

Тератогенное действие ингибиторов АПФ в I триместре беременности

А. Н. Грацианская, М. Н. Костылева

Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

Артериальная гипертензия (АГ) в период беременности является распространенной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1-4]. Лечение АГ у беременных всегда является сложной задачей, поскольку необходимо учитывать одновременно «интересы» и матери, и плода, которые не всегда совпадают. Поскольку все гипотензивные препараты проникают через плаценту, они все потенциально могут оказывать нежелательное влияние на плод.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) относятся к числу наиболее часто назначаемых препаратов для лечения АГ в общей популяции больных. Препараты этой группы оказывают гипотензивное действие через конкурентное ингибирование АПФ: связывают активный каталитический фрагмент фермента и блокируют, таким образом, переход ангиотензина I в биологически активный пептид ангиотензин II.

Целенаправленное создание ингибиторов АПФ является огромным достижением в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Они сочетают в себе преимущества эффективности, низкой частоты побочных эффектов, кардио-, васкуло- и ренопротективное действие, а также снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений и увеличивают продолжительность и качество жизни больных при длительном применении.

Вместе с тем, ингибиторы АПФ противопоказаны во втором и третьем триместре беременности, поскольку их применение в этот период сопряжено с развитием фетопатий — группы состояний, включающих маловодие, внутриутробную задержку роста, дисплазию почек, анурию, почечную недостаточность и пренатальную смерть [6, 7].

Напротив, применение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не связывали с развитием внутриутробной патологии. Считалось, что повреждающее действие на плод является следствием прямого воздействия анурии и маловодия, возникающих в результате действия ингибиторов АПФ на почечную функцию плода [7-9]. Поскольку образование мочи — это ступенчатый процесс, который развивается позже, чем в первом триместре беременности [10], считалось, что почки

плода нечувствительны к действию ингибиторов АПФ вплоть до второго триместра. Хотя несколько сообщений содержали описание отдельных случаев врожденных пороков развития плода на фоне приема ингибиторов АПФ в начале беременности, таких как нарушения оксификации черепа и открытый артериальный проток, но их также объясняли вторичным повреждающим действием на фетальную почку [7-9].

Данные о том, что применение ингибиторов АПФ в первом триместре не вызывают врожденных дефектов развития пришли из небольшого количества исследований на животных и анализа отдельных сообщений. Данные о действии на плод человека были ограничены несколькими маленькими, неконтролируемыми исследованиями [11-15].

Однако поскольку ангиотензиновые рецепторы 2 типа широко представлены в тканях плода и могут играть важную роль во внутриутробном развитии [16, 17], возможно, что применение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности повышает риск появления внутриутробных пороков развития. Для прояснения вопроса о безопасности применения ингибиторов АПФ на ранних сроках беременности *W.O. Cooper и соавт.* провели эпидемиологическое исследование с использованием большой базы данных Tennessee Medicaid с целью выяснения связи между приемом ингибиторов АПФ и риском врожденных мальформаций [18]. В этой базе данных содержатся сведения о возрасте, этнической принадлежности, образовании матери, предыдущих беременностях, среднем уровне дохода, времени обращения к врачу для наблюдения беременности (позднее — после 4 мес. беременности), курении во время беременности, годе рождения ребенка и др. сведения, позволяющие проводить эпидемиологические исследования. База данных содержит информацию о том, какой препарат и по поводу какого заболевания принимала беременная и также сведения об исходе беременности и последствиях для ребенка.

Первый триместр определялся как период 90 дней с первого дня последней менструации. Влияние на плод в первом триместре оценивалось в том случае, если мать принимала препарат хотя бы один день в течение этого промежутка времени.

Потенциальными участниками исследования были дети, рожденные между 1985 и 2000 гг., матери которых имели родовой сертификат и, соответственно, были включены в базу данных Medicaid во время беременности, в первые 90 дней жизни или включая дату смерти.

В исследование не включались дети, чьи матери страдали диабетом во время или до беременности,

поскольку известно, что диабет часто ассоциируется с врожденными аномалиями, а ингибиторы АПФ нередко назначаются таким пациентам. Кроме того, из исследования были исключены новорожденные, матери которых во время беременности принимали какие-либо другие потенциально тератогенные препараты (андрогены, варфарин, противосудорожные, препараты лития, стрептомицин, канамицин, флу-

Таблица 1

Характеристики детей, родившихся с большими пороками развития от матерей, получавших ингибиторы АПФ в первом триместре беременности [18]

Порок развития	Возраст матери, годы	Срок гестации, недели	Много или одноплодная беременность	Месяц приема в первом триместре	Возраст первого выявления порока, день жизни	Возраст последнего подтверждения диагноза на первом году жизни, день	Метод подтверждения диагноза
Дефект межпредсердной перегородки + пульмональный стеноз	28	32	Тройня	1,2	5	15	Повторная эхокардиография
Дефект межпредсердной перегородки + пульмональный стеноз + открытый артериальный проток	40	38	Одноплодная	1,2,3	0	18	Катетеризация сердца
Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки + пульмональный стеноз	18	40	Одноплодная	1,2,3	0	187	Катетеризация сердца
Дефект межпредсердной перегородки + открытый артериальный проток	19	37	Одноплодная	1	0	227	Повторная эхокардиография
Дефект межпредсердной перегородки + открытый артериальный проток	20	40	Одноплодная	1	1	14	Повторная эхокардиография
Дефект межпредсердной перегородки	26	36	Одноплодная	1,2,3	0	8	Повторная эхокардиография
Открытый артериальный проток	17	38	Одноплодная	2,3	1	3	Повторная эхокардиография
Открытый артериальный проток	28	41	Одноплодная	1,2,3	3	3	Эхокардиография
Дефект межжелудочковой перегородки	21	41	Одноплодная	1,2,3	4	354	По оценке детского кардиолога
Spina bifida	31	35	Одноплодная	1,2	0	10	Нейрохирургическое вмешательство
Микроцефалия, аномалия глаз	24	39	Одноплодная	1,2	0	212	По оценке детского офтальмолога
Coloboma	33	37	Одноплодная	1,2,3	4	267	По оценке детского офтальмолога
Дисплазия почек	32	37	Одноплодная	1,2,3	3	341	УЗИ
Дисплазия почек	21	39	Одноплодная	1,2	1	192	По оценке уролога
Гипоспадия	34	37	Одноплодная	1	0	2	По оценке уролога
Атрезия кишечника + атрезия хоан	36	35	Одноплодная	1,2,3	0	7	Хирургическое вмешательство
Болезнь Гиршпрунга	27	40	Одноплодная	1,2,3	2	209	Хирургическое вмешательство
Диафрагмальная грыжа	41	38	Одноплодная	1,2,3	0	112	Хирургическое вмешательство

Таблица 2

Риск появления больших врожденных пороков развития вследствие воздействия антигипертензивных препаратов на плод в первом триместре беременности [по 19 с сокращениями]

Пороки развития	Ингибиторы АПФ (n=209)	Гипотензивные препараты других групп (n=202)	Отсутствие гипотензивных препаратов (n=29096)
Общее количество пороков развития, выявленное в исследовании			
Кол-во детей с пороками	18	4	834
% от общего числа рождений в группе	7,12	1,73	2,63
Относительный риск*	2,71	0,66	1
95% доверительный интервал**	1,72-4,27	0,25-1,75	
Пороки развития сердечно-сосудистой системы			
Кол-во детей с пороками	9	2	294
% от общего числа рождений в группе	2,90	0,70	0,78
Относительный риск*	3,72	0,89	1
95% доверительный интервал**	1,89-7,30	0,22-3,59	
Пороки развития ЦНС			
Кол-во детей с пороками	3	0	80
% от общего числа рождений в группе	1,46	0	0,33
Относительный риск*	4,39	—	1
95% доверительный интервал**	1,37-14,02	—	
Другие пороки развития			
Кол-во детей с пороками	6	2	469
% от общего числа рождений в группе	2,71	0,95	1,55
Относительный риск*	1,75	0,62	1
95% доверительный интервал**	0,79-3,89	0,15-2,45	

*Относительный риск (отношение рисков) — *Relative Risk (RR) (risk ratio)* — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа людей, у которых состоялось данное событие, к общей численности группы. Если относительный риск равен единице, это указывает на отсутствие различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов относительный риск меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным. [Глоссарий Кокрановского Сотрудничества, <http://www.cochrane.ru>]

**Доверительный интервал (ДИ) — *Confidence interval (CI)* — область, в пределах которой «истинная» величина (например, размер эффекта вмешательства) находится с определенной степенью вероятности (например, 95% или 99%). [Глоссарий Кокрановского Сотрудничества, <http://www.cochrane.ru>].

коназол, тетрациклин, метилпреднизолон, эстрогены, мизопростол, талидомид, метамизол, статины и т.п.), а также принимавшие гипотензивные препараты не только в первом триместре, но и в более поздние сроки беременности. Таким образом, в исследование были включены 29507 детей. Из них 411, рожденных от матерей, получавших гипотензивную терапию только в первом триместре беременности, из которых: 209 получали ингибиторы АПФ и 202 — другие антигипертензивные препараты. По сравнению с 29096 женщинами, не принимавшими никаких гипотензивных препаратов, эти беременные в среднем были старше, имели более высокий уровень образования, чаще имели многоплодную беремен-

ность, имели одно или более хроническое заболевание. Характеристики женщин, принимавших ингибиторы АПФ и неингибиторы АПФ были, в общем, сравнимы, однако принимавшие ингибиторы АПФ были немного старше и имели более высокий уровень образования.

В исследуемой когорте были выявлены всего 856 детей, имевших врожденные пороки развития. Из них 18 — у тех, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, 4 — рожденных от матерей, принимавших другие гипотензивные препараты. В табл. 1 показаны характеристики детей, родившихся с большими пороками развития от матерей, получавших ингибиторы АПФ в первом триместре беременности.

Таблица 3

Ингибиторы АПФ [по 19 с изменениями]

Беназеприл (Benazepril)
Каптоприл (Captopril)
Эналаприл (Enalapril)
Фозиноприл (Fosinopril)
Лизиноприл (Lisinopril)
Моэксиприл (Moexipril)
Периндоприл (Perindopril)
Хинаприл (Quinapril)
Рамиприл (Ramipril)
Трандолаприл (Trandolapril)

Как видно из *табл. 1*, 7 из 18 детей имели множественные пороки развития. Возраст матерей составлял от 17 до 41 года, роды — на 32–41 неделе гестации, большинство детей (17/18) от одноплодной беременности. Согласно прописанным рекомендациям большинство матерей (15/18) принимали ингибиторы АПФ по меньшей мере в течение 2 месяцев из 3-х первого триместра. У 8 из 9 детей, родившихся с пороками сердца, диагноз подтвержден результатами объективных исследований.

После тщательной статистической обработки результатов, исследователи пришли к выводу, что для детей, родившихся от матерей, принимавших ингибиторы АПФ в первом триместре беременности, риск развития врожденных пороков достоверно (в 2,71 раза) выше, чем у детей, чьи матери не принимали гипотензивных препаратов или принимали гипотензивные препараты других групп. Этот повышенный риск чаще всего реализуется в формировании пороков развития сердечно-сосудистой системы (RR=3,72) и центральной нервной системы (RR=4,39) (*табл. 2*).

Таким образом, исследование *W. Cooper и соавт.* показало, что риск появления пороков развития плода при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, очевидно существует, хотя механизм

их повреждающего действия неясен. Поскольку показания для применения ингибиторов АПФ расширяются, их назначение становится все более вероятным у женщин репродуктивного возраста. Врачам, наблюдающим молодых женщин с АГ, которые потенциально могут забеременеть, а тем более планирующих беременность в ближайшее время, следует избегать, по возможности, назначения ингибиторов АПФ (*табл. 3*). При выявлении беременности отмену/замену гипотензивной терапии ингибиторами АПФ следует провести максимально быстро и провести УЗИ-исследование на предмет выявления пороков развития плода примерно на 18 неделе гестации [19].

Литература

1. Khedun S.M., Maharaj B., Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2: 419-436.
2. Magee L.A. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Safety* 2001; 24: 457-474.
3. Zhang J., Meikle S., Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 203-212.
4. Affifi Y., Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1745-1753.
5. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New-York, 1999; 275.
6. Briggs G.G. Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 6-21.
7. Tabacova S., Little R., Tsong Y., Vega A., Kimmel C.A. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2003; 12: 633-646.
8. Martin R.A., Jones K.L., Mendoza A., Barr M. Jr., Benirschke K. Effect of ACE inhibition on the fetal kidney: decreased renal blood flow. *Teratology* 1992; 46: 317-321.
9. Bhatt-Mehta V., Deluga K.S. Fetal exposure to lisinopril: neonatal manifestations and management. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 515-518.
10. Moore K.L., Persaud T.V.N. The developing human: clinically oriented embryology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993.
11. Briggs G.G. Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 6-21.
12. Steffensen F.H., Nielsen G.L., Sorensen H.T., Olesen C., Olsen J. Pregnancy outcome with ACE-inhibitor use in early pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 596-596.
13. Yip S.K., Leung T.N., Fung H.Y. Exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors during first trimester: is it safe to fetus? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 570-571.
14. Lip G.Y., Churchill D., Beevers M., Auckett A., Beevers D.G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997; 350: 1446-1447.
15. Chisholm C.A., Chescheir N.C., Kennedy M. Reversible oligohydramnios in a pregnancy with angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure. *Am J Perinatol* 1997; 14: 511-513.
16. Hu F., Morrissey P., Yao J., Xu Z. Development of AT(1) and AT(2) receptors in the ovine fetal brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 150: 51-61.
17. Burrell J.H., Hegarty B.D., McMullen J.R., Lumbers E.R. Effects of gestation on ovine fetal and maternal angiotensin receptor subtypes in the heart and major blood vessels. *Exp Physiol* 2001; 86: 71-82.
18. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *NEJM*, 2006, Vol. 354: 2443-2451.
19. ACE Inhibitors and Birth Defects: Unsafe in Any Trimester. *J Watch Women's Health* 2006: 1-1.