

# **ПРИМЕНЕНИЕ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ФОКУС НА ГЕСТАЦИОННУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ**

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

[Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=80471>.-

Дата доступа: 20.10.2018.

## **Резюме**

В статье на основании многочисленных литературных данных и собственных клинических наблюдений приводится комплексный анализ проблемы гестационной лекарственной безопасности при фармакотерапии беременных женщин, страдающих аллергическими заболеваниями. Указанная патология отрицательно влияет на качество жизни матери, но, главное – может иметь неблагоприятное воздействие на развивающийся плод в случаях осложнения течения беременности. С позиций клинической фармакологии рассматриваются вопросы оптимального лекарственного сопровождения аллергических заболеваний у женщин во время беременности с учетом новейших данных о функционировании сложной системы «мать – плацента – плод – амниотическая жидкость». Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, фармакотерапия, беременные женщины, гестационная лекарственная безопасность, аллергические заболевания.

## **APPLICATION OF ANTI-ALLERGIC MEDICINES DURING PREGNANCY: FOCUS ON GESTATIONAL SECURITY**

Vasilevski I.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## **Summary**

In the article, on the basis of numerous literature data and own clinical observations, a comprehensive analysis of the problem of gestational drug safety in the pharmacotherapy of pregnant women suffering from allergic diseases is given. This pathology negatively affects the quality of life of the mother, but, most importantly, it can have an adverse effect on the developing fetus in cases of complication of the pregnancy course. From the standpoint of clinical pharmacology, the questions of optimal drug support of allergic diseases in women during pregnancy are considered taking into account the latest data on the functioning of the complex

system "mother - placenta - fetus - amniotic fluid". The information presented is of great practical importance for practicing physicians.

**Key words:** clinical pharmacology, pharmacotherapy, pregnant women, gestational drug safety, allergic diseases.

По данным международных эпидемиологических исследований лекарственные средства (ЛС) по назначению врача или для самолечения получают не менее 80-90% беременных женщин [1,2]. Наряду с препаратами железа и витаминно-минеральными комплексами к числу наиболее часто назначаемых фармакологических групп относятся ЛС потенциально опасные для матери и плода. Применение ЛС во время беременности остается одним из наиболее сложных и плохо изученных вопросов клинической фармакологии и практической медицины и приоритетным направлением в области изучения безопасности ЛС. По мнению экспертов, сведения о безопасности применения ЛС во время беременности недостаточны более чем для 80% ЛС, имеющих на рынке [3].

ВОЗ констатирует, что за последние десятилетия медикаментозная нагрузка на беременных женщин значительно возросла. Это связано как с ухудшением здоровья населения в целом, включая женщин фертильного возраста, так и с повышением среднего возраста материнства. Следствием этого факта является необходимость лекарственного сопровождения предшествующих беременности диагностируемых болезней. Сложность проблемы безопасности применения лекарственных средств связана с тем, что медикаменты могут воздействовать как на половые клетки, на процессы их формирования и функционирования, так и на сам многоступенчатый процесс беременности, т. е. на оплодотворение, имплантацию, эмбрио- и фетогенез. Вопрос гестационной лекарственной безопасности особенно актуален при незапланированной беременности [4,5].

По данным ВОЗ, более 30-50% населения планеты страдают различными аллергическими заболеваниями (АЗ) – бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, ринитом, конъюнктивитом, поллинозом, многообразными проявлениями пищевой и лекарственной аллергии и др. Согласно научному прогнозу, ожидается дальнейший рост числа АЗ. В Белой книге Всемирной организации по аллергии (WAO) [6], представляющей собой экспертную оценку ситуации в мире за последний период времени, подчеркивается, что распространенность АЗ во всем мире приобретает катастрофические масштабы, причем как в развитых, так и развивающихся странах. В указанном документе констатировано, что проблема АЗ должна рассматриваться как глобальная проблема общественного здравоохранения, хотя во многих странах борьба с аллергией до сих пор носит переменный и фрагментарный

характер, что приводит к ухудшению качества жизни и повышению заболеваемости и смертности, а также сопряжено с значительными финансовыми затратами.

В свете вышесказанного, в практической работе врачи разных специальностей испытывают трудности в тактике ведения беременных женщин, страдающих АЗ [7,8]. Pali-Schöll I. с соавт. [9] констатируют, что каждая пятая беременная женщина страдает аллергией, прежде всего – бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР). Указанная патология отрицательно влияет на качество жизни матери, но, главное – может иметь неблагоприятное воздействие на развивающийся плод в случаях осложнения течения беременности.

Литературные данные и примеры из повседневной жизни свидетельствуют о том, что в этом вопросе не все обстоит гладко [10]. Многие беременные женщины, не получая должной правильной информации об особенностях фармакотерапии по поводу имеющейся у них аллергии, сомневаются в продолжении приема ранее назначенных лекарственных средств (ЛС), опасаясь неблагоприятного воздействия на их будущего ребенка. Sawicki E. с соавт. [11] по данным проведенного наблюдения указывают на тот факт, что около трети Беременных женщин с БА прекратили принимать необходимые ЛС во время беременности, причем часто без консультации с лечащим врачом. Ситуация усугубляется еще тем, что многие медицинские работники по данному вопросу могут представить недостаточно правильную информацию.

Очевидным является тот факт, что для практических врачей актуальными являются знания об особенностях течения аллергических заболеваний у беременных, влиянии аллергии на развитие плода, тактике профилактики, лечения и контроля за признаками аллергической патологии [7]. Назначение ЛС беременной женщине является одной из сложных проблем для врача. Тем не менее, ни одному доктору, работающему с беременными женщинами, этой проблемы не избежать. Для рационального назначения ЛС в подобных ситуациях врач должен иметь представления о фармакокинетике ЛС в организме беременной и в сложной системе «мать — плацента — плод — амниотическая жидкость» [5,12].

Беременность — это нормальный процесс, сопровождающийся глубокими сдвигами различных функций женского организма, направленными на обеспечение потребностей плода и резервов, позволяющих ему непрерывно расти и развиваться, и на компенсацию тех физиологических изменений в организме матери, которые при этом происходят. Как и в общей популяции, у беременных наблюдаются широкая распространенность и ежегодный рост заболеваемости АЗ. При обращении беременной к врачу последний прежде всего должен оценить влияние АЗ на течение беременности и развитие плода и влияние Беременности на течение АЗ, а также определить тактику ведения АЗ и меры профилактики

обострений. Абсолютно доказано, что наличие АЗ не является противопоказанием для беременности и рождения ребенка, однако у беременных возможно и обострение аллергических заболеваний. Наблюдая беременную с АЗ, необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности функционирования различных органов и систем в разные сроки гестации с целью назначения адекватной терапии и профилактики обострений АЗ [13,14].

Анализируя возможные клинико-фармакологические подходы к лечению АЗ у беременных необходимо напомнить о главных особенностях фармакокинетики ЛС у беременных женщин. Академик РАН, профессор Кукес В.Г. с соавт. [15] выделяют главные отличия фармакокинетики ЛС у беременных. Прежде всего – это особенности всасывания ЛС. Во время беременности снижены сократительная и секреторная функции желудка, что приводит к замедлению всасывания плохо растворимых ЛС. В то же время всасываемость других ЛС может быть повышена в результате увеличения времени нахождения в кишечнике за счет снижения его моторики.

Существенные отличия у беременных имеют особенности распределения ЛС. В частности, во время беременности изменения объема циркулирующей крови (ОЦК), количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС. Так, увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечного кровотока и клубочковой фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных в сравнении с небеременными. Во время беременности отмечено уменьшение связывания ЛС с белками плазмы (прежде всего с альбумином), что обусловлено снижением их количества. Указанное состояние приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС может значительно повышаться.

Во время беременности имеет место разнонаправленное изменение многих печеночных ферментов, осуществляющих 1 и 2 фазы метаболизма ЛС. Срок беременности влияет на особенности метаболизма. Например, активность изофермента цитохрома P-450 3A4 повышена в течение всего срока беременности, в то время как активность изофермента цитохрома P-450 1A2 снижается, что способствует кумуляции определенных ЛС (например, кофеина). У беременных отмечается снижение дезинтоксикационной функции печени, которая играет чрезвычайно важную роль в поддержании гормонального равновесия, необходимого для вынашивания беременности. Результатом этого являются изменение чувствительности организма беременной к ЛС и значительное возрастание опасности возникновения лекарственной аллергии [12]. Следует помнить о том, что метаболизм ЛС в организме женщины, страдающей поздним гестозом, декомпенсированным пороком сердца, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями печени и почек отличается, порой значительно,

от метаболизма ЛС в организме здоровой женщины. Существенные отличия у беременных имеют процессы выведения ЛС. В связи с значительным увеличением скорости клубочковой фильтрации у беременных (70%) и снижения связывания с белками элиминация ЛС возрастает [15,16].

Планируя фармакотерапию беременной женщины врач должен учитывать тот факт, что ряд ЛС может влиять на сократительную способность матки, угнетая ее или, наоборот, усиливая и приводя к преждевременным родам, а также на состояние маточно-плацентарного кровообращения. Переход ЛС и его метаболитов из организма беременной к плоду может происходить либо трансплацентарно, либо параплацентарно (через плодные оболочки). Со второй половины беременности распределение ЛС осуществляется в системе «мать – плацента – плод – амниотическая жидкость» в основном трансплацентарным путем. Установлено, что большое значение для трансплацентарного перехода ЛС имеют:

- молекулярная масса лекарственного средства;
- интенсивность маточно-плацентарного кровообращения;
- морфофункциональная зрелость плаценты;
- способность ЛС к ионизации и растворению в липидах;
- степень связывания с белками плазмы.

Известно 5 механизмов трансплацентарного обмена: пассивный перенос, активный транспорт, облегченная диффузия, фагоцитоз и пиноцитоз. Последние два механизма имеют относительное значение в транспорте ЛС в плаценте, а для большинства ЛС характерен активный транспорт. Активный транспорт ЛС через плацентарную мембрану характерен для ЛС, имеющих структурное сходство с эндогенными веществами, и зависит не только от размера молекулы, но также от наличия транспортера. Активные транспортеры ЛС расположены либо на материнской части апикальной мембраны, либо на плодной части базальной мембраны, где они осуществляют транспорт ЛС в синцитиотрофобласт или из него [15,16,17].

С практических позиций заслуживает большого внимания информация о состоянии плаценты при беременности у женщин с АЗ. Как известно, плацента является ключевым регулятором созревания плода. Основные функции плаценты заключаются в обеспечении питания, дыхания и метаболизма плода. Экскреторная и эндокринная функция плаценты направлены на поддержание оптимального гомеостаза в системе мать-плод [4,16]. При АЗ плацентарная функция может быть нарушена [18,19]. Молекулярно-биологические исследования белкового состава материнской и пуповинной крови у плодов от женщин с БА в сравнении с беременными без астмы выявило 65 мутаций генов в случае наличия БА у женщин. Примечательно, что при рождении плодов мужского пола обнаружено всего лишь 6

мутаций генов, а при рождении у матерей с БА девочек – 59 мутаций генов и эти гены связаны с ростом плодов, воспалительными и иммунными реакциями [20,21].

Практически важными являются сведения о том, что у беременных с астмой значительно увеличивается продукция интерлейкина-6 (IL-6) и секреция RANTES. Общеизвестно, что IL-6 подавляет дифференцировку Th1-клеток и в то же время способствует дифференцировке Th2-клеток, а это в свою очередь приводит к доминированию гуморального иммунного ответа с повышением активности В-клеток, которые производят антитела и способствуют аллергическим проявлениям или усиливают их при ранее возникшей аллергической патологии. RANTES - Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – хемокин, выделяемый Т-клетками; стимулирует хемотаксис эозинофилов, вызывает освобождение гистамина из базофилов. Таким образом, увеличение продукции IL-6 и секреции RANTES является одним из патогенетических механизмов второй (патохимической) стадии аллергического процесса у женщин во время беременности [22].

О каких же основных принципах гестационной безопасности при фармакотерапии АЗ у беременных женщин следует помнить врачу? Ответ на этот вопрос вытекает, прежде всего, из классических принципов фармакотерапии беременных [6,17,23,24]. Академик РАН, профессор Кукес В.Г. с соавт. [15] сформулировали основные принципы лекарственной терапии беременных женщин, которые можно суммировать следующим образом:

- ни одно ЛС (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, т.к. через плаценту проходят большинство ЛС с молекулярной массой до 1 кДа;

- проницаемость плаценты возрастает к 32-35 нед. беременности, стрессовые состояния, гестозы могут повышать проницаемость плаценты; однако при сахарном диабете, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока;

- потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск для беременной и плода от их нежелательных эффектов;

- фармакологические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться;

- некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод;

- изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяет необходимость проведения соответствующей коррекции разовой дозы, кратности назначения и пути введения;

- длительность действия ЛС у плода, включая и нежелательные эффекты, существенно больше, чем у женщины, что связано с низкой скоростью их инактивации и выведением.

Все лекарственные средства имеют различную степень риска влияния на течение беременности и развитие плода. Согласно общепринятого положения выделяют следующие категории риска применения ЛС в данных ситуациях (классификация U.S. Food and Drug Administration - FDA) [12,13].

Таблица 1.

Категории риска для плода применения ЛС при беременности (по FDA)

Категория	Интерпретация
A	Контролируемые исследования показывают отсутствие риска. Адекватные, контролируемые исследования на беременных продемонстрировали отсутствие риска для плода в любом триместре беременности
B	Нет доказательств риска у людей. Адекватные, контролируемые исследования на беременных не показали увеличение риска для плода, несмотря на побочные эффекты у животных, или при отсутствии адекватных исследований на людях исследования на животных показывают отсутствие риска для плода. Шанс риска для плода минимальный, но возможный
C	Риск не может быть исключен. Адекватные, контролируемые исследования на людях недостаточны, исследования на животных показывают риск для плода или недостаточны. Существует шанс вреда для плода, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск
D	Существуют доказательства риска. Исследования на людях, исследовательские или постмаркетинговые данные демонстрируют риск для плода. Тем не менее потенциальная польза от приема препарата может перевесить потенциальный риск
X	Противопоказаны при беременности. Исследования на животных или людях, исследовательские или постмаркетинговые отчеты демонстрируют доказательства аномалий плода, или риск однозначно перевешивает пользу для пациентки

В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA:

- A – отсутствие риска;
- B («best» – лучшие) – нет доказательств риска;
- C («caution» – осторожность) – риск не исключен;
- D («dangerous» – опасные) – риск доказан;
- X – противопоказаны при беременности.

Аллергические заболевания имеют сложный механизм возникновения и реализации различных клинических проявлений. На сегодняшний день известны многочисленные

медиаторы аллергии, участвующие в патогенезе данной патологии, но, как указывает ведущий специалист по данной проблеме профессор И.С.Гушин - «гистамин является обязательным участником практически всех клинических проявлений аллергии. Именно поэтому антагонисты этого медиатора аллергии были, есть и останутся важнейшими и наиболее широко используемыми противоаллергическими лекарственными средствами» [25]. Указанный подход фармакотерапии аллергических заболеваний в полной мере относится и к беременным женщинам, страдающим АЗ.

В свете имеющихся представлений о патогенезе аллергических заболеваний, роли различных медиаторов аллергии, как в научном, так и в практическом плане актуальным остается вопрос о применении антигистаминных ЛС при лечении АЗ у пациентов, включая беременных женщин. Профессор И.С.Гушин, анализируя перспективу совершенствования противоаллергического действия H1-антигистаминных ЛС, обосновывает уникальность H1-антигистаминных препаратов. В частности, он подчеркивает тот факт, что, согласно современным данным, фармакологическое действие указанной группы ЛС выходит за привычные рамки известных антигистаминных свойств и представлено более широким спектром противоаллергической и противовоспалительной активности. В последнее время научно обосновано создание новых классов противоаллергических средств полифункционального действия, объединяющего в себе H1-антигистаминную активность и способность тормозить активацию клеток-мишеней аллергии и, соответственно, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников [25].

В международном документе Всемирной Организации по Аллергии (WAO, White Book on Allergy, 2011-2012) [6] приведены диагностические и терапевтические алгоритмы лечения АЗ на базе доказательной медицины. Крайне важным является констатация того факта, что «фармакотерапии принадлежит ключевое значение в лечении аллергических заболеваний, поскольку она позволяет не только контролировать симптомы, но и улучшить качество жизни». Говоря о медикаментозном лечении и профилактике АЗ, следует вспомнить о наличии двух общепринятых поколений антигистаминных ЛС [12].

Антигистаминные препараты первого поколения. Все они хорошо растворяются в жирах и, помимо H1-гистаминовых, блокируют также холинергические, мускариновые и серотониновые рецепторы. Являясь конкурентными блокаторами, они обратимо связываются с H1-рецепторами, что обуславливает использование довольно высоких доз. Для них наиболее характерны следующие фармакологические свойства [26,27]:

- Седативное действие, определяется тем, что большинство антигистаминных ЛС первой генерации, легко растворяясь в липидах, хорошо проникают через гемато-

энцефалический барьер и связываются с H1-рецепторами головного мозга. Возможно, их седативный эффект складывается из блокирования центральных серотониновых и ацетилхолиновых рецепторов. Степень седативного эффекта ЛС первого поколения варьирует у разных препаратов и у разных пациентов от умеренной до выраженной и усиливается при сочетании с алкоголем и психотропными средствами. Некоторые из них используются как снотворные. Редко вместо седации возникает психомоторное возбуждение (чаще в среднетерапевтических дозах).

- Анксиолитическое действие, свойственное гидроксизину, может быть обусловлено подавлением активности в определенных участках подкорковой области ЦНС.
- Атропиноподобные реакции, связанные с антихолинергическими свойствами препаратов, наиболее характерны для этаноламинов и этилендиаминов. Проявляются сухостью во рту и носоглотке, задержкой мочи, запорами, тахикардией и нарушениями зрения. Эти свойства обеспечивают эффективность обсуждаемых средств при неаллергическом рините. В то же время они могут усилить обструкцию при бронхиальной астме (в связи с увеличением вязкости мокроты), вызвать обострение глаукомы.
- Противорвотный и противоукачивающий эффект также, вероятно, связаны с центральным холинолитическим действием препаратов. Некоторые антигистаминные (дифенгидрамин, прометазин) средства уменьшают стимуляцию вестибулярных рецепторов и угнетают функцию лабиринта, в связи с чем могут использоваться при болезнях движения.
- Ряд H1-гистаминоблокаторов уменьшает симптомы паркинсонизма, что обусловлено центральным ингибированием эффектов ацетилхолина.
- Противокашлевое действие наиболее характерно для дифенгидрамина, оно реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр в продолговатом мозге.
- Антисеротониновый эффект, свойственный прежде всего ципрогептадину, обуславливает его применение при мигрени.
- Альфа1-блокирующий эффект с периферической вазодилатацией, особенно присущий антигистаминным препаратам фенотиазинового ряда, может приводить к транзиторному снижению артериального давления у чувствительных лиц.
- Местноанестезирующее действие характерно для большинства антигистаминных средств (возникает вследствие снижения проницаемости мембран для ионов натрия). Дифенгидрамин и прометазин являются более сильными местными анестетиками, чем новокаин. Вместе с тем они обладают системными хинидиноподобными эффектами, проявляющимися удлинением рефрактерной фазы и развитием желудочковой тахикардии.

- Тахифилаксия: снижение антигистаминной активности при длительном приеме, подтверждающее необходимость чередования ЛС.
- Следует отметить, что антигистаминные препараты первого поколения отличаются от второго поколения кратковременностью воздействия при относительно быстром наступлении клинического эффекта. Положительным является тот факт, что многие из них выпускаются в форме для парентерального введения, что позволяет использовать их в случае неотложной терапии острых аллергических реакций.

Антигистаминные препараты второго поколения. В отличие от предыдущего поколения они почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами и отличаются большей избирательностью действия на H1-рецепторы. Наиболее общими для них являются следующие свойства [26,27]:

- Высокая специфичность и высокое сродство к H1-рецепторам при отсутствии влияния на ацетилхолиновые и серотониновые рецепторы.
- Быстрое наступление клинического эффекта и длительность действия. Пролонгация может достигаться за счет высокого связывания с белком, кумуляции препарата и его метаболитов в организме и замедленного выведения.
- Минимальный седативный эффект при использовании препаратов в терапевтических дозах. Он объясняется слабым прохождением гематоэнцефалического барьера вследствие особенностей структуры этих средств. У некоторых особенно чувствительных лиц может наблюдаться умеренная сонливость.
- Отсутствие тахифилаксии (толерантности) при длительном применении.
- Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца. Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании антигистаминных средств с противогрибковыми (кетоконазолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.
- Отсутствие парентеральных форм, однако некоторые из них (азеластин, левокабастин) имеются в виде форм для местного применения.

Крайне важной клинико-фармакологической характеристикой антигистаминных ЛС второго поколения является их активность не только в ранней фазе аллергического процесса, обусловленной действием гистамина, но и в поздней фазе аллергического

процесса, в которой кроме гистамина принимают участие многие биологически активные вещества. Именно поздняя фаза способствует хронизации течения различных АЗ, рецидивирования их во время беременности.

При лечении аллергических заболеваний во время беременности и лактации следует помнить об одном из ключевых понятий в аллергологии – о концепции «минимального персистирующего воспаления» (Minimal persistent inflammation). Это состояние, которое определяют как аллергический воспалительный процесс, который протекает (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией. На практике необходимо это учитывать, т.к. симптомы аллергии не могут рассматриваться как единственный маркер аллергического воспаления, т.е. и в ремиссии процесс (при отсутствии клинических признаков заболевания) может иметь место и, таким образом, формируется хроническое течение заболевания [28,29].

В таблице 2 приведены данные по категории риска для плода согласно FDA и TERIS-рейтинга (величины тератогенного риска) для основных антиаллергических ЛС.

Таблица 2.

Применение ЛС для лечения аллергических заболеваний при беременности (категории риска для плода - FDA и TERIS-рейтинг) [30,31,32].

ЛС	Категория риска FDA	TERIS-рейтинг (величина тератогенного риска / качество и количество данных)
<b><i>Антигистамины 1 поколения</i></b>		
Дифенгидрамин	B	Небольшой / от «достаточно» до «убедительны»
Клемастин	B	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
Ципрогептадин	B	Нет контролируемых данных
Квифенадин	C	Нет контролируемых данных
Хлоропирамин	C	Нет контролируемых данных
Мебгидролин	C	Нет контролируемых данных
<b><i>Антигистамины 2 поколения</i></b>		
Лоратадин	B	Небольшой/«достаточно»
Цетиризин	B	Небольшой / от «ограничены» до «достаточно»
Левоцетиризин	B	Нет контролируемых данных
Хлорфенирамин	B	Небольшой / от «достаточно» до «убедительны»
Деслоратадин	C	Нет контролируемых данных
Фексофенадин	C	Не определен / «очень ограничены»

Эбастин	С	Нет контролируемых данных
Диметинден	С	Нет контролируемых данных
Азеластин	С	Нет контролируемых данных
<b><i>Интраназальные глюкокортикостероиды</i></b>		
Будесонид	В	Небольшой / от «ограничены» до «достаточны»
Беклометазон	С	Небольшой / от «ограничены» до «достаточны»
Флютиказон	С	Нет контролируемых данных
Мометазон	С	Не определен / «ограничены»
Триамцинолон	С	Нет контролируемых данных
<b><i>Деконгестанты</i></b>		
Оксиметазолин	С	Небольшой / от «ограничены» до «достаточны»
<b><i>Кромоны</i></b>		
Кромоглицеиновая кислота	В	Небольшой / от «достаточно» до «убедительно»
Недокромил	В	Не определен / «очень ограничены»
<b><i>Антилейкотриеновые ЛС</i></b>		
Монтелукаст	С	Минимальный / «очень ограничены»

Во время беременности необходимо назначать только те ЛС, которые не оказывают неблагоприятного влияния на плод. Выделяют несколько видов неблагоприятного воздействия лекарств на плод: эмбриотоксическое (гибель эмбриона и прерывание беременности), тератогенное (развитие врожденных уродств), фетотоксическое (негативные воздействия, не сопровождающиеся развитием тератогенных эффектов). Основными целями лечения АЗ у беременных являются купирование симптомов заболевания или перевод в состояние максимальной безопасности для матери и плода во время беременности и родов и сохранение нормального функционирования дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма, снижение частоты и тяжести обострений АЗ [33,34,35].

При назначении лекарств во время беременности следует иметь в виду, что почти все ЛС могут проходить через плаценту, за исключением тех, у которых молекулярная масса > 1000 г / моль. Как показано в таблице 3, молекулярные массы всех лекарств, упомянутых выше, ниже 1000 г / моль [32]. Это означает, что все указанные антиаллергические ЛС, представленные в таблице 2 для лечения беременной женщины, могут свободно проникать к плоду через плаценту.

Таблица 3.

Величина молекулярного веса ЛС, представленных в таблице 2 [32]

ЛС	Молекулярный вес (g/mol)
<i>Кортикостероиды</i>	
Бетаметазон	392
Дексаметазон	392
Преднизолон	360
Будесонид	431
Флутиказон	445
<i>Антигистамины 1-й генерации</i>	
Дифенгидрамин	255
Клемастин	344
Прометазин	284
<i>Антигистамины 2-ой генерации</i>	
Цетиризин	462
Деслоратадин	311
Фексофенадин	502
Лоратадин	383
<i>Антагонисты лейкотриеновых рецепторов</i>	
Монтелукаст	586
Зафирлукаст	576
<i>Деконгестанты</i>	
Псевдоэфедрин	165
Нафазолин	247
Оксиметазолин	260

Одним из распространенных АЗ у беременных является аллергический ринит (АР), который необходимо дифференцировать с ринитом беременных (РБ) и другими формами ринита. Беременные женщины особенно чувствительны к нарушению газообмена и к гипоксии, в связи с чем контроль за симптомами ринита имеет важное практическое значение. По приблизительным оценкам, ринитом беременных страдают от 50 до 70% беременных [7,31,32]. Симптомы РБ обычно начинаются после второго месяца беременности и исчезают в течение 2 недель после родов. Считают, что затруднение носового дыхания из-за заложенности носа у них, как правило, обуславливается влиянием прогестерона. При АР, в отличие от ринитов другой этиологии, основными причинами являются различные аллергены: пыльца растений, бытовые, эпидермальные, пищевые аллергенные факторы. Основные симптомы АР (отек слизистой носа, зуд, ринореею и чихание) беременные переносят более тяжело. Заложенность носа приводит к затруднению носового дыхания и дыханию через рот, что обуславливает сухость слизистых, першение в горле, нарушение сна. При сенсibilизации к бытовым аллергенам отечность слизистой носа и пароксизмы чихания сильнее всего проявляются ночью и по утрам; нередко заложенность носа более выражена с той

стороны, на которой спит пациентка. При сезонном АР у беременной все симптомы развиваются в тот же период года, что и до беременности. АР у беременных, как правило, сочетается с неназальными проявлениями аллергии: аллергическим конъюнктивитом, бронхиальной астмой и др. [7,29]. Важным отличием ринита беременных от аллергического ринита является отсутствие четкой положительной динамики на использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС), хотя индивидуально в отдельных случаях симптоматика РБ может уменьшиться [31,32,33].

Ряд авторов в качестве препаратов выбора во время беременности рекомендовали антигистаминные ЛС первого поколения. Эти рекомендации основаны на длительном использовании этих препаратов и обнадеживающих данных, полученных на животных и у людей. Однако руководство ARIA (2008) не рекомендует использовать антигистаминные ЛС первого поколения для лечения аллергического ринита из-за низкого соотношения риск/польза даже у небеременных пациенток, а также по причине их низкой селективности, седативного и антихолинергического эффекта. Более благоприятными считаются антигистаминные ЛС второго поколения, которые более эффективны и имеют меньшее количество побочных эффектов [36,37].

Поиск ЛС с антигистаминным эффектом, начатый в сороковые годы 20 века, продолжается до настоящего времени, и исследовательский интерес сфокусирован на полифункциональных характеристиках ЛС нового поколения, которые объединяют в себе антигистаминную, противоаллергическую и противовоспалительную активность. У большинства лекарственных препаратов существует тесная взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, т.е. стереоспецифичность фармакодинамики. В смесях лево- и правовращающих стереоизомеров, активным является именно левовращающий изомер, поскольку все белки и рецепторы в организме представляют собой также левовращающие изомеры. Оказалось, что в рацемической смеси цетиризина «работает» только левоцетиризин. И в настоящее время среди всех антигистаминных ЛС левоцетиризин является единственным, в строении которого учитывается пространственное расположение атомов в молекуле [26,27,28].

В таблице 2 показано, что согласно FDA, левоцетиризин относится к В категории риска для плода. В настоящее время уточняются особенности его применения у беременных, но с учетом положительных свойств данного антигистаминового ЛС, указанный препарат заслуживает внимания практических врачей. Основные эффекты левоцетиризина следующие:

- селективность связывания с H1-рецептором гистамина у препарата в 2 раза выше, чем у цетиризина; примечательно, что эффективность данного ЛС при лечении любых видов аллергии также превосходит таковую цетиризина в 2 раза;
- не связывается с мускариновыми рецепторами;
- в терапевтических дозах не проходит через гематоэнцефалический барьер;
- после приема первой дозы у 50% пациентов эффект наступает через 12 мин, спустя 1 ч – у 55% пациентов;
- блокирует как раннюю, так и позднюю фазу аллергической реакции (т.е. более широкий противовоспалительный эффект);
- уменьшает продукцию лейкотриенов на начальном этапе их образования;
- подавляет инфильтрацию эозинофилов;
- ингибирует продукцию цитокинов и адгезивных молекул;
- не взаимодействует с системой цитохрома P450 (возможен одновременный прием с макролидами и противогрибковыми ЛС);
- не приводит к развитию толерантности при длительном применении;
- обладает выраженным противозудным эффектом;
- доказано, что в организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т.е. не происходит образования декстроцетиризина, что свидетельствует о стабильности вещества;
- левоцетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к H1-гистаминовым рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре.

Именно поэтому применение левоцетиризина как инновационного современного лекарственного средства в настоящее время позволяет значительно уменьшить выраженность симптоматики аллергических заболеваний даже у пациентов, характеризующихся наличием поливалентной сенсибилизации [26,27,28].

Среди аллергодерматозов у беременных наиболее часто встречаются: атопический дерматит (АД), распространенность которого у них составляет от 30 до 50% всех случаев. У

большинства беременных женщин признаки АД развиваются в первые два триместра гестации [38]. Наиболее типичные симптомы АД у беременных составляют резко выраженный зуд и сухость кожи, приводящие к развитию бессонницы и астеноневротических реакций, а также кожные высыпания. АД у беременных чаще всего локализуется на коже в области шеи, локтевых сгибов, в подколенных областях; нередко отмечается заболевание в области сосков. Зачастую АД осложняется вторичной гнойной инфекцией [39,40]. Фармакотерапия атопического дерматита во время беременности требует особых мер предосторожности относительно безопасности плода. Антигистаминные препараты I поколения ранее рекомендовались как наиболее изученные и безопасные ЛС при беременности. Тем не менее, в настоящее время накоплено достаточно информации, подтверждающей безопасность антигистаминных препаратов II поколения, что вместе с отсутствием седативных и других побочных эффектов по сравнению с препаратами I поколения дает право предпочитать именно их назначение при беременности. Антигистаминные ЛС 1-го поколения необходимо избегать в течение первого триместра, предпочтение следует отдавать ЛС 2-го поколения (цетиризину, лоратадину). В литературе ряд авторов указывает на тот факт, что недавно введенные в клиническую практику ингибиторы кальцийневрина (пимекролимус и такролимус) хотя и эффективны при лечении АД, но из-за отсутствия данных о гестационной безопасности не рекомендуются для использования беременным женщинам [9,41,42,43].

Фармакотерапия при атопическом дерматите у беременных включает различные местные средства, обладающие смягчающим, увлажняющим, кератолитическим, антибактериальным, противогрибковым и другими свойствами. Для быстрого устранения воспаления и зуда у беременных при обострении АД используют топические глюкокортикоиды (ТГК). В таблице 4 представлены основные топические глюкокортикоиды согласно Европейской классификации их клинической эффективности.

Таблица 4.

Европейская классификация топических глюкокортикоидов в зависимости от их активности

ЛС	Торговое название, форма выпуска
<b>Класс I (слабый)</b>	
Гидрокортизона ацетат	Гидрокортизоновая мазь (мазь 1%)
Преднизолон	Преднизолоновая мазь (мазь 0,5%)
<b>Класс II (умеренный)</b>	
Флуметазона пивалат	Локакортен (мазь 0,02%)
<b>Класс III (сильный)</b>	

Бетаметазона валерат	Целестодерм-В (крем и мазь 0,1%)
Гидрокортизона 17-бутират	Локоид (крем, мазь, липокрем 0,1%)
Метилпреднизолона ацепонат	Адвантан (крем, мазь, жирная мазь, эмульсия 0,1%)
Мометазона фураат	Элоком (крем, мазь, лосьон 0,1%)
Триамцинолона ацетонид	Полькортолон (крем, мазь 0,1%)
Флуоциналона ацетонид	Флуцинар (мазь, гель 0,025%)
<b>Класс IV (очень сильный)</b>	
Клобетазола пропионат	Дермовеит (крем, мазь 0,05%)

Следует подчеркнуть, что у беременных предпочтение отдается высокоактивным негалогенизированным (без фтора и хлора) топическим глюкокортикоидам, отличающимся высоким профилем местной и системной безопасности. Критериями выбора также являются индивидуальный подбор формы, удобное применение, возможность нанесения на широкие площади. Из нефторированных ТКК для наружного применения при АД используются гидрокортизона ацетат (гидрокортизоновая мазь), гидрокортизона бутират (локоид), преднизолон (преднизолоновая мазь), мометазона фураат (элоком), метилпреднизолона ацепонат (адвантан). Для облегчения зуда, снятия шелушения и увлажнения поврежденного кожного покрова при АД у беременных разрешено применять в любом триместре и с первых дней лактации бепантен в виде крема.

С целью информирования практических врачей в таблице 5 представлены данные о рекомендуемой оптимальной фармакотерапии аллергических заболеваний у беременных женщин в соответствии с принципами доказательной медицины и соблюдения требований о гестационной безопасности (информация о лечении бронхиальной астмы у беременных женщин представлена в отдельном сообщении).

Таблица 5.

ЛС, которых следует избегать во время беременности, и альтернативные препараты

[30,33,34]

<b>Нозологическая форма</b>	<b>Следует избегать</b>	<b>Допустимо использование как альтернативы</b>
Аллергический ринит	Оральные/интраназальные противоотечные средства, интраназальные антигистаминные ЛС	Предпочтительны интраназальные стероиды, прежде всего - будесонид
	Системные антигистаминные ЛС первого поколения	Цетиризин, лоратадин
	Большинство системных антигистаминов второго поколения	Цетиризин, лоратадин

Ринит беременных	Интраназальные антигистаминные ЛС	Осторожно пытаться использовать интраназальные стероиды
Бронхиальная астма	Системные кортикостероиды	Ингаляционные кортикостероиды, будесонид является предпочтительным ЛС; омализумаб
	Большинство ингаляционных бета-агонистов длительного действия	Сальметерол, омализумаб
	Зилеутон	Монтелукаст, зафирлукаст
Атопический дерматит	УФО-терапия, ингибиторы кальциневрина и топические стероиды высокой активности	Негалоенизированные топические стероиды
Анафилаксия	Кожные аллергологические пробы (in vivo)	Определение специфических IgE (in vitro), эпинефрин по показаниям
Рецидивирующая крапивница / отек Квинке	Метотрексат, циклоспорин, азатиоприн	Цетиризин, лоратадин, омализумаб
Лекарственная аллергия	Кожные аллергологические пробы (in vivo)	Определение специфических IgE (in vitro)

При назначении АСИТ (аллерген-специфической иммунотерапии) необходимо предупредить пациентку, чтобы она не планировала беременность на период ее проведения. Беременность не является противопоказанием для проведения АСИТ; в случаях, если беременность возникла на фоне АСИТ, рекомендуется продолжить лечение. Однако беременным АСИТ не назначается.

Резюмируя все вышесказанное, можно заключить следующее. Многие вопросы фармакотерапии беременных женщин продолжают обсуждаться и постоянно пополняются новыми данными. Задача практического врача при фармакотерапии беременных с аллергическими заболеваниями состоит в грамотном использовании современных имеющихся сведений по клинической фармакологии применяемых у данных пациентов лекарственных средств с тщательным соблюдением принципов гестационной безопасности [44,45,46,47,48].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Daw J.R., Hanley G.E., Greyson D.L., Morgan S.G. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review / *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*- 2011.- V.20.- P.895-902.
2. Lupattelli A., Spigset O., Twigg M.J. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multi-national web-based study / *BMJ Open.*- 2014.- V.4(2).- e004365.
3. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy / *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*- 2011.- V.157C(3).- P. 175-182.

4. Ostrovskaja A.V., Sher S.A. Problemy lekarstvennoj bezopasnosti ploda / Pediatričeskaja farmakologija.- 2010.- № 1.- S. 25–28. (in Russian)
4. Ostrovskaya AV, Sher S.A. Problems of drug safety of the fetus / Pediatric Pharmacology .- 2010.- No. 1.- P. 25-28.
  
5. Vasilevski I.V. Kliničeskaja farmakologija i pediatričeskaja praktika / Mezhdunarodnye obzory: kliničeskaja praktika i zdorov'e.- 2014.- № 6.- S 5–23. (in Russian)
5. Vasilevsky I.V. Clinical Pharmacology and Pediatric Practice / International Reviews: Clinical Practice and Health .- 2014.-? 6.- C 5-23.
6. World Allergy Organization (WAO). White Book on Allergy 2011-2012:Executive Summary.
7. Luss L.V. Allergija i beremennost' / Doktor Ru.- 2011.- № 3.- S.36–43. (in Russian)
8. Eliseeva E.V., Feoktistova Ju.V., Shmykova I.I., Gel'cer B.I. Analiz farmakoterapii u beremennyh / Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor.- 2008.- № 2.- S.12–19. (in Russian)
7. Lousse L.V. Allergy and pregnancy / Doctor Ru.- 2011.- № 3.- P.36-43.
8. Eliseeva EV, Feoktistova Yu.V., Shmykova II, Geltser BI Analysis of pharmacotherapy in pregnant women / Safety of drugs and pharmacovigilance .- 2008.- № 2.- P.12-19.
9. Pali-Schöll I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication / World Allergy Organ J. – 2017.- V.10.- P. 10.
10. Romanova I.S., Gavrilenko L.N., Kozhanova I.N., Sacek M.M. Beremennost' i lekarstvennye sredstva. Farmakojepidemiologičeskoe issledovanie / Zdravoohranenie.- 2013.- № 11.- S. 28–33. (in Russian)
10. Romanova IS, Gavrilenko LN, Kozhanova IN, Sacek M.M. Pregnancy and medicines. Pharmacoepidemiological study / Health .- 2013.- No. 11.- P. 28-33.
11. Sawicki E., Stewart K., Wong S. et al. Management of asthma by pregnant women attending an Australian maternity hospital. / Aust N Z J Obstet Gynaecol. -2012.- V.52.- P. 183-188.
12. Kliničeskaja farmakologija: učeбноe posobie / M.K.Kevra i dr., pod red. prof. Kevry M.K.- Minsk: Vyshšejshaja škola, 2015.- 574 s. (in Russian)
13. Cogoeva L.M. Kliničeskaja farmakoterapija beremennyh (izbrannye voprosy) / Novosti mediciny i farmacii / Spravočnik specialista.- 2009.- № 1-2.- S. 267– 268. (in Russian)
14. Babanov S.A., Agarkova I.A. Farmakoterapija pri beremennosti i laktacii / Trudnyj pacient.- 2009.- № 12.- S. 27–30. (in Russian)
12. Clinical pharmacology: a textbook / M.K. Kevra and others, ed. prof. Kevry MK - Minsk: The High School, 2015.- 574 p.
13. Tsogoeva LM Clinical pharmacotherapy of pregnant women (selected questions) / News of Medicine and Pharmacy / Reference book of the specialist .- 2009.- № 1-2.- C. 267- 268.

14. Babanov SA, Agarkova I.A. Pharmacotherapy in pregnancy and lactation / Difficult patient .- 2009.- No. 12.- P. 27-30.
15. Kukes V. G. Osobennosti klinicheskoy farmakologii u beremennyh, kormjashhih materej, novorozhdennyh i pozhilyh. V kn.: Klinicheskaja farmakologija. - Moskva, 2008. - S. 190–209. 16. (in Russian)
16. Ostrovskaja A.V., Sher S.A. Osobennosti farmakokinetiki lekarstvennyh preparatov pri beremennosti / Peditricheskaja farmakologija.- 2010.- № 5.- S. 44–47. (in Russian)
17. Astahova A.V., Lepahin V.K. Beremennost' i lekarstva / Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor.- 2009.- № 2.- S. 3–22. (in Russian)
18. Veretennikova E.N. Morfologicheskoe stroenie placenty zhenshin s bronhial'noj astmoj / Bjulleten'.-2004.- Vyp. 19.- S.71–73. (in Russian)
15. Kukes V. G. Features of clinical pharmacology in pregnant women, nursing mothers, newborns and the elderly. In: Clinical pharmacology. - Moscow, 2008. - P. 190-209.
16. Ostrovskaya A.V., Sher S.A. Peculiarities of pharmacokinetics of drugs in pregnancy / Pediatric Pharmacology .- 2010.- No. 5.- P. 44-47.
17. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. Pregnancy and medicines / Drug safety and pharmacovigilance .- 2009.- No. 2.- P. 3-22.
18. Veretennikova E.N. Morphological structure of the placenta of women with bronchial asthma / Bulletin.-2004.- Issue. 19.- P.71-73.
19. Giles W., Murphy V. Asthma in pregnancy: a review / Obstet Med. – 2013.- V. 2.- P. 58–63.
20. Osei-Kumah A., Hodyl N., Clifton V. Proteomics in asthma / Expert Rev. Clin. Immunol. - 2008. – V. 4. – P. 713–721.
21. Osei-Kumah A., Smith R., Jurisica I. et al. Sex-specific differences in placental global gene expression in pregnancies complicated by asthma / Placenta. – 2011. – V. 32. – P. 570–578.
22. Osei-Kumah A., Ammit A.J., Smith R. et al. Inflammatory mediator release in normal bronchial smooth muscle cells is altered by pregnant maternal and fetal plasma independent of asthma / Placenta. – 2006. – V. 8.- P. 847–852.
23. Reshet'ko O.V., Lucevich K.A., Sanina I.I. Farmakologicheskaja bezopasnost' pri beremennosti: sistematičeskij obzor primenenija potencial'no teratogennyh lekarstvennyh sredstv / Peditricheskaja farmakologija. – 2017. - № 2. – S. 127–141. (in Russian)
23. Reshetko OV, Lutsevich KA, Sanina II Pharmacological safety in pregnancy: a systematic review of the use of potentially teratogenic drugs / Pediatric Pharmacology. - 2017. - No. 2. - P. 127-141.
24. Yawn B., Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy: A Review of the Current Guidelines / J Am Board Fam Med. - 2007.- V. 20.- P. 289-298.

25. Gushhin I.S. Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskij kontrol'. – M.: «Farmarus Print».- 1998.- S. 141 – 167. (in Russian)
26. Vasilevski I.V., Skep'jan E.N. Antigistaminnye lekarstvennye sredstva / Klinicheskaja farmakologija: uchebnoe posobie / M.K.Kevra i dr.; pod red. prof. M.K.Kevry.- Minsk: Vyshejschaja shkola, 2015.- S. 293 – 307. (in Russian)
27. Skep'jan E.N., Vasilevski I.V. Kliniko-farmakologicheskie osobennosti primeneniya antigistaminnyh lekarstvennyh sredstv v praktike pediatra / Medicinskie internet-novosti MEDLINKS.RU № 960 29.05.2017 <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=173> (in Russian)
28. Vasilevski I.V., Fedorovich S.V. Sovremennye kliniko-farmakologicheskie podhody k lecheniju allergicheskikh zabojevanij / Allergologija. Profpatologija. Gigiena. Dermatologija.- Minsk.- 2014.- S. 143 – 155. (in Russian)
29. Vasilevski I.V. Ispol'zovanie montelukasta (Singlon) – novaja strategija lechenija allergicheskikh zabojevanij / Mezhdunarodnye obzory : klinicheskaja praktika i zdorov'e.-2016.- № 4.- S. 77-78. (in Russian)
25. Gushchin IS Allergic inflammation and its pharmacological control. - Moscow: "Farmarus Print." - 1998. - P. 141 - 167.
26. Vasilevsky IV, Skepyan E.N. Antihistamines / Clinical Pharmacology: A Training Manual / MK Kevra et al .; Ed. prof. MKKevry. - Minsk: The Greatest School, 2015.- p. 293 - 307.
27. Skepyan EN, Vasilevsky I.V. Clinico-pharmacological features of the use of antihistamines in pediatric practice / Medical Internet news MEDLINKS.RU № 960 29.05.2017 <http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=173>
28. Vasilevsky IV, Fedorovich S.V. Modern clinical and pharmacological approaches to the treatment of allergic diseases / Allergology. Profpathology. Hygiene. Dermatology .- Minsk .- 2014.- With. 143 - 155.
29. Vasilevsky I.V. Use of montelukast (Singlon) - a new strategy for the treatment of allergic diseases / International Reviews: Clinical Practice and Health.-2016.- No. 4.- P. 77-78.
30. Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment, 2nd ed., by C. Schaefer, P.Peters, and R.K. Miller: Academic Press, 2007.
31. Lopatin A.S. Diagnostika i lechenie rinita i rinosinusita u beremennyh / Rossijskij allergologicheskij zhurnal.- 2006.- № 1.- S. 12 – 18. (in Russian)
32. Kurbacheva O.M., Shvec S.M. Allergicheskij rinit i beremennost': vozmozhnosti sovremennoj terapii / jelektronnyj resurs, 2015. - <https://medi.ru/info/618/> (in Russian)
31. Lopatin, A.S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnant women. Russian Journal of Allergology. - 2006.- No. 1.- P. 12 - 18.

32. Kurbacheva OM, Shvets SM. Allergic rhinitis and pregnancy: the possibilities of modern therapy / electronic resource, 2015. - <https://medi.ru/info/618/>
33. Namazy J.A., Schatz M. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy / J Investig Allergol Clin Immunol. – 2016. – V. 26. – P. 1-7.
34. Namazy J.A., Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women / J Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2017. – V. 10.- Issue 3.- P. 285-292.
35. From PubChem Public Chemical Database. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, accessed on December 30, 2010.
36. Vasil'eva A.A., Hakimova R.F. Taktika vedenija bol'nyh allergicheskim rinitom v period beremennosti / Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny.- 2015.- T.8.- Vyp.2.- S. 82-88. (in Russian)
37. Racional'naja farmakoterapija allergicheskikh zabojevanij: rukovodstvo dlja prakticheskikh vrachej / Red. R.M. Haitov, N.I. Il'ina, T.V. Latysheva L.V. – M.: GeOTAR-Media, 2007.– 504 s. (in Russian)
36. Vasilyeva AA, Khakimova RF Tactics of management of patients with allergic rhinitis during pregnancy / Bulletin of modern clinical medicine .- 2015.- T.8.- Iss.2 .- P. 82-88.
37. Rational pharmacotherapy of allergic diseases: a manual for practical doctors / Ed. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina, T.V. Latysheva L.V. - Moscow: GEOTAR-Media, 2007.- 504 p.
38. Ambros-Rudolph C.M., Mullegger R.R., Vaughan-Jones S.A. et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients / J Am Acad Dermatol.- 2006.- V. 54.- P. 395-404.
39. Weatherhead S., Robson S.C., Reynolds N.J. Eczema in pregnancy / BMJ.- 2007.- V. 335.- P. 152-154.
40. Koutroulis I., Papoutsis J., Kroumpouzou G. Atopic Dermatitis in Pregnancy: Current Status and Challenges / Obstetrical & Gynecological Survey.- 2011.- V. 66.- P. 654-663.
41. Pali-Schöll I., Motala C., Jensen-Jarolim E. Asthma and Allergic Diseases in Pregnancy: A Review / World Allergy Organ J.- 2009.- V. 2.- P. 26–36.
42. Jordaan H.F. The diagnosis and management of eczema in pregnancy / Current Allergy and Clinical Immunology. - 2009.- V.21.- P. 18-27.
43. Babalola O., Strober B.E. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy / Dermatol Ther.- 2013.- V. 26.- P. 293-301.
44. Medicinal products during pregnancy and lactation – an issue of risk management. Munchen – Bonn, 2007.- 53 c.
45. Gonzalez-Estrada A., Geraci S.A. Allergy Medications During Pregnancy / Am J Med Sci.- 2016.- V. 352.- P. 326-331.

46. Namazy J.A., Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women / *J Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2017. – V. 10.- Issue 3.- P. 285-292.
47. Vasilevski I.V. Gestacionnaja bezopasnost' pri farmakoterapii beremennyh zhenshhin s bronhial'noj astmoj / *Allergologija i immunologija*.- 2017.- T.18.- № 3.- S.182. (in Russian)
48. Vasilevski I.V. Gestational safety in the pharmacotherapy of bronchial asthma in pregnant women / *International Reviews: clinical practice and health*. – 2018,- No. 2 - P. 4 - 18.
47. Vasilevsky I.V. Gestational safety in the pharmacotherapy of pregnant women with bronchial asthma / *Allergology and Immunology* .- 2017.- T.18.- No. 3.- P.182.
48. Vasilevsky I.V. Gestational safety in the pharmacotherapy of bronchial asthma in pregnant women / *International Reviews: clinical practice and health*. - No. 2 - P. 4 - 18.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Daw J.R., Hanley G.E., Greyson D.L., Morgan S.G. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review / *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*- 2011.- V.20.- P.895-902.
2. Lupattelli A., Spigset O., Twigg M.J. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multi-national web-based study / *BMJ Open*.- 2014.- V.4(2).- e004365.
3. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy / *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*- 2011.- V.157C(3).- P. 175-182.
4. Островская А.В., Шер С.А. Проблемы лекарственной безопасности плода / *Педиатрическая фармакология*.- 2010.- № 1.- С. 25–28.
5. Василевский И.В. Клиническая фармакология и педиатрическая практика / *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*.- 2014.- № 6.- С 5–23.
6. World Allergy Organization (WAO). White Book on Allergy 2011-2012:Executive Summary.
7. Луус Л.В. Аллергия и беременность / *Доктор Ру*.- 2011.- № 3.- С.36–43.
8. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных / *Безопасность лекарств и фармаконадзор*.- 2008.- № 2.- С.12–19.
9. Pali-Schöll I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication / *World Allergy Organ J.* – 2017.- V.10.- P. 10.
10. Романова И.С., Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., Сачек М.М. Беременность и лекарственные средства. Фармакоэпидемиологическое исследование / *Здравоохранение*.- 2013.- № 11.- С. 28–33.
11. Sawicki E., Stewart K., Wong S. et al. Management of asthma by pregnant women attending an Australian maternity hospital. / *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* -2012.- V.52.- P. 183-188.

12. Клиническая фармакология: учебное пособие / М.К.Кевра и др., под ред. проф. Кевры М.К.- Минск: Высшая школа, 2015.- 574 с.
13. Цогоева Л.М. Клиническая фармакотерапия беременных (избранные вопросы) / Новости медицины и фармации / Справочник специалиста.- 2009.- № 1-2.- С. 267– 268.
14. Бабанов С.А., Агаркова И.А. Фармакотерапия при беременности и лактации / Трудный пациент.- 2009.- № 12.- С. 27–30.
15. Кукес В. Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: Клиническая фармакология. - Москва, 2008. - С. 190–209.
16. Островская А.В., Шер С.А. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности / Педиатрическая фармакология.- 2010.- № 5.- С. 44–47.
17. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства / Безопасность лекарств и фармаконадзор.- 2009.- № 2.- С. 3–22.
18. Веретенникова Е.Н. Морфологическое строение плаценты женщин с бронхиальной астмой / Бюллетень.-2004.- Вып. 19.- С.71–73.
19. Giles W., Murphy V. Asthma in pregnancy: a review / *Obstet Med.* – 2013.- V. 2.- P. 58–63.
20. Osei-Kumah A., Hodyl N., Clifton V. Proteomics in asthma / *Expert Rev. Clin. Immunol.* - 2008. – V. 4. – P. 713–721.
21. Osei-Kumah A., Smith R., Jurisica I. et al. Sex-specific differences in placental global gene expression in pregnancies complicated by asthma / *Placenta.* – 2011. – V. 32. – P. 570–578.
22. Osei-Kumah A., Ammit A.J., Smith R. et al. Inflammatory mediator release in normal bronchial smooth muscle cells is altered by pregnant maternal and fetal plasma independent of asthma / *Placenta.* – 2006. – V. 8.- P. 847–852.
23. Решетько О.В., Луцевич К.А., Санина И.И. Фармакологическая безопасность при беременности: систематический обзор применения потенциально тератогенных лекарственных средств / Педиатрическая фармакология. – 2017. - № 2. – С. 127–141.
24. Yawn B., Knudtson M. Treating Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis in Pregnancy: A Review of the Current Guidelines / *J Am Board Fam Med.* - 2007.- V. 20.- P. 289-298.
25. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: «Фармарус Принт».- 1998.- С. 141 – 167.
26. Василевский И.В., Скепьян Е.Н. Антигистаминные лекарственные средства / Клиническая фармакология: учебное пособие / М.К.Кевра и др.; под ред. проф. М.К.Кевры.- Минск: Высшая школа, 2015.- С. 293 – 307.
27. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Клинико-фармакологические особенности применения антигистаминных лекарственных средств в практике педиатра / Медицинские интернет-новости

<http://www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=173>

28. Василевский И.В., Федорович С.В. Современные клинико-фармакологические подходы к лечению аллергических заболеваний / Аллергология. Профпатология. Гигиена. Дерматология.- Минск.- 2014.- С. 143 – 155.
29. Василевский И.В. Использование монтелукаста (Синглон) – новая стратегия лечения аллергических заболеваний / Международные обзоры : клиническая практика и здоровье.- 2016.- № 4.- С. 77-78.
30. Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment, 2nd ed., by C. Schaefer, P.Peters, and R.K. Miller: Academic Press, 2007.
31. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных / Российский аллергологический журнал.- 2006.- № 1.- С. 12 – 18.
32. Курбачева О.М., Швец С.М. Аллергический ринит и беременность: возможности современной терапии / электронный ресурс, 2015. - <https://medi.ru/info/618/>
33. Namazy J.A., Schatz M. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy / J Investig Allergol Clin Immunol. – 2016. – V. 26. – P. 1-7.
34. Namazy J.A., Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women / J Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2017. – V. 10.- Issue 3.- P. 285-292.
35. From PubChem Public Chemical Database. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, accessed on December 30, 2010.
36. Васильева А.А., Хакимова Р.Ф. Тактика ведения больных аллергическим ринитом в период беременности / Вестник современной клинической медицины.- 2015.- Т.8.- Вып.2.- С. 82-88.
37. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: руководство для практических врачей / Ред. Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Т.В. Латышева Л.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.– 504 с.
38. Ambros-Rudolph C.M., Mullegger R.R., Vaughan-Jones S.A. et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients / J Am Acad Dermatol.- 2006.- V. 54.- P. 395-404.
39. Weatherhead S., Robson S.C., Reynolds N.J. Eczema in pregnancy / BMJ.- 2007.- V. 335.- P. 152-154.
40. Koutroulis I., Papoutsis J., Kroumpouzou G. Atopic Dermatitis in Pregnancy: Current Status and Challenges / Obstetrical & Gynecological Survey.- 2011.- V. 66.- P. 654-663.
41. Pali-Schöll I., Motala C., Jensen-Jarolim E. Asthma and Allergic Diseases in Pregnancy: A Review / World Allergy Organ J.- 2009.- V. 2.- P. 26–36.

42. Jordaan H.F. The diagnosis and management of eczema in pregnancy / *Current Allergy and Clinical Immunology*. - 2009.- V.21.- P. 18-27.
43. Babalola O., Strober B.E. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy / *Dermatol Ther.*- 2013.- V. 26.- P. 293-301.
44. Medicinal products during pregnancy and lactation – an issue of risk management. Munchen – Bonn, 2007.- 53 с.
45. Gonzalez-Estrada A., Geraci S.A. Allergy Medications During Pregnancy / *Am J Med Sci.*- 2016.- V. 352.- P. 326-331.
46. Namazy J.A., Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women / *J Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2017. – V. 10.- Issue 3.- P. 285-292.
47. Василевский И.В. Гестационная безопасность при фармакотерапии беременных женщин с бронхиальной астмой / *Аллергология и иммунология.*- 2017.- Т.18.- № 3.- С.182.
48. Василевский И.В. Гестационная безопасность при фармакотерапии бронхиальной астмы у беременных / *Международные Обзоры: клиническая практика и здоровье.* - 2018.- № 2.- С. 4 – 18.