

На правах рукописи

**ЧУХАРЕВА
НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**Фармакоэпидемиология лекарственных средств для профилактики и
лечения распространенных заболеваний и синдромов
у беременных**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Ольга Николаевна Ткачёва
Елена Андреевна Ушкалова

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фармакологии

ГБОУ ВПО «Саратовский

государственный медицинский

университет им. В. И. Разумовского»

Минздрава России

Решетько Ольга Вилоровна

Доктор медицинских наук, профессор,
ученый секретарь ФГБУ «Научный центр

экспертизы средств медицинского

применения» Минздрава России

Яворский Александр Николаевич

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

профессионального образования «Смоленский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» ноября 2016 года в 13:00 на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; ГБУЗ «ГКБ №64 ДЗМ»).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. По данным международных эпидемиологических исследований лекарственные средства (ЛС) по назначению врача или для самолечения получают не менее 80-90% беременных женщин [Daw J.R. et al., 2011; Lupattelli A. et al., 2014]. Наряду с препаратами железа и витаминно-минеральными комплексами к числу наиболее часто назначаемых фармакологических групп относятся анальгетики, антибактериальные средства, ЛС для лечения заболеваний дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Применение ЛС во время беременности остается одним из наиболее сложных и плохо изученных вопросов клинической фармакологии и практической медицины и приоритетным направлением в области безопасности ЛС Евросоюза и Северной Америки. В РФ ситуация соответствует данным зарубежных авторов и требует проведения активных мероприятий на различных уровнях [Стриженок Е. А., 2005; Ткачева О. Н., 2010; Елисеева Е. В., 2011].

По мнению экспертов, сведения о безопасности применения ЛС во время беременности недостаточны более чем для 80% ЛС, имеющих на рынке [Adam M.P. et al, 2011]. Нерациональное применение ЛС в период органогенеза сопряжено с риском развития тератогенных эффектов, во II и III триместрах – фетотоксических эффектов, неблагоприятного влияния на течение беременности и родов, адаптацию новорожденного и последующее физическое и психическое развитие ребенка.

В тоже время частоту неблагоприятных исходов беременности, вызванных приемом ЛС, можно уменьшить путем их рационального и контролируемого применения. С этой целью в экономически развитых странах разрабатываются руководства по лечению различных заболеваний в период беременности или выделяются специальные разделы в руководствах по терапии соответствующих нозологий. В 2013 году Минздравом России была инициирована работа по созданию Федеральных клинических рекомендаций по основным нозологическим формам и методам терапии, в том числе в период беременности.

Степень научной разработанности темы. Одним из вариантов оценки реальной практики назначения лекарственной терапии беременным являются фармакоэпидемиологические исследования, которые позволяют отслеживать ситуацию с назначением лекарств на уровне регионов или отдельных лечебно-профилактических учреждений, оценивать их безопасность и соответствие имеющимся международным и национальным стандартам или рекомендациям. До настоящего времени количество фармакоэпидемиологических исследований в России ограничено несмотря на то, что за рубежом они вошли в рутинную практику здравоохранения и дают ценную информацию о стереотипах и безопасности применения ЛС в акушерстве. Результаты фармакоэпидемиологических исследований различного дизайна у беременных освещены в научных работах российских ученых: Стриженок Е. А., Страчунский Л. С., Чилова Р. А., Ткачева О. Н., Разгуляева Н. Ф., Филиппенко Н.Г., Елисеева Е. В., Решетько О. В., Арчегова Э. Г. В реальной клинической практике при типичных, широко распространенных заболеваниях и синдромах (таких как головная боль, лихорадка, изжога, запор, острый пиелонефрит), лекарственные препараты могут быть назначены беременной как акушером-гинекологом, так и терапевтом, причем назначения безрецептурных препаратов зачастую не фиксируются в медицинской документации. В связи с этим изучение выбора лекарственной терапии при распространенных патологических состояниях у

беременных врачами акушерами-гинекологами и врачами терапевтических специальностей путем анкетирования представляется крайне актуальным, т.к. позволяет оценить рациональность подходов к выбору ЛС и выявить закономерности в индивидуальных подходах к фармакотерапии.

Цель исследования. Изучить рациональность назначений ЛС врачами при распространенных заболеваниях и синдромах у беременных в различных регионах России и разработать предложения по выбору ЛС с наилучшим соотношением польза/риск в период беременности.

Задачи исследования.

1. Изучить структуру назначений ЛС врачами различных специальностей для профилактики и терапии широко распространенных заболеваний и синдромов у беременных.
2. Проанализировать соответствие клинической практики использования ЛС у беременных современным рекомендациям и имеющейся информации о безопасности для плода.
3. Выявить факторы, влияющие на назначения ЛС беременным.
4. Проанализировать рекомендации в разделе «Применение во время беременности» в инструкциях по применению препаратов разных производителей.
5. Разработать предложения по оптимизации фармакотерапии беременных.

Методология и методы исследования. Методологической основой послужили современные концепции фармакоэпидемиологических исследований. Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследования: фармакоэпидемиологический, описательный.

Научная новизна. Впервые в России получены данные о спектре ЛС, назначаемых беременным при наиболее распространенных патологических состояниях (головная боль, лихорадка, сезонный аллергический ринит, бессонница, тошнота и рвота, запор, изжога, заболевания печени, острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), острый пиелонефрит) и для профилактики ряда осложнений течения беременности (применение антикоагулянтов, антиагрегантов, гепатопротекторов, сезонная вакцинация против гриппа).

Впервые в России выявлены наиболее частые медицинские ошибки при терапии раннего токсикоза, сезонного аллергического ринита, при выборе анальгетиков/антипиретиков, антибактериальных препаратов, а также ЛС, предназначенных для лечения ОРВИ и заболеваний ЖКТ в период гестации.

Впервые проведен сравнительный анализ назначений ЛС и выявлена зависимость ошибок при назначении фармакотерапии беременным от специальности врача, а также взаимосвязь фармакотерапии с федеральным округом (ФО), с типом лечебно-профилактическим учреждением (ЛПУ) и, в меньшей степени, со стажем работы специалиста.

Научно-практическое значение работы. Проведенное исследование позволило выявить наиболее частые ошибки при выборе ЛС беременным врачами разных специальностей, что позволяет использовать эту информацию для разработки программ обучения для акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей, принимающих участие в ведении беременных с соматической патологией.

Проведен сравнительный анализ инструкций зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов для лечения широко распространенных патологий во время беременности, показавший отсутствие стандартной терминологии. В значительном количестве случаев выявлена противоречивость рекомендаций по

применению во время беременности ЛС разных производителей, содержащих одно и то же действующее вещество, а в некоторых случаях – и в разных разделах инструкции на один и тот же препарат.

Разработаны предложения по выбору наиболее безопасных ЛС для матери и плода при распространенных заболеваниях и симптомах у беременных.

Материалы исследования позволяют обосновать необходимость пересмотра разделов по применению ЛС во время беременности в инструкциях и могут быть основой для разработки рекомендаций по рациональному использованию ЛС у беременных в России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При часто встречающихся патологических состояниях врачи назначают беременным женщинам широкий спектр ЛС.
2. Тактика ведения беременных с различными соматическими заболеваниями и часто встречающимися синдромами в России не регламентируется едиными рекомендациями и существенно различается у врачей разных специальностей и в разных регионах страны.
3. Фармакотерапия в период беременности во многих случаях не соответствует имеющейся информации об эффективности и безопасности ЛС для матери и плода.
4. Выбор ЛС беременным затрудняет противоречивость информации в разделе «Применение при беременности и лактации» в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов разных производителей, содержащих одно и то же действующее вещество.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на XVI и XVII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2009, 2010), IV и VI Национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2009, 2011), конференции с международным участием «Безопасность применения лекарств у беременных и кормящих матерей» (Москва, 2009), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Лекарственные средства и беременность» (Республика Беларусь, Минск, 2010), I Общероссийской научно-практической конференции «Здоровье женщины» (Москва, 2010), XI съезде Научного общества гастроэнтерологов России «Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения» (Москва, 2011), XII и XVI Всероссийских научных форумах «Мать и Дитя» (Москва, 2011г, 2015г), XXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2015), Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Достижения современной фармакологической науки» (Рязань, 2015), V научно-практической конференции «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения» (Москва, 2015).

Апробация работы проведена на заседании апробационной комиссии ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России 20.01.2016 г., протокол № 1/1.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 8 статей в отечественных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Внедрение результатов работы. Рекомендации по повышению эффективности и безопасности лекарственной профилактики и терапии широко распространенных во время беременности заболеваний и синдромов внедрены в клиническую практику акушерских отделений ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Основные положения диссертации включены в лекционный курс циклов тематического усовершенствования по теме экстрагенитальная патология в

акушерстве и гинекологии на кафедре акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, и в школе по экстрагенитальной патологии, организованной терапевтическим отделением ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Личный вклад автора. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи. Личный вклад автора является определяющим, заключается в его непосредственном участии на всех этапах работы и составляет более 80 %.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 161 странице печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 10 рисунков и 40 таблиц. Список литературы включает 317 источников, из них 56 отечественных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено в рамках Первого Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных». Национальный координатор исследования – профессор, д.м.н. Ткачёва О.Н., координаторы исследования – Чухарева Н.А., к.м.н. Бевз А.Ю. Организация исследования представляла собой поэтапный подход – подготовительный этап, сбор информации, формирование общей базы данных.

Дизайн. Многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование.

Первый этап исследования. Сроки проведения анкетирования октябрь – декабрь 2008г., анкетирование врачей, принимающие участие в ведении беременных, с помощью стандартной анкеты врача (29 вопросов на двух страницах формата А4)

В ходе первого этапа исследования было получено 1286 анкет врачей, из них 1082 соответствовали критериям анализа. Проанализировано 380 анкет врачей терапевтов (35,1%), 556 анкет акушеров-гинекологов (51,4%) и 146 анкет врачей других специальностей (13,5%). В исследовании приняли участие 428 врачей (40%), работающих в ЛПУ стационарного типа, 405 врачей (37%), работающих в ЛПУ амбулаторного типа, опыт работы в стационаре и амбулаторно-поликлиническом звене имеют 120 (11%) и 129 врачей (12%) не указали тип ЛПУ, в котором работают. Стаж работы по специальности более пяти лет имели 84,1% врачей.

Второй этап исследования. Сроки проведения анкетирования февраль – апрель 2015г. анкетирование врачей с помощью стандартной анкеты врача (30 вопросов на двух страницах формата А4), целью которого было определение текущей ситуации и сравнение с результатами первого этапа исследования. С учетом результатов полученных на первом этапе в анкету врача были внесены изменения: большинство вопросов были сформулированы в закрытом виде.

Было получено 1145 анкет врачей (включено в анализ 1066). Проанализировано 332 анкеты врачей терапевтов (31,1%) и 734 анкеты акушеров-гинекологов (68,9%). В исследовании приняли участие 35,3% врачей, работающих в ЛПУ стационарного типа, 63,2% врачей, работающих в ЛПУ амбулаторного типа. Стаж работы по специальности более пяти лет имели 70,8% врачей.

Анкета врача включала следующие блоки вопросов:

- общие вопросы;
- применение анальгетиков/антипиретиков;
- применение ЛС при острых респираторных заболеваниях (препараты, назначаемые при кашле, рините, противовирусные ЛС при ОРВИ) и аллергическом рините;
- выбор антимикробных препаратов (АМП) при инфекционном процессе различной локализации (бронхолёгочные заболевания, острый пиелонефрит);
- применение ЛС при заболеваниях ЖКТ;
- применение антикоагулянтов и антиагрегантов.

Анализ инструкций по медицинскому применению. Проанализировано 616 инструкций (205 МНН) к ЛС, указанным врачами при анкетировании. Для анализа были отобраны официальные инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, размещенные на сайте «Государственный реестр лекарственных средств» (<http://grls.rosminzdrav.ru>), даты обращения 01.06.2014 – 01.01.2016.

Статистический анализ. Предварительная статистическая обработка полученных результатов была проведена в системе статистического анализа STATISTICA (версия 6.0). Описательная статистика: анализируемые показатели были представлены в виде доли. Аналитическая статистика: анализ парных таблиц сопряженности, логистическая регрессия. В последующем был проведен статистический анализ в пакете SAS 9.3 (Центр БИОСТАТИСТИКА под руководством В.П. Леонова). Для поиска скрытых, латентных группировок наблюдений, применяли иерархический кластерный анализ (метрика Манхэттена и алгоритм Варда). Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком (специальность, стаж, ФО) и подмножеством качественных признаков (выбором ЛС), использовалась модель логистической регрессии с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты первого этапа исследования

На рисунке 1(а) приведена дендрограмма, полученная в результате иерархической кластеризации наблюдений по всему массиву данных. Минимальное межкластерное расстояние (число несовпадений по всем 659 признакам) оказалось равно 5, т.е. абсолютно идентичных анкет в исследовании не было. При анализе с помощью метода логистической регрессии структуры из 2-х, 3-х или 4-х кластеров самым значимым предиктором для выявления различий между полученными латентными группировками определен ФО. Не смотря на высокое качество кластеризации, сопряженность фактического и предсказанного кластеров низкая, выделенные группы не могут быть объяснены имеющимися предикторами.

Однако при выполнении кластерного анализа по фрагменту базы данных, включавшему только вопросы применения АМП была получена иная картина (рисунок 2б). При анализе структуры из 3 кластеров все включённые в уравнение логистической регрессии 35 признаков дают значение конкордации в 92,5%. Сопряженность предсказанного и фактического кластера была высокой для второго и третьего кластера (83,6% и 82,4% соответственно), в меньшей степени для первого (64,5%). Кроме того, несовпадения при переклассификации равномерно распределены по всем 3-м группам наблюдений (критерий Пирсона Хи-квадрат 0,9818).

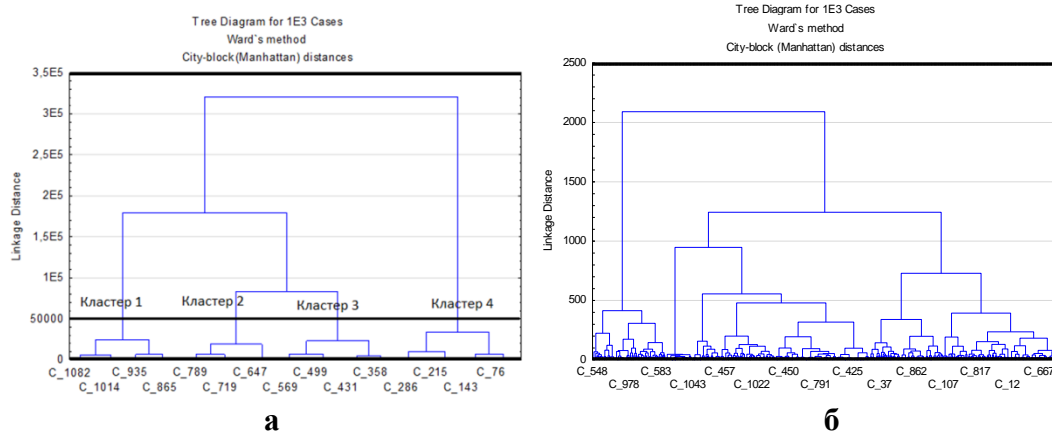


Рисунок 1 Результаты кластерного анализа: а) весь массив данных б) вопросы применения АМП (первый этап исследования)

При анализе таблиц сопряженности выявлено, что респонденты-врачи в разных кластерах достоверно различаются по специальности, типу ЛПУ и ФО ($p < 0,0001$ для каждого) и не отличаются по стажу ($p = 0,1126$). В двух наиболее крупных и однородных кластерах четко прослеживается связь со специальностью. Во втором кластере ($n = 468$) преимущественно были терапевты и практически все врачи других специальностей, работающие преимущественно амбулаторно, более половины врачей Приволжского ФО, большинство врачей Дальневосточного ФО. В третьем кластере ($n = 448$) преобладали акушеры-гинекологи, связь с типом ЛПУ была минимальной, в эту группу вошли большинство врачей Центрального ФО, почти все врачи Северо-Западного ФО и более половины врачей Уральского ФО. В первом кластере ($n = 166$) большинство врачей работали в стационаре, в эту группу вошли врачи разных специальностей из всех ФО.

Обнаружены значимые различия в тактике ведения беременных у врачей разных специальностей (показатель конкордации 87,6%, процент совпадения фактической и предсказанной специальности у акушеров-гинекологов и терапевтов 87,8% и 72,1% соответственно). Они заключались в тактике лечения вагинального кандидоза, медикаментозной терапии при раннем токсикозе, применении психотропных ЛС, глюкокортикостероидов (ГКС) при аллергическом рините, антиагрегантов, препаратов железа, некоторых АМП и ЛС для лечения ОРВИ.

Отличия в лечебной тактике врачей, работающих в стационаре, а также проанализированные интервалы стажа не могут быть объяснены имеющимися предикторами достаточно надёжно (показатель конкордации 66,0% и 65,5% соответственно).

Определяющие различия в тактике были отмечены в зависимости от ФО (показатель конкордации 82,9%). Было определено 45 предикторов, максимальные значения модулей стандартизованных коэффициентов были определены для применения (в порядке убывания): дезлоратадина при сезонном аллергическом рините, ЛС при острой боли в I триместре, эссенциальных фосфолипидов, макроглола и нитроксолина. Также наблюдаются различия в выборе некоторых ЛС для лечения ОРВИ, токсикоза, анемии, вагинального кандидоза, анальгетиков/антипиретиков, антикоагулянтов. Причем наиболее хорошо предсказывались Центральный и Приволжский ФО (69,0% и 91,8% соответственно).

Частные вопросы применения ЛС (первый этап исследования)

В I триместре примерно пятая часть врачей (244 анкеты, 22,6%) избегает назначения жаропонижающих ЛС. Во II и III триместрах фармакотерапия при

лихорадке назначается чаще (рисунок 2а). Более половины врачей на любом сроке беременности отдают предпочтение парацетамолу (50,9%, 58,2% и 60,6% в I, II и III триместре соответственно). Вопросы о применении ЛС при **острой боли** дублировали вопросы о выборе жаропонижающих препаратов, однако полученные результаты освещают проблему с другой стороны (рисунок 2б).

Около половины (48,2%) опрошенных врачей не назначают ЛС при острой боли в I триместре и примерно треть (37%) – во II и III триместре. Врачами был указано большое количество наименований ЛС. Среди назначений лидируют не рекомендованные при беременности метамизол-содержащие препараты. При острой боли, в отличие от лихорадки, врачи достаточно редко назначают парацетамол. В целом назначения терапевтов как при острой боли, так и при лихорадке были более рациональны, чем акушеров-гинекологов: терапевты достоверно чаще назначали парацетамол ($p < 0,008$ для каждого триместра), реже – ацетилсалициловую кислоту (АСК) ($p < 0,0001$ для каждого триместра) и комбинированные ЛС ($p < 0,006$ для II и III).

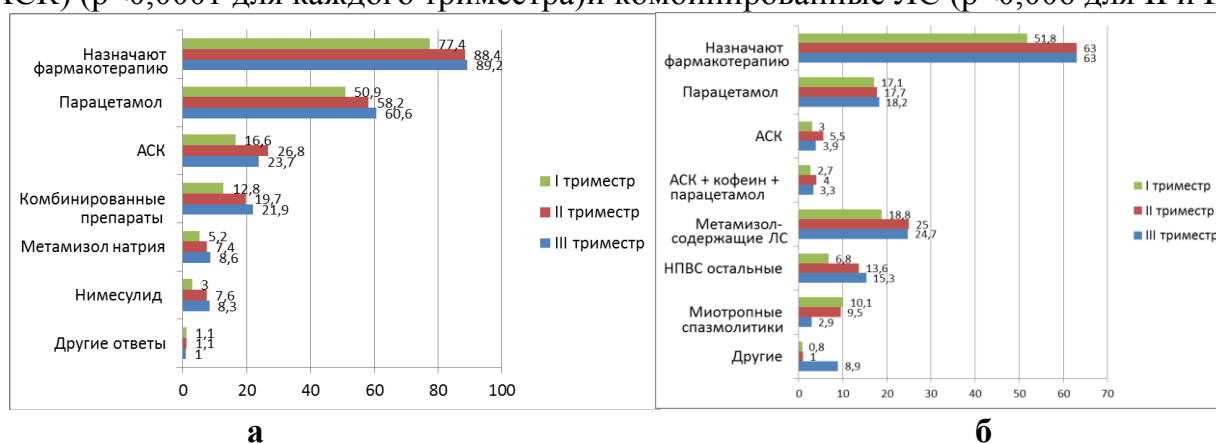


Рисунок 2 Применение а) жаропонижающих б) обезболивающих в зависимости от триместра (1 этап исследования)

Анализ анкет показал, что **при кашле** многие врачи вообще не назначают ЛС беременным (42,8% в I триместре и 29,1% во II-III триместрах). В целом врачи назначали 36 различных ЛС, 8 из которых не предназначены для его лечения. Большинство врачей считают более безопасным в этой ситуации назначение фитотерапии, особенно в I триместре (46,1%). В анкетах было указано значительное количество наименований лекарственных растений, а также многокомпонентных сборов. Муколитики и противокашлевые ЛС, в частности, амброксол, бромгексин и ацетилцистеин, врачи назначают реже (11,8% в I и 33,6% – во II-III триместрах).

Терапевты закономерно чаще назначали терапию при кашле, чем акушеры-гинекологи и врачи других специальностей как в I триместре, так и во II-III триместрах (65,5%, $p < 0,0001$ и 79,7%, $p < 0,0001$ соответственно), различия были обусловлены более частым применением растительных препаратов (54,0%, $p = 0,0007$ и 48,4%, $p = 0,0006$ соответственно), в том числе многокомпонентных сборов (16,6%, $p = 0,0378$ и 15,8%, $p = 0,0976$ соответственно). Врачи, работающие в стационаре, реже назначали при кашле фитотерапию как в I триместре (41,4%, $p = 0,0017$), так и во II и III триместрах (37,2%, $p = 0,0118$), а во II и III триместрах чаще отдавали предпочтение муколитикам – амброксолу (21,4%, $p = 0,0409$), бромгексину (15,2%, $p = 0,0363$) и карбоксицистеину (6/6, 1,1%, $p = 0,0153$). Врачи со стажем работы менее 5 лет достоверно реже назначают фитотерапию в I триместре (37,3%, $p = 0,0397$), в т.ч. Мукалтин – 6,8% ($p = 0,0015$). Амброксол во II-III триместрах чаще применяют молодые врачи (врачи со стажем < 5 лет – 27,3%, > 20 лет – 13,8%, $p = 0,0042$).

Не назначают терапию **при рините** в I триместре 41,7% врачей, во II и III триместрах – 29,4%. Выбор ЛС врачами, проводящими фармакотерапию в период беременности, подвержен значительным колебаниям – среди назначаемых препаратов фигурировало 34 международных непатентованных наименования (МНН), однако, большинство врачей отдает предпочтение Пиносолу – 32,7% и 35,4% в I и II-III триместрах соответственно, а также деконгестантам (13,9% и 26,8% соответственно) и солевым растворам (8,8% и 10,2%).

Противовирусные препараты при ОРВИ в I триместре беременности назначают только 28,6% врачей, во II и III триместрах – менее половины (46,5%). При анализе анкет определено 33 ЛС (по МНН), некоторые врачи указали только группу препаратов (иммуномодуляторы, индукторы интерферона (ИФ), иммуноглобулины, пенициллины) без торгового наименования (ТН). Наиболее часто врачи указывали препараты ИФ в виде назальных капель (11,0% и 13,1%) или суппозиториев (4,1% и 14,6%), умифеновир (4% и 8,1%), ацикловир (2,2% и 6,1%) и Анаферон (2,0% и 4,2%) в I и II-III триместрах соответственно. Осельтамивир был указан в 1 анкете.

При **bronхолегочных заболеваниях** каждый третий акушер-гинеколог (33,1%) самостоятельно не назначает антибактериальную терапию и направляет больную к терапевту или пульмонологу. Напротив, терапевты в подавляющем большинстве случаев (92,6%) назначают антибактериальные препараты сами.

Лидирующую позицию по назначениям (77,5%) занимали пенициллины. Эту группу АМП чаще применяли терапевты (89,5%, $p < 0,0001$). На втором месте по числу назначений (37,1% всех врачей) оказалась группа цефалоспоринов, которую чаще указывали акушеры-гинекологи (42,1%, $p = 0,0016$), преимущественно за счет цефазолина и цефотаксима ($p < 0,04$ для каждого препарата). Макролиды назначали 26,3% врачей. Акушеры-гинекологи чаще, чем терапевты и врачи других специальностей, отдавали предпочтение эритромицину (18,0%, $p = 0,0008$) и джозамицину (16,5%, $p = 0,0002$). В целом джозамицин назначали 12,8% врачей, спирамицин и кларитромицин – 10,4%, и 6,7%.

В 33 анкетах (3,0%) были указаны противопоказанные при беременности фторхинолоны и другие группы АМП, применение которых во время беременности разрешено лишь в особых ситуациях – аминогликозиды, линкозамиды и сульфаниламиды (2,3%, 0,9% и 0,5% соответственно).

При **остром пиелонефрите** значительное число врачей направляют беременных к другому специалисту (25,6%), не назначая терапию самостоятельно. В целом, рекомендованные для эмпирической терапии цефалоспорины 2-3 поколения и амоксицилина клавуланат (АКК), рекомендованный при подтвержденной чувствительности, указали 60,6% врачей. Однако достаточно часто врачи разных специальностей выбирают неэффективные препараты.

При выборе антибиотика из группы пенициллинов необходимо учитывать, что уровень антибиотикорезистентности к не защищенным ингибитором бета-лактамаз пенициллинам (49,4% анкет), а в последние годы и к АКК (50,4% анкет), у *E. coli* в РФ превышает допустимый для их эмпирического назначения.

Применение цефалоспоринов 1 поколения, к которым относится цефазолин (28,9% анкет), рекомендовано в ряде зарубежных руководств для лечения острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных, но не пиелонефрита. Цефалоспорины 4 поколения, к которым относится цефепим (13,8% анкет), не рекомендованы для рутинного применения.

Макролиды, указанные в 14,0% анкет, не действуют на грамотрицательную

флору и не могут быть рекомендованы для лечения острого пиелонефрита. Так же, как и в ситуации с бронхолегочными заболеваниями, небольшое число врачей указали ЛС, противопоказанные при беременности или не рекомендованные в качестве препаратов выбора, – фторхинолоны, аминогликозиды и линкозамиды (5,5%, 1,4%, 0,7% соответственно). В 6,0% анкет был выбран нитроксалин, уровень резистентности к которому превышает в РФ 90%.

Фармакотерапию **при бессоннице** указали более половины врачей – 54,6% в I триместре, 62,8% – во II и III триместрах. Все врачи, указавшие фармакотерапию, отдавали предпочтение растительным препаратам. В целом фитотерапию назначали при бессоннице в I триместре беременности 50,5% врачей, во II и III триместрах – 54,1%. Акушеры-гинекологи чаще, чем терапевты и врачи других специальностей, применяли лекарственные травы ($p < 0,0001$), в том числе валериану ($p < 0,07$) и пустырник ($p < 0,0001$), а также чаще отдавали предпочтение феназепаму ($p < 0,004$).

Анкетирование выявило, что относительно большая доля врачей (9,9%), преимущественно акушеров-гинекологов, назначает **психотропные ЛС** беременным (16,0% акушеров-гинекологов, 3,4% терапевтов). Терапию в целом (14,6%, $p < 0,0001$), а также феназепам (8,9%, $p < 0,0001$) и транквилизаторы (2,6%, $p = 0,0003$) преимущественно назначали врачи, работающие в стационаре.

Около четверти врачей (23,4%) воздерживаются от фармакотерапии **изжоги** во время беременности. Терапию в целом ($p < 0,0001$) чаще назначают акушеры-гинекологи (80,9%), и реже врачи других специальностей (63,7%). Большинство врачей предпочитают антациды (71,3%), лишь в единичных анкетах были указаны препараты, рекомендованные при тяжелых, рефрактерных или осложненных случаях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у беременных: H₂-гистаминоблокаторы (H₂-ГБ) - 1,7%, ингибиторы протонной помпы (ИПП) - 1,1%, прокинетики - 1,2%.

Примерно четверть врачей (28,2%) не назначали лекарственную терапию при **запоре**. Среди врачей, использующих ЛС, практически все врачи назначали разрешенные к применению во время беременности слабительные ЛС, в том числе препараты лактулозы (около 40%). Реже указывали препараты сенны (16,8%) и макрогола (13,4%). Остальные 12 наименований были указаны менее чем в 5% анкет.

Акушеры чаще, чем терапевты и врачи других специальностей, назначали **гепатопротекторы** (в формулировке вопроса не было конкретизировано при каком заболевании) в целом (79,1%, $p < 0,0001$), а предпочтение отдавали препаратам фосфолипидов (62,2%, $p < 0,0001$) и экстракту артишока (20,1%, $p < 0,0001$). Вероятно, это связано со сложившейся лечебной и профилактической тактикой ведения некоторых акушерских осложнений в РФ. Урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), которая входит в стандарты лечения холестатических заболеваний, указали 2,1%.

Более половины врачей (50,6%) фармакотерапию при **раннем токсикозе** не назначают. Акушеры-гинекологи закономерно чаще назначали фармакотерапию, чем терапевты и врачи других специальностей ($p < 0,0001$). В целом для лечения раннего токсикоза назначались 53 различных ЛС по МНН (без учета препаратов для инфузионной терапии). На первом месте по числу назначений оказалась инфузионная терапия. Ее рекомендовали 21,3% всех врачей (30,4% акушеров-гинекологов, 10% терапевтов и 15,8% врачей других специальностей), достоверно чаще врачи стационаров, чем врачи амбулаторного звена ($p < 0,0001$). Среди собственно противорвотных ЛС наиболее часто применяемым препаратом оказался метоклопрамид (20,4%): 29,3% акушеров-гинекологов, 13,7% терапевтов и 4,1% врачей других специальностей. Далее следовал экстракт артишока – 12,7% всех

назначений (19,2% акушеров-гинекологов, 5,8% терапевтов и 5,5% врачей других специальностей). При этом наиболее хорошо изученные в период беременности противорвотные препараты с доказанной эффективностью и достаточной безопасностью для матери и плода рекомендовались участниками исследования достаточно редко: Н1-ГБ только в 1,5% случаев, пиридоксин (В6) – в 2,9%. Врачи, работающие в стационаре, достоверно чаще назначали терапию в целом, чем врачи амбулаторного звена (54,9% и 44,8% соответственно, $p=0,0002$), преимущественно за счет инфузионной терапии (27,7% и 15,4%, $p<0,0001$).

Результаты анкетирования показали, что **антикоагулянты** используют только 22,7% акушеров-гинекологов, 14,2% терапевтов и 26,7% врачей других специальностей ($p<0,0001$). Почти половина акушеров-гинекологов указали в ответ на этот вопрос различные антиагреганты (48,4%; $p<0,0001$). 17 врачей (1,6%) указали препараты, вообще не относящиеся к группе антитромботических ЛС (10 ТН)

Результаты второго этапа исследования

На 2ом этапе исследования большинство вопросов были сформулированы в закрытом виде, общая база данных содержала 390 признаков. При анализе различий между врачами акушерами и терапевтами с помощью метода логистической регрессии, все включённые в уравнение признаки дают совпадение фактической и предсказанной специальности более 90%. По сравнению с 1ым этапом исследования, принципиально перечень признаков не изменился. На 2ом этапе, кроме 5ти признаков (применение АМП при бронхолегочных заболеваниях, дипиридамола, гепарина, ГКС при аллергическом рините, феназаепама), которые также были включены в уравнение логистической регрессии, различия между специалистами заключались в выборе ЛС при раннем токсикозе, бессоннице, некоторых обезболивающих, витаминов (Фемибион), а также в типе ЛПУ, в котором работает врач.

При анализе связи типа ЛПУ и ответов на вопросы анкеты на 2ом этапе были выявлены следующие предикторы отнесения к стационарному или амбулаторному звену (процент конкордации 89,2%): специальность врача, применение гепатопротекторов, антикоагулянтов, хлоропирамина, нимесулида, поливитаминов (Элевит, Фемибион), некоторые аспекты терапии раннего токсикоза, рекомендации по вакцинации против гриппа членам семьи беременной и указание на то, что извещение о нежелательном явлении делает клинический фармаколог учреждения.

Аналогично 1ому этапу исследования, проанализированные интервалы стажа не могут быть объяснены имеющими предикторами достаточно надёжно.

При анализе связи фармакотерапии с ФО было определено 25 предикторов, однако показатель конкордации был не очень большой (78,3%). Различия заключались в выборе анальгетиков/антипиретиков, антиагрегантов, АМП при остром пиелонефрите, а также ЛС для лечения заболеваний ЖКТ. Наиболее хорошо предсказывался Центральный ФО (91,0%).

При анализе парных таблиц сопряжённости также вычислялись и оценки интенсивности связи анализируемых признаков (V-коэффициент Крамера). Выбор ЛС в большей степени зависел от специальности и в меньшей - от ФО, типа ЛПУ и стажа.

Частные вопросы фармакотерапии (второй этап исследования)

Несмотря на то, что большее число врачей назначали парацетамол в качестве **антипиретика** – 57,9% в I триместре, и 61,2% в III триместре, спектр ЛС, назначаемых врачами, особенно при **острой боли**, не претерпел значительных изменений (рисунок 3). Различия в выборе препаратов терапевтами и акушерами были аналогичны выявленным на 1ом этапе. Вызывает беспокойство, что врачами по-

прежнему широко применяются противопоказанные в III триместре нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) - 40,0% и 39,3% на 1ом и 2ом этапе соответственно. Отмечено уменьшение назначения врачами не рекомендованных при беременности АСК, комбинированных ЛС, метамизола и нимесулида.

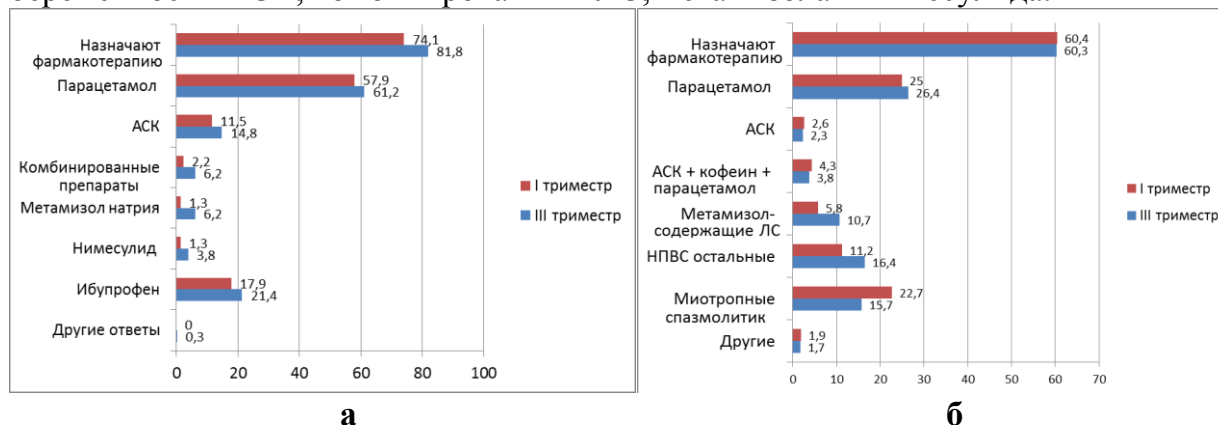


Рисунок 3 Спектр ЛС, назначаемых врачами беременным при а) лихорадке б) острой боли (2ой этап исследования)

Существенно изменился спектр **противовирусных препаратов**, назначаемых врачами при ОРВИ. Этому, вероятно, способствовало появление рекомендаций по терапии и профилактике гриппа у беременных и собственного опыта терапии в период пандемии гриппа 2009 – чаще назначается фармакотерапия в целом (77,8%), и, в частности, осельтамивир (16,9%) и умифеновир (9,8%). Однако в некоторых анкетах врачами по-прежнему были указаны противопоказанные при беременности Кагоцел, Ингавирин, Циклоферон (3,7%, 2,3%, 1% соответственно) или препараты, не показанные при ОРВИ - ацикловир, Биопарокс (4,0% и 1% соответственно). Лидирующую позицию по-прежнему занимают препараты ИФ, 60,8% врачей назначают их в лекарственной форме в виде ректальных свечей, 48,1% - для интраназального применения. Отличия в выборе фармакотерапии у врачей стационаров и амбулаторного звена очевидно связаны с различиями в тяжести заболеваний: врачи, работающие в стационаре, почти в 2 раза чаще указывали осельтамивир (25,0%, $p < 0,0001$), а также умифеновир (14,9%, $p < 0,0001$), а врачи амбулаторного звена - препараты ИФ как для ректального (67,2%, $p < 0,0001$), так и для интраназального применения (51,3%, $p = 0,0072$). Врачи со стажем работы менее 5 лет чаще применяют осельтамивир (23,6%, $p = 0,0072$).

К важным результатам второго этапа исследования следует отнести тот факт, что подавляющее большинство врачей (52,8%) не рекомендуют сезонную **вакцинацию против гриппа** беременным, которая впервые была внесена в Национальный календарь прививок в марте 2014г. 37,0% врачей рекомендуют вакцинацию планирующим беременность, 35,1% – членам семьи и только 8,2% – беременным. Акушеры чаще рекомендуют вакцинацию беременным, чем терапевты (9,5% и 5,1% соответственно, $p = 0,0147$) и реже членам семей (30,0% и 46,4% соответственно, $p < 0,0001$) и планирующим беременность (31,5% и 49,1% соответственно, $p < 0,0001$). Врачи работающие амбулаторно чаще рекомендуют вакцинацию членам семьи и планирующим беременность (39,9% и 41,1%, $p < 0,0001$).

На 1ом этапе было показано, что терапевты рационально выбирали АМП при **bronхолегочных заболеваниях**. Однако формулировка вопроса не позволила дифференцировать острый бронхит и пневмонию. Результаты 2го этапа выявили, что АМП назначается терапевтами не только при пневмонии, но и при остром бронхите, а также ОРВИ (91,3%, 43,7% и 0,6% соответственно).

При **остром пиелонефрите** только в единичных анкетах были указаны АМП резерва (цефалоспорины 4 поколения – 5,2%, аминогликозиды – 0,4%, ванкомицин – 0,5%) и противопоказанные при беременности фторхинолоны (2,2%), однако, по-прежнему, в ряде случаев назначали недостаточно эффективные в данной клинической ситуации пенициллины, не защищенные ингибитором бета-лактамаз (32,9%), цефалоспорины 1 поколения (15,6%), макролиды (18,4%), нитрофураны (4,7%), нитроксолин (2,3%) и фосфомицин (19,6%). Рекомендованные для эмпирической терапии цефалоспорины 2 поколения указали 8,3% врачей, цефалоспорины 3 поколения – 46,1%; АКК указали 49,1% врачей. Врачи, работающие в стационаре, ожидаемо чаще применяют все предложенные цефалоспорины для парентерального введения ($p < 0,05$ для каждого). Цефиксим чаще применяют врачи, работающие амбулаторно ($p = 0,0466$). Макролиды, также, как и на 1ом этапе исследования, чаще применяют врачи амбулаторного звена (20,9%; $p = 0,0051$). Отмечено, что врачи со стажем работы больше 20 лет, реже назначали АКК (42,8%, $p = 0,003$) и цефалоспорины 3 поколения (33,8%, $p < 0,0001$).

Терапия **аллергического ринита** по-прежнему остается сложным для врачей вопросом. Более половины респондентов указали, что самостоятельно терапию не назначают, рекомендованные в качестве препаратов первой линии интраназальные ГКС назначают только 8,4% врачей. Отмечено, что врачи стали реже назначать Н1-ГБ 1-го поколения, и чаще используют препараты Н1-ГБ второго поколения (рисунок 4). Анализ фармакотерапии в зависимости от специальности, стажа работы и типа ЛПУ показал результаты аналогичные 1му этапу. Акушеры реже терапевтов назначают топические стероиды (2,5% и 21,7% соответственно, $p < 0,0001$) и Н1-ГБ 2 поколения (17,7% и 27,7% соответственно, $p = 0,0002$) и достоверно чаще – Н1-ГБ 1 поколения, такие как хлоропирамин (24,4% и 10,2% соответственно, $p < 0,0001$) и мебгидролин (7,0% и 3,6% соответственно, $p = 0,0326$). Отмечено увеличение с 13 до 22% назначения ГКС врачами терапевтами. Врачи со стажем работы менее 10 лет чаще указывали Н1-ГБ 2 поколения, чем врачи с большим стажем работы. Врачи, работающие в стационаре, чаще назначают терапию в целом (55,1%, $p < 0,0001$), за счет более частого применения Н1-ГБ 1 поколения (41,2%, $p < 0,0001$), в частности хлоропирамина (34,3%, $p < 0,0001$).

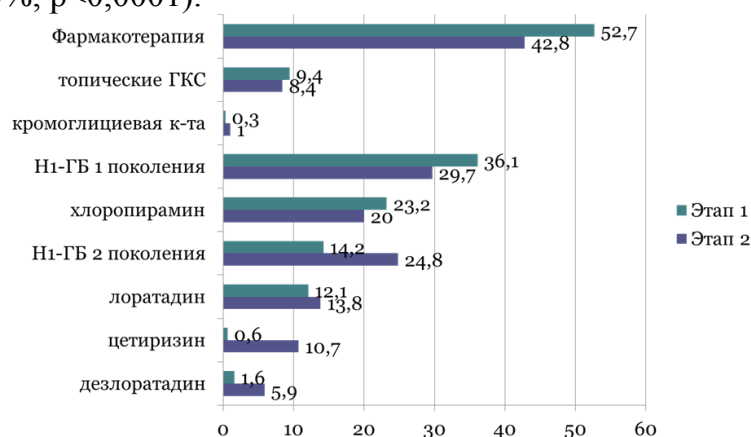


Рисунок 4 Спектр ЛС, назначаемых при аллергическом рините (1 и 2ой этап)

На 2ом этапе не было отмечено значимых изменений фармакотерапии **бессонницы**. Большинство акушеров и почти половина терапевтов указали лекарственные препараты – 87,9% и 49,1% соответственно ($p < 0,0001$), все врачи отдавали предпочтение растительным препаратам. Разрешенный и имеющий большую доказательную базу безопасности при беременности доксиламин назначают

только 1,4% врачей. Феназепам, так же, как и на первом этапе, был указан почти исключительно акушерами (109/112, 14,9%). Его применяют 25,1% акушеров, работающих в стационаре и 7,1% – амбулаторно.

На первом этапе исследования только около 1% врачей указали, что применяют **при изжоге** препараты резерва. Похожие результаты были получены и в 2015 году, в то же время за прошедший период появились исследования, показавшие относительную безопасность препаратов этих групп, что, в том числе, нашло отражение в инструкциях по применению некоторых ТН, зарегистрированных в РФ. На втором этапе, по-прежнему, большинство врачей, как акушеров, так и терапевтов, предпочитает антациды (74,5% и 77,4% соответственно, $p=0,1$, н/д). Из препаратов второй линии H2-ГБ предпочитают акушеры (8,0% и 2,1% соответственно, $p=0,0002$), а ИПП – терапевты (5,0% и 10,2%, соответственно, $p=0,0016$). Врачи со стажем работы менее 5 лет чаще применяют ИПП (12,2%, $p<0,0003$). Врачи, работающие в стационаре, чаще назначали H2-ГБ (9,6%, $p=0,0007$) и ИПП (8,0%, $p=0,2$, н/д).

Среди **гепатопротекторов**, по-прежнему, лидирующими препаратами были Эссенциале и экстракт артишока, их указали 55,5% и 61,2% врачей соответственно. Отмечено увеличение числа врачей, применяющих УДХК (26,8%). Акушеры чаще, чем терапевты, назначали препараты этой группы в целом (93,9%, $p<0,0001$), а предпочтение отдавали эссенциальным фосфолипидам (68,1%, $p<0,0001$) и экстракту листьев артишока (74,7%, $p<0,0001$). УДХК, напротив, чаще указывали терапевты (24,3%, $p=0,0025$). Врачи, работающие в стационарах, ожидаемо чаще назначали терапию в целом ($p<0,0001$) в основном за счет в 2-2,5 раза более частого применения адеметионина (37,0%, $p<0,0001$) и УДХК (40,2%, $p<0,0001$).

Терапия **раннего токсикоза** остается сложным вопросом, об этом косвенно свидетельствует тот факт, что акушеры-гинекологи, редко указывали фармакотерапию – 43,4%, 54,3% и 40,2% при легкой степени, средней степени тяжести и неукротимой рвоте (НР) соответственно (на 1ом этапе – 49,4%). Результаты исследования оказались аналогичны 1ому этапу исследования. Инфузионную терапию указали 10,2%, 40,9% и 31,9% акушеров при легкой степени, средней степени тяжести и НР соответственно, метоклопрамид - 9,7%, 26,7% и 20,4% соответственно, экстракт листьев артишока - 18,0%, 9,0% и 1,9% соответственно, препараты эссенциальных фосфолипидов – 7,1%, 8,6% и 3,1% соответственно. При этом H1-ГБ рекомендуют менее 1,5% акушеров, а В 6 – менее 3,5% при любой тяжести токсикоза. В единичных анкетах были указаны следующие ЛС при НР: нейролептики (16 анкет), ГКС (8 анкет), ондансетрон (5 анкет), диазепам (3 анкеты). В 12 анкетах врачами был указан плазмаферез. Врачи стационаров ожидаемо чаще указывали инфузионную терапию ($p<0,0001$), и метоклопрамид ($p<0,003$), а врачи амбулаторного звена - артишок при легкой степени ($p=0,0001$).

С учетом того, что на 1ом этапе на вопрос о применении антикоагулянтов значительное количество врачей указали препараты из группы **антиагрегантов**, в анкету был введен дополнительный вопрос. Всеми экспертами, в том числе в нашей стране, рекомендуется назначение АСК в низких дозах с 12 недели беременности пациенткам с высоким риском развития преэклампсии. Только 37,1% акушеров указали, что применяют АСК в качестве антиагреганта в своей практике, в тоже время почти 89,1% - дипиридамолом, 21,4% - пентоксифиллин.

Важным результатом 2го этапа является обнаружение, что врачи плохо осведомлены о критических периодах беременности. Только 27,9% ответили, что в случае **применения женщиной противопоказанного ЛС** в первые 2 недели после

зачатия не нужно принимать никаких действий, 13,1% врачей указали, что целесообразно рекомендовать прерывание беременности. Наиболее часто среди своих вариантов ответа врачи указывали консультацию генетика (20,3%), в 21 анкете (2%) была рекомендована консультация клинического фармаколога, а в одной – в центре безопасности по фармакотерапии беременных.

Суммируя, можно указать наиболее значимые аспекты фармакотерапии у беременных, выявленные при анкетировании врачей, требующие внимания.

- Применение НПВС в III триместре беременности.
- Применение АСК в качестве жаропонижающего, особенно в I и III триместре.
- Применение метамизола натрия при острой боли, особенно в I и III триместре.
- Выбор неэффективного АМП при остром пиелонефрите (цефалоспорины 1 поколения, макролиды, нитрофураны, фосфомицин, нитроксолин).
- Применение противопоказанных при беременности фторхинолонов.
- Применение АМП резерва без указания «по жизненным показаниям».
- Нерациональная терапия сезонного аллергического ринита: низкая частота назначения интраназальных ГКС, высокая частота назначения Н1-ГБ 1 поколения.
- Низкая частота назначения В6 и Н1-ГБ 1 поколения при раннем токсикозе
- Относительно широкое применение феназепам у беременных.
- Широкое применение фитотерапии и препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью (валериана, экстракт артишока, фосфолипиды, дипиридамол).

Анализ инструкций по медицинскому применению

Выявлено, что отсутствуют стандартные формулировки в разделе «Применение при беременности и лактации». Для одного и того же МНН в инструкциях разных производителей может быть указано: «должны воздержаться от применения», «не рекомендуется назначать», «может применяться».

На рынке присутствуют разные ТН с одним и тем же МНН, но имеющие противоречивые рекомендации (39 из проанализированных препаратов, 19,0%) – один препарат может быть противопоказан при беременности, а производитель другого допускает его применение с осторожностью или после оценки риска и пользы применения.

Обнаружено противоречие в инструкциях для 13 ТН (2,1%), когда беременность внесена в раздел «Противопоказания», в то же время как в разделе «Применение при беременности и лактации» указано, что применение препарата возможно.

32 (15,6%) из проанализированных препаратов (по МНН) официально противопоказаны при беременности в РФ. В тоже время цетиризин, кромоглициевая кислота, входят в рекомендации по лечению соответствующих нозологий в том числе в нашей стране.

ВЫВОДЫ

1. При лечении беременных используется избыточно широкий спектр ЛС: для лечения раннего токсикоза врачами было указано 53 ЛС по международным непатентованным названиям (34 наименования, 18,1% от общего числа ответов, не предназначены для лечения тошноты и рвоты беременных; 9 наименований противопоказаны при беременности), кашля – 36 (8 не предназначены для лечения кашля, 13 противопоказаны при беременности), ОРВИ – 33 (11 не предназначены для лечения ОРВИ, 8 противопоказаны при беременности), запора – 24 (4 не предназначены для лечения запора, 3 противопоказаны при беременности), изжоги – 23 (7 не предназначены для лечения изжоги, 5 противопоказаны при беременности),

что свидетельствует о широком распространении нерационального подхода к назначению ЛС в период беременности.

2. Выявлены несоответствия назначений ЛС беременным в реальной медицинской практике современным рекомендациям по лечению всех проанализированных нозологий (острый пиелонефрит, ранний токсикоз, аллергический ринит, грипп). При остром пиелонефрите выбор антимикробных препаратов соответствует рекомендациям только в 62,8% случаев, терапию первого выбора при раннем токсикозе (пиридоксин и антигистаминные препараты 1 поколения) указали менее 5% врачей, базисные препараты для лечения сезонного аллергического ринита у беременных (топические стероиды) – 8,4%, сезонную вакцинацию как наиболее эффективный способ профилактики гриппа у беременных рекомендуют 8,2% врачей, ингибиторы нейраминидазы для лечения гриппа - 16,9%.

Разработка новых рекомендаций существенно не влияет на назначения врачей. При сравнении 1 (2008 г.) и 2 (2015 г.) этапа исследования достоверные различия (0,1% против 16,9%, $p < 0,001$) отмечены только для применения ингибиторов нейраминидазы.

3. Тактика ведения беременных с соматическими заболеваниями и часто встречающимися синдромами, которые не регламентируются едиными рекомендациями, часто не соответствует имеющейся информации об эффективности и/или безопасности лекарственных средств для матери и плода и их влиянии на исходы беременности. Выявлена высокая частота применения НПВС в 3 триместре (40,0% и 39,3% на первом и втором этапе исследования соответственно), фосфолипидов (53,2% и 56,6% соответственно) и экстракта артишока (15,5% и 62,3% соответственно), фитотерапии, особенно при бессоннице (58,5% и 72,9% соответственно).

4. При анализе факторов, определяющих выбор фармакотерапии (оценка интенсивности связи с использованием V-коэффициента Крамера) выявлена зависимость выбора ЛС от специальности и в меньшей степени от федерального округа, типа ЛПУ и стажа, что свидетельствует о недостаточной эффективности существующего подхода к информированию специалистов практического здравоохранения с целью формирования унифицированного рационального подхода к терапии беременных.

5. Информация в разделе «Применение при беременности и лактации» в инструкциях по медицинскому применению может отличаться для одного и того же МНН у разных производителей (19,0% проанализированных препаратов), что затрудняет работу практического врача. Выявлено 13 препаратов (2,1%) с противоречивыми рекомендациями в разных разделах инструкции. У производителей отсутствует единый подход к формулировке содержания разделов «Применение при беременности и лактации».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется предоставление врачам более широкой информации о терапии экстрагенитальной патологии, посредством консультаций клинических фармакологов, разработки листовок-памяток для врача для размещения на рабочем месте с резюме рекомендаций - препараты выбора у беременных при определенной нозологии и противопоказанные препараты, внесение этих данных в компьютерные программы, привязанные к электронной истории болезни.

2. Необходимо проведение проспективных исследований и создание регистров,

для оценки эффективности и безопасности применения у беременных препаратов, широко назначаемых в акушерской практике в РФ, но с ограниченным или отсутствующим зарубежным опытом применения (дипиридабол, эссенциальные фосфолипиды, экстракт артишока, растительные седативные препараты, феназепам).

3. Необходимо введение унифицированных формулировок в разделе «Применение при беременности и лактации» в инструкциях по применению лекарственных препаратов.

4. Рекомендуются проведение фармакоэпидемиологических исследований для оценки соответствия клинической практики утвержденным рекомендациям.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ушкалова, Е. А. Проблемы применения лекарственных средств у беременных женщин / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачёва, Н. А. Чухарева // **Врач.** – 2010. – №7. – С. 22-25.
2. Ушкалова, Е. А. Безопасность нестероидных противовоспалительных средств и ненаркотических анальгетиков в период беременности и кормления грудью / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачёва, Н. А. Чухарева, А. Ю. Бевз // **Врач.** – 2010. – № 8. – С. 10–12.
3. Ткачёва, О.Н. Глава 21. Внебольничная пневмония и беременность. / О. Н. Ткачёва, И. М. Новикова, Н. В. Шарашкина, Н. А. Чухарева // Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Руководство для практических врачей. 2-е изд., испр. и доп. В 2 т. Т 1 Акушерство, неонатология / Под общ ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – Москва: Литтерра, 2010. - 784с. (С.463-469).
4. Ушкалова, Е. А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, Н. А. Чухарева // **Акушерство и гинекология.** – 2011. – № 2. – С. 4-7.
5. Ткачева, О. Н. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты / О. Н. Ткачева, А. Ю. Бевз, Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева // **Акушерство и гинекология.** – 2011. – №4. – С. 112-117.
6. Чухарева, Н.А. Диагностика и лечение функционального запора у беременных / Н.А. Чухарева, Е.А. Ушкалова, А.Ю. Бевз // **Акушерство и гинекология.** – 2011. – № 3. – С.64-68.
7. Ткачева, О. Н. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности – результаты Первого Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных» / О. Н. Ткачева, А. Ю. Бевз, Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева // **Акушерство и гинекология.** – 2011. – № 5. – С. 82-87.
8. Ушкалова, Е. А. Деликатная проблема будущих мам / Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева // **Новая аптека.** – 2014. – № 12. – С. 36-38.
9. Ушкалова, Е. А. Лидеры продаж безрецептурных препаратов и проблемы их безопасности / Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева // **Врач.** – 2014. – № 9. – С. 2-8.
10. Ушкалова, Е. А. Безопасность ЛС, применяемых для лечения ЖКТ-симптомов у беременных / Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева // **Новая аптека.** – 2015. – № 3. – С. 50-52.
11. Чухарева, Н. А. Лечение изжоги у беременных / Н. А. Чухарева, Е. А. Ушкалова, В. С. Карцева // **Акушерство и гинекология.** – 2015. – № 9. – С. 110-114.
12. Чухарева, Н. А. Терапия раннего токсикоза: состояние проблемы в России / Н. А. Чухарева, В. С. Карцева, С. В. Поветкин, Г. В. Чижова, Ю. В. Феоктистова, О. В. Прибыткова, Р. А. Бонцевич, И. А. Панова // **Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя» М., 2015. – 294 с. (С. 239-240).**
13. Чухарева, Н. А. Результаты Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология лекарственных средств при беременности» (2ой этап) / Н. А. Чухарева, О. Н. Ткачева, Е. А. Ушкалова, А. Ю. Бевз, В. С. Карцева, Р. М. Есян,

- Е. В. Елисеева, Г. В. Чиждова, Н. Г. Филиппенко, И. А. Панова, В. С. Чулков, Р. А. Бонцевич, // *Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»* М., 2015. (С. 241-242).
14. Карцева, В. С. Выбор препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных / В. С. Карцева, Н. А. Чухарева, А. М. Миронова, О. В. Прибыткова, Г. Р. Зарипова, Ю. В. Феоктистова, О. В. Левашова, Н. В. Коптяева // *Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»* М., 2015. – 294 с. (С. 96).
15. Акаева, М. И. Анализ выбора антимикробных препаратов при остром пиелонефрите у беременных / М. И. Акаева, Н. А. Чухарева, И. А. Панова, Ю. В. Феоктистова, Н. Г. Филиппенко, О. В. Прибыткова, Р. А. Бонцевич, Н. Г. Симченко // *Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»* М., 2015. – 294 с. (С. 6).
16. Орехов, А. Б. Фармакотерапия бессонницы у беременных / А. Б. Орехов, Н. А. Чухарева, А. Ю. Бевз, Ю. В. Феоктистова, Т. М. Мартынова, О. В. Левашова, // *Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*, 2015. – (С. 154-155).
17. Орехов, А. Б. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности / А. Б. Орехов, Н. А. Чухарева, Е. В. Елисеева, Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин, О. В. Прибыткова, И. А. Панова, Н. Г. Симченко // *Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»* М., 2015. – 294 с. (С. 156-157).
18. Карцева, В. С. Выбор гепатопротекторов практикующими врачами при беременности по результатам Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология лекарственных средств при беременности» (2ой этап) / В. С. Карцева, Н. А. Чухарева // *Материалы X Национального конгресса терапевтов* М., 2015. (С. 77).
19. Чухарева, Н. А. Фармакотерапия наиболее распространенных заболеваний при беременности в практике врача терапевта по результатам Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология лекарственных средств при беременности» (2ой этап) / Н. А. Чухарева, Е. А. Ушкалова, О. Н. Ткачева, В. С. Карцева, Р. М. Есаян // *Материалы X Национального конгресса терапевтов* М., 2015. (С. 177-178).
20. Чухарева, Н. А. Профилактика гриппа у беременных в РФ / Н. А. Чухарева // *Сборник трудов конгресса. XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания*, 2015 (С. 80).
21. Чухарева, Н. А. Выбор противовирусной терапии при ОРВИ и гриппе у беременных в клинической практике / Н. А. Чухарева // *Сборник трудов конгресса. XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания*, М., 2015. – 416 с. (С. 7).
22. Камелева, А. А. Анализ подходов к лечению аллергического риноконъюнктивита (поллиноза) у беременных. / А. А. Камелева, Н. А. Чухарева // *Сборник трудов конгресса. XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания*, М., 2015. – 416 с. (С. 106).
23. Карцева, В. С. Выбор лекарственных средств при неукротимой рвоте беременных / В. С. Карцева, Н. А. Чухарева, Е. Н. Прозоровская, А. М. Миронова // *Материалы VIII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии»* М., 2015. – 111с. (С. 17).
24. Голубева, О. А. Применение антиагрегантов в практике акушера-гинеколога (по результатам исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных», 2ой этап) / О. А. Голубева, Н. А. Чухарева, М. И. Акаева, Е. Н. Прозоровская, А. В. Васильева // *Материалы VIII Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии»* М., 2015. – 111с. (С. 99-100).
25. Карцева, В.С. Современные возможности фармакотерапии изжоги во время беременности / В. С. Карцева, Р. М. Есаян, Н. А. Чухарева // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 12. – С. 133-136.
26. Ушкалова, Е. А. Гепатопротекторы в лечении внутрипеченочного холестаза беременных / Е. А. Ушкалова, Н. А. Чухарева, В. С. Карцева // *Врач*. – 2016. – №1. – С.20-24.
27. Чухарева, Н. А. Диагностика и лечение функционального запора у беременных / Н. А. Чухарева, Е. А. Ушкалова, В. С. Карцева // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 65-70.

Чухарева Наталья Александровна (Российская Федерация)
Фармакоэпидемиология лекарственных средств для профилактики и лечения
распространенных заболеваний и синдромов у беременных

Работа выполнена в рамках фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных». На первом этапе в 2008 г. было проанализировано 1082 анкет врачей, принимающих участие в ведении беременных (51,4% акушеров, 35,1% терапевтов, 13,5% анкет врачей других специальностей), на втором этапе в 2015 г. - 1066 анкет (68,9% акушеров, 31,1% терапевтов). Выявлено, что при лечении беременных используется избыточно широкий спектр лекарственных средств (ЛС), в ряде случаев рекомендуются ЛС с неизвестной безопасностью для матери и плода, а также противопоказанные ЛС. Анализ назначений при лихорадке и острой боли показал, что 39,4-40,0% врачей в III триместре применяют противопоказанные нестероидные противовоспалительные средства. Несмотря на наличие рекомендаций, сезонную вакцинацию против гриппа рекомендуют только 8,2% врачей, осельтамивир для лечения гриппа - 16,9%. Для лечения аллергического ринита лидирующими препаратами были H1-гистаминоблокаторы (H1-ГБ) 1 поколения (29,7-36,1%), в тоже время H1-ГБ 2 поколения применяют 14,2-20,8% врачей, а интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС) – 8,4-9,4%. При выборе антимикробного ЛС для лечения острого пиелонефрита врачи в ряде случаев указывали недостаточно эффективные пенициллины, не защищенные ингибитором бета-лактамаз (32,9-49,4%), цефазолин (15,6-28,9%), макролиды (14,0-18,4%), фосфомицин (19,6%), а также противопоказанные фторхинолоны (2,2-5,5%). Для лечения раннего токсикоза метоклопрамид назначают 26,7-29,3% акушеров, Хофитол (экстракт артишока) - 18,0-19,2%, при этом H1-ГБ рекомендуют менее 1,5% акушеров, а пиридоксин – менее 3,5%. В целом, терапевты более рационально назначают анальгетики/антипиретики, H1-ГБ, ГКС, снотворные ЛС, чем акушеры. Наряду с изучением безопасности ЛС во время беременности необходимо повышать уровень знаний врачей в этой области.

Natalia A. Chukhareva (Russian Federation)

Use of drugs for the prevention and treatment of common diseases and syndromes in pregnant women: pharmacoepidemiology study

A two-stage multicenter study «Epidemiology of drug use in pregnant women» was conducted. Questionnaire surveys were made among 1082 physicians participating in the management of pregnant women in 2008 (51.4% obstetricians, 35.1% internists) and 1066 physicians in 2015 (68.9% obstetricians, 31.1% internists). It has been ascertained that the physicians prescribe a wide range of drugs to pregnant women and recommend drugs with unstudied safety to a fetus and those that are contraindicated in pregnancy. It analyzes physicians' prescriptions of these drugs to pregnant women with fever and acute pain revealed that 39.4-40.0% physicians prescribe not recommended NSAIDs in the third trimester. Despite current guidelines advising all pregnant women to receive the seasonal influenza vaccine, only 8.2% physicians recommended influenza vaccination. For treatment influenza 16.9% physicians prescribe neuraminidase inhibitors. For allergic rhinitis 29.7-36.1% physicians prescribe the first-generation antihistamines, while 14.2-20.8% the second-generation antihistamines, 8.4-9.4% topical intranasal corticosteroids. The most often errors in antimicrobials therapy of acute pyelonephritis were prescription of antibiotics with poor or not evident efficacy and prescription of antibiotics when high level resistance of the uropathogens in Russia estimated (15.6-28.9% cefazolin, 32.9-49.4% amoxicillin or ampicillin, 14.0-18.4% macrolides, 19.6% fosfomycin), prescription of antibiotics unsafe for fetus (2.2-5.5% fluoroquinolones). For morning sickness 26.7-29.3% obstetricians prescribe metoclopramide, 18.0-19.2% Chophytol, whereas 3.5-4.7% advise pyridoxine and 1.4-1.5% prescribe antihistamines. Overall, the prescription of antipyretics/analgesics, antihistamines, topical intranasal corticosteroids, phenazepamum by internists is more rational than that by obstetricians. Along with pregnancy drug safety testing during the physicians' level of knowledge in this area should be increased.