

**Ф.И. Белялов \***

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»,  
кафедра геронтологии и гериатрии, г. Иркутск

## БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

### Резюме

С целью более точной оценки фетального риска иАПФ проведён анализ исследований и сделан вывод о сопоставимости риска повреждения органов новорождённых при употреблении в I триместре иАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, беременность, I триместр.

### Abstract

We systematically reviewed the studies evaluating the risk of major malformations. Studies results suggest that first trimester exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors is not associated with an elevated risk of major malformations compared with other antihypertensives.

**Key words:** angiotensin converting enzyme inhibitors, first trimester of pregnancy.

АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

иАПФ часто применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и во многих ситуациях являются препаратами выбора (систолическая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия). Нередко врачи предпочитают иАПФ у молодых пациенток с АГ в связи с хорошей переносимостью препаратов, отсутствием риска отёков конечностей, снижения физических возможностей, влияния на диурез.

В случаях возникновения беременности, половина которых женщинами не планировалась, требуется оценить возможность продолжения медикаментозного лечения [13]. Проблемы надёжной оценки безопасности лекарств у беременных обусловлены сложностью организации исследований, необходимостью исключить негативное влияние самой АГ и эпизодов гипотензии на плод.

В современных рекомендациях указано на опасность приёма препаратов группы иАПФ в период беременности [1, 7]. Вместе с тем в регламентирующих документах недостаточно чётко сформулирована позиция по возможности приёма данных препаратов в I триместре, что нередко приводит к противоречивым действиям врачей, вплоть до рекомендации прервать беременность. Рассмотрим результаты основных исследований по оценке безопасности иАПФ в ранние сроки беременности.

В работе S. Tabacova и соавт. [15] были проанализированы отчёты FDA с 1986 по 2000 г. по эналаприлу и показано повышение риска олигогидроамниона и ассоциированных проблем новорождённых (деформация черепа, гипоплазия лёгких, почечная недостаточность, анурия, стеноз аорты), матери которых принимали эналаприл во II–III триместрах, по сравнению с предшествующим периодом. Формирование мочевыводящих путей и функции образования мочи в поздние сроки беременности объясняет сроки развития олигогидроамниона и других аномалий [14]. Проведённые клинические исследования и биологические данные послужили основанием для отказа от приёма иАПФ, начиная со II триместра беременности.

В 2006 г. широкий резонанс получило ретроспективное когортное исследование 29507 новорождённых, в котором было выявлено увеличение в 2,7 раза риска больших врождённых дефектов при употреблении в I триместре иАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [4]. Вместе с тем в исследовании не были изучены некоторые факторы риска врождённых аномалий, включая скрытый диабет [14]. Кроме того, результаты одного ретроспективного исследования не могли считаться надёжными, и в разных странах инициировали несколько исследований с целью уточнения степени реальной опасности иАПФ.

\* Контакты. E-mail: fbelyalov@gmail.com. Телефон: (914) 881-12-85

В американском исследовании National Birth Defects Prevention Study типа случай-контроль, включавшем 9817 новорождённых, прием антигипертензивных препаратов в I триместре и АГ ассоциировались с повышением в 3–11 раз риска дефектов сердечно-сосудистой системы [3]. При этом риски, связанные с иАПФ, были существенно ниже, чем приписываемые бета-адреноблокаторам или диуретиками. В когортном шведском исследовании 1418 женщин, принимавших антигипертензивные препараты в ранние сроки беременности, не было выявлено связи лекарственной специфичности и риска сердечно-сосудистых дефектов плода, частоты недоношенности и мертворождённости [8]. Ретроспективное когортное исследование 465754 пар мать–ребёнок показало, что приём матерью иАПФ в I триместре ассоциировался с уровнем риска дефектов новорождённых, сопоставимым с другими антигипертензивными препаратами [9]. Проспективное обсервационное когортное исследование в Израиле и Италии продемонстрировало сопоставимый риск больших врождённых аномалий у пациенток, принимавших иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина 2 при АГ в I триместре [6].

Аналогичные данные были получены в ряде других когортных и контролируемых исследований [5, 10, 12]. Наконец, метаанализ существующих исследований приёма иАПФ в I триместре не подтвердил связи лекарств с повышенным риском больших дефектов плода по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [16].

Данные по безопасности иАПФ не следует переносить на блокаторы рецепторов ангиотензина 2, поскольку нельзя исключить большой риск фетотоксичности последних [2].

Повышение риска врождённых дефектов многие исследователи связывали в большей степени с АГ, нежели с лекарственными препаратами.

Таким образом, существующие на сегодняшний день научные данные ставят под сомнение положение о повышении риска повреждения органов новорождённых при употреблении в I триместре иАПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Соответственно, молодые женщины могут принимать иАПФ при наличии показаний, а в ранние сроки беременности реальную опасность препаратов этой группы не следует преувеличивать.



### Список литературы

1. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 4, № 102 (приложение 1).
2. Bullo M., Tschumi S., Bucher B.S. et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review // *Hypertension*. 2012. Vol. 60. P. 444–450.
3. Caton A.R., Bell E.M., Druschel C.M. et al. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P. 63–70.
4. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors // *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 354. P. 2443–2451.
5. Cournot M.P., Vial T., Carlier P. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors during first trimester of pregnancy: a French prospective collaborative study // *Drug Saf.* 2006. Vol. 29, № 10. P. 911–1010.
6. Diav-Citrin O., Shechtman S., Halberstadt Y. et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers // *Reprod. Toxicol.* 2011. Vol. 31, № 4. P. 540–545.
7. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32, № 24. P. 3147–3197.
8. Lennestål R., Otterblad O.P., Källén B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 65, № 6. P. 615–625.
9. Li D.K., Yang C., Andrade S. et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study // *BMJ*. 2011. Vol. 343. d5931.
10. Malm H., Artama M., Gissler M. et al. First trimester use of ACE-inhibitors and risk of major malformations // *Reprod. Toxicol.* 2008. Vol. 26, № 1. P. 67.
11. Moore K.L., Persaud T.V.N. *The developing human: clinically oriented embryology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2011. 560 p.
12. Moretti M.E., Caprara D., Dreghuta I. et al. The fetal safety of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers // *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. ID 658310. 6 p.
13. Mosher W.D., Jones J., Abma J.C. Intended and unintended births in the United States: 1982–2010 // *Natl. Health Stat. Report*. 2012. Vol. 55. P. 1–28.
14. Ray J.G., Vermeulen M.J., Koren G. Taking ACE inhibitors during early pregnancy: is it safe? // *Can. Fam. Physician*. 2007. Vol. 53. P. 1439–1440.
15. Tabacova S., Little R., Tsong Y. et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2003. Vol. 12, № 8. P. 633–646.
16. Walfisch A., Al-Maawali A., Moretti M.E. et al. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers // *J. Obstet. Gynaecol.* 2011. Vol. 31, № 6. P. 465–472.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.