

Изучение безопасности применения лекарственных препаратов у беременных женщин в Республике Крым

А. В. Матвеев^{1,2}, *Е. А. Егорова¹, А. Е. Крашенинников², Е. И. Коняева¹

¹ Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, б-р Ленина, д. 5/7, Симферополь, 295006, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», Малая Сухаревская пл., д. 2, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. По данным международных эпидемиологических исследований около 80% женщин сталкиваются с необходимостью применения лекарственных препаратов в период беременности, в основном — в течение первых недель органогенеза при незапланированной беременности, а также для лечения хронических заболеваний матери либо острых состояний, развивающихся на фоне протекающей беременности. Особенности фармакокинетических и фармакодинамических процессов в организме беременной способствуют развитию при этом нежелательных реакций (НР), многие из которых являются серьезными и представляют угрозу жизни пациентки. **Цель работы:** изучение частоты и особенностей развития НР, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), у беременных, проживающих на территории Республики Крым. **Материалы и методы:** проанализированы спонтанные сообщения о НР при применении лекарственных препаратов, внесенные в региональную базу данных ARCADE в период с 01.01.2009 по 31.12.2018, которые развивались у пациенток, соответствующих критерию «Беременные женщины/роды». **Результаты:** за указанный период в базу данных была внесена информация о 268 случаях развития НР у беременных. Наиболее частой причиной развития НР у данной категории пациентов являлось применение противомикробных препаратов для системного применения (130 случаев, 48,5%), средств, влияющих на кроветворение и кровь (54 случая, 20,15%), и средств, влияющих на функции желудочно-кишечного тракта (29 случаев, 10,82%). Изучение клинических проявлений НР позволило выявить высокую частоту развития местных аллергических реакций (140 случаев, 52,2%), случаев угнетения кроветворения (60 случаев, 22,4%), диспепсических расстройств (36 случаев, 13,4%). На основании результатов проведенного анализа серьезности зарегистрированных НР установлено, что в 15 случаях (5,6%) назначение лекарственного препарата представляло угрозу жизни и требовало неотложной фармакотерапии и отмены подозреваемого препарата, в 8 случаях (3%) — сопровождалось необходимостью госпитализации или продлением сроков госпитализации пациентки, в 3 случаях (1,12%) — наступлением временной нетрудоспособности. **Выводы:** результаты исследования свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших ретроспективных и проспективных исследований, направленных на изучение безопасности применения лекарственных препаратов у беременных и оценку рисков токсического влияния препаратов на плод.

Ключевые слова: нежелательные реакции; лекарственные препараты; беременность; роды; токсичность; ретроспективное исследование

Для цитирования: Матвеев АВ, Егорова ЕА, Крашенинников АЕ, Коняева ЕИ. Изучение безопасности применения лекарственных препаратов у беременных женщин в Республике Крым. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):95-102. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-95-102>

***Контактное лицо:** Егорова Елена Александровна; elena212007@rambler.ru

Study of Safety of Medicinal Products in Pregnant Women in Crimea

A. V. Matveev^{1,2}, *E. A. Egorova¹, A. E. Krasheninnikov², E. I. Konyaeva¹

¹ Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol 295006, Russian Federation

² National Pharmacovigilance Research Center, 2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. According to international epidemiological studies, about 80% of women have to use medicinal products during pregnancy, mainly during the first weeks of organogenesis in the case of an unplanned pregnancy, and for the treatment of chronic diseases or acute conditions developing during pregnancy. Specificity of pharmacokinetics and pharmacodynamics in pregnant women contributes to the development of adverse drug reactions (ADRs), many of which are serious and pose a threat to the life of the patient. **The aim of the study** was to retrospectively assess the frequency and development of ADRs in pregnant women living in the Republic of Crimea, based on the data in the regional safety database ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database). **Materials and methods:** the authors analysed spontaneous ADR reports registered in the ARCADE database from 1 January 2009 until 31 December 2018 for the category of patients described as “Pregnant women/childbirth”. **Results:** during the specified period, 268 ADR cases in pregnant women were added to the database. The most common reasons of ADRs in this category of patients were antibacterials for systemic use (130 cases, 48.5%), agents that have an effect on haematopoiesis and blood (54 cases, 20.15%), and agents that have an effect on the functions of the gastrointestinal tract (29 cases, 10.82%). The study of ADR clinical manifestations revealed a high incidence of local allergic reactions (140 cases, 52.2%), inhibition of haematopoiesis (60 cases, 22.4%), and dyspepsia (36 cases, 13.4%). The analysis of the severity of the registered ADRs demonstrated that in 15 cases (5.6%) the use of the prescribed medicinal product posed

a threat to the patient's life and required urgent pharmacotherapy and discontinuation of the suspected medicine, in 8 cases (3%) it resulted in hospitalisation or prolongation of hospital treatment, and in 3 cases (1.12%) it resulted in the temporary inability to work. **Conclusions:** the results of the study indicate the need for further retrospective and prospective studies aimed at analysing the safety of medicine use in pregnant women and assessing the risks of toxic effects on the foetus.

Key words: adverse reactions; medicinal products; pregnancy; childbirth; toxicity; retrospective study

For citation: Matveev AV, Egorova EA, Krashenninnikov AE, Konyaeva EI. Study of safety of medicinal products in pregnant women in Crimea. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):95-102. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-95-102>

***Corresponding author:** Elena A. Egorova; elena212007@rambler.ru

Применение лекарственных препаратов (ЛП) у беременных в большинстве случаев сопровождается высокими рисками не только для самой женщины, но и для развивающегося плода [1]. Это обусловлено в первую очередь отсутствием возможности проведения рандомизированных клинических исследований применения ЛП для данной категории пациентов, а также особенностями организма женщины на разных сроках беременности, которые определяют выраженные изменения фармакокинетики и фармакодинамики многих ЛП [2–4]. Несмотря на это, частота применения ЛП у беременных достигает 80% и в большинстве случаев ЛП используют в течение первых недель органогенеза при незапланированной беременности, а также при лечении хронических заболеваний матери либо острых состояний, развивающихся на фоне протекающей беременности [5–7]. Назначение ЛП беременным может быть также связано с необходимостью медикаментозной коррекции осложнений акушерской ситуации, что в последующем может повлиять и на состояние новорожденного [8, 9].

Представленные факты свидетельствуют о необходимости тщательного изучения возможных рисков, обусловленных применением ЛП, для осуществления рационального и безопасного выбора медикаментозного лечения и снижения вероятности развития нежелательных реакций (НР) как у беременной, так и у плода [10–13].

Цель работы — изучение частоты и особенностей развития НР, зарегистрированных в региональной базе данных ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), у беременных, проживающих на территории Республики Крым.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования стали спонтанные сообщения о НР при применении ЛП, внесенные в региональную (Республика Крым) базу данных ARCADE, сформированную на платформе FileMaker и поддерживающую внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным запросам пользователя. Выборку спонтанных сообщений проводили за период

с 01.01.2009 по 31.12.2018 среди групп пациентов особого внимания по категории «Беременные женщины/роды». Критерии НР: нежелательной реакцией считали любую непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма беременной, обусловленную применением ЛП¹. Решения о репортировании принимали лечащие врачи на основании подозрения на наличие причинно-следственной связи между приемом ЛП и наблюдаемыми клиническими проявлениями НР.

Основными критериями анализа спонтанных сообщений о НР у беременных были: показания к применению ЛП, частота развития НР при применении отдельных фармакологических групп ЛП, распределение представленных случаев НР по способу введения ЛП, клиническим проявлениям НР, аллергологическому анамнезу пациенток, необходимости и способам медикаментозной коррекции НР, количеству одновременно назначенных ЛП. Дополнительно был проведен анализ серьезности исходов НР (летальная, угрожающая жизни, приведшая к госпитализации или ее продлению, вызвавшая стойкую либо выраженную нетрудоспособность или инвалидность, пороки развития).

Распределение случаев возникновения НР по отдельным фармакологическим группам ЛП осуществляли с использованием анатомо-терапевтически-химической классификации (АТХ-классификации) лекарственных средств, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения². Определение степени серьезности НР осуществляли в соответствии с п. 51 статьи 4 Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Распределение всех выявленных случаев развития НР по указанным критериям проводили с использованием программы Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период 2009–2018 гг. в базу данных ARCADE была внесена информация о 268 случаях развития НР у пациенток, соответствующих критерию «Беременные женщины/роды», что составило

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Анатомо-терапевтически-химическая система классификации. <https://www.vidal.ru/drugs/atc>

Таблица 1. Распределение подозреваемых лекарственных средств в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической классификацией

Table 1. Distribution of suspected medicines according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system

Код лекарственного средства	Количество случаев развития нежелательных реакций	
	абсолютное значение, ед.	относительное значение, %
А — пищеварительный тракт и обмен веществ	29	10,82
В — средства, влияющие на кроветворение и кровь	54	20,15
С — средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	3	1,12
Д — средства, применяющиеся в дерматологии	5	1,87
Г — мочеполовая система и половые гормоны	12	4,48
Н — гормоны системного действия	7	2,61
Ж — противомикробные препараты для системного применения	130	48,5
М — костно-мышечная система	2	0,75
Н — средства, влияющие на нервную систему	20	7,46
Р — средства, влияющие на дыхательную систему	6	2,24
Итого случаев развития нежелательной реакции	268	100

3,93% от общего количества спонтанных сообщений, зарегистрированных в этот период (6822 сообщений). Из них в 227 случаях (84,7%) применение ЛП было обусловлено необходимостью назначения фармакотерапии во время беременности, а в 41 случае (15,3%) — при проведении родов.

Важно отметить, что сбор информации о НР при применении ЛП проводили на основании добровольного заполнения субъектами обращения лекарственных средств «Извещений о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата»³ и предоставления ими информации о НР в региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств, что не позволило определить истинную частоту возникновения НР у представленной категории пациентов в Республике Крым.

Причиной развития НР у беременных, по данным спонтанных сообщений, стало применение ЛП 10 групп в соответствии с АТХ-классификацией (табл. 1).

Среди отдельных фармакологических групп ЛП, вызвавших развитие НР, преобладали противомикробные препараты для системного применения (код АТХ: J01) — 61 случай (22,7% от общего количества зарегистрированных случаев НР у беременных), противовирусные препараты прямого действия (код АТХ: J05) — 69 случаев (25,7%) и антианемические средства (код АТХ: B03) — 32 случая (11,9%). Значительно реже НР наблюдались при применении ЛП других фармакологических групп: препараты для лечения функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта — 13 случаев (4,85%), витаминные препараты — 10 случаев (3,7%),

психолептики — 10 случаев (3,7%), гормональные препараты — 7 случаев (2,6%).

Выраженное преобладание случаев развития НР при применении противомикробных и противовирусных средств потребовало дальнейшего изучения частоты развития НР среди отдельных фармакологических групп с целью выявления препаратов, требующих особой осторожности при назначении беременным. Анализ распределения частоты развития НР при использовании противомикробных препаратов для системного применения показал, что наибольшее количество НР (29 случаев, 10,8%) было ассоциировано с назначением антибиотиков цефалоспоринового ряда (рис. 1). Отметим, что применение препаратов группы тетрациклинов (1 случай, 0,37%) было связано с самолечением беременной при несостоявшемся аборте, а использование производных имидазола (11 случаев, 4,1%) было обусловлено необходимостью проведения антибиотикопрофилактики в родовой и послеродовой периоды.

В группе противовирусных препаратов НР преимущественно были ассоциированы с применением антиретровирусных препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (7 случаев, 2,6% от общего количества зарегистрированных случаев НР у беременных), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (5 случаев, 1,86%), комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ (56 случаев, 20,9%). При этом случаи развития НР при применении комбинированных противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ, составили 43% от всех зарегистрированных случаев развития НР при назначении противомикробных препаратов для системного

³ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017. № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

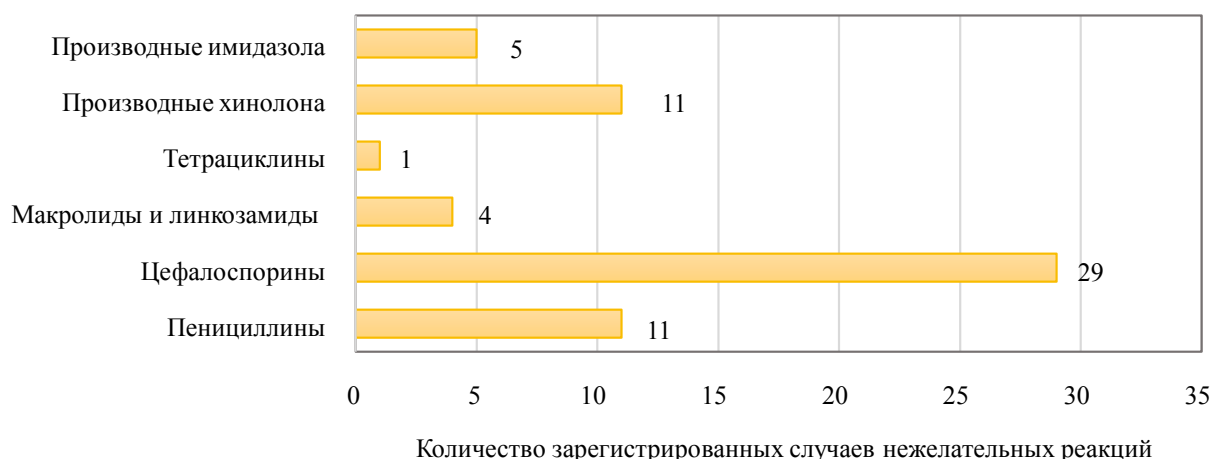


Рис. 1. Частота развития нежелательных реакций группы противомикробных препаратов системного применения (код АТХ: J01) у женщин в период беременности и родов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных ARCADE в 2009–2018 гг.)

Fig. 1. The frequency of adverse reactions to antibacterials for systemic use (ATC-code J01) in women during pregnancy and childbirth (according to spontaneous reports submitted to the ARCADE database in 2009–2018)

применения (код АТХ: J). Представленная категория препаратов во всех случаях была представлена комбинацией зидовудина и ламивудина. Важно отметить, что, несмотря на высокие риски развития НР при применении указанных противовирусных препаратов, антиретровирусная терапия показана всем беременным ВИЧ-инфицированным женщинам независимо от срока беременности с целью профилактики передачи вируса иммунодефицита человека от матери ребенку⁴ [14]. Два случая развития НР (0,75% от общего количества зарегистрированных случаев НР у беременных) наблюдались при применении препарата группы ингибиторов нейраминидазы осельтамивира.

Изучение путей введения ЛП, ассоциированных с развитием НР, позволило определить, что наиболее часто препараты применялись перорально (168 случаев, 62,7%), реже вводились внутривенно (55 случаев, 20,5%) и внутримышечно (32 случая, 11,9%).

Дальнейшим направлением анализа спонтанных сообщений стало изучение клинических проявлений НР (рис. 2).

Важно отметить высокую частоту развития у беременных на фоне применения ЛП местных аллергических реакций (140 случаев, 52,2%), случаев угнетения кроветворения (60 случаев, 22,4%), диспепсических расстройств (36 случаев, 13,4%). Основными клиническими проявлениями НР со стороны кожных покровов были зуд, мелкоочаговые высыпания по всему телу, высыпания по типу крапивницы, гиперемия кожных покровов. Угнетение кроветворения проявлялось в виде

резкого снижения уровня гемоглобина, что в большинстве случаев было вызвано получением беременной антиретровирусной терапии и потребовало замены препарата и медикаментозной коррекции.

Высокая частота развития кожных аллергических реакций у беременных выявила необходимость дополнительного изучения аллергологического анамнеза пациенток. Результаты анализа показали, что в большинстве случаев (241 случай, 89,9%) аллергоанамнез был не отягощен. Значительно реже наблюдались случаи применения ЛП у беременных с отягощенным аллергоанамнезом: лекарственная аллергия (23 случая, 8,6%), бытовая аллергия (1 случай, 0,37%), смешанная аллергия (3 случая, 1,12%).

В 5 случаях (1,9%) применение ЛП у беременных сопровождалось клиническими проявлениями НР, угрожающими жизни, в виде отека Квинке, анафилактического шока и синдрома Лайелла. Развитие анафилактического шока было обусловлено внутривенным введением цефтриаксона и окситоцина (по 1 случаю, 0,37%), случаи отека Квинке наблюдались при парентеральном введении метронидазола на фоне родовой деятельности (1 случай, 0,37%) и при пероральном применении комбинированного препарата метамизол натрия+пиптофенон+фенпивериния бромид при угрозе преждевременных родов у женщины на 33 неделе беременности. Целесообразно отметить, что применение этого комбинированного препарата противопоказано при беременности (особенно в I триместре беременности и в последние 6 недель)⁵. Развитие синдрома Лайелла

⁴ Володин НН, ред. Клинические рекомендации по проведению профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. М.; 2015.

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

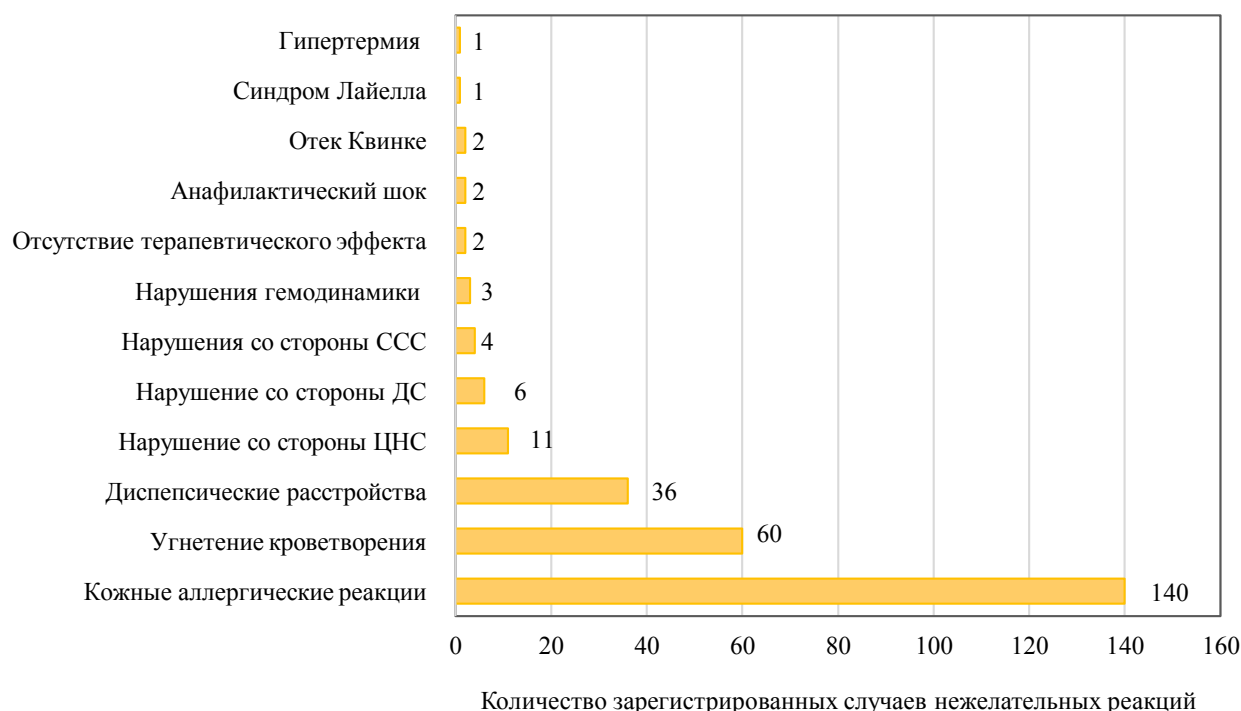


Рис. 2. Клинические проявления нежелательных реакций лекарственных препаратов (по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных ARCADE в 2009–2018 гг.): CCC — сердечно-сосудистая система; ДС — дыхательная система; ЦНС — центральная нервная система

Pict. 2. Clinical manifestations of adverse drug reactions (according to spontaneous reports submitted to the ARCADE database in 2009–2018): CCC — cardiovascular system; ДС — respiratory system; ЦНС — central nervous system

на фоне внутривенного введения комбинированного препарата цефтриаксон+сульбактам сопровождалось появлением крупных сливных пузырей по всему телу.

Отсутствие терапевтической эффективности ЛП было зарегистрировано при применении цитрулина малата в качестве общетонизирующего средства (1 случай, 0,37%) и бупивакаина при проведении проводниковой анестезии (1 случай, 0,37%).

Медикаментозная коррекция представленных случаев НР потребовалась в 160 клинических ситуациях (59,7% случаев). Основными препаратами, назначаемыми врачами с целью купирования аллергических реакций, были антигистаминные препараты для системного и местного применения (дифенгидрамин, лоратадин, цетиризин, диметиндена малеат), а для повышения уровня гемоглобина в организме женщины при беременности — препараты железа.

Риски развития НР у беременных могли быть также обусловлены одновременным назначением двух и более ЛП и особенностями их взаимодействия между собой. В связи с этим следующим направлением анализа стало определение количества сопутствующих ЛП — препаратов, которые пациентки принимали в течение последних 3 мес. до возникновения НР, в том числе одновременно

с ЛП, который предположительно вызвал развитие НР (табл. 2).

В 72 спонтанных сообщениях (26,9%) содержалась информация о назначении подозреваемого ЛП в виде монотерапии, в остальных 196 сообщениях (73,1%) имелись данные о применении беременными других ЛП в течение 3 мес., предшествующих возникновению НР, или одновременно с подозреваемым препаратом. Наблюдаемая полипрагмазия (одновременное назначение нескольких ЛП) может способствовать значительному росту рисков развития НР как у беременной, так и у плода. Полипрагмазия, кроме того, является одним из основных факторов, имеющих значение при проведении качественной оценки причинно-следственной связи между подозреваемым ЛП и зарегистрированной НР [15–17].

Следующий этап анализа информации о НР при применении ЛП был посвящен изучению последствий НР для организма беременной. Назначение ЛП в 15 случаях (5,6%) привело к развитию НР, представлявших угрозу жизни пациентки, что потребовало неотложной фармакотерапии и отмены подозреваемого ЛП. В 8 случаях (3%) развитие НР при приеме ЛП сопровождалось необходимостью госпитализации или продления сроков госпитализации пациентки. Развитие временной нетрудоспособности в результате возникновения НР,

Таблица 2. Распределение случаев развития нежелательных реакций у беременных по количеству сопутствующих лекарственных препаратов, принимаемых ими в течение последних 3 мес. до возникновения нежелательной реакции

Table 2. Distribution of cases of adverse reactions in pregnant women by the number of concomitant medications they took during the last 3 months preceding the occurrence of the adverse reaction

Количество сопутствующих лекарственных препаратов	Количество случаев развития нежелательных реакций	
	абсолютное значение, ед.	относительное значение, %
0	72	26,9
1	131	48,9
2	28	10,4
3	23	8,6
4	10	3,7
5	4	1,5

обусловленной применением подозреваемого ЛП, наблюдалось в 3 случаях (1,12% случаев). Эти НР были отнесены к серьезным. В остальных 242 случаях (90,3%) НР были отнесены к категории несерьезных и не представляли опасности для организма беременной женщины.

Случаи развития у беременных угрожающих жизни состояний были обусловлены введением следующих препаратов: монокомпонентный цефтриаксон и комбинированные препараты цефтриаксона (6 случаев, 2,24%), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, цiproфлоксацин — по 1 случаю, 0,37%), метронидазол (1 случай, 0,37%), окситоцин (1 случай, 0,37%), гексопреналин (1 случай, 0,37%), прифиния бромид (1 случай, 0,37%), депротезированный гемодериват крови телят (1 случай, 0,37%), метамизол натрия+питофенон+фенпивериния бромид (1 случай, 0,37%). Все препараты были назначены в терапевтических дозах, случаев передозировки не наблюдалось. Важно отметить, что все ЛП группы фторхинолонов были назначены с целью получения антибактериального эффекта при проведении операции кесарева сечения. Рациональность назначения подозреваемых ЛП оценить затруднительно в связи с наличием в инструкциях по их медицинскому применению противопоказаний по применению данных препаратов при беременности и лактации. Препараты гексопреналина, прифиния бромида, депротезированного гемодеривата крови телят не имеют абсолютных противопоказаний к применению у беременных, в связи с чем назначение их, вероятно, было обоснованным.

Клиническими проявлениями угрожающих жизни состояний явилось развитие анафилактического шока (2 случая, 0,75%), отека Квинке (1 случай, 0,37%), синдрома Лайелла (1 случай, 0,37%), генерализованных дерматитов (5 случаев, 1,5%), затрудненного дыхания и развития приступов бронхоспазма (3 случая, 1,12%), нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (3 случая, 1,12%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние применения ЛП в период беременности на ее течение и исходы остается одной из наименее изученных проблем здравоохранения [17]. Выявление рисков для организма беременной и плода при назначении ЛП имеет важнейшее значение в практике врачей акушеров-гинекологов.

Полученные нами данные позволили выделить группы ЛП, применение которых ассоциировано с высоким риском развития НР (противомикробные средства, антиретровирусные препараты, препараты железа), что сопоставимо с данными зарубежных и российских исследователей. Так, проспективное изучение НР у беременных группы высокого риска, проведенное A. D. de Oliveira и соавт. [11], позволило определить, что наиболее часто клинические проявления НР наблюдались при применении антибиотиков группы цефалоспоринов (53,8%), препаратов скополамина (61,5%) и железа сульфата (50%). При этом для большинства из них степень тяжести была оценена как легкая (75,9%), НР не представляли угрозу жизни беременной. Результаты другого наблюдательного когортного исследования, направленного на изучение распространенности и профиля НР ЛП у категории беременных высокого риска в Бразилии, проведенного K. D. L. Da Silva и соавт. [9], позволили выделить ЛП, при применении которых наиболее часто развивались НР. Такими препаратами являлись скополамин и метилдопа при пероральном применении, а также скополамин, инсулин, цефтриаксон при парентеральном введении. Основными клиническими проявлениями НР при этом были нарушения со стороны ЦНС (сонливость, головокружение), диспепсические (тошнота, диарея, рвота, запор) и эндокринные (гипогликемия) нарушения. Большинство представленных нарушений были отнесены к категории несерьезных НР легкой степени тяжести и не требовали отмены подозреваемых ЛП. Эти данные коррелируют с полученными нами результатами — 90,3% зарегистрированных НР были отнесены к категории несерьезных.

Ретроспективный анализ данных о НР, выявленных у беременных в Чувашской Республике [13], позволил установить, что наиболее часто причиной развития НР являлось применение противомикробных препаратов (42,86%), средств, влияющих на кроветворение и кровь (16,67%), а также препаратов, влияющих на функции пищеварительного тракта и обмен веществ (14,29%). В проведенном нами исследовании по частоте развития НР у беременных в Республике Крым лидировали эти же группы ЛП, что подтверждает необходимость особого внимания специалистов здравоохранения при назначении таких препаратов. При этом в Чувашской Республике к категории серьезных были отнесены 19,05% случаев НР [13], тогда как в Республике Крым частота развития серьезных НР была ниже более чем в 2 раза (9,7% случаев НР).

Летальные исходы при применении подозреваемых ЛП ни в одном из представленных исследований [9, 11, 13] зафиксированы не были, однако необходимо отметить достаточно высокую частоту развития серьезных НР, которая составила в среднем 10–15%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного ретроспективного анализа поступивших в базу данных ARCADE (Республика Крым) спонтанных сообщений о НР при применении ЛП у женщин в период беременности и при осуществлении родовой деятельности позволили установить, что наиболее часто НР развивались при использовании противомикробных препаратов для системного применения, а также средств, влияющих на кровь и кроветворение, и средств, применяющихся при нарушениях пищеварения. Основными клиническими проявлениями НР при этом были реакции индивидуальной непереносимости, угнетение кроветворения, диспепсические расстройства. Частота развития

угрожающих жизни состояний среди всех зарегистрированных случаев развития НР у беременных в Республике Крым составила 15,6%.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших ретроспективных и проспективных исследований, направленных на изучение безопасности применения ЛП у беременных и оценку рисков токсического влияния препаратов на плод. Особое внимание при этом должно быть уделено изучению отсроченных реакций ЛП, а также особенностей состояния женщины в перинатальный период, обусловленных использованием фармакологической коррекции при сопровождении родовой деятельности.

Вклад авторов. *А. В. Матвеев* — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация результатов; *Е. А. Егорова* — поиск и анализ данных литературы, работа с базой данных ARCADE, обработка результатов, написание и редактирование текста статьи; *А. Е. Крашенинников* — написание текста статьи, статистическая обработка результатов, работа с графическими материалами; *Е. И. Коняева* — разработка концепции и дизайна исследования, согласование окончательной версии статьи.

Authors' contributions. *Aleksander V. Matveev*—development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the results; *Elena A. Egorova*—search and analysis of literature data, statistical processing of the results, writing the text of the article; *Anatoly E. Krashenninikov*—writing the text of the article, statistical processing of the results, preparation of the graphic materials; *Elena I. Konyaeva*—development of the concept and design of the study, approval of the final version of the paper.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dathe K, Schaefer C. The use of medication in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(46):783–90. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0783>
2. Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):508–11. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.002>
3. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):512–9. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.003>
4. Chambers CD, Polifka JE, Friedman JM. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(1):181–3. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100448>
5. Macklin R. Enrolling pregnant women in biomedical research. *Lancet.* 2010;375(9715):632–3. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60257-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60257-7)
6. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, Schott AM. The french pregnancy cohort: medication use during pregnancy in the french population. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219095>
7. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Дармостукова МА и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(2):61–9. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Glagolev SV, Polivanov VA, Darmostukova MA, et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions, developed in the use of drugs during pregnancy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(2):61–9 (In Russ.)]
8. Jain S, Anand S, Aherwar R. High risk scoring for prediction of pregnancy outcome: a prospective study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2014;3(3):516–22. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20140910>
9. da Silva KDL, Fernandes FEM, de Lima Pessoa T, Lima SIVC, Oliveira AG, Martins RR. Prevalence and profile of adverse drug

- reactions in high-risk pregnancy: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):199. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2321-8>
10. Smedberg J, Bråthen M, Waka MS, Jacobsen AF, Gjerdalen G, Nordeng H. Medication use and drug-related problems among women at maternity wards — a cross-sectional study from two Norwegian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):849–57. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2042-0>
11. de Oliveira-Filho AD, Vieira AES, da Silva RC, Neves SJF, Gama TAB, Lima RV, et al. Adverse drug reactions in high-risk pregnant women: a prospective study. *Saudi Pharm J*. 2017;25(7):1073–7. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.01.005>
12. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2011;20(9):895–902. <https://doi.org/10.1002/pds.2184>
13. Тарасова ЛВ, Маркова ТН, Жучкова СМ, Бусалаева ЕИ, Анисимова МЮ. Сообщения о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов во время беременности в Чувашской Республике. *Медицинский альманах*. 2018;(2):95–8. [Tarasova LV, Markova TN, Zhuchkova SM, Busalava EI, Anisimova MYu. Reports on adverse reactions after drugs administration during pregnancy in the Chuvash Republic. *Meditsinskiy al'manakh* = *Medical Almanac*. 2018;(2):95–8 (In Russ.)]
14. Бартлетт Дж, Редфилд Р, Фам П, Мазус АИ. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.: ГРАНТ; 2013. [Bartlett J, Redfield R, Fam P, Mazus AI. *Clinical aspects of HIV infection*. Moscow: GRANT; 2013 (In Russ.)]
15. Радзинский ВЕ, Тотчиев ГФ. Полипрагмазия при лечении беременных женщин. *Фарматека*. 2011;(13):10–1. [Radzinsky VE, Totchiev GF. Polypragmasy in the treatment of pregnant women. *Farmateka* = *Pharmateka*. 2011;(13):10–1 (In Russ.)]
16. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА. Изучение безопасности рентгеноконтрастных соединений на основании карт-извещений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в Республике Крым. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020;101(6):344–53. [Matveev AV, Krashennnikov AE, Egorova EA. Investigation of the safety of radiopaque compounds based on notification cards on adverse reactions registered in the Republic of Crimea. *Vestnik rentgenologii i radiologii* = *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2020;101(6):344–53 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-6-344-353>
17. Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Дармостукова МА, Затолочина КЭ, Аляутдина ОС. Лекарственные поражения печени у беременных в условиях полипрагмазии. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(3):104–11. [Velts NYu, Zhuravleva EO, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdina OS. Drug-induced liver injuries in pregnancy in the context of polypragmasy. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(3):104–11 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент. *Aleksander V. Matveev*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

Егорова Елена Александровна, канд. фарм. наук. *Elena A. Egorova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент. *Anatoly E. Krashennnikov*, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>

Коняева Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент. *Elena I. Konyaeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>

Статья поступила 24.03.2021

После доработки 19.04.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 24 March 2021

Revised 19 April 2021

Accepted for publication 21 June 2021

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата

В соответствии с п. 1 ст. 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.

Крайне желательно сообщать о каждом факте развития нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственных препаратов. В связи с напряженной эпидемической обстановкой особую важность имеют сообщения о препаратах, применяемых при этиотропном лечении COVID-19, указанные во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 11 от 07.05.2021):

- фавипиравир,
- ремдесевир,
- умифеновир,
- интерферон-альфа,
- иммуноглобулин человека против COVID-19.

Предпочтительной формой подачи информации является заполнение электронного извещения в базе данных «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (<http://external.roszdravnadzor.ru>). Также возможна подача «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» по электронной почте npr@roszdravnadzor.ru.