

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ПОЛИПРАГМАЗИИ

Н. Ю. Вельц<sup>1</sup>, Е. О. Журавлева<sup>1</sup>, М. А. Дармостукова<sup>1</sup>,  
К. Э. Затолочина<sup>1</sup>, О. С. Аляутдина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),  
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья поступила 14.03.2017. Принята к печати 15.08.2017

**Резюме:** При беременности происходят увеличение метаболической активности печени и некоторые сдвиги в обмене веществ, что может приводить к различным, в том числе, тяжелым поражениям органа. По данным международных эпидемиологических исследований, более 80 % женщин во время беременности принимают лекарственные средства. Определить конкретный препарат, ответственный за лекарственную патологию печени у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно. Так, в статье приводится ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях у беременных, поступивших в российскую базу АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» за период с 01.01.2009 по 31.12.2016 включительно.

**Ключевые слова:** беременность; лекарственный гепатит; поливитамины; гестагены; спонтанные сообщения; российская база АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор»; безопасность лекарственных средств.

**Библиографическое описание:** 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): 104–111.

Своевременная диагностика и коррекция патологических состояний, обуславливающих материнскую и перинатальную смертность, являются чрезвычайно важными задачами здравоохранения [1]. К числу таких расстройств у беременных женщин относятся достаточно часто встречающиеся поражения печени. Это обстоятельство объясняется рядом причин, в первую очередь тем, что во время беременности печень активно участвует в метаболизме, измененном за счет возникновения дополнительного плацентарного круга кровообращения, что является потенциальным риском развития в том числе, тяжелых поражений этого органа [2].

Осложнять ситуацию может применение во время беременности различных лекарственных средств (ЛС), на фоне различных факторов риска (патология беременности, изначально существующая у женщины патология печени, наличие вредных привычек), приводящее к развитию нарушений функции печени [3].

По данным международных эпидемиологических исследований более 80 % женщин во время беременности принимают лекарственные средства [4]. Согласно результатам российского исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных», среднее количество одновременно назначенных препаратов достигает 3,8 (от 0 до 16), а в I триместре — 3,2 (от 0 до 10). При этом влияние ЛС на течение и исходы беременности на сегодняшний день остается одной из наименее изученных областей клинической фармакологии [5–8].

Во время беременности возникает необходимость в назначении тех или иных ЛС по различным показаниям. Однако до настоящего момента взаимосвязь между заболеванием печени во время беременности и приемом ЛС остается недостаточно изученной темой, что обусловлено недостаточным мониторингом побочных эффектов медикаментозной терапии у данной категории пациентов [9–11].

Многие рекомендации по фармакотерапии во время беременности базируются на

доклинических исследованиях, не имеют высокого уровня доказательности из-за ограниченного числа клинических исследований с участием беременных женщин (за исключением препаратов, показанных исключительно во время беременности). Анализ показывает, что более чем для 80 % ЛС, находящихся на фармацевтическом рынке, сведения о безопасности применения во время беременности более чем недостаточны [12].

Назначение некоторых препаратов, например, поливитаминов, стало рутинной практикой при ведении беременности. Вместе с тем, соотношение польза/риск при их длительном применении зависит от многих факторов, в том числе генетических, алиментарных, исходной концентрации витаминов в организме беременной женщины. Это приводит к разноречивым мнениям и рекомендациям относительно назначения поливитаминов в период гестации.

Последствиями чрезмерного и длительного употребления витаминов беременными женщинами могут быть опасные проявления гипervитаминозов. Препараты, содержащие несколько активных компонентов, могут приводить к активации иммунной системы, изменению функционирования ферментных систем печени, почек, надпочечников. В связи с этим даже при их обоснованном назначении следует осуществлять индивидуальный подход, учитывая совместимость компонентов, особенности течения беременности и сроки гестации, состояние печени и других органов и систем организма беременной [13]. Нерациональные назначения беременным для постоянного (от 24 до 54 недель) применения витаминно-минеральных комплексов могут стать причиной развития ятрогенной патологии у новорожденных (макросомия при рождении, высокие ежемесячные прибавки в массе тела и метаболический синдром в последующем, приобретенный гипертензионный синдром, бронхиальная обструкция и др.) [14]. Вместе с тем, в исследовании, проведенном в рамках Российской неинтервенционной (наблюдательной) программы по назначению витаминно-минерального комплекса для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ «ПРОГНОСТИК» с февраля 2014 г. по июль 2015 г., подобной зависимости выявлено не было. Тем не менее, было отмечено, что за время беременности у одной пациентки, принимающей участие

в исследовании, зарегистрирован случай нежелательного явления, который имел возможную связь с приемом витаминно-минерального комплекса (холестаз беременных) [15].

Другой группой часто назначаемых беременным ЛС являются гормональные препараты, представленные в основном гестагенами. Прием гормональных препаратов также может стать причиной возникновения заболеваний печени [16]. Аномалии метаболизма прогестерона с накоплением метаболитов сульфата, насыщающего гепатобилиарную транспортную систему, могут приводить к развитию внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ). Имеются сообщения о случаях ВХБ, вызванных назначением натурального прогестерона при использовании с целью предотвращения преждевременных родов в третьем триместре [17].

Известно, что при возрастающей концентрации прогестерон и прегнандиол блокируют изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы, одного из основных ферментов печени, обеспечивающих синтетические реакции, что замедляет глюкуронирование во II фазе метаболизма ряда лекарственных средств. Разнонаправленное изменение активности изоферментов цитохрома Р-450 во время беременности предполагает необходимость изменения режима дозирования ЛС для снижения токсичности или повышения эффективности. Назначение беременным стандартных доз ряда ЛС может повлечь за собой как недостаточную терапевтическую эффективность, так и развитие токсических эффектов у матери и/или плода [10].

Необходимо учитывать, что сульфатные метаболиты прогестерона являются частичными агонистами фарнезоидного рецептора X (ФРХ) желчных кислот. Эти рецепторы экспрессируются в печени, кишечнике, почках и жировой ткани и являются регуляторами большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. ФРХ контролируют метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, а также чувствительность к инсулину периферических тканей. Метаболиты прогестерона ингибируют поглощение желчных кислот печенью, что приводит к холестазу и гиперхолемии. Повышенный уровень гестагенов в организме беременной женщины яв-

ляется самостоятельным фактором риска развития патологии печени [18–20].

Российские врачи назначают беременным женщинам широкий спектр ЛС из разных фармакологических групп. Проблемы полипрагмазии при беременности осложняются тем, что даже при наличии указания на рецептурный отпуск большинство препаратов в аптеке можно купить без рецепта, поэтому пациенты часто увлекаются самолечением, дополнительно принимая ЛС по своему усмотрению, чему способствует активная реклама лекарственных средств в средствах массовой информации.

Определить конкретный препарат, ответственный за лекарственную патологию печени у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью анализа развития гепатотоксических реакций при беременности проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» за период с 01.01.2009 по 31.12.2016 включительно. Критерием включения спонтанных сообщений в исследование являлось наличие в сообщениях информации о развитии лекарственного поражения печени при применении ЛС во время беременности и в родах. Из анализа были исключены повторные сообщения, дубликаты и сообщения, содержащие недостаточную и/или неточную информацию.

При анализе ЛС, подозреваемых в развитии НР, использовалась АТХ-классификация. Степень серьезности НР на ЛС определялась в соответствии с критериями, установленными Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

При анализе клинической картины применялась классификация НР на ЛС в соответствии с классификатором поражений органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности — MedDRA® [24].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 01.01.2009 по 31.12.2016 в российскую базу данных поступило 63 спонтанных сообщения о случаях развития лекарственного поражения печени при применении

ЛС во время беременности и в родах, что составило 2,38 % от общего количества сообщений о применении ЛС во время беременности и в родах, поступивших за этот период. Были приняты сообщения из 16 регионов и от 3 производителей. Наиболее активно поступали спонтанные сообщения из Республики Мордовия (23 случая), г. Москвы (9 случаев) и Московской области (7 случаев).

За указанный период было выявлено 65 случаев (в одном сообщении содержалась информация о 4 случаях) лекарственного поражения печени у беременных женщин в возрасте от 17 до 42 лет на разных сроках беременности (от 6 до 39 недель), и один случай у ребенка 4 месяцев, мать которого во время беременности и в период грудного вскармливания принимала подозреваемое ЛС. В указанных случаях беременность иногда протекала на фоне отягощенного анамнеза: 9 пациенток с диагнозом ВИЧ, 5 — с НСV, 1 — с НВV, у одной беременной пациентки были одновременно диагностированы ВИЧ и НСV. Также были отмечены 3 случая перегиба желчного пузыря, 1 случай желчного свища, 10 пациенток имели нарушения функции печени до беременности.

Подозреваемые ЛС были представлены 25 фармакологическими группами, общее количество подозреваемых ЛП составило 46 препаратов.

Наиболее часто в сообщениях в качестве подозреваемых указываются ЛС из групп витаминов, поливитаминных средств + минералов (27,19 %), противовирусных [ВИЧ] средств (16,67 %) и гестагенов (15,79 %) (таблица 1).

В группе витаминов, поливитаминных средств + минералов в 70,97 % случаев подозреваемым считался минерально-поливитаминный комплекс для беременных (таблица 2), что составляет 19,30 % от всех подозреваемых ЛС, вызвавших лекарственные поражения печени в исследуемый период. В инструкциях к поливитаминным средствам в комбинациях с минералами такие нежелательные реакции, как поражение печени, отсутствуют.

В группе противовирусных [ВИЧ] средств ЛС, наиболее часто вызывающим развитие НР, является атазанавир (57,9 %) (таблица 3), что составляет 9,65 % от всех сообщений о НР у беременных. В инструкции по применению атазанавира описаны такие

нежелательные реакции, как гепатит и холестаза.

Группа гестагенов представлена двумя ЛС: дидрогестероном и прогестероном. Дидрогестерон является подозреваемым в 77,78 % случаев, что составляет 12,28 % от всех подозреваемых ЛС. В инструкции дидро-

гестерона указаны такие нежелательные реакции, как поражения печени.

В 9,65 % сообщения указывают на подозреваемый препарат дипиридамола, единственный представитель группы ингибиторов агрегации тромбоцитов (кроме гепарина).

В группе антибиотиков наиболее часто подозреваемым ЛС считался джозамицин (2,63 % от всех подозреваемых препаратов), в остальных случаях на каждое ЛС были зарегистрированы 1 – 2 сообщения.

Большинство случаев развития патологии печени было зарегистрировано в 3-м триместре беременности (71 %).

В 29 % случаев было выявлено прогрессирующее повышение активности печеночных трансаминаз в ходе планового лабораторного исследования крови.

В одном случае акушерка отметила иктеричность тканей пациентки при родах.

Основными жалобами пациенток были кожный зуд (15,63 %), слабость, тошнота и рвота (6,25 %), иктеричность склер и потемнение мочи (3,13 %). В 12,5 % случаев были отмечены признаки холестаза, в 3,13 % — HELLP-синдром. Было зарегистрировано два случая гибели плода. В 9,38 % случаев прогрессирующее течение лекарственного гепатита привело к досрочному родоразрешению (на сроке 34 – 37 недель).

**Таблица 1.** Основные группы подозреваемых лекарственных средств

Группы ЛС	Количество подозрений	%
Витамины, поливитаминные средства + минералы	31	27,19
Противовирусные [ВИЧ] средства	19	16,67
Гестагены	18	15,79
Ингибиторы агрегации тромбоцитов	11	9,65
Противотуберкулезные	7	6,15
Антибиотики	6	5,26
Противовирусные средства (кроме ВИЧ)	2	1,75
Прочие	20	17,54

**Таблица 2.** Группа витаминов, поливитаминных средств + минералов

МНН	Количество подозрений	%
Поливитаминные средства + минералы	22	70,97
Железа препараты	4	12,90
Фолиевая кислота	2	6,44
Аскорбиновая кислота	1	3,23
Витамин Е	1	3,23
Магния препараты	1	3,23

**Таблица 3.** Противовирусные [ВИЧ] средства

МНН	Количество подозрений	%
Атазанавир	11	57,90
Ретонавир	2	10,53
Абакавир + ламивудин	2	10,53
Дарунавир	1	5,26
Ламивудин	1	5,26
Зидовудин	1	5,26
Лопинавир + ритонавир	1	5,26

## Клинические случаи

1. *Пациентка А. В.*, 35 лет. Поступила в стационар в ноябре 2012 года на сроке 31 неделя беременности. Согласно предоставленной информации, в течение всего срока беременности женщина принимала поливитамины + минералы непрерывно с профилактической целью по назначению врача женской консультации, периодически — дидрогестерон, инозин, макро- и микроэлементы, комбинированные препараты растительного происхождения, гексопреналин, препараты железа, магния. В течение последнего месяца отмечала зуд кожных покровов, периодически изжогу. Диагноз при поступлении: лекарственный гепатит. Исход беременности не известен.

2. *Пациентка N.*, 4 месяца. Наблюдалась в отделении с диагнозом токсический лекарственный гепатит в июне 2011 года. Ребенок находился на грудном вскармливании. В возрасте 4 месяцев у ребенка был диагностирован токсический гепатит. После проведения



дифференциальной диагностики и исключения всех возможных причин, вызвавших развитие данного заболевания, включая инфекционные агенты, врачи стали подозревать поливитамины + минералы, которые принимает мать. После отмены этого ЛС токсический гепатит у ребенка разрешился, она выписана из больницы в июне 2011 года в удовлетворительном состоянии.

Из анамнеза: мать пациентки принимала поливитамины+минералы с 7 месяцев беременности и продолжала прием препарата в течение четырех месяцев после родов (всего в течение 6 месяцев). Данная беременность матери была первой, протекала физиологически. Женщина также принимала препарат йода 200 мг в день (даты и продолжительность не известны). Данная реакция не описана в инструкции по медицинскому применению.

3. *Пациентка К.*, возраст не известен. Во время беременности развился HELLP-синдром на фоне применения дидрогестерона в дозировке 40 мг/сутки до 20 недели беременности. HELLP-синдром развился на 28 неделе беременности, пациентка была госпитализирована. Исход нежелательной реакции и беременности не известен.

4. *Пациентка Д. Н.*, 39 лет. Во время беременности в течение длительного времени принимала поливитамины + минералы и макро- и микроэлементы по назначению врача женской консультации. С февраля 2015 года появился кожный зуд, изжога. На фоне лечения в стационаре отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания уровня трансаминаз. Было проведено кесарево сечение по жизненным показаниям на сроке гестации 34 недели, в послеродовом периоде отмечалась положительная динамика, снижение трансаминаз.

Представленная информация была направлена в базу спонтанных сообщений лечащими врачами. Однако не всегда в сообщениях полно указана вся информация, которая позволила бы оценить взаимосвязь между приемом ЛС и возникшим в последующем лекарственным поражением печени. Часть сообщений также была отнесена к невалидным.

Для повышения достоверности анализа требуется более активное репортирование и подробное описание случаев развития лекарственного поражения печени у беременных, а также дальнейшее наблюдение этих случаев,

сообщение об исходе беременности и влияния данного воздействия на здоровье матери и ребенка. Более полное и подробное описание позволит определить причинно-следственные связи с большей точностью.

Анализ гепатотоксичности лекарственных препаратов, применяемых при беременности, затруднен в связи с возможностью развития специфических для беременности поражений печени: ICP, HELLP синдрома и преэклампсии (например, клинический случай № 3). К сожалению, поступающие сообщения не всегда содержат объем информации, достаточный для проведения дифференциальной диагностики (например, клинический случай № 4). В конечном итоге этот фактор может влиять на статистические показатели при анализе спонтанных сообщений, содержащих сведения о воздействии лекарственной терапии на функции печени при беременности [22, 23].

Вместе с тем, приведенные данные свидетельствуют о важности продолжения углубленных исследований влияния ЛС на организм беременных, прежде всего, на состояние печени, в том числе тех ЛС, которые не являются строго противопоказанными, а иногда даже показанными для применения у беременных.

С целью оптимизации контроля фармакотерапии при беременности представляется целесообразным создать базу данных для изучения назначений ЛС в период гестации, аналогичную «Совместной базе данных Кокрейна по беременности и деторождению» [24]. Это позволит более эффективно выявлять нежелательные реакции и частоту их возникновения у беременных, отслеживать отсроченные реакции, контролировать состояние женщины в перинатальном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Случаи развития лекарственного поражения печени при применении ЛС во время беременности составляют 2,38 % от общего количества сообщений о применении ЛС во время беременности и в родах, поступивших в российскую базу данных за период с 01.01.2009 по 31.12.2016. Большинство случаев лекарственного поражения печени было зарегистрировано в 3-ем триместре беременности — 71 %.

2. Подозреваемые ЛС были представлены 25 фармакологическими группами, общее

количество подозреваемых ЛП составило 46 препаратов.

3. Наиболее часто в сообщениях указываются подозреваемые ЛС из групп витаминов, поливитаминных средств + минералов (27,19%), противовирусных [ВИЧ] средств (16,67%) и гестагенов (15,79%), подозреваемыми ЛС чаще всего признавались поливитамины + минералы (17,54%), дидрогестерон (12,28%), атазанавир (9,65%) и дипиридамола (9,65%).

4. Для более тщательного мониторинга лекарственной терапии у беременных женщин целесообразно создать отдельную базу данных для сообщений о нежелательных реакциях в период гестации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова ЛВ, Аляутдина ОС, Пальцев МА, Пальцева ЕМ. Оценка состояния сосудистого эндотелия при различных акушерских патологиях. *Врач* 2011; (5): 86–7.
2. Николаева АВ, Мурашко ЛЕ, Федорова ТА, Ходова СИ. Pregnancy and delivery outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: XVIII FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS 2006; 50.
3. Еремина ЕЮ. Лекарственный гепатит у беременных. *Проблемы женского здоровья* 2011; 6(4): 46–55.
4. Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. *Issues and reviews in teratology* / Ed. H. Kalter-Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2000; 85–124.
5. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56(4): 323–328.
6. Ткачева ОН, Бевз АЮ, Ушкалова ЕА, Чухарева НА. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. *Акушерство и гинекология* 2001; (4): 112–117.
7. European Medicines Agency. Announcement of European Medicines Agency priorities for adverse drug reaction research. — London, 4 August 2009 [Интернет]. Док. Ref. ЕМЕА/497624/2009. (дата обращения 20.03.2017). Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phv/49762409en.pdf>.
8. FDA, Health Organizations to Study Safety of Medications Taken During Pregnancy. For Immediate Release: Dec. 30, 2009. [Интернет]. (дата обращения 02.05.2017). Доступно на: <https://goo.gl/DfESA1>.
9. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet. and Gynecol* 2002; 100: 465–473.
10. Аляутдин РН. ФАРМАКОЛОГИЯ. ULTRA LIGHT: учебное пособие. М.: Геотар; 2012.
11. Медицинский отдел ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз. Использование вакцин во время беременности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2010; 2 (38): 6–8.
12. Сокова ЕА, Бунятян НД, Мазеркина ИА, Демидова ОА, Александрова ТВ. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску? *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2015; (4): 26–31.
13. Герасименко АВ, Еремина ЕЮ, Герасименко ИВ, Чернова ОВ. Особенности лекарственного поражения печени у беременных. *Дневник казанской медицинской школы*. 2013 [Интернет]. (дата обращения 05.05.2017). Доступно на: <https://goo.gl/h4r8Fs>.
14. Кузнецова МА. Оправдана ли длительная витаминизация беременных? Бюлл. ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. Тезисы 6 Междисциплинарной конф. по акушерству, перинатологии и неонатологии «Здоровая женщина — здоровый новорожденный» 2011; 64.
15. Прилепская ВН, Кутуева ФР, Кулешов ВМ, Андреева МД, Ткаченко ЛВ, Зайцева ТД, Погодина ТА. Результаты Российской неинтервенционной (наблюдательной) программы по назначению витаминно-минерального комплекса для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ «ПРОГНОСТИК» у беременных женщин. *Гинекология* 2016; 04: 5–11.
16. Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Романов БК, Аляутдин РН, Лепяхин ВК, Казаков АС, Затолочина КЭ, Снегирева ИИ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ, Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ. Информация о решениях зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 40–41.
17. S. Shekhar G. Diddi Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015; (54): 475–482.
18. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwolo O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *HEPATOLOGY* 2013; 57: 716–726.
19. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, et al. Inhibition of Na1-taurocholate co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285: 16504–16512.
20. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etio-pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150–1157.
21. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Затолочина КЭ, Дармостукова МА, Лепяхин ВК, Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. Безопасность и риск фармакотерапии 2017;(2): 61–69.
22. Романов Б. К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51 (6): 634–642.
23. Kondrackienė J, Kupčinskis L. Liver diseases unique to pregnancy. *Medicina*. 2008; 44: 337–341.
24. Совместная база данных Кокрейна по беременности и деторождению. [Интернет]. 2017 [дата обращения 23.01.2017]. Доступно на: <http://pregnancy.cochrane.org/>.

## ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

*Вельц Наталья Юрьевна.* Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук

*Журавлева Евгения Олеговна.* Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

*Дармостукова Мария Андреевна.* Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

*Затолочина Карина Эдуардовна.* Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

*Аляутдина Ольга Сергеевна.* Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, д-р мед. наук.

## АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Вельц Наталья Юрьевна, Velts@expmed.ru

# DRUG-INDUCED LIVER INJURIES IN PREGNANCY IN THE CONTEXT OF POLYPRAGMASY

N. Yu. Velts<sup>1</sup>, E. O. Zhuravleva<sup>1</sup>, M. A. Darmostukova<sup>1</sup>,  
K. E. Zatolochina<sup>1</sup>, O. S. Alyautdina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education  
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

**Abstract:** Pregnancy is characterized by overexertion of metabolism in the liver and some changes in metabolism, which can lead to various, including severe organ, damage. During pregnancy, according to international epidemiological studies, more than 80 % of women take medicines. Under polypragmasy it is extremely difficult to isolate a particular medicine responsible for the drug pathology in the liver in pregnant women. The article presents a retrospective analysis of spontaneous reports accepted from the Russian database of AIS Roszdravnadzor for the period from 01.01.2009 to 31.12.2016.

**Key words:** Pregnancy, drug-induced hepatitis; multivitamins, gestagens; spontaneous reports; Russian AIS database Roszdravnadzor Pharmacovigilance; drug safety.

**For citation:** Velts NYu, Zhuravleva EO, Darmostukova MA, Zatolochina KE, Alyautdina OS. Drug-induced liver injuries in pregnancy in the context of polypragmasy. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(3): 104–111.

## REFERENCES

1. Volkova L, Alyautdina O, Paltsev M, Paltseva E. Evaluation of the state of the vascular endothelium in various obstetric pathologies. *The Doctor* 2011; (5): 86–7 (in Russian).
2. Nikolaeva AV, Murashko LE, Nikolaeva AV, Fedorova TA, Khodova SI. Pregnancy and delivery outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: XVIII FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS. 2006; P. 50 (in Russian).
3. Eremina EY. Medicinal hepatitis in pregnant women. *Problems of Women's Health* 2011; 6(4): 46–55 (in Russian).
4. Czeizel AE. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. *Issues and reviews in teratology*. Ed. H. Kalter-Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2000; 85–124.
5. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56(4): 323–328.
6. Tkacheva HE, Bezv AY, Ushkalova EA, Chukharev NA. The first All-Russian pharmacoepidemiologi-



- cal study «Epidemiology of drug use in pregnant women»: the main results. *Obstetrics and Gynecology* 2001; (4): 112–117 (in Russian).
7. European Medicines Agency. Announcement of European Medicines Agency priorities for drug Reaction research. — London, 4 August 2009 [Electronic source]. Doc. Ref. EMEA/497624/2009. (cited 20.03.2017). Available from: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phv/49762409en.pdf>.
  8. FDA, Health Organizations to Study Safety of Medications Taken During Pregnancy. For Immediate Release: Dec. 30, 2009. [Electronic source]. (cited 02.05.2017). Available from: <https://goo.gl/DfESA1>.
  9. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet. And Gynecol* 2002; 100: 465–473.
  10. Alautdin RN. PHARMACOLOGY. ULTRA LIGHT: a study guide. M.: GEOTAR media; 2012 (in Russian).
  11. Medical Department of GlaxoSmithKline Biologicals. Use of vaccines during pregnancy. BIO preparations. Prevention, diagnosis, treatment 2010; 2(38): 6–8 (in Russian).
  12. Sokova EA, Bunyatyan ND, Maserkina IA, Demidova OA, Aleksandrova TV. Clinical studies of medicines in pregnant women: the ratio of expected benefits to possible risks? *The Scientific Center for Expertise of Medical Applications* 2015; (4): 26–31 (in Russian).
  13. Gerasimenko AV, Eremina EY, Gerasimenko IV, Chernova OV. Features of medicinal liver damage in pregnant women. *Diary of the Kazan Medical School*. 2013 [Electronic source]. (cited 05.05.2017). Available from: <https://goo.gl/h4r8F5> (in Russian).
  14. Kuznetsova AI. Is prolonged vitaminization of pregnant women justified? *Bull. FTSKE them. V. A. Almazova. Theses 6 Interdisciplinary Conv. On obstetrics, perinatology and neonatology «Healthy woman — a healthy newborn»* 2011; 64 (in Russian).
  15. Prilepskaya VN, Kutueva FR, Kuleshov VM, Andreeva MD, Tkachenko LV, Zaitseva TD, Pogodina TA. Results of the Russian non-interventional (observational) program for the prescription of a vitamin and mineral complex for the prevention of hypovitaminosis and mineral deficiency «PROGNOSTIC» in pregnant women. *Gynecology* 2016; 04: 5–11 (in Russian).
  16. Bukatina TM, Pasternak EY, Romanov BK, Alyautdin RN, Lepakhin VK, Kazakov AS, Zatolochina KE, Snegireva AI, Darmostukova MA, Kolesnikova EYu, Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV. Information about the decisions of foreign regulatory bodies. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2016; (2): 40–41 (in Russian).
  17. Shekhar G, Diddi. Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2015; (54): 475–482.
  18. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwale O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *HEPATOLOGY* 2012; 57: 716–726.
  19. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, Romero MR, Rees M, et al. Inhibition of Na1-taurocholate co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. *J Biol Chem* 2010; 285: 16504–16512.
  20. Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ. Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2006; 44: 1150–1157.
  21. Zhuravleva EO, Velts NYu, Zatolochina KE, Darmostukova MA, Lepakhin VK, Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions that develop with the use of drugs during pregnancy. *Safety and risk of pharmacotherapy* 2017; (2): 61–69 (in Russian).
  22. Romanov BK. Kal'tsievaya regulyatsiya aktivnosti lizosomal'nykh fermentov miokarda. *Biomedical chemistry* 2005; 51 (6): 634–642 (in Russian).
  23. Kondrackienė J, Kupčinskis L. Liver diseases unique to pregnancy. *Medicina*. 2008; 44: 337–341.
  24. Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database. [Internet]. 2017 [cited 23 Jan 2017]. Available from: <http://pregnancy.cochrane.org/>.

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Velts NYu.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety fety. PhD.

*Zhuravlyova EO.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

*Darmostukova MA.* Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

*Zatolochina KE.* Head of the Department of Science and Analysis of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

*Alyautdina OS.* Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, PhD, D. Med. Sci.