякі з цих препаратів можна замінити безпечнішими для дитини, проте є ліки, які все ж потрібно приймати, незважаючи на вагітність, через необхідність лікування хронічної хвороби.

### Бронхіальна астма

За відсутності лікування бронхіальна астма загрожує гіпоксією, що створює суттєві проблеми і для матері, і для дитини. У матері це підвищений ризик раннього гестозу, гіпертензії, кровотечі зі статевих шляхів та ускладнень під час пологів, у дитини — затримка внутрішньоутробного розвитку, перинатальна загибель та гіпоксія в анте- і неонатальному періоді. Отже, користь від лікування бронхіальної астми суттєво перевищує ризик, який може зумовити така терапія.

На щастя, більшість ліків, які застосовують у лікуванні бронхіальної астми, досить безпечні під час вагітності. Перевагу віддають інгаляційним препаратам. Інгаляційні  $b_2$ -агоністи, які застосовують при потребі, є основою контролю симптоматики бронхіальної астми під час вагітності. Препарати цієї категорії: альбутерол, бітолтерол, метапротеренол, пірбутерол, тербуталін та ізопротеренол. Кромолін, інгаляційний кортикостероїд беклометазон та інгаляційні антихолінергічні препарати також безпечні. Оскільки досліджень, які б підтверджували нешкідливість під час вагітності інтраназальних кортикостероїдів, нема, ці ліки можна призначати лише пацієнткам, у яких до вагітності вони були високоефективні та якщо жінки потребують продовження такої терапії.

У випадках, коли вагітні жінки недостатньо реагують на старі медикаменти, можна застосувати новіші препарати. Пам'ятайте, що теофілін легко проникає через плаценту. Хоч про тератогенні ефекти цього препарату повідомлень нема, у дитини можуть виникати прояви його токсичності: тахікардія, а також блювання та збудженість у неонатальному періоді. Ці ефекти виникають переважно при високих концентраціях теофіліну у крові матері. Якщо симптоматику астми не вдається ефективно контролювати інгаляційними кортикостероїдами та антихолінергічними препаратами, можна застосувати теофілін. Оскільки кліренс теофіліну під час вагітності знижується, для запобігання токсичним ефектам треба ретельно контролювати його рівень у сироватці крові.

### Цукровий діабет

У вагітних жінок, як звичайно, буває цукровий діабет I типу. Оптимально обмірковувати план лікування такої пацієнтки заздалегідь (ще до зачаття дитини), проте у двох третин таких жінок вагітність буває незапланована. Асоційований з недостатнім контролем рівня глюкози у крові ризик для плоду включає макросомію, гіпоглікемію в неонатальному періоді, вади розвитку серця, нирок та ЦНС. Жінки, хворі на діабет, мають підвищений ризик прееклампсії.

Щоб лікування діабету було адекватним, рівень цукру у крові треба визначати кілька разів на день. Добова потреба інсуліну поступово зростає і в третьому триместрі може збільшуватися вдвічі; як звичайно, бувають потрібні кілька ін'єкцій препарату на день. Типова схема для пацієнтки, яка потребує трьох ін'єкцій інсуліну на добу, передбачає введення 2/3 добової дози перед сніданком (з неї 2/3 становить інсулін середньої тривалості дії, а 1/3 — інсулін короткої дії), після цього — 1/6 дози (інсулін короткої дії) перед обідом та 1/6 (інсулін середньої тривалості дії) перед сном.

Безпечності оральних гіпоглікемічних медикаментів під час вагітності не доведено, хоч експериментальні дослідження на тваринах дають змогу зарахувати акарбозу, глібурид, метформін та міглітол до групи В. Більшість решти оральних гіпоглікемічних препаратів зараховують до категорії С, оскільки є повідомлення про їх тератогенний потенціал. До того ж, оральні гіпоглікемічні препарати, на відміну від інсуліну, легко проникають через плаценту та легко можуть спричинити важку гіпоглікемію в дитини, яка зазнає впливу цих ліків *in utero*. Отже, інсулін — це найліпший препарат для лікування діабету під час вагітності. Якщо до вагітності

### **Нові медикаменти для лікування астми та алергій, які можна застосовувати під час вагітності**

**Азеластин.** Його безпечність доведено в експериментах на тваринах; по можливості перевагу віддають іншим лікам.

**Будезонід.** Якщо засвідчено високу ефективність до вагітності. Може бути стартовим кортикостероїдним інгаляційним препаратом під час вагітності. Для адекватного контролю симптоматики потрібні високі дози інгаляційних кортикостероїдів.

**Зафірлюкаст.** Застосовують при невіддатливій астмі, коли була позитивна реакція на лікування до настання вагітності.

**Зилевтон.** Протипоказаний.

**Інгаляційний іпратропіум.** Застосовують при гострих астматичних нападах, які не знімаються призначенням інгаляційних бета-агоністів.

**Інтраназальні стероїди.** Якщо засвідчено високу ефективність до настання вагітності та є потреба у продовженні лікування цими препаратами.

**Лоратадин.** Якщо вагітна не переносить хлорфенірамін та трипеленамін; є необхідність в антигістамінному препараті, незважаючи на оптимальне місцеве лікування (ідеально, призначати після першого триместру).

**Монтелюкаст.** Застосовують при невіддатливій астмі з однозначно позитивною відповіддю на лікування до вагітності.

**Недокроміл.** За умови доброї реакції на лікування до вагітності.

**Сальметерол.** Застосовують при середньоважкій та важкій астмі за умови доброї реакції на лікування до вагітності та недостатній ефективності середніх доз інгаляційних кортикостероїдів.

**Фексофенадин.** Безпечність доведено в дослідженнях на тваринах; по можливості обирають інші препарати.

**Флютиказон.** Якщо засвідчено високу ефективність до настання вагітності.

**Цетиризин.** Якщо вагітна не переносить хлорфенірамін та трипеленамін; є необхідність в антигістамінному препараті, незважаючи на оптимальне місцеве лікування (ідеально, призначати після першого триместру).

(За рекомендаціями Американського товариства акушерів і гінекологів та Американського товариства алергології, астми та імунології.)

пацієнтка отримувала оральні гіпоглікемічні медикаменти, треба запропонувати їй замінити їх інсуліном аж до народження дитини.

### Епілепсія

Безпечність для плоду переконливо доведено лише для небагатьох протисудомних препаратів. Все ж при ретельному преконцепційному та пренатальному лікуванні жінка, яка страждає від епілепсії, має щонайменше 90 шансів із 100 народити здорову дитину.

Ризик серйозної патології у плоду зростає із збільшенням кількості медикаментів, які приймає мати. Отже, мета лікаря — дібрати один такий препарат, який дав би змогу максимально контролювати напади. Оскільки одностайної думки про те, який з препаратів найбезпечніший для дитини, нема, критерієм вибору є максимальна користь для матері. Для пацієнтки, яка приймає кілька антиепілептичних препаратів і планує вагітність, треба поступово відмінити всі, крім найефективнішого медикаменту, і титруванням дібрати його мінімальну дозу, яка забезпечує достатній клінічний ефект. Якщо в пацієнтки не було нападів упродовж двох років, можна цілком відмінити терапію і впродовж принаймні 3 місяців спостерігати за нею, щоб визначити, чи зможе вона виносити дитину без антиконвульсантів.

Інколи вагітним пацієнткам доводиться збільшувати дози антиконвульсантів. Зростання рівня естрогенів може призводити до зменшення порога судом. Підвищення кліренсу препарату та збільшення об'єму плазми спричинює зниження концентрації антиконвульсантів та вимагає підвищення їх дози. Схему лікування треба переглянути відразу ж після пологів, щоб уникнути токсичної дії препаратів.

Одним із найсуттєвіших ускладнень антиепілептичних препаратів є дефекти розвитку нервової трубки у плоду. Для запобігання цьому пацієнткам, які приймають карбамазепін або вальпроєву кислоту, треба рекомендувати фолієву кислоту у високих дозах (4 мг/добу) принаймні впродовж 3 місяців до зачаття дитини. Фолієву кислоту в таких випадках треба продовжувати приймати впродовж усього першого триместру вагітності, оскільки дефекти нервової трубки формуються саме тоді. Переконливих даних про безпечність застосування під час вагітності нових антиепілептичних препаратів поки що немає.

### ВІЛ-інфекція

Оскільки ризик передавання вірусу від ВІЛ-інфікованої матері до дитини дуже високий, лікування матері під час вагітності, як вважають, зменшує ймовірність трансмісії інфекції. Вплив антиретровірусних препаратів на розвиток плоду поки що вивчено недостатньо, проте вважають, що ці ліки не становлять додаткового ризику для дитини, оскільки переконливих даних щодо їх тератогенності або токсичності не виявлено. Оскільки користь від такого лікування перевищує його ризик, ВІЛ-інфіковані матері повинні отримувати під час вагітності антиретровірусну терапію.

### Хронічна гіпертензія

При діастолічному тиску до 90 мм рт. ст. фармакотерапія не має очевидної користі ні для матері, ні для дитини. Якщо все ж таки лікування необхідне, широкий вибір антигіпертензивних медикаментів дає змогу проводити його максимально диференційовано.

Якщо до вагітності пацієнтка приймає інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II або діуретики, то ще до зачаття дитини ці ліки треба замінити іншими антигіпертензивними препаратами та скоригувати їх дозу з метою досягнення стабілізації артеріального тиску ще до настання вагітності. Інгібітори АПФ та



антагоністи рецепторів ангіотензину II при застосуванні їх у II та III триместрах вагітності можуть призвести до аномалій нирок у плоду. Призначення діуретиків під час вагітності загалом треба уникати, оскільки вони спричиняють у матері дегідратацію та зменшення внутрішньосудинного об'єму. Є повідомлення про можливість виникнення вроджених вад розвитку при застосуванні діуретиків у першому триместрі та про їх токсичні ефекти у новонародженого. Все ж у пацієток із застійною серцевою недостатністю чи набряком легень користь від застосування діуретиків перевищує їх потенційний ризик.

Препарати вибору для вагітних — метилдопа та гідралазин. Ці ліки застосовуються впродовж багатьох років без очевидного тератогенного або токсичного ефекту у плоду.

Досвід застосування блокаторів кальцієвих каналів під час вагітності поки що невеликий, проте вважають, що ці ліки безпечні і для матері, і для плоду. Застосування бета-блокаторів більш проблематичне. При прийманні у другому і третьому триместрах вагітності деякі з цих препаратів (зокрема атенолол та лабеталол) можуть збільшувати периферичний опір судин, що супроводжується зменшенням розмірів плаценти та затримкою розвитку плоду. Такий ефект залежить від дози препарату, тривалості лікування та вираженості гіпертензії до початку терапії. Якщо необхідно призначити  $\beta$ -блокатори вагітній пацієнтці, перевагу віддають тим із них, які мають симпатоміметичну активність, наприклад піндололу або ацебутололу.<sup>1</sup>

### Психічні розлади

Усі психотропні засоби легко проникають через плаценту. Якщо це можливо, вагітна жінка повинна уникати прийому психоактивних засобів, особливо в першому триместрі. Проте медикаментозна терапія, безперечно, показана, наприклад, пацієнткам, які схильні до алкоголізму або до суїцидальних думок.

Роки застосування трициклічних антидепресантів засвідчили їх відносну безпечність під час вагітності. Може виникнути потреба у збільшенні їх дози у третьому триместрі через зміни в розподілі води в організмі; відразу ж після пологів дозу знову зменшують. Новіші препарати — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну — застосовуються тепер частіше, ніж трициклічні антидепресанти. Загалом ці ліки також безпечні під час вагітності, хоч є припущення про їх взаємозв'язок із виникненням невеликих фізичних відхилень у плоду та затримкою його внутрішньоутробного розвитку. Флуоксетин не є найліпшим вибором у лікуванні вагітної пацієнтки, оскільки активні метаболіти цього препарату залишаються в організмі впродовж 5—6 тижнів. Якщо жінка вже приймає цей препарат, треба поступово відмінити його до передбаченої дати пологів, щоб уникнути впливу на новонародженого. Після пологів дозу доводиться знову підвищувати, особливо якщо враховувати ризик післяпологової депресії.

Застосування бензодіазепінів у першому триместрі пов'язане з ризиком таких аномалій у плоду, як розщеплення губи і піднебіння. При звичному застосуванні матір'ю цих препаратів у дитини виникає патологія неонатального періоду: гіпотонія, зменшення інтенсивності смоктального рефлексу та ціаноз. Якщо мати все ж потребує приймання бензодіазепінів, їх призначають у якнайменших дозах на якомога короткий термін. Переривчасті курси лікування, якщо вони дають достатній клінічний ефект, для вагітних ліпші, ніж неперервні.

Препарати літію, як відомо, тератогенні при застосуванні їх у третьому триместрі, оскільки спорадично спричиняють вроджену серцеву патологію у плоду.

<sup>1</sup> Треба зауважити, що при вагітності протипоказані інгібітори ГМГ-СоА-редуктази (категорія X за FDA). У цій статті не розглядаються можливості лікування серцевих аритмій у вагітних. Скеруємо читачів до статті "Лікування тахіаритмій під час вагітності і лактації" (МС т. XI, ч. 1, с. 30-37) (Прим. ред.).

### **Вибір схеми антибактеріальної терапії для вагітної пацієнтки**

Антибіотик для лікування вагітної пацієнтки і його дозу обирають із урахуванням зумовлених вагітністю змін фармакодинаміки препарату і його потенційного ризику для плоду. Вагітність зумовлює збільшення маси тіла та внутрішньосудинного об'єму, посилення гломерулярної фільтрації і метаболічних процесів у печінці. Фетоплацентарна система є додатковим резервуаром, у який активно проникають антибактеріальні препарати. Унаслідок цього концентрація антибіотиків у плазмі вагітної жінки буває на 10–50% нижчою, ніж при застосуванні тих же доз у невагітної пацієнтки. Єдиним винятком з цього правила є тобраміцин, кліренс якого під час вагітності зменшується. При доношеній вагітності плацентарний бар'єр стає легко проникним для всіх антибіотиків, за винятком макролідів.

Своєю чергою, антибіотики впливають на метаболізм естрогенів і спричинюють зниження рівня циркулюючого естріолу.

Для жодного антибіотика не підтверджено тератогенності для плоду людини. Проте треба уникати призначення вагітним тетрацикліну, який спричинює дисплазію емалі та коричневе забарвлення молочних зубів. Тератогенності бета-лактамічних антибіотиків та еритроміцину, які є препаратами першого вибору при вагітності, не виявлено. Отже, вагітність не є протипоказом для призначення антибактеріальних препаратів, особливо при важких, загрозливих для життя інфекціях.<sup>2</sup>

M. Bossens, Rev Med Brux,  
2001(Sep. 01); 22(4): A260-A263

### **Застосування антибіотиків під час вагітності і неонатальний сепсис**

Неонатальний сепсис трапляється у 19,3 разу частіше у недоношених новонароджених, на яких припадає до 76% випадків цієї патології. У 45% випадків збудник резистентний до ампіциліну. Ампіцилінорезистентність при неонатальному сепсисі частіше трапляється при недоношеності, анте- та інтранатальному застосуванні антибіотиків у матері та будь-якій пренатальній експозиції антибіотиків. При інтранатальному застосуванні антибіотиків у матері резистентність до них у новонародженого виникає частіше, ніж при лише антенатальному застосуванні.

За B.M. Mercer, Am J Obstet Gynecol,  
1999(Oct. 01); 181(4): 816-821

<sup>2</sup> Фторхінолони FDA зараховує до категорії C і не рекомендує призначати під час вагітності і лактації. (МС т. XII, ч. 2, с. 64) Вагітність і лактація вважаються також протипоказом для призначення похідних нітроїмідазолу (метронідазолу і тинідазолу). (Прим. ред.).

проте ризик вад серця не є таким високим при застосуванні у I триместрі, як повідомляли в давніших дослідженнях. Якщо вагітна пацієнтка потребує призначення препаратів літію через наявність у неї біполярних розладів, таке лікування проводять під ретельним ехокардіографічним моніторингом плоду та контролем рівня препарату в сироватці крові матері. При застосуванні терапевтичних доз літію в новонародженого можуть виникати прояви токсичності, тому перед пологами дозу препарату треба максимально знизити.

### ІНШІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Крім лікування хронічних хвороб, вагітні пацієнтки можуть потребувати лікування різноманітних гострих захворювань. Деякі стани, наприклад прееклампсія, *hyperemesis gravidarum* та гестаційний діабет, безпосередньо зумовлені вагітністю.

#### Гіпертензія, зумовлена вагітністю

Якщо в жінки з раніше нормальним артеріальним тиском виникає гіпертензія після 20-го тижня вагітності, говорять про зумовлену вагітністю гіпертензію. У лікуванні цієї патології застосовують ті ж препарати, що й для лікування під час вагітності хронічної гіпертензії.

Гіпертензія, зумовлена вагітністю, може прогресувати у прееклампсію або еклампсію. При суттєвому підвищенні артеріального тиску пацієнтка потребує негайної госпіталізації та внутрішньовенного введення гіпотензивних препаратів, наприклад альфа-бета-блокаторів (лабеталолу) або периферичних вазодилататорів (гідралазину). Для зменшення ризику судомних нападів вводять сульфат магнію.

#### Нудота та блювання

Піридоксин (вітамін B<sub>6</sub>), який продається без рецепта, у дозі 25 мг тричі на день ефективно запобігає нудоті та блюванню у вагітних. Ефективним додатком до піридоксину є доксиламін — седативний антигістамінний препарат, який входить до складу деяких снодійних таблеток (напр., Uniosom Nighttime Sleep-Aid). Приймають по півтаблетки (12,5 мг доксиламіну) перед сном.

Ефективними в таких випадках є також ранітидин та інші H<sub>2</sub>-блокатори, які можна купити без рецепту. Можна застосовувати також фосфорильований розчин вуглеводів, який, проте, протипоказаний пацієнткам із діабетом через високий вміст цукру. Обираючи серед рецептурних препаратів цієї групи, перевагу віддають меклізину, оскільки він належить до препаратів групи В. Прометазин і прохлорперазин також є антиеметиками, проте вони належать до категорії С і повинні застосовуватися лише тоді, коли користь від них очевидно перевищує потенційний ризик для плоду.

#### Гестаційний діабет

Гестаційний діабет трапляється у 4% вагітностей. Найчастіше цей стан вдається скоригувати самою лише дієтою. При необхідності застосування медикаментів перевагу віддають найбезпечнішому з них — інсуліну. Як звичайно, пацієнтка з гестаційним діабетом потребує більше ніж однієї ін'єкції на день та щоденного контролю вмісту цукру у крові, отриманій з проколу пальця.

Концентрація глюкози у крові матері найчастіше повертається до норми незабаром після пологів, після чого інсулін можна відмінити. Проте ризик появи діабету другого типу в таких пацієнток підвищений, тому надалі їм рекомендують принаймні раз на три роки обстежуватися на толерантність до глюкози.

Підготувала Зореслава Городенчук