



Гестационная безопасность при фармакотерапии бронхиальной астмы у беременных

Василевский И.В.,

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии
Белорусского государственного медицинского университета

Vasilevski I.V.

Belarusian State Medical University, Minsk

Gestative safety in pharmacotherapy bronchial asthma in pregnant women

Резюме. На основании многочисленных литературных данных и собственных клинических наблюдений приводится комплексный анализ проблемы гестационной лекарственной безопасности при фармакотерапии одного из частых и серьезных аллергических заболеваний – бронхиальной астмы у беременных. Указанная патология отрицательно влияет на качество жизни матери, но главное – может иметь неблагоприятное воздействие на развивающийся плод в случаях осложнения течения беременности. Недостаточно контролируемая астма увеличивает риск развития преждевременных родов, преэклампсии, низкого веса при рождении у потомства, может влиять на перинатальную смертность. С позиций клинической фармакологии рассматриваются вопросы оптимального лекарственного сопровождения бронхиальной астмы 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, гестационная лекарственная безопасность, бронхиальная астма.

Медицинские новости. – 2018. – №2. – С. 4–9.

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 one of the frequent and serious allergic diseases – bronchial asthma in pregnant women 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 pregnancy. Deficiently controlled asthma increases the risk of premature birth, preeclampsia, low birth weight in offspring, can affect perinatal mortality. From the standpoint of clinical pharmacology, the questions of optimal drug support of bronchial asthma 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.

Keywords: clinical pharmacology, pharmacotherapy, pregnant women, gestational drug safety, bronchial asthma.

Meditsinskie novosti. – 2018. – N2. – P. 4–9.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние десятилетия медикаментозная нагрузка на беременных женщин значительно возросла, что 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 (ЛС) связана с тем, что медикаменты могут воздействовать как на половые клетки, процессы их формирования и функционирования, так и на сам многоступенчатый процесс беременности, то есть на оплодотворение, имплантацию, эмбрио- и фетогенез. Вопрос гестационной лекарственной безопасности особенно актуален при незапланированной беременности [1, 2].

В настоящее время ВОЗ констатирует, что 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) [3], 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 вариабельный и фрагментарный характер, что приводит к ухудшению качества жизни и повышению заболеваемости и смертности, а также сопряжено со значительными финансовыми затратами.

В свете вышеизложенного в практической работе врачи разных специальностей испытывают трудности в тактике ведения беременных, страдающих АЗ [4, 5]. Pali-Schöll I. и соавт. [6] 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, а главное – может иметь неблагоприятное воздействие на развивающийся плод в случаях осложнения течения беременности. Учитывая, что плохо контролируемая астма увеличивает риск развития преждевременных родов, преэклампсии и низкого веса при рождении у потомства [7], оптимальный контроль со стороны врачей за состоянием здоровья беременной с АЗ является жизненно важным для обеспечения благополучия матери и ребенка [8].

Литературные данные и примеры из повседневной жизни свидетельствуют о том, что в этом вопросе не все обстоит

гладко [9]. Многие женщины в период беременности, 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. Sawicki E. и соавт. [10] указывают на тот факт, что около трети женщин с БА прекратили принимать необходимые для контроля астмы ЛС во время беременности, причем часто без консультации с лечащим врачом. Ситуация усугубляется еще и тем, что многие медицинские работники по данному вопросу могут представить недостаточно правильную информацию. В частности, согласно результатам исследования Lim A. и соавт. [11], более четверти семейных врачей проинструктировали своих пациенток о снижении или прекращении приема лекарств от астмы во время беременности, в то время как базисная лекарственная терапия позволяла хорошо контролировать течение астмы до беременности. Simbollek S. и соавт. [12] в результате анкетного опроса 1000 врачей, почти половина из которых были пульмонологами, а другая половина – врачами общей практики, указывают о том, что только около 64% беременных (2/3 от общего числа обследуемых) с БА выполняли необходимые протоколы продолжения лечения астмы (базисной терапии) по рекомендации врачей.

Очевиден тот факт, что для практического здравоохранения актуальной является информация об особенностях течения аллергических заболеваний у беременных, влиянии аллергии на развитие плода, тактике профилактики, лечения и контроля за признаками аллергической патологии [4]. Назначение ЛС беременной представляет одну из сложнейших проблем для врача. Тем не менее, ни одному доктору, работающему с беременными, этого 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» [2, 13].

Беременность – это нормальный процесс, сопровождающийся глубокими сдвигами различных функций женского организма, направленными на обеспе-

чение потребностей развивающегося 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 широкое распространение 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 обострение АЗ. 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, включая бронхиальную астму [14, 15].

Анализируя возможные клинико-фармакологические подходы к лечению БА, необходимо напомнить о главных особенностях фармакокинетики ЛС у беременных. Академик РАН, профессор Кукес В.Г. и соавт. [16] 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 происходят 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-ю и 2-ю фазы метаболизма ЛС. Срок беременности влияет на особенности метаболизма. Например, активность изофермента цитохрома P450 3A4 повышена в течение всего срока беременности, в то время как активность изофермента цитохрома P450 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 [13]. 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 [17]. Существенные отличия у беременных имеют процессы выведения ЛС. В связи со значительным увеличением скорости клубочковой фильтрации у беременных (70%) и снижения связывания с белками элиминация ЛС возрастает [16].

Планируя фармакотерапию женщины во время беременности, 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. В частности, угнетают сократительную способность матки и снижают скорость маточно-плацентарного кровообращения адреномиметики (сальбутамол, беротек, фенотерол), которые могут способствовать перенашиванию беременности и привести к затяжному родовому акту [14].

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 [16, 18].

С практических позиций заслуживает большого внимания информация о состоянии плаценты при бронхиальной астме. 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» [1, 17]. При БА плацентарная функция может быть нарушена [19, 20]. Maughw T.M. и соавт. [21] отмечают факт недостаточной информации у врачей о влиянии астмы на функциональные характеристики плаценты. Авторы провели сравнительное изучение морфометрических параметров плаценты у родильниц, страдавших

бронхиальной астмой и не имевших данного заболевания. У женщин с астмой учитывалась степень тяжести БА, прием с лечебной целью глюкокортикоидов. В результате исследования в плацентах у женщин с БА обнаружено уменьшение абсолютных объемов капиллярной сети, более выраженное при тяжелой степени астмы и использовании высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов (ИКС). Авторы наблюдали также изменения общей длины и средней площади поперечного сечения капилляров и периферических ворсинок сосудов. Наиболее значимо данный признак был выражен при употреблении беременными женщинами высоких доз ИКС в связи с трудностью контроля бронхиальной астмы до родов.

У родивших женщин с БА в ткани плаценты обнаружено значительное снижение вазодилатации, индуцированной кортикотропин-релизин фактором (CRF). Как известно, CRF является мощным вазодилататором в плаценте, который функционирует во взаимодействии с метаболизмом оксида азота. У женщин с астмой с помощью ультразвукового доплеровского исследования кровотока выявлено снижение кровенаполнения сосудов с 18 недели беременности. У женщин, не имевших БА, указанного феномена не обнаружено [20, 22, 23].

Веретенникова Е.Н. [19], изучая морфологическое строение плаценты женщин с БА, также указывает на выраженные патологические изменения, свидетельствующие о нарушении обмена между тканями матери и плода. Они проявлялись снижением количества синцитио-капиллярных мембран, увеличением толщины фетоплацентарного барьера. В соединительной ткани плаценты увеличивалось количество нейтральных полисахаридов. Несмотря на то, что количество синцитио-капиллярных мембран было снижено, число капилляров не возрастало, что можно расценить как недостаточность компенсаторно-приспособительных механизмов в системе «мать – плацента – плод» при БА у беременных.

Показано, что использование беременными согласно рекомендациям ингаляционных глюкокортикоидов при базисной терапии БА оказывало положительное действие на вес плода, активность важного плацентарного фермента – 11 β -гидроксистероиддегид

рогеназы 2 типа (11 β -HSD2), кортизола и эстриола плода, то есть имели место изменения в системе «мать – плацента – плод», характерные для нормального течения беременности у женщин без БА [24]. В связи с этим, на наш взгляд, следует указать на весьма важную особенность, согласно которой имеет место половой диморфизм в степени активности фермента 11 β -HSD2. В частности, активность указанного плацентарного фермента повышалась в том случае, если плод у беременной с астмой был женского пола [25, 26]. Ряд исследований свидетельствуют о том, что ухудшение состояния беременной при астме наблюдается при вынашивании плода женского пола. В некоторой степени определение пола развивающегося плода (в частности, женского) можно рассматривать как фактор риска неблагоприятного исхода беременности у женщин с БА [27].

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. Примечательно, что при рождении плодов мужского пола обнаружено всего лишь 6 мутаций генов, а при рождении девочек – 59 мутаций генов, и эти гены связаны с ростом плодов, воспалительными и иммунными реакциями [28, 29]. Scott N.M. и соавт. [30] изучили изменения иммунной функции плаценты при беременности на фоне БА. Результаты исследования показали, что плаценты от беременностей, осложненных бронхиальной астмой у матерей, имели пониженный цитокиновый ответ на иммунные стимулы в сравнении в контрольной группе (беременные без БА). Особенно это проявлялось в отношении образования интерлейкина 1- β и фактора некроза опухоли (TNF- α).

Вышеуказанные исследования демонстрируют существенные различия в функционировании сосудистого русла плаценты при беременности на фоне бронхиальной астмы, особенно при средней и тяжелой форме заболевания, которые могут способствовать задержке внутриутробного развития плода и рождению детей с меньшим весом, с признаками незрелости при несоблюдении общепринятой программы лечения БА.

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, что, 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 может быть одним из механизмов констрикторного воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, который осложняет течение бронхиальной астмы у женщин во время беременности [31].

В практической деятельности врач, наблюдающий за беременной женщиной, страдающей БА, должен тщательно анализировать 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 спирометрию [32]. Внимание врачей 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 [33]. Беременной с БА надлежит измерять 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 требует госпитализации пациентки 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 значительно чаще развивается неукротимая рвота, что может приводить к прерыванию беременности [4]. Монито-

ринг плода определяется степенью контроля астмы у матери и ультразвуковым исследованием и КТГ-оценкой состояния плода [20].

Профессор Лусс Л.В., известная специалист по освещаемой проблеме, указывает, что ухудшение состояния и обострения БА у женщин в основном отмечаются на 24–36-й неделе 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 (pO_2) составляет лишь 1/3 или 1/4 от pO_2 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, о чем речь шла выше [4].

О каких же основных принципах гестационной безопасности при фармакотерапии АЗ, включая бронхиальную астму, у беременных следует помнить врачу? Ответ на этот вопрос вытекает, прежде всего, из классических принципов фармакотерапии беременных [5, 18, 34, 35]. Академик РАН, профессор Кукес В.Г. и соавт. [16] сформулировали основные принципы лекарственной терапии беременных, которые можно суммировать следующим образом:

- ни одно ЛС (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как через плаценту проходят большинство ЛС с молекулярной массой до 1 кДа;
- проницаемость плаценты возрастает к 32–35 неделе 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 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 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 общепринятому положению выделяют следующие категории риска применения ЛС в данных ситуациях (классификация U.S. Food and Drug Administration – FDA) [13, 14].

- Категория А – тератогенное действие препаратов не было выявлено ни в клинике, ни в эксперименте; однако следует помнить, что полностью исключить риск тератогенности не позволяют никакие исследования.

- Категория В – отсутствовала тератогенность препаратов в эксперименте на животных, однако адекватных клинических данных нет. Либо же исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод, но в достаточном количестве исследований с участием беременных женщин не был продемонстрирован риск для плода ни в I, ни в последующих триместрах беременности.

- Категория С – препараты оказывали неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет или не имеется достаточного количества исследований ни на животных, ни с участием беременных женщин.

- Категория D – препараты оказывали неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но потенциальная польза от их использования превышает риск неблагоприятного действия на плод.

- Категория X – препараты с тератогенностью, доказанной в эксперименте и клинике.

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

Как видно, несколько используемых при БА ЛС отнесены к категории В, применение препаратов указанной категории в период беременности считается предпочтительным. Большинство же представленных ЛС отнесено к категории С. В своей обзорной публикации Лаврова

Таблица Критерии безопасности FDA для основных противоастматических ЛС [35 с модификацией автора]

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

О.В. указывает, что «длительный опыт клинической медицины использования ЛС из категории C 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» [36]. На наш взгляд, в каждой конкретной ситуации, с учетом фармакологического анамнеза врач должен серьезно и тщательно оценивать возможности использования требуемых для лечения БА различных ЛС с позиций клинической фармакологии.

Оптимизированное лечение БА у беременных включает объективную оценку легочной функции у матери и плода, контроль и по возможности устранение неблагоприятных факто-

ров окружающей среды, адекватную фармакотерапию, образовательные программы. Необходимо объяснить, что исходы беременности ухудшаются только при плохом контроле БА. При беременности следует отдавать предпочтение ингаляционным формам введения препаратов, чтобы снизить системный эффект и воздействие на плод. Рекомендуется использование небулайзера (или спейсера) для улучшения рассеивания препарата в легких и снижения местного воздействия стероидов на слизистую оболочку ротовой полости, уменьшения всасывания через нее и сведения к минимуму системного эффекта. Дозы препаратов должны быть такими же, как и до беременности. Обострения и неудовлетворительный контроль симптомов астмы ассоциированы с менее благоприятными исходами как для ребенка (преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного, повышенная перинатальная смертность), так и для матери (преэклампсия) [37]. Если же на протяжении беременности наблюдается хороший контроль БА, то риск развития осложнений у матери или плода может быть незначительным или отсутствовать [38].

В международном согласительном документе GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (пересмотр 2014 года) [39] с добавлениями 2017 года [40] в разделе главы 3 о лечении БА в особых популяциях или в особых условиях, включая лечение беременных, 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, β2-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 бронхиальной астмы у беременных [41–45] 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» [39, 40].

В заключение следует указать на то, что объем ступенчатой фармакотерапии БА у беременных для достижения контроля заболевания согласно национальным документам (стандартам) не отличается от рекомендуемых для всех пациентов с бронхиальной астмой. При назначении короткодействующих β2-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 [32]. 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 [36].

Монотерапия КДБА длительно использовать не рекомендуется. По последним данным, длительное применение этих препаратов приводит к увеличению летальности от БА. Ингаляционный М-холиноблокатор в виде ипратропия бромид (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 [4]. Беременной с интермиттирующей астмой при необходимости приема КДБА чаще 2 раз в неделю должна быть назначена долгосрочная базисная терапия.

В случае тяжелой персистирующей астмы группа по изучению астмы при беременности (Asthma and Pregnancy Working Group) рекомендует в качестве ЛС выбора комбинацию β2-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 [46]. 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 врожденных аномалий. В то же время применение будесонида может вызвать преждевременные роды и негативно повлиять на вес новорожденных (снижение массы тела) [47].

Согласно рекомендациям Группы по изучению астмы при беременности теофиллин в рекомендованных дозах (концентрация в сыворотке крови 5–12 мкг/мл) является альтернативой ИКС у беременных пациенток с легкой персистирующей астмой. Также его можно добавить к глюкокортикоидам при лечении умеренной и тяжелой персистирующей астмы [47]. С учетом 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 новорожденного 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 [48]. 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 следующим рекомендациям. При назначении АСИТ необходимо предупредить женщину-пациентку, чтобы она не планировала беременность на период ее проведения. В случаях, если на фоне АСИТ возникла беременность, – она не является противопоказанием для проведения аллерген-специфической иммунотерапии, лечение рекомендуется продолжить; однако беременным АСИТ не назначается.

Резюмируя все вышеизложенное, можно заключить следующее. Беременные женщины, как правило, исключены из клинических испытаний. По этой причине отсутствует достаточная достоверная информация о безопасности большинства ЛС, принимаемых во время беременности. Это в полной мере относится и к женщинам, страдающим бронхиальной астмой. Одной из наиболее важных задач в будущем является получение дополнительной информации о безопасности при использовании ЛС для лечения астмы у женщин во время беременности, которые позволяют более эффективно контролировать астму [1, 5, 9, 32, 34, 44]. Тем не менее, практический врач при фармакотерапии беременных с астмой уже на данном этапе должен использовать имеющиеся сведения по клинической фармакологии применяемых у данных пациентов лекарственных средств, не забывая о соблюдении гестационной безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Островская А.В., Шер С.А. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – №1. – С.25–28.
2. Василевский И.В. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. – №6. – С.5–23.
3. World Allergy Organization (WAO). White Book on Allergy 2011–2012. Executive Summary.
4. Лусс Л.В. // Доктор Py. – 2011. – №3. – С.36–43.
5. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2008. – №2. – С.12–19.
6. Pali-Schöll I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. // World Allergy Organ J. – 2017. – Vol.10. – P.10.
7. Murphy V.E., Namazy J.A., Powell H., et al. // BJOG. – 2011. – Vol.118. – P.1314–1323.
8. Pali-Schöll I., Motala C., Jensen-Jarolim E. // World Allergy Organ J. – 2009. – Vol.3. – P.26–36.
9. Романова И.С., Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., Сачек М.М. // Здравоохранение. – 2013. – №11. – С.28–33.
10. Sawicki E., Stewart K., Wong S., et al. // Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol. – 2012. – Vol.52. – P.183–188.
11. Lim A., Stewart K., Abramson M., George J. // BMC Family Practice. – 2011. – Vol.12. – P.121.
12. Cimbolek S., Plaza V., Quirce S., et al. // Allergol. Immunopathol. – 2013. – Vol.41. – P.114–120.

13. Клиническая фармакология: Учебное пособие / М.К. Кевра и др., Под ред. проф. Кевры М.К. – Минск, 2015. – 574 с.
14. Цогоева Л.М. // Новости медицины и фармации / Справочник специалиста. – 2009. – №1–2. – С.267.
15. Бабанов С.А., Агаркова И.А. // Трудный пациент. – 2009. – №12. – С.27–30.
16. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М., 2008. – С.190–209.
17. Островская А.В., Шер С.А. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – №5. – С.44–47.
18. Астахова А.В., Лепахин В.К. // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2009. – №2. – С.3–22.
19. Веретенникова Е.Н. // Бюллетень. – 2004. – Вып.19. – С.71–73.
20. Giles W., Murphy V. // Obstet. Med. – 2013. – Vol.2. – P.58–63.
21. Mayhew T.M., Jenkins H., Todd B., Clifton V.L. // Placenta. – 2008. – Vol.4. – P.366–373.
22. Clifton V.L., Giles W.B., Smith R., et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.164. – P.546–553.
23. Mayhew T. // J. Anat. – 2009. – Vol.215. – P.77–90.
24. Murphy V.E., Zakar T., Smith R., Giles W.B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol.87. – P.1660–1668.
25. Beecroft N., Cochrane G., Milburn H. // BMJ. – 1998. – Vol.317. – P.856–857.
26. Hodyl N. // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2011. – Vol.7. – P.579–592.
27. Murphy V.E., Gibson P., Talbot P.I., Clifton V.L. // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.106. – P.1046–1054.
28. Osei-Kumah A., Hodyl N., Clifton V. // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2008. – Vol.4. – P.713–721.
29. Osei-Kumah A., Smith R., Jurisica I., et al. // Placenta. – 2011. – Vol.32. – P.570–578.
30. Scott N.M., Hodyl N.A., Osei-Kumah A., et al. // Placenta. – 2011. – Vol.6. – P.454–461.
31. Osei-Kumah A., Ammit A.J., Smith R., et al. // Placenta. – 2006. – Vol.8. – P.847–852.
32. Романова О.Л. // Земский врач. – 2011. – №7. – С.21–24.
33. Schatz M. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.194. – P.120–126.
34. Решетько О.В., Луцевич К.А., Санина И.И. // Педиатрическая фармакология. – 2017. – №2. – С.127–141.
35. Yawn B., Knudtson M. // J. Am. Board Fam. Med. – 2007. – Vol.20. – P.289–298.
36. Лаврова О.В. // Медицинский альянс. – 2016. – №2. – С.46–54.
37. Murphy V.E., Clifton V.L., Gibson P.G. // Thorax. – 2006. – Vol.61. – P.169–176.
38. Murphy V.E., Gibson P.G. // Clin. Chest Med. – 2011. – Vol.32. – P.93–110.
39. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (пересмотр 2014 года). – М., 2015. – 148 с.
40. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org.
41. Lim A.S., Stewart K., Abramson M.J., et al. // Chest. – 2014. – Vol.145. – P.1046–1054.
42. Zanforlin A., Corsico A.G. // Minerva Medica. – 2016. – Vol.107. – P.1–4.
43. Gonzalez-Estrada A., Geraci S.A. // Am. J. Med. Sci. – 2016. – Vol.352. – P.326–331.
44. Namazy J.A., Schatz M. // J. Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2017. – Vol.10. – P.285–292.
45. Namazy J.A., Schatz M. // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 2016. – Vol.26. – P.1–7.
46. National Asthma Education and Prevention Program // NIH publication 93–3279. – 1993.
47. National Heart, Lung, and Blood Institute // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol.115. – P.34–46.
48. Gluck J.C., Gluck P.A. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.192. – P.369–380.

Поступила 11.09.2017 г.

Электронная версия статьи доступна на сайте www.mednovosti.by в журнале «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье» №2, 2018 г.