

ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Медицинские знания. 2019; 5: 3-11)

Резюме

Применение лекарственных средств во время беременности остается одним из наиболее сложных и плохо изученных вопросов практической медицины и приоритетным направлением в области изучения безопасности лекарственных средств. Согласно литературным данным каждая пятая беременная женщина страдает аллергией, прежде всего – бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Указанная патология отрицательно влияет на качество жизни матери, но, главное – может иметь неблагоприятное воздействие на развивающийся плод в случаях осложнения течения беременности. В представленном обзоре приведена современная информация по возможностям использования лекарственных средств у женщин во время беременности при наличии у них аллергических заболеваний в реальной врачебной практике.

По данным международных эпидемиологических исследований лекарственные средства (ЛС) по назначению медицинских работников или для самолечения получают не менее 80-90% беременных женщин. 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 практической медицины и приоритетным направлением в области изучения безопасности ЛС.

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.

В практической работе медицинские работники испытывают трудности в тактике ведения беременных женщин, страдающих аллергическими заболеваниями (АЗ). В литературе приводятся статистические данные о том, 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.

Важно отметить, что многие беременные женщины, не получая должной правильной информации об особенностях фармакотерапии по поводу имеющейся у них аллергии, сомневаются в продолжении приема ранее назначенных ЛС, опасаясь неблагоприятного воздействия на их будущего ребенка. Ситуация усугубляется еще тем, что многие медицинские работники по данному вопросу могут представить недостаточно правильную информацию. Назначение ЛС беременной женщине является одной из сложных проблем для врача, фельдшера, акушерки. Для рационального назначения ЛС в подобных ситуациях медицинский работник должен иметь представления о фармакокинетике ЛС в организме беременной и в сложной системе «мать — плацента — плод — амниотическая жидкость».

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 медицинским работникам последние прежде всего должны оценить влияние АЗ на течение беременности и развитие плода, 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 обострение аллергических заболеваний.

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. 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 метаболизм ЛС. 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. 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, т.е. выведение из организма, возрастает.

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. При АЗ плацентарная функция может быть нарушена.

О каких же основных принципах гестационной безопасности (безопасности, прежде всего, для развивающегося плода) при лечении АЗ у беременных женщин следует помнить медицинскому работнику? Ответ на этот вопрос вытекает, прежде всего, из классических принципов фармакотерапии беременных, основные положения которых 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;

- 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).

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:

- А – отсутствие риска;
- В («best» – лучшие) – нет доказательств риска;
- С («caution» – осторожность) – риск не исключен;
- D («dangerous» – опасные) – риск доказан;
- Х – 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.Гущин - «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». 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, в практическом плане актуальным остается вопрос о применении антигистаминных ЛС при лечении АЗ у пациентов, включая беременных женщин. Ведущие специалисты по данной проблеме, анализируя перспективу совершенствования противоаллергического действия H1-антигистаминных ЛС, обосновывают уникальность H1-антигистаминных препаратов. 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.

В международном документе Всемирной Организации по Аллергии (WAO, White Book on Allergy, 2011-2012) 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.

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:

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

- 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 (кетконазолом 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.

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).

ЛС	Категория риска FDA	TERIS-рейтинг (величина тератогенного риска / качество и количество данных)
<i>Антигистамины 1 поколения</i>		
Дифенгидрамин	B	Небольшой / от «достаточно» до «убедительно»
Клемастин	B	Небольшой / от «ограничено» до «достаточно»
Ципрогептадин	B	Нет контролируемых данных
Квифенадин	C	Нет контролируемых данных
Хлоропирамин	C	Нет контролируемых данных
Мегидролин	C	Нет контролируемых данных
<i>Антигистамины 2 поколения</i>		
Лоратадин	B	Небольшой / «достаточно»
Цетиризин	B	Небольшой / от «ограничено» до «достаточно»
Левосетиризин	B	Нет контролируемых данных
Хлорфенирамин	B	Небольшой / от «достаточно» до «убедительно»

Деслоратадин	С	Нет контролируемых данных
Фексофенадин	С	Не определен / «очень ограничены»
Эбастин	С	Нет контролируемых данных
Диметинден	С	Нет контролируемых данных
Азеластин	С	Нет контролируемых данных
<i>Интраназальные глюкокортикостероиды</i>		
Будесонид	В	Небольшой / от «ограничены» до «достаточны»
Беклометазон	С	Небольшой / от «ограничены» до «достаточны»
Флютиказон	С	Нет контролируемых данных
Мометазон	С	Не определен / «ограничены»
Триамциналон	С	Нет контролируемых данных
<i>Деконгестанты</i>		
Оксиметазолин	С	Небольшой / от «ограничены» до «достаточны»
<i>Кромоны</i>		
Кромоглицеиновая кислота	В	Небольшой / от «достаточно» до «убедительно»
Недокромил	В	Не определен / «очень ограничены»
<i>Антилейкотриеновые ЛС</i>		
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. При назначении лекарств во время беременности следует иметь в виду, что почти все ЛС могут проходить через плаценту.

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. 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, ринорею 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.

Ряд авторов в качестве препаратов выбора во время беременности ранее рекомендовали антигистаминные ЛС первого поколения. Эти рекомендации были основаны на длительном использовании этих препаратов и обнадеживающих данных, полученных на животных и у людей. Однако, современные руководства не рекомендуют 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, прежде всего – цетиризин (см. таблицу 2), которые более эффективны и имеют меньшее количество побочных эффектов. В настоящее время среди всех антигистаминных ЛС большим преимуществом обладает левоцетиризин. 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 медицинских работников. 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.

Среди аллергодерматозов у беременных наиболее часто встречаются: атопический дерматит (АД), распространенность которого у них составляет от 30 до 50% всех случаев. У большинства беременных женщины признаки АД развиваются в первые два триместра гестации. 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. 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 ЛС 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 кальциневрина (пимекролимус и такролимус), хотя и эффективны при лечении АД, но из-за отсутствия данных о гестационной безопасности не рекомендуются для использования беременным женщинам.

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 3 представлены основные топические глюкокортикоиды согласно Европейской классификации их клинической эффективности.

Таблица 3.

Европейская классификация топических глюкокортикоидов в зависимости от их активности

ЛС	Торговое название, форма выпуска
Класс I (слабый)	
Гидрокортизона ацетат	Гидрокортизоновая мазь (мазь 1%)
Преднизолон	Преднизолоновая мазь (мазь 0,5%)
Класс II (умеренный)	
Флуметазона пивалат	Локакортен (мазь 0,02%)
Класс III (сильный)	
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%)
Класс IV (очень сильный)	
Клобетазола пропионат	Дермовейт (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 ТГК 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.

В практической деятельности при наблюдении за беременной женщиной, страдающей бронхиальной астмой (БА), должны тщательно анализироваться ряд показателей состояния как матери, так и плода. Прежде всего, следует выделить мониторинг у женщины функции легких – регулярно контролировать пиковую скорость выдоха (ПСВ, которая должна быть не менее 70% от максимальной), объем форсированного выдоха (ОФВ), проводить компьютерную флоуметрию. Внимание медицинских работников должно быть обращено на наличие существенной зависимости между сниженной функцией легких у женщин с БА и преждевременными родами, что подтверждает тот факт, что тяжелая степень астмы является фактором риска неблагоприятных исходов беременности. Беременной с БА надлежит измерять пиковую скорость выдоха (ПСВ) с помощью пикфлоуметра дважды в день для раннего выявления нарушений дыхательной функции. Беременная должна знать, что при длительном снижении ПСВ более чем на 20% необходимо обратиться к врачу. Падение ПСВ более чем на 50% от максимального для пациентки уровня требует госпитализации в отделение интенсивной терапии. У беременных, страдающих тяжелой формой БА (особенно неконтролируемой астмой), как правило, тяжелее протекает гестоз как первой, так и второй половины беременности. У таких пациенток статистически значимо часто развивается неукротимая рвота, что может приводить к прерыванию беременности. Мониторинг плода определяется степенью контроля астмы у матери и ультразвуковым исследованием и КТГ-оценкой состояния плода.

Профессор Лусс Л.В., известная специалист по освещаемой проблеме, указывает о том, что ухудшение состояния и обострения БА у женщин в основном отмечаются с 24–36-й недели беременности. Именно на этом сроке гестации происходят уплощение диафрагмы, некоторое повышение внутригрудного давления за счет растущей матки и рост потребности в кислороде (примерно на 30%). У плода артериальное парциальное давление кислорода (рO₂) составляет лишь 1/3 или 1/4 от рO₂ взрослого человека, поэтому плод очень чувствителен к гипоксии. Длительная гипоксия может приводить к преждевременно развивающимся регрессивным изменениям ворсинок плаценты, затрудняющим газообмен, и способствовать развитию внутриутробной гипотрофии плода.

В международном согласительном документе GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (пересмотр 2014 года) с добавлениями 2017 года в разделе главы 3 о лечении БА в особых популяциях или в особых условиях, включая лечение беременных женщин, подчеркивается, что «несмотря на наличие общих опасений в отношении применения каких-либо ЛС во время беременности, преимущества активного лечения БА при беременности значительно перевешивают любые возможные риски, обусловленные применением обычного препарата для контроля заболевания и препаратов неотложной помощи (уровень доказательности А)». Далее указывается, что «использование ИКС, β 2-агонистов, монтелукаста или теофиллина не сопровождается увеличением частоты пороков развития плода. Терапия ИКС предотвращает обострение БА во время беременности (уровень доказательности А), а отмена ИКС во время беременности является значимым фактором риска обострений (уровень доказательности А)». На основании многочисленных исследований по гестационной безопасности фармакотерапии астмы у беременных женщин эксперты-авторы проекта GINA считают, что «в целом, учитывая данные о нежелательных исходах при беременности в результате обострений (уровень доказательности А) и о безопасности обычных доз ИКС и ДДБА (уровень доказательности А), нецелесообразно снижение интенсивности терапии (даже управляемое) до родов».

Следует указать на то, что объем ступенчатой фармакотерапии БА у беременных женщин для достижения контроля заболевания согласно национальных документов (стандартов) не отличается от рекомендуемых для всех пациентов с бронхиальной астмой. При назначении короткодействующих β 2-агонистов (КДБА) для купирования острых симптомов заболевания наиболее целесообразным с позиций клинической фармакологии является использование сальбутамола. Однако необходимо помнить, что сальбутамол может вызывать тахикардию, гипергликемию у матери и плода, застой по большому кругу кровообращения у матери, нарушение кровообращения в сетчатке и ретинопатию у новорожденных. Имеются указания о том, что сальбутамол в виде вентолина лучше переносится беременными, у большинства из которых имеется повышенная чувствительность верхних дыхательных путей к любым ЛС и склонность к рвотным реакциям.

Монотерапию КДБА длительно использовать не рекомендуется. По последним данным, длительное применение этих препаратов приводит к увеличению летальности от БА. Ингаляционный М-холиноблокатор в виде ипратропия бромида (атровент) может быть использован для купирования легкого приступа астмы, тем более, что при ингаляционном пути введения ЛС плохо всасывается слизистой бронхиального дерева и, следовательно, оказывает минимальное воздействие на плод. Беременным женщинам с интермиттирующей

астмой при необходимости приема КДБА чаще 2 раз в неделю, должна быть назначена долгосрочная базисная терапия.

В случае тяжёлой персистирующей астмы Группа по изучению астмы при беременности (Asthma and Pregnancy Working Group) рекомендует в качестве ЛС выбора комбинацию β 2-агонистов длительного действия (ДДБА) и ингаляционных глюкокортикоидов. Применение такой же терапии возможно в случае умеренной персистирующей астмы. В этом случае сальметерол предпочтительней формотерола из-за более длительного опыта его применения и наиболее полного изучения среди аналогов. Из ингаляционных глюкокортикоидов препаратом выбора является будесонид. Это единственное ЛС из данной группы, относящееся к категории безопасности В по классификации FDA. Многочисленные исследования подтвердили, что применение будесонида в виде ингаляций не было ассоциировано с появлением каких либо врождённых аномалий. В то же время, применение будесонида может вызвать преждевременные роды и негативно повлиять на вес новорождённых (снижение массы тела).

Согласно рекомендациям Группы по изучению астмы при беременности, теофиллин в рекомендованных дозах является альтернативой ИКС у беременных пациенток с лёгкой персистирующей астмой. Также его можно добавить к глюкокортикоидам при лечении умеренной и тяжёлой персистирующей астмы. С учётом значимого снижения клиренса теофиллина в III триместре оптимально исследование концентрации теофиллина в крови. Следует также учитывать, что теофиллин свободно проходит через плаценту, его концентрация в крови плода сопоставима с материнской, при его применении в высоких дозах незадолго до родов у новорождённого возможна тахикардия, а при длительном применении – развитие синдрома отмены. Предполагается (но не доказана) связь применения теофиллина во время беременности с преэклампсией и повышенным риском преждевременных родов. В целом, теофиллин относится к ЛС второй и третьей линии при лечении БА; при остром приступе БА его применение нецелесообразно.

Информация о безопасности ингибиторов лейкотриеновых рецепторов при БА во время беременности в настоящее время ограничена. В случаях, когда женщина контролировала течение астмы монтелукастом, прерывать терапию данным ЛС при наступлении беременности не рекомендуется. Тем более, что по классификации FDA монтелукаст относится к категории безопасности В. Относительно тактики аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) БА во время беременности необходимо следовать таким рекомендациям. При назначении АСИТ необходимо предупредить женщину-пациентку, чтобы она не планировала беременность на период ее проведения. В случаях же, если беременность возникла на фоне АСИТ – беременность не является противопоказанием для проведения аллерген-специфической иммунотерапии и лечение АСИТ рекомендуется продолжить; однако беременным АСИТ не назначается.

В таблице 4 приведены данные по категории безопасности согласно FDA для основных противоастматических ЛС.

Таблица 4.

Критерии безопасности FDA для основных противоастматических ЛС [с модификацией автора]

Лекарственное средство	Категория безопасности по FDA
Бета-агонисты короткого действия (КДБА)	
Сальбутамол	С
Бета-агонисты длительного действия (ДДБА)	
Сальметерол	С
Формотерол	С
Ингаляционные кортикостероиды (ИКС)	
Бекламетазон	С
Будесонид	В
Флунизолид	С
Флутиказон	С
Мометазон	С
Триамциналон	С
Кромоны	
Кромоглин	В
Недокромил	В
Блокаторы лейкотриеновых рецепторов	
Монтелукаст	В
Зафирлукаст	В
Зилеутон	С
Теофиллины	
Теофиллин	С

Как видно из таблицы 4, несколько используемых при БА ЛС отнесены к категории В и применение препаратов указанной категории в период беременности считается предпочтительным. Большинство же представленных ЛС отнесено к категории С. В специальной литературе по данной проблеме указывается на то, что длительный опыт клинической медицины использования ЛС из категории С по FDA у беременных, результаты исследований по ретроспективному анализу течения беременности и родов и наличия врожденных

мальформаций у детей, матери которых получали какой-либо препарат, отдельные рандомизированные исследования позволяют проводить полноценную терапию любых заболеваний в период гестации. На наш взгляд, в каждой конкретной ситуации, с учетом фармакологического анамнеза, следует серьезно и тщательно оценивать возможности использования требуемых для лечения БА различных ЛС с позиций клинической фармакологии.

С целью информирования медицинских работников в таблице 5 представлены обобщенные литературные данные о рекомендуемой оптимальной фармакотерапии аллергических заболеваний у беременных женщин в соответствии с принципами доказательной медицины и обязательного соблюдения требований о гестационной безопасности.

Таблица 5.

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

Нозологическая форма	Следует избегать	Допустимо использование как альтернативы
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
	Большинство ингаляционных бета-агонистов длительного действия	Сальметерол
	Зилеутон	Монтелукаст, зафирлукаст
Атопический дерматит	УФО-терапия, ингибиторы кальцийневрина и топические стероиды высокой активности	Негалогенизированные 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
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 медицинских работников при лечении беременных с аллергическими заболеваниями состоит в грамотном использовании современных имеющихся сведений по клинической фармакологии применяемых у данных пациентов лекарственных средств с максимальным соблюдением принципов гестационной безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский И.В., Федорович С.В. Современные клиничко-фармакологические подходы к лечению аллергических заболеваний / Аллергология. Профпатология. Гигиена. Дерматология.- Минск.- 2014.- С. 143 – 155.
2. 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.
3. Василевский И.В. Использование монтелукаста (Синглон) – новая стратегия лечения аллергических заболеваний / Международные обзоры : клиническая практика и здоровье.- 2016.- № 4.- С. 77-78.
4. Василевский И.В. Гестационная безопасность при фармакотерапии беременных женщин с бронхиальной астмой / Аллергология и иммунология.- 2017.- Т.18.- № 3.- С.182.
5. Василевский И.В. Гестационная безопасность при фармакотерапии бронхиальной астмы у беременных женщин / Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.- 2018.- № 2.- С.4 – 18.
6. Лусс Л.В. Аллергия и беременность / Доктор Ру.- 2011.- № 3.- С.36–43.
7. 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.