

Риск применения лекарственных препаратов при беременности: фокус на будесониде

В.А. Кречиков, С.Н. Козлов

Несмотря на достижения современной клинической фармакологии, применение **лекарственных препаратов** (ЛП) при беременности остается одной из наиболее трудных проблем для лечащего врача. С одной стороны, для большинства ЛП не существует адекватных данных контролируемых клинических исследований, так как проведение полноценных исследований у беременных весьма спорно с этических позиций. С другой стороны, в инструкции по применению ЛП зачастую указывается, что ЛП можно использовать при беременности только в том случае, если “возможная польза превышает потенциальный риск”. Поэтому окончательное решение о назначении ЛП остается за лечащим врачом, хотя оценить отношение пользы и риска в повседневной практике, не зная вероятности нежелательного воздействия ЛП на плод, очень трудно. Кроме того, происходящие при беременности в организме женщины изменения могут оказывать значительное влияние на фармакокинетику ЛП, последствия чего могут отрицательно подействовать как на саму женщину, так и на плод.

Активно изучать безопасность применения ЛП при беременности и их воздействие на плод начали в 1960-х годах после трагедии с талидомидом [1]. Этот ЛП назначался беременным женщинам в первом триместре в качестве снотворного и седативного средства. В результате у тысяч детей возникли разнообразные тяжелые врожденные пороки, из которых наиболее распространенными были дефекты развития конечностей, отсутствие ушных раковин, дефекты глаз и мимической мускулатуры. Из-за широкого общественного резонанса многие врачи и беременные женщины стали избегать применения любых ЛП при беременности. Так, при опросе беременных было установлено, что 25% женщин с желанной беременностью, которым пришлось применять какой-либо ЛП, хотели бы прервать беременность из-за опасений, что у ребенка будут выраженные пороки развития [2]. После консультаций с врачом и разъяснений сомнения остались только у 5% пациенток. Между тем существуют ЛП, которые можно и зачастую не-

обходимо использовать при беременности, не опасаясь отрицательного воздействия на плод.

Следовательно, информация о применении ЛП при беременности должна быть представлена в инструкции по применению в доступной форме с четкими указаниями. Поэтому начиная с 1970-х годов во всем мире начали разрабатывать классификации категорий риска для быстрого определения возможности применять ЛП при беременности.

Категории риска применения ЛП при беременности

В настоящее время классификации категорий риска существуют в США, Швеции, Австралии, а наиболее распространенной является **классификация Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA)**, распределяющая все ЛП на 5 групп (табл. 1).

В последние несколько лет идут активные дискуссии относительно классификации категорий риска FDA, введенной в 1970 г., так как она часто недостаточно однозначна и может вводить в заблуждение врачей и пациентов. Например, к категории X могут относиться ЛП, вред которых для плода не выше, чем у ЛП категории C, но их низкая потенциальная польза при беременности не может оправдать даже невысокий риск. Так, в категорию X включены пероральные контрацептивы, хотя в метаанализах показано, что частота пороков при их применении в I триместре беременности не увеличивается [3], а эстрадиол был отнесен к категории X на основании результатов исследований у животных, хотя при его применении у человека не обнаружено свидетельств тератогенности.

Следует отметить, что разделение ЛП по категориям риска в разных странах значительно различается. Например, по классификации FDA к категории X отнесено 6% зарегистрированных препаратов, а по австралийской – только 1%, к категории A по классификации FDA относится 4% препаратов, по австралийской – 27%, по шведской – 22% [3]. Более того, только для 61 (26%) из 236 препаратов, имеющих во всех трех классификациях, категория риска совпадает [3]. Так, сальбутамол согласно классификации FDA относится к категории C, а по австралийской и шведской классификациям – к категории A.

В связи с этим в последнее время в FDA ведется активная работа по улучшению качества информации, собирае-

Смоленская государственная медицинская академия, кафедра клинической фармакологии.

Владимир Анатольевич Кречиков – науч. сотрудник.

Сергей Николаевич Козлов – профессор, заведующий кафедрой.

Таблица 1. Категории риска применения ЛП при беременности (FDA) [3]

| Категория | Описание | Число ЛП |
|-----------|---|-----------|
| A | Контролируемые исследования не выявили риска. В результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод. | 27 (4%) |
| B | Нет доказательств риска у человека. Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, или в исследованиях у животных обнаружен риск для плода, но у человека риска не обнаружено. | 148 (23%) |
| C | Риск нельзя исключить. Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, но изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод или данных нет. Однако потенциальная польза, связанная с применением ЛП у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск. | 291 (45%) |
| D | Имеются доказательства риска. При проведении исследований или в ходе постмаркетингового наблюдения выявлен риск неблагоприятного действия ЛП на плод у человека. Тем не менее потенциальная польза, связанная с применением ЛП у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск. | 143 (22%) |
| X | Противопоказан при беременности. Испытания на животных, клинические исследования или постмаркетинговое наблюдение выявили риск нарушений развития плода, который значительно превышает потенциальную пользу. | 36 (6%) |

мой о применении ЛП при беременности, а также по более детальному и адекватному отражению этой информации в инструкциях по использованию ЛП [4]. Фармацевтическим компаниям предписано предоставлять в составе периодически обновляемого отчета по безопасности все положительные и отрицательные сведения о применении ЛП компании при беременности и в период грудного вскармливания [5].

При регистрации любого нового ЛП в FDA ему присваивается категория риска применения при беременности. Эта категория определяется на основании результатов исследований тератогенности данного ЛП у животных и информации о его предшествующем применении у беременных женщин. В подавляющем большинстве исследований беременность и кормление грудью служат критериями исключения, поэтому на этапе начальной регистрации ЛП при отсутствии данных о тератогенности у животных ему чаще всего присваивается категория C ("Риск нельзя исключить").

В дальнейшем по мере появления информации о применении ЛП в большой популяции пациентов возможен пересмотр категории риска как в сторону "повышения" (например, из C в B), так и в сторону "понижения" (например, из C в D). В FDA создана специальная группа Pregnancy Labeling Task Force [6], основной задачей которой является пересмотр существующей классификации категорий риска, а также пересмотр категорий для конкретных ЛП на основании новых данных.

Для получения более точной и надежной информации о применении ЛП при беременности в ряде стран мира начато ведение **специальных реестров**, в которых регистрируются случаи применения ЛП у беременных женщин с последующей оценкой исходов беременности и состояния плода. Со своей стороны, FDA было разработано руководство по ведению таких реестров [7]. Эти реестры пред-

ставляют собой проспективные исследования, направленные на регистрацию практически всех случаев беременности в стране и их исходов, причем особый акцент делается на женщин с определенными заболеваниями или принимающих определенные ЛП. Например, на основании данных Шведского реестра FDA была пересмотрена категория риска для будесонида с C на B.

Пересмотр категории риска: пример будесонида

При первоначальной регистрации ингаляционному будесониду, как и всем другим **ингаляционным глюкокортикоستيоидам** (ИГКС), была присвоена категория C. После накопления новой информации о безопасности его применения при беременности в FDA была подана заявка на пересмотр категории. Ключевыми данными были результаты анализа Шведского реестра беременностей относительно связей между применением ингаляционного будесонида и исходами беременности [8, 9]. В 2001 г. FDA на основании представленной информации, достаточной для доказательства безопасности ЛП, изменила категорию риска для применения будесонида при беременности с C на B [10].

При проведении исследований учеными из Швеции собиралась информация о течении беременности и ее исходе у пациенток, принимавших ингаляционный будесонид. Данные заносились в специальный реестр Swedish Medical Birth Registry, где регистрируются практически все беременности в Швеции (около 100 тыс. ежегодно). Ведение реестра было начато в 1973 г., а с 1994 г. в него также заносится вся информация о ЛП, которые назначаются с 10-й недели беременности.

В ходе первого исследования [8] из реестра было отобрано 2014 новорожденных, матери которых получали будесонид во время беременности. У 75 (3,8%) детей были

Таблица 2. Влияние ингаляционного будесонида на частоту преждевременных родов, мертворождений, многоплодных беременностей и операций кесарева сечения, а также антропометрические показатели при рождении [12]

| Параметр | Общая популяция | | Ингаляционный будесонид в I триместре | | Ингаляционный будесонид в течение всей беременности | |
|----------------------------|-----------------|---------------|---------------------------------------|--------------|---|------------|
| | мальчики | девочки | мальчики | девочки | мальчики | девочки |
| Количество беременностей | 150931 | 143017 | 1559 | 1409 | 106 | 101 |
| Гестационный возраст, нед | 39,5 ± 1,8 | 39,4 ± 1,7 | 39,3 ± 2,0* | 39,4 ± 1,8 | 39,2 ± 1,9 | 39,2 ± 1,5 |
| Масса тела при рождении, г | 3630 ± 570 | 3500 ± 530 | 3570 ± 600* | 3450 ± 560* | 3600 ± 550 | 3500 ± 500 |
| Рост при рождении, см | 50,8 ± 2,5 | 50,0 ± 2,4 | 50,6 ± 2,6* | 49,8 ± 2,6* | 50,8 ± 2,4 | 50,0 ± 2,0 |
| Операция кесарева сечения | 18487 (12,2%) | 16132 (11,3%) | 252 (16,2%)* | 184 (13,1%)* | 15 (14,2%) | 7 (6,9%) |
| Многоплодная беременность | 2326 (1,5%) | 2184 (1,5%) | 19 (1,2%) | 22 (1,6%) | 3 (2,8%) | 1 (1,0%) |
| Мертворождение | 514 (0,3%) | 485 (0,3%) | 1 (0,1%) | 4 (0,3%) | 0 | 0 |

* Различия с общей популяцией достоверны, $p < 0,05$.

выявлены пороки развития, тогда как среди всех родившихся в 1995–1997 годах пороки развития отмечены у 3,5% (различия статистически недостоверны). Частота встречаемости отдельных пороков также не различалась между группами: например, пороки сердца выявлены у 18 новорожденных, чьи матери принимали будесонид, а расчетное значение их частоты по данным общей популяции составило 17–18 случаев. Авторы пришли к выводу, что в ходе исследования не было выявлено никаких тератогенных свойств ингаляционного будесонида.

По данным более позднего отчета из Шведского реестра о 2534 беременностях, в раннем периоде которых женщины получали ингаляционный будесонид, частота пороков развития у родившихся в результате этих беременностей детей была такой же, как у всех остальных детей, родившихся в этот период, – 3,6% [9]. На основании полученных данных в совместном заявлении Американской коллегии по аллергии, астме и иммунологии и Американской коллегии акушеров и гинекологов ингаляционный будесонид был рекомендован для применения у беременных женщин, в особенности у тех, которым требовались ИГКС в высоких дозах [11].

Дальнейшей задачей исследователей было установить влияние ингаляционного будесонида на частоту преждевременных родов, мертворождений, многоплодных беременностей и операций кесарева сечения.

В Шведском реестре за 1995–1998 годы было зарегистрировано почти 300 тыс. беременностей, причем ингаляционный будесонид применялся у 2968 беременных в первом триместре (1-я группа), а у 207 – в течение всей беременности (2-я группа) [12]. Средний гестационный возраст у мальчиков в общей популяции составил 39,5 нед, при применении будесонида в начале беременности – на 1 день меньше, а при применении в течение всей беременности – на 2 дня меньше (табл. 2). Среди де-

вочек не было различий между 1-й группой и общей популяцией, а во 2-й группе гестационный возраст при рождении был в среднем на 1 день меньше, чем в общей популяции. Рост и масса тела новорожденных у матерей, принимавших ингаляционный будесонид во время беременности, клинически значимо не отклонялись от показателей в общей популяции.

Частота мертворождений и многоплодных беременностей статистически не различалась между группами (см. табл. 2). Частота операций кесарева сечения была несколько выше у женщин, принимавших ингаляционный будесонид (в 1-й группе – 16,2% мальчиков и 13,1% девочек), по сравнению с общей популяцией (12,2% мальчиков и 11,3% девочек). Однако при дальнейшем анализе было выявлено, что у женщин с бронхиальной астмой (БА), которые получали другие противоастматические препараты, кроме ИГКС, частота операций кесарева сечения в целом выше, чем в общей популяции, – 14,7% мальчиков и 13,3% девочек.

На основании проведенного исследования авторами был сделан вывод о том, что применение ингаляционного будесонида не приводит к каким-либо значимым отклонениям в исходе беременностей.

В одном из клинических исследований будесонида у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой БА, которые ранее не принимали ИГКС, беременность не была критерием исключения [13]. По результатам исследования в анализ было включено 313 беременных женщин, из которых 196 пациенток получали будесонид, 117 – плацебо. Рождением здоровых детей закончился 81% беременностей из группы будесонида и 77% из группы плацебо. Частота преждевременных родов и пороков развития была сходной в обеих группах. По мнению авторов, ингаляционное применение будесонида в дозе 400 мкг/сут не оказывает влияния на исход беременности.

Результаты метаанализа исследований по применению ИГКС при беременности, опубликованных с 1997 по 2005 г., показали, что эти ЛП не увеличивали риск пороков развития, преждевременных родов, низкой массы тела плода и гестоза у беременных. Авторы пришли к заключению, что применение ИГКС при беременности безопасно и позволяет значительно улучшить течение БА [14].

Эффективное лечение аллергического ринита у беременных с БА приводит к улучшению течения БА и ослаблению ее симптоматики. Применение **интраназальных глюкокортикостероидов** при аллергическом рините характеризуется высокой эффективностью и безопасностью, однако из всех интраназальных глюкокортикостероидов только будесонид относится к категории В по классификации FDA.

Высокая безопасность **интраназального будесонида** была подтверждена в ряде исследований и в систематическом обзоре. В исследовании, проведенном на основании Шведского реестра беременностей, сравнивалась частота пороков развития сердечно-сосудистой системы при применении интраназального будесонида и в общей популяции (все дети, родившиеся в 1995–2001 годах, – более 570 тыс.). Статистически достоверных различий выявлено не было (относительный риск 1,45; 95% доверительный интервал 0,99–2,10), однако авторами подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований по этой проблеме [15].

Авторы систематического обзора [16] пришли к заключению, что хотя данных о влиянии интраназального будесонида на плод имеется мало, существует множество подтверждений того факта, что профили безопасности интраназальной и ингаляционной форм будесонида сопоставимы. Кроме того, системная экспозиция при интраназальном применении будесонида не выше, чем при ингаляционном введении, поэтому потенциальная концентрация препарата в крови плода не будет больше. Исходя из этого можно предположить, что интраназальное введение будесонида при беременности так же безопасно, как и ингаляционное.

Категории FDA и генерические препараты

При начальной регистрации ЛП имеются результаты исследований только оригинального препарата, однако по мере клинического использования появляются новые данные о безопасности при беременности как оригинального, так и **генерических лекарственных препаратов** (ГЛП) надлежащего качества, на основании которых может производиться пересмотр категории риска применения ЛП при беременности.

По определению FDA, генерическим является ЛП, сравнимый с оригинальным по форме выпуска, дозе, пути введения, качеству, производимым эффектам и показаниям к применению [17]. Следовательно, в FDA считается, что генерический ЛП будет оказывать те же эффек-

ты при беременности, что и оригинальный препарат. Для ГЛП существует упрощенная процедура получения разрешения FDA, при которой нет необходимости проводить дорогостоящие исследования на животных (в том числе исследования тератогенности) и у людей [17]. Категория риска при беременности применима как для оригинального ЛП, так и для ГЛП надлежащего качества. Например, в инструкции оригинального препарата ацикловира (зо-виракс) и ГЛП приводится одна и та же информация о тератогенных эффектах у животных и результатах применения у беременных [18].

В инструкциях к будесониду (формы для ингаляционного и интраназального введения) под разными торговыми названиями, которые официально зарегистрированы в США, указана одинаковая категория риска применения при беременности – В [19, 20]. Кроме того, во всех инструкциях имеются ссылки на результаты одних и тех же исследований у беременных, проведенных в Швеции [8, 12], с учетом данных которых будесониду была присвоена категория В. Следует отметить, что в Шведский реестр беременностей информация о будесониде вносилась под торговым названием. Препарат потом кодировался с использованием системы АТСС, поэтому данные из реестра относятся как к оригинальным препаратам, так и к ГЛП, которые были в тот момент на рынке [8, 12]. Следовательно, при пересмотре категории риска применения у беременных эксперты опирались на данные по всем препаратам будесонида, которые в тот момент применялись в Швеции.

Таким образом, категория риска применения при беременности, установленная для оригинального препарата, применима и к генерическим препаратам надлежащего качества. Однако, назначая беременной женщине ГЛП, необходимо быть уверенным в его высоком качестве.

Заключение

Использование ЛП при беременности остается одной из сложнейших проблем современной медицины. Внедрение в практику различных систем, классифицирующих риск применения ЛП при беременности (наиболее употребительной из которых является классификация FDA), предоставило лечащим врачам ориентир в большом количестве информации о влиянии ЛП на плод, однако все эти системы недостаточно совершенны. Для уточнения категории риска необходимо собрать большое количество достоверных сведений об отсутствии негативного воздействия ЛП на развитие плода. Примером может служить будесонид: в ходе обширных исследований была получена достоверная информация о его безопасности при беременности, и на основании этих данных FDA изменило категорию риска с С (“Риск нельзя исключить”) на В (“Нет доказательств риска у человека”). В результате будесонид стал единственным топическим глюкокортикостероидом (ингаляционным и интраназальным), имеющим в настоящее время категорию риска В. Следует отметить, что категория риска применения ЛП при беременности относится не

только к оригинальному препарату, но и к генерическим препаратам надлежащего качества.

Список литературы

1. Dally A. // Lancet. 1998. V. 351. P. 1197.
2. Koren G. et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1989. V. 160. P. 1190.
3. Addis A. et al. // Drug Safety. 2000. V. 23. № 3. P. 245.
4. Kweder S.L. et al. // Intern. Society Pharmacoepidemiology, Scribe Newsletter. 2000. V. 3. № 4. P. 2.
5. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: E2C clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs // www.fda.gov/cder/guidance/1351fml.pdf
6. FDA Pregnancy Labeling Task Force // www.fda.gov/cder/handbook/categc.htm
7. Guidance for Industry Establishing Pregnancy Exposure Registries // www.fda.gov/cber/gdlns/pregexp.pdf
8. Källén B. et al. // Obstet. Gynecol. 1999. V. 93. № 3. P. 392.
9. Ericson A., Källén B. // Swedish Med. Products Agency. 1999. V. 1. P. 8.
10. Letter from Robert Meyer, to AstraZeneca dated December 31, 2001 regarding new drug application dated February 16, 2001 // www.fda.gov/cder/foi/applletter/2001/20441s12ltr.pdf
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000. V. 84. P. 475.
12. Norjavaara E., de Verdier M.G. // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. № 4. P. 736.
13. Silverman M. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005. V. 95. № 6. P. 566.
14. Rahimi R. et al. // Hum. Exp. Toxicol. 2006. V. 25. № 8. P. 447.
15. Kallen B.A. et al. // Reprod. Toxicol. 2003. V. 17. P. 255.
16. Gluck J.C., Gluck P.A. // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2005. V. 192. P. 369.
17. FDA Office of Generic Drugs // www.fda.gov/cder/ogd/index.htm#Introduction
18. Drugs@FDA Acyclovir labeling information // www.accessdata.fda.gov
19. Pulmicort Respules FDA approved drug label // www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03Feb_PI/Pulmicort%20Respules_PI.pdf
20. Rhinocort prescribing information // www1.astrazeneca-us.com/pi/Rhinocort_Aqua.pdf

XVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

9-12 декабря 2008 г.

г. Екатеринбург

ЗАЯВКИ НА СПОНСОРСТВО, УЧАСТИЕ В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА, РЕКЛАМНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ УСЛУГИ направлять в Российское респираторное общество:

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д. 32
тел. (495) 465-52-08, 465-53-64
e-mail: pulmo2008@mail.ru
www.pulmonology.ru

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

проводится на сайте Российского респираторного общества до 1 сентября 2008 г.
Публикация бесплатная.

ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ в выставке принимает компания «ПрофГрупп»

г. Москва, Шмитовский пр., 3
тел. (495) 255-94-13, 255-95-94,
605-34-46, 605-70-02
e-mail: exporprof@ru.ru

РЕГИСТРАЦИЮ УЧАСТНИКОВ

конгресса, бронирование гостиниц, организацию питания, культурно-массовых мероприятий осуществляет компания ЗАО «Уральские выставки»

г. Екатеринбург, ул. Свердлова, 11-А
тел./факс (343) 355-51-95, 370-33-74
e-mail: vystavka@r66.ru