

Результаты исследования с Синупретом в сравнении с данными реестра Mainz

Тяжелые пороки развития (например, расщелина позвоночника, несращение губы и неба) диагностируются у 5-8% новорожденных (Queisser-Luft, Spranger, 1997).

Примерно 20% врожденных дефектов являются тяжелыми и опасными для жизни.

➔ Врожденные пороки развития являются структурными дефектами, возникшими в пренатальном периоде и обнаруживаемыми при рождении ребенка (Warkany, 1971). Примерно в 60% случаев этиология врожденных дефектов не известна. В 20% случаев пороки вызваны моногенными дефектами, в 5-10% — хромосомными абберациями и в 2-10% — вирусной инфекцией (Cornel, 1993). На внутриутробное развитие плода могут оказывать серьезное негативное воздействие внешние факторы (например, социально-экологические, влияние химических и физических агентов, прием лекарственных средств во время беременности, нерациональное питание, профессиональные вредности). Подобное воздействие может приводить к развитию пороков (Shepard, 1995). Помня о последствиях применения талидомида, необходимо учитывать возможное влияние применения медикаментозных препаратов на течение беременности (Lenz, 1962; Lenz, Knapp, 1962).

В настоящее время разрешение на продвижение лекарственных средств регламентируется рядом строгих критериев. Эпидемиологические данные относительно систематической, количественно

и качественно достаточной регистрации врожденных пороков развития указывают на возможные этиологические факторы. Проблема предотвращения пороков развития может стать основой будущих исследований.

Существует ограниченное количество исследований безопасности применения лекарственных препаратов во время беременности (Czeizel et al., 2000). За небольшим исключением, данные по безопасности и переносимости медицинских препаратов во время беременности доступны лишь из исследований *in vitro* и в моделях на животных (Schatz et al., 1997; Diav-Citrin et al., 1998; Kulin et al., 1998; Robert et al., 1996). Результаты таких исследований обычно экстраполируются на человеческую популяцию (Neubert et al., 1987). Сказанное относится и к исследованиям биодоступности препаратов во время беременности. Работы подобного типа существуют лишь для нескольких определенных химических соединений. Исследования средств растительного происхождения и препаратов, которые используются для самолечения во время беременности, практически отсутствуют. В Германии препараты растительного происхождения оценивает Федеральный институт

лекарств и медицинских изделий (BfArM) точно так же, как и химически синтезированные средства, — в соответствии с критериями фармацевтического качества, эффективности и переносимости. В отсутствие соответствующей документации относительно безопасности и переносимости лекарственного средства во время беременности фармацевтические компании обязаны включать предупреждение относительно использования в инструкцию по медицинскому применению продукта и вкладыш для пациента.

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей являются одной из наиболее частых патологий в общетерапевтической практике, в том числе у беременных. Для лечения респираторных инфекций у данной категории пациенток обычно используются препараты на растительной основе.

Синупрет — один из наиболее часто назначаемых в Германии препаратов на растительной основе для лечения респираторных заболеваний. Синупрет (компания «Бионорика», Германия) содержит фиксированную комбинацию из 5 лекарственных растений: корня горечавки, цветков первоцвета, травы шавеля, цветков бузины

и травы вербены (Neubauer, Marz, 1994; Richstein, Mann, 1980; Marz et al., 1999).

Производителем было проведено ретроспективное сравнительное исследование для изучения безопасности приема Синупрета во время беременности. Целью исследования было выявить наличие или отсутствие корреляции между морфологическими нарушениями у новорожденного и приемом его матерью Синупрета во время беременности, а также критически оценить возможный тератогенный риск и/или эмбриотоксический эффект Синупрета.

Материалы и методы

Участниками наблюдательного исследования (1992-1997) стали 762 беременных, которые принимали Синупрет во время беременности, а также их 786 живорожденных или абортных плодов. Продолжительность лечения Синупретом составляла как минимум 24 ч, при этом пациентки по желанию получали покрытые оболочкой таблетки либо капли.

В исследование включили 150 врачей исследовательских центров из всех регионов Германии: гинекологов (78%), специалистов общей практики (11%), оториноларингологов (7%), интернистов (2%), врачей других специальностей (2%). Исследователей отбирали на основании сведений из базы данных компании «Бионорика»; они должны были соответствовать таким критериям, как лечение беременных или ведение беременности, осуществление осмотра новорожденных (U1 и U3) в одних и тех же центрах, согласие на участие в исследовании. Выборка женщин, принимавших Синупрет, была случайной.

Все беременные, принимавшие Синупрет, ретроспективно обследовались по стандартной процедуре.

Был разработан специальный стандартизированный опросник для сбора данных. Регистрировали факторы риска со стороны матери, анамнестические данные, данные о течении беременности, прием лекарственных препаратов и, по возможности, побочные эффекты лекарств. В дополнение к этому оценивали записи в карте беременности (Hutzler, 1996). Результаты неонатального обследования U1-U3 (с 1-го дня жизни до 6-й недели) также включили в данные анализа (Hakosalo, 1973). Опросник по неонатологическим данным был составлен по руководству для реестра Mainz. Использовалось определение пороков внутриутробного развития, данное ВОЗ. Диагностическая классификация нарушений осуществлялась в соответствии с МКБ-10 (DIMDI, 1994).

Для интерпретации и оценки результатов данные исследования сравнивали с данными активного проспективного популяционного реестра врожденных патологий Mainz (Mainz Model). Реестр Mainz репрезентует когорту, включающую 94,8% всех родов в регионе Rheinhessen; таким образом, можно подсчитать достоверный уровень всех врожденных пороков, равно как и оценить анамнестические факторы риска. В случаях патологического течения беременности и/или нарушений развития у новорожденных проводилась индивидуальная оценка. В индивидуальном анализе оценивали временную взаимосвязь между приемом матерью Синупрета и чувствительной фазой беременности, а также анамнестические факторы риска (наличие пороков развития в семье, возраст матери, лабораторные данные).

Реестр Mainz ведется с 1990 г. Все рожденные дети (около 3800 в год) в родильных домах г. Майнца были обследованы

клинически и сонографически в течение 1-й недели жизни в соответствии со стандартной педиатрической процедурой специалистами в области неонатологии и генетики. Значимые пороки развития и легкие нарушения морфогенеза регистрировались специальной службой. Параллельно с клиническим обследованием собирались данные семейной истории болезни, истории беременности, социального анамнеза, факторов риска (прием медикаментов, никотина, алкоголя), полученные из записей по ведению беременности и данных гинекологического наблюдения. Эти анамнестические данные собирали в течение примерно 6 нед перед родами. Включение в реестр замерших беременностей, спонтанных абортов, как и индуцированных абортов, находилось в компетенции отдела патологии. Анамнестические данные кодировались, документировались и оценивались вместе с данными осмотра в условиях полной анонимности и соблюдения профессиональной тайны согласно закону.

Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали, чтобы выявить схожесть и расхождения данных исследования с когортой Mainz.

Результаты

В исследовании приняли участие 762 беременных, принимавших Синупрет с 1992 по 1997 год. 59,4% (454) беременных принимали Синупрет для лечения только синусита, 20,2% (154) — только бронхита и 20,2% (154) — для лечения обеих патологий. Средняя продолжительность лечения составляла 10,4 дня для синусита, 11,8 дня для бронхита и 11,9 дня для сочетанной патологии. Выбор лекарственной формы Синупрета (покрытые оболочкой таблетки либо капли) осуществлялся на основе рыночной

ситуации в Германии; продолжительность терапии и/или дозировка препарата определялись в соответствии с рекомендациями производителя.

30,6% участниц в дополнение к Синупрету были назначены другие лекарственные препараты для лечения синусита и/или бронхита: другие растительные препараты принимали 11,9% женщин, антибактериальные препараты – 4,1%, сосудосуживающие назальные капли – 3,9%, нестероидные противовоспалительные препараты – 3,4%, гомеопатическую терапию – 3,5% участниц; секретолитики химического происхождения были назначены в 2,4% случаев.

Данные участниц исследования во многом были схожи с таковыми согласно реестру Mainz. Средний возраст матерей в данном исследовании составлял 28,8 года, а в когортной выборке Mainz – 28,7 года. Первая беременность была у 41,2% женщин, вторая – у 31,4%, третья – у 12,1% участниц. Средняя продолжительность беременности составляла 39,6 нед в исследовании и 39,2 нед в реестре Mainz. Отмечено значительное количество осложнений беременности (22,3%), что было связано с таким фактором риска, как преждевременные роды (14,2% случаев).

В исследовании преобладали следующие параметры по сравнению с реестром Mainz: ожирение у беременных (ИМТ >30 кг/м² в начале беременности), многоплодная беременность (22 беременности двойнями и одна – тройней, что составляло 2,9%), преждевременные роды, курение. Меньше было матерей старше 35 лет. Все другие факторы риска достоверно не различались.

У 762 включенных в исследование женщин зарегистрировано 786 новорожденных (782 живорожденных, три абортированных плода

и одна замершая беременность). Распределение по полу соответствовало общим законам антропологии (51,7% мальчиков и 48,3% девочек). Соматические характеристики (рост, вес, окружность головы) были сопоставимы с таковыми в реестре Mainz и соответствовали средним европейским стандартам (Brandt, 1986).

Врожденные пороки развития и/или хромосомные аберрации были диагностированы у 9 новорожденных, что составило 1,1%. Три беременности преждевременно завершились спонтанными абортными, одна – внутриутробной гибелью плода. Эти 13 случаев рассматривались индивидуально в отдельных анализах. В одной из четырех беременностей, завершившихся спонтанным абортном или гибелью плода, роль лечения Синупретом и исход беременности требовали обсуждения. У 8 из 9 новорожденных с пороками развития и хромосомными аберрациями причинно-следственная взаимосвязь может быть полностью исключена. У одного ребенка с одной пупочной артерией взаимосвязь между нарушением и приемом Синупрета маловероятна, хотя и не может быть исключена.

Обсуждение

Воспалительные заболевания дыхательных путей относятся к наиболее распространенным. Заболеваемость респираторной патологией варьирует в различных возрастных группах и составляет около 2500 случаев на 1 тыс. человек. Согласно Bhandari (1984), респираторные заболевания среди женщин в возрасте 21-30 лет составляют 2,12 случая в год, в возрасте 31-40 лет – 1,99 случая в год. Тот же автор указывает, что распространенность осложнений острых респираторных заболеваний (синусита, бронхита, сочетания обеих патологий) составляет

8,3% у женщин. В Германии препараты лекарственного происхождения (в частности, Синупрет) часто назначаются в качестве терапии указанным группам больных. Данное исследование было проведено с целью обосновать безопасность и возможный тератогенный потенциал препарата растительного происхождения Синупрет у беременных.

По этическим причинам в связи с большим количеством случаев и методической невозможностью подтверждения абсолютной безопасности медикаментов при беременности было отдано предпочтение ретроспективному анализу систематически отобранных и структурированных индивидуальных случаев, а не проспективному дизайну исследования. Контролируемое исследование (активный контроль – плацебо или без лечения) потребовало бы десятков или сотен тысяч случаев. Контролируемое исследование с участием лишь нескольких тысяч случаев могло бы только выявить или исключить резкое повышение риска развития пороков. Реальную группу контроля (беременные с синуситом или бронхитом, не получавшие лечения или принимавшие специфическую терапию) не удалось бы сформировать; таким образом, этот вариант не представлялся возможным.

Методом исследования было ретроспективное систематическое наблюдение без группы контроля, что позволило избежать поправки на популяцию. Неоднородность исследователей и специалистов, занимавшихся сбором данных, отсутствие унифицированного определения пороков развития являются ограничениями исследования. Общее количество исследуемых случаев (762 беременности) является слишком малым для эпидемиологического исследования,

однако достаточным для базы тематических наблюдений.

Следует предположить, что может иметь место погрешность выборки. Беременные включались в исследование только на том основании, что принимали Синупрет в течение беременности. В отсутствие других критериев включения или исключения риск неслучайной, «умышленной» выборки пациенток минимизирован.

В сравнении с данными реестра Mainz и литературы результаты исследования соответствуют среднестатистическим условиям Германии (Bayerische Landesärztekammer, 1994; Queiber-Luft et al., 1996).

Документированный прием медикаментов по поводу других заболеваний (кроме синусита и бронхита) соответствовал рекомендациям и результатам исследований в Германии (Queisser-Luft, Spranger, 1997).

Ранее опубликованы эпидемиологические данные относительно взаимосвязи между врожденными аномалиями и анамнестическими факторами риска (Chowchock et al., 1980; D'Alton, DeCherney, 1993; Nora, 1993; Queisser-Luft et al., 1996; Shepard, 1995; Stoll et al., 1989; Stoltenberg et al., 1999), которые использовались для описания факторов высокого риска в популяции.

Выделяют два типа анамнестических факторов риска: причинно-следственные (анамнестический риск отображает причинные факторы пороков развития) и конъюнктивные (анамнестический риск отображает патологический процесс). Многоплодная беременность и преждевременные роды относятся к факторам риска, которые не влияют на возможность возникновения пороков развития. В случае с новорожденными в данном исследовании отмечается увеличение доли многоплодной

беременности. Относительно высокая частота преждевременных родов соотносится с данными другого исследования с участием беременных (Jahn, Berle, 1996).

Курение и материнское ожирение относятся к факторам риска. В литературе часто обсуждается взаимосвязь между пороками развития плода и курением матери во время беременности (Kallen, 2000; Wyszynski et al., 1997). Хотя данные этого исследования получены из записей по ведению беременностей (Jahn), негативное влияние никотина здесь было несколько более значимым по сравнению с таковым в других исследованиях (Pineda-del Villar et al., 1994; QueiBer-Luft et al., 1994). Материнское ожирение обсуждается как возможный причинный фактор возникновения тяжелых пороков развития, таких как дефекты нервной трубки (QueiBer-Luft et al., 1998; Shaw et al., 1996).

То же касается и возрастного распределения беременных; в частности, возраст младше 18 и старше 35 лет считается фактором риска врожденных аномалий плода (Pineda-del Villar et al., 1994; QueiBer-Luft et al., 1994). Большинство участниц исследования были младше 35 лет, что коррелировало с небольшим количеством хромосомных aberrаций.

При систематическом обследовании новорожденных, мертворожденных и абортных плодов можно ожидать частоту пороков развития 2-3% в пассивном (EUROCAT, 1997) и около 6-7% в активном (Lynberg, Edmonds, 1992) реестрах. 9 случаев пороков развития на 783 новорожденных составляет 1,1%, что значительно ниже ожидаемого уровня. Сравнение с систематическими исследованиями частоты пороков развития возможно лишь в ограниченной степени.

Небольшое количество участниц в данном исследовании, а также наличие ограничений, о которых упоминалось выше, равно как и отсутствие стандартизированной процедуры обследования, различия в уровне подготовки исследователей могли стать причиной несоответствий в представленной частоте пороков развития.

В 3 случаях из 4, закончившихся спонтанными абортами, не отмечено наличие причинно-следственной взаимосвязи между приемом Синупрета и исходом беременности. В одном случае спонтанный аборт возник спустя короткий период времени после приема Синупрета, что теоретически может указывать на наличие такой взаимосвязи. Причинно-следственная связь в данном случае не может быть полностью исключена, хотя более вероятной причиной исхода представляются другие факторы риска (наличие инфекции у матери).

В случае врожденной косолапости у новорожденного взаимосвязь с приемом Синупрета является маловероятной, однако теоретически может иметь место. Беременная принимала Синупрет на позднем сроке гестации, в период, когда косолапость уже могла быть сформирована под воздействием экзогенных причин (например, в результате маловодия). Роль перенесенного матерью инфекционного заболевания на раннем сроке гестации, а также курение могут обсуждаться в качестве известных факторов риска (Pryor et al., 1991; Van den Eden et al., 1990). Не может исключаться наличие причинно-следственной связи между развитием у ребенка одной пупочной артерии и приемом Синупрета (на 21-й неделе беременности). Развитие одной пупочной артерии происходит, главным образом, на ранних сроках беременности,

однако есть данные о редких случаях, когда могут возникать вторичные облитерации на поздних сроках беременности (Heifetz, 1996; Sailer et al., 1990). Необходимо обсуждение возможной этиологической связи с такими факторами риска, как курение, вирусная инфекция и лечение от бесплодия (Blackburn, Cooley 1993; Horta et al., 1997). У всех детей патогенез аномалий исключал наличие причинной взаимосвязи (Spranger et al., 1982). Во всех остальных случаях с пороками развития и/или хромосомными аберрациями фитопрепараты принимались после завершения органогенеза, что исключает причинно-следственную связь.

Анализ отдельных случаев показывает, что другие факторы риска, такие как вирусные или бактериальные инфекции во время беременности, могут быть причиной врожденных пороков развития (MacKenzie, Houghton, 1974; Koskomies et al., 1978). Оценка индивидуальных

данных не показала какой-то определенной модели развития пороков или аномалий. Только в одном случае была временная связь между периодом приема Синупрета и возможными последствиями, но не было возможности сделать вывод о причинно-следственной связи. В заключение можно отметить, что анализ данных из настоящего исследования не показывает никаких признаков возможного тератогенного и/или эмбриотоксического влияния фитопрепаратов.

Заключение

- Исследование подчеркивает значение анализа частоты пороков развития в мониторинге и оценке фармацевтических исследований по безопасности лекарств во время беременности.

- Существует лишь несколько исследований по безопасности растительных лекарственных препаратов у беременных. Возможные этиологические причины врожденных пороков развития могут

быть определены в эпидемиологических исследованиях. С другой стороны, необходима оценка безопасности и переносимости лекарственных препаратов во время беременности.

- Сотрудничество компании «Бионорика» с реестром фокусировалось на оценке случаев патологического течения беременности и пороков развития. Достоверной корреляции между приемом препарата Синупрет («Бионорика», Германия) и тератогенным/эмбриотоксическим эффектом не было выявлено.

- Другие возможные факторы риска, не связанные с приемом медикаментов, представляются более вероятными причинами развития аномалий. ■

ИНФОРМАЦИЯ

Источник: C. Ismail, A. Wiesel, R.W. Marz, A. Queisser-Luft. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2003; 267: 196-203

Перевод: Татьяна Канцгайло-Спринсян

Новое об известном

Компоненты имбиря лекарственного повышают чувствительность к тетрациклину *Acinetobacter baumannii*

Резистентность штаммов *A. baumannii* к лекарственным препаратам неуклонно возрастает и представляет собой серьезную проблему в терапии нозокомиальных инфекций. Изучали влияние четырех компонентов имбиря лекарственного (6-дегидрогингердиона, 10-гингерола, 6-шогаола, 6-гингерола) на лекарственно-резистентные штаммы *A. baumannii* (ЛРА). У всех составляющих зафиксирован выраженный антибактериальный эффект в отношении ЛРА. Комбинация компонентов имбиря лекарственного и тетрациклина способствовала преодолению резистентности ЛРА к тетрациклину. У всех четырех составляющих имбиря выявлены антиоксидантные свойства. После блокады последних посредством MnO_2 противомикробный эффект имбиря в отношении ЛРА был полностью нивелирован. Таким образом, антиоксидантные свойства компонентов имбиря обуславливают его противомикробную активность; имбирь лекарственный может быть использован в лечении инфекций, вызванных ЛРА.



Источник: H. Wang. Zingiber officinale (ginger) compounds have tetracycline-resistance modifying effects against clinical extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* / *Phytother. Res.* 2011.