

Рекомендовано д. фарм. н., доцентом О. В. Ткаченко

УДК 316.776.22:615.03:618:2.]–61:001.08

АНАЛІЗ ДОКАЗОВИХ ДАНИХ ТА НАПРЯМИ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ВАГІТНИМ ЖІНКАМ

Н. М. Максимович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
E-mail: maximovi43@ukr.net

У статті представлено узагальнені доказові дані та проведено системний аналіз вітчизняних і англомовних публікацій, нормативних документів, систематичних оглядів PubMed, Cochrane з проблематики раціональної фармакотерапії нудоти і блювоти вагітних (НБВ). Проаналізовано асортимент лікарських засобів, які використовуються для доказово-обґрунтованої терапії НБВ. Визначено економічні витрати на схеми прийому ондасетрону, як препарату другої лінії лікування. Проведено аналіз 32 офіційних інструкцій до профільних препаратів для терапії НБВ і виявлено, що недостатня або відсутня інформація про дози, тривалість прийому при НБВ для препаратів ондасетрону, метоклопраміду, прометазину, доксиламіну, що ускладнює правильне дозування та призначення вагітним. Обґрунтовано необхідність доповнення та уточнення офіційних інструкцій про дозування, тривалість прийому при НБВ. Показано, що необхідно розширити асортимент зареєстрованих ліків, зокрема комбінацією доксиламіну сукцинат та піридоксину гідрохлориду, яка рекомендована FDA і широко призначається вагітним у багатьох країнах для доказово-ефективного лікування НБВ.

Ключові слова: доказова медицина; нудота та блювота у вагітних; економічні витрати на лікування нудоти та блювоти вагітних; ондасетрон.

Постанова проблеми. У світі значна увага приділяється забезпеченню якості життя вагітної жінки та збереженню здоров'я плода. Серйозною проблемою є розвиток нудоти та блювоти вагітних (НБВ), особливо тяжкої форми, що суттєво впливає на якість життя жінки, її соціальні функції, а також на здоров'я майбутньої дитини [3, 6, 8, 15, 16, 25]. Фармакоеконімічні дослідження показали, що витрати на лікування ускладнень при вагітності, зокрема НБВ, у США становлять щорічно понад 1,7 млрд доларів (2012), враховуючи прямі витрати охорони здоров'я

і непрямі витрати, пов'язані з втраченою роботою або потребою у догляді та допомозі інших осіб (членів родини) вагітним жінкам у домашніх умовах [30].

Встановлено, що протягом 2012 року у США було надано більш ніж 240 тис. консультацій при НБВ та її тяжкій формі і втрачено на оплату близько 250 млн доларів, тобто витрати є досить великими. Зростання витрат на лікування НБВ прямо пропорційно збільшенню тяжкості перебігу НБВ і, відповідно, витрат на препарати 2 ряду призначень, зокрема метоклопрамід та ондасетрон [31]. Зниження витрат на лікування НБВ можна досягнути шляхом зменшення симптомів і рецидивів НБВ, повторних консультацій лікаря та госпіталізацій.

Н. М. Максимович – асистент кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоеконіміки ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Таблиця 1

**СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ДАНИХ ПРО УСКЛАДНЕННЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК
З HYPEREMESIS GRAVIDARUM**

Метаболічні ускладнення	Механічні ускладнення	Дефіцит вітамінів
Втрата маси тіла	Крововилив у сітківку	Піридоксину
Зневоднення	Відрив селезінки	Ціанокобаламіну
Ацидоз	Розрив стравоходу	Тіаміну
Аномальні печінкові проби	Пневмоторакс	—
Гіпонатріємія	—	—

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Результати дослідження Ю. В. Давидова та співавт. (2015) показали, що при включенні до стандартної схеми лікування НБВ препарату «Ксилат» з метою ранньої терапії стан здоров'я жінки покращується, термін лікування та ускладнення НБВ зменшуються [1].

За даними С. Г. Мелашенко і В. О. Рудь (2015), при використанні комбінації екстракту імбиру та вітаміну В₆ спостерігали полегшення симптомів нудоти навіть при монотерапії [3].

В Україні на сьогодні не виявлено статистичних даних про кількість вагітних з нудотою та блювотою, оскільки поки що не проводиться збір офіційних даних та їх моніторинг.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. За даними 973 результатів досліджень у доказовій базі даних PubMed, опублікованих за останні 10 років, а також вивчення інших вітчизняних та англомовних публікацій встановлено, що в наукових дослідженнях приділяється велика увага питанню ефективності, безпечності застосування ліків під час НБВ і тяжкої форми НБВ.

Формулювання цілей статті. Метою дослідження було вивчення та систематизація даних доказової бази щодо лікування НБВ, а також аналіз асортименту лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку та оцінка економічних витрат на лікування НБВ у вагітних жінок.

Викладення основного матеріалу дослідження. За даними літератури у 50-85% жінок у першій половині вагітності виникають симптоми нудоти та блювоти. Нудота та блювота у вагітних виникає найчастіше на ранніх стадіях вагітності, як правило, починаючи з 4–9 тижнів, досягаючи максимуму

приблизно на 7-12 тижень, і здебільшого завершується на 16 тижні [8, 11, 16, 21, 27].

За визначенням, тяжка форма НБВ називається *Hyperemesis gravidarum* – це постійна нудота і блювота під час вагітності, що може призвести до зневоднення, кетозу, втрати ваги понад 5%, зменшення електrolітів у крові [4, 21, 29]. Частота поширення НБВ у світі, за Voelig R. С. даними та співавт. (2016), становить від 0,3 до 1,0% [15]. Розвиток такого стану у вагітної призводить до значного погіршення якості життя пацієнтки і може спричинити серйозні порушення. Також НБВ є найбільш поширеним показанням, після загрози передчасних пологів, для госпіталізації у першій половині вагітності [15, 16, 21, 29].

Ускладнення у вагітних жінок найчастіше зустрічаються з тяжким блюванням або *hyperemesis gravidarum* і включають метаболічні, механічні ускладнення, дефіцит вітамінів і суттєво знижують якість життя майбутньої мами (табл. 1). Виникають також ускладнення з боку плода, що призводить до зростання частоти народження немовлят з нижчою масою тіла [19, 21]. Узагальнено основні доказові дані про ускладнення, що виникають при тяжкій формі НБВ, у табл. 1 [3, 6, 16, 21, 29].

Як свідчать дані табл., виникнення під час вагітності тяжкої форми НБВ – *Hyperemesis gravidarum* – може спричинити серйозні проблеми у здоров'ї жінки, що негативно впливатимуть і на якість життя дитини в майбутньому, тому необхідним є доказово-обґрунтоване лікування НБВ.

За даними рекомендації Британського агентства з оцінки якості охорони здоров'я (NICE) було затверджено алгоритм фармакотерапії НБВ у настанові «Нудота/блювота під час вагітності» («Nausea/vomiting in

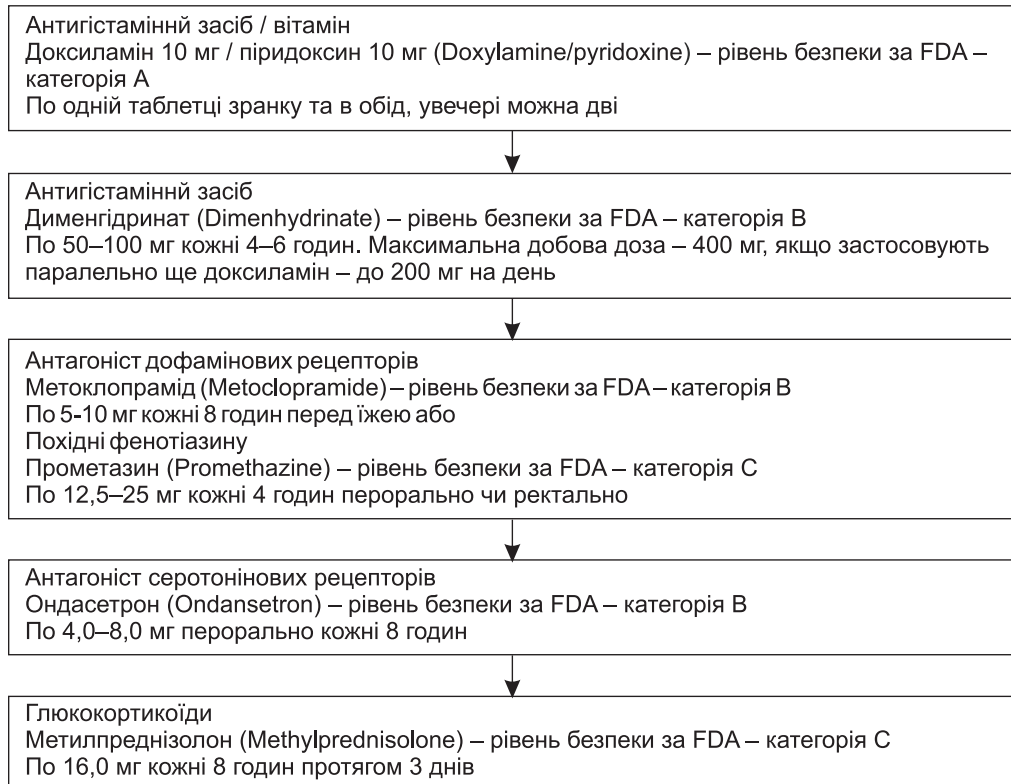


Схема 1. Алгоритм сходинкової фармакотерапії НБВ [6]

pregnancy – 2013»), який використовується у країнах Європи. Також у США Американською школою акушерів та гінекологів у 2015 році були оновлені рекомендації 2004 року лікування НБВ [6].

В Україні сьогодні є проекти «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Нудота та блювота під час вагітності» (2016) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги «Нудота та блювання під час вагітності» (2016) [4].

На основі систематичного огляду даних доказової медицини нами встановлено, що доведена ефективність має схема з чотирьох етапів: 1) зміна способу життя; 2) дієтотерапія; 3) точковий масаж зап'ястка (P6) – акупунктура, відпочинок; 4) використання ЛЗ при одночасній мінімізації ризиків для матері та плода. Для раціональної фармакотерапії НБВ використовують сходинкову схему лікування, тобто препарати призначаються з урахуванням доведеної безпечності для плода та ефективності. Алгоритми вибору ЛЗ наведені у двох варіантах (схема 1 і табл. 2).

Слід зазначити, що з квітня 2013 року Американське агентство з контролю ліків

і продуктів (FDA) рекомендувало для лікування НБВ препарат під торговою назвою «Диклегіс» (Diclegis). Це комбінація антигістамінного доксиламіну сукцинату (10 мг) та вітаміну піридоксину гідрохлориду (10 мг), рівень безпеки – категорія А [13].

Цікава історія застосування препарату, який використовувався ще раніше вагітними у більшості країн світу: Великій Британії та Австралії – під назвою «Дебендокс» (Debendox), у Канаді – «Диклектин» (Diclectin), у Німеччині, Швейцарії, інших країнах Європи, Південної Америки та Африки – «Ленотан» (Lenotan). Проте у 1982 році препарат був заборонений через необґрунтовані хибні докази, ніби він викликає вади розвитку плода, та велике збільшення витрат на судові позови [5]. Для поліпшення якості життя жінок із НБВ та доведення ефективності прийому комбінації доксиламіну та піридоксину була здійснена низка досліджень. Найбільш доказово обґрунтовані результати досліджень, які показали безпечність проведення фармакотерапії як для матері, так і для новонароджених, ці результати були опубліковані у 2010-2011 рр. [9, 18].

Таблиця 2

СХОДИНКОВА ФАРМАКОТЕРАПІЯ НУДОТИ І БЛЮВОТИ ВАГІТНИХ [7]

Лінії вибору препаратів	Лікарський засіб	Схема прийому препарату, дози
Перша лінія	Циклізин	50 мг кожні 8 годин перорально, або внутрішньовенно (в/в), або внутрішньо-м'язово (в/м)
	Прохлорперазин	5–10 мг перорально, або 12,5 мг в/м, або в/в; або 25 мг ректально кожні 6–8 год
	Прометазин	12,5–25 мг кожні 4–8 годин перорально, в/м, в/в
	Хлорпромазин	10–25 мг кожні 4–6 годин перорально, в/в, в/м; або 50–100 мг кожні 6–8 годин ректально
Друга лінія	Метоклопрамід	5–10 мг кожні 8 годин перорально, в/в, в/м (застосування не більше 5 днів)
	Домперидон	10 мг кожні 8 годин перорально, 30–60 мг кожні 8 годин ректально
	Ондасетрон	4–8 мг кожні 6–8 годин перорально, в/в 8 мг протягом 15 хв кожні 12 годин
Третя лінія	Гідрокортизон	100 мг в/в два рази на день чи один, якщо є поліпшення стану, потім 40–50 мг перорально преднізолону з поступовою відміною призначення

Останні результати позитивного впливу були показані G. Kogen та співавт. у 2015 році. Це було подвійне сліпе плацебо-контрольне дослідження, в якому взяли участь 131 вагітна, що застосовували комбінацію доксиламіну 10 мг та піридоксину 10 мг та 125 жінок, і приймали плацебо протягом двох тижнів від двох до чотирьох разів на день. У результаті застосування цього препарату не спостерігалось негативної дії на центральну нервову систему, шлунково-кишковий тракт і серцево-судинну систему, тому рекомендується застосування препарату на день до чотирьох разів залежно від тяжкості симптомів [10, 20].

Аналіз сегмента фармацевтичного ринку України першого півріччя 2016 року показав, що на ринку відсутній комбінований препарат доксиламіну з вітаміном B₆, що ускладнює доступність і можливість проведення доказово-ефективного лікування НБВ.

Нашим завданням було провести аналіз офіційних інструкцій препаратів, які є на фармацевтичному ринку України для лікування НБВ, щодо наявності таких показів.

Нами проаналізовано 32 інструкції монопрепаратів (піридоксину, доксиламіну, прометазину, метоклопраміду, ондасетрону) і встановлено, що показ «нудота та блювота» є у препаратів піридоксину (12,5%) та у двох препаратів метоклопраміду (6,25%); повідомлено, що «застосування дозволено, коли

є клінічна потреба». В інших медичних інструкціях (81,25%) не наведено такої інформації, що вимагає перегляду інструкцій і відповідного їх доповнення для забезпечення достовірної інформації про дози і прийом під час вагітності.

Найчастіше лікарі рекомендують вагітним з тяжкою формою НБВ засоби другої лінії – метоклопрамід, ондасетрон. Необхідно врахувати, що у вересні 2011 року FDA ввело рекомендацію щодо обережного прийому ондасетрону пацієнтам із подовженим інтервалом QT, порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю та особам, які застосовують лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT [12].

Нашим завданням було проаналізувати дані доказової медицини про використання препаратів ондасетрону для лікування НБВ (табл. 3).

Як бачимо, останні дані стосовно безпеки під час вагітності свідчать, що ондасетрон не володіє тератогенними властивостями, проте є суперечливі дані про можливий негативний вплив на розвиток уроджених вад чи інших негативних наслідків для здоров'я, що потребує подальшого деталізованого вивчення.

Важливо було оцінити економічні витрати для фармакоterapiї НБВ, вибираючи найбільш економічно доступний та ефективний

СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ДАНИХ ПРО РЕЗУЛЬТАТИ ПРИЙОМУ ЛЗ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Лікарський засіб	Автори, рік	Результати дослідження
1	2	3
Ондасетрон	Anderka M., Mitchell A., Louik C., Werler M. M., Hernandez-Diaz S., 2012	Дослідження випадок – контроль від проекту щодо профілактики уроджених вад не виявило негативного впливу, а саме розщілини губи з або без розщілини піднебіння, дефекти нервової трубки, гіпоспадія, при застосуванні ондасетрону при вагітності, але спостерігалось зростання частоти ізольованої розщілини піднебіння (відношення шансів (ВШ) 2,37, 95% ДІ 1,18-4,76) [23]
Ондасетрон	Anderson J.T., Jimenez-Solem E., Andersen N.L., Poulsen J.E., 2013	При застосуванні вагітними у I триместрі було виявлено розвиток у немовлят уроджених вад серця (ВШ 2,0 95 % ДІ 1,3-3,1) [24]
Ондасетрон	Pasternak B., Svanstom H., Hviid A., 2013	Приєм ЛЗ не підвищував ризик виникнення спонтанного аборту – 1,1% у тих жінок, які приймали ЛЗ (I група) з 7 по 12 тиждень вагітності проти 3,7 %, які не застосовували ЛЗ (II група) (ВШ 0,49, 95% ДІ 0,27-0,91) і 1,0 % проти 2,1% відповідно в групах у період 13-22 тижнів вагітності (ВР 0,60, 95 % ДІ 0,29-1,21); мертвородження (0,3% у I та 0,4% у II групі) (ВШ 0,42; 95% ДІ 0,10-1,73); будь-яких серйозних уроджених дефектів (2,9% проти 2,9% відповідно ВШ 1,12; 95% ДІ 0,69-1,82); передчасних пологів (6,2% проти 5,2%; ВШ 0,90; 95% ДІ 0,66-1,25); народження немовлят з малою масою (4,1 % проти 3,7 %; ВШ 0,76; 95% ДІ 0,51-1,13) [28]
Ондасетрон у порівнянні з метоклопрамідом	Kashifard M., Basirat Z., Kashifard M., Golsorkhtabar-Amini M., Moghadamnia A., 2013	На основі даних від 83 вагітних із НБВ, які використовували ондасетрон (I група) та метоклопрамід (II група) було виявлено: ондасетрон значно ефективніше зменшує частоту тяжкої нудоти порівняно з метоклопрамідом ($p = 0,042$) [27]
Ондасетрон	Danielsson B., Wikner B. N., Källén B., 2014	Було проаналізовано стан здоров'я 1349 дітей, матері яких застосовували ЛЗ у I триместрі. Не було виявлено значного збільшення розвитку вроджених вад, але було виявлено зростання частоти вроджених вад перетинок серця (ВШ – 2,05, 95% ДІ 1,19-3,28) [7]
Ондасетрон у порівнянні з доксиламіном/піридоксином	Oliveira L. G., Capp S. M., You W. B., Riffenburgh R. H., Carstairs S. D., 2014	Учасники (36 жінок) рандомізовані на 2 групи – по 18 у кожній групі. Перша група застосовувала 4 мг ондасетрону, друга – доксиламін 12,5 з піридоксином 25 мг. Завершили лікування 13 (72%) і 17 (94%) вагітних. Результати оцінювали за допомогою ВШ. Жінки з I групи мали менший розвиток нудоти (середній бал ВШ знизився на 51 мм у порівнянні з 20 мм у II групі, $P = 0,019$) та блювоти (середній показник ВШ знизився на 41 в порівнянні 17 мм відповідно, $P = 0,049$). Побічні дії препаратів, такі, як сонливість та запор, у двох групах були однаковими [25]
Ондасетрон у порівнянні з метоклопрамідом	Abas M. N., Tan P. C., Azmi N., Omar S. Z., 2014	Учасники були рандомізовані на дві групи: I група – в/в введення 4 мг ондасетрону, II – 10 мг метоклопраміду кожні 8 годин протягом 24 годин. Для відображення реального стану вони у спеціальному щоденнику за допомогою 10-бальної візуальної цифрової шкали оцінювали свій стан здоров'я та інтенсивність нудоти через 8, 16, 24 год. Результати у двох групах були майже однакові: 9 середній стан, напади нудоти 1 та 2 по групах. Побічних дій було менше в групі метоклопраміду: сонливість (12,5% у порівнянні з 30%, $p = 0,01$; сухість у роті (10,0% у порівнянні з 23,8%; $P < 0,01$; персистуюча кетонурія через 24 год (12,5% у порівнянні з 30%, $p = 0,01$). За даними авторів, ондасетрон і метоклопрамід виявили аналогічну ефективність, проте більш безпечним при застосуванні був ондасетрон [26]

Закінчення таблиці 3

1	2	3
Ондасетрон	Fejzo M. S., MacGibbon K. W., Mullin P. M., 2016	Дослідження у США: кількість вагітних, які застосовували ондасетрон, становила 1070 (I група), а для порівняння було ще дві контрольні групи: 771 вагітна з нудотою та блювотою без застосування ондасетрону (II група) і 1555 жінок без симптомів і без застосування ЛЗ. У матерів, які застосовували ондасетрон, спостерігався дефект міжшлуночкової перегородки у 2 із 952 народжених немовлят, а у двох групах дефект був у 4 із 1286 дітей, поява ізольованої розщілини піднебіння у I групі – 1 із 952, у II, III – 2 із 1286 немовлят. У I групі спостерігалась менша кількість викиднів [14]

препарат. Попередньо ми оцінювали витрати на лікування прееклампсії у вагітних і можливість попередити цей стан при ефективній профілактиці за даними доказової медицини [2, 22].

Нами проведено оцінку витрат на лікування НБВ при прийомі ондасетрону залежно від виробника, враховуючи лише прямі

медичні витрати. Результати при терапії 4 мг 2 рази на добу станом на 20.06.2016 р. наведені в табл. 4.

Встановлено, що найнижчі витрати на лікування спостерігаються при використанні ондасетрону вітчизняних виробників. Середня вартість таблетованих форм становила 17,55 грн на один день лікування,

Таблиця 4

ЕКОНОМІЧНІ ВИТРАТИ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НБВ

Торгова назва	Форма випуску та дозування	Виробник, країна	Вартість за упаковку, грн	Вартість на добу
Зофетрон	Таб. п/о 8 мг № 10	Pharmascience, Канада	442,79	44,28
Зофран	Р-н д/ін. 2 мг/мл амп. по 2 мл № 5	Novartis Pharma, Швейцарія	133,98	53,59
Зофран	Р-н д/ін. 2 мг/мл амп. по 4 мл № 5	Novartis Pharma, Швейцарія	192,23	38,45
Осетрон	Р-н д/ін. 4 мг амп. 2 мл № 5	Dr. Reddy's, Індія	151,92	60,77
Осетрон	Р-н д/ін. 8 мг амп. 4 мл № 5	Dr. Reddy's, Індія	249,54	49,91
Юнорм	Р-н д/ін. 2 мг/мл по 2 мл в амп. № 5	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	74,44	29,78
Юнорм	Р-н д/ін. 2 мг/мл по 4 мл в амп. № 5	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	130,78	26,16
Юнорм	Сироп 4 мг/5 мл фл. 50 мл, № 1	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	171,69	34,34
Ондансетрон	Таб. п/о 4 мг № 10	ПрАТ «Технолог», Україна	55,73	11,14
Ондансетрон	Таб. п/о 8 мг №10	ПрАТ «Технолог», Україна	97,16	9,72
Ондансетрон	Таб. п/о 4 мг № 10	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	66,06	13,22
Ондансетрон	Таб. п/о 8 мг № 10	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	114,23	11,42
Ондансетрон	Р-н д/ін. 2 мг/мл амп. 2 мл №5	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	35,14	14,06
Ондансетрон	Р-н д/ін. 2 мг/мл амп. 4 мл № 5	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	60,75	12,15
Ондансетрон	Р-н д/ін. 2 мг/мл амп. 4 мл № 5	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна	56,98	11,40
Ондансетрон	Р-н д/ін. 2 мг/мл амп. 2 мл № 5	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна	33,92	13,57

ін'єкційних форм – 30,99 грн. Тривалість терапії при цьому оцінюється індивідуально, до зникнення симптомів.

Висновки

1. Вивчення даних літератури показало, що в Україні ще не проводився збір статистичних даних про частоту ускладнень НБВ та її тяжку форму – *Hyperemesis gravidarum*. Проте світові дані у провідних країнах США та Європи свідчать про значні витрати на лікування НБВ. Тому доцільним є упровадження збору даних про НБВ в офіційну статистику МОЗ України.

2. В Україні на сьогоднішній день необхідно затвердження й упровадження у реальну медичну практику Настанови з лікування НБВ та відповідного навчання лікарів і провізорів з питань раціонального призначення ліків вагітним та при НБВ.

3. Аналіз сегмента фармацевтичного ринку показав відсутність комбінованих препаратів, таких, як доксиламін у комбінації з піридоксином, зокрема диклегіс, який за кордоном широко призначається для доказово-ефективного лікування НБВ.

4. Аналіз 32 офіційних медичних інструкцій препаратів ондасетрону, метоклопраміду, прометазину, доксиламіну показав, що вони містять недостатньо інформації про дозування і тривалість прийому при НБВ, що ускладнює правильне дозування та призначення вагітним. Тому обґрунтована доцільність доповнення офіційних інструкцій про режим дозування і тривалість прийому вказаних препаратів при НБВ.

5. Вивчення закордонних рекомендацій щодо лікування показало, що необхідним є удосконалення інформаційного забезпечення лікарів і провізорів з прийому ондасетрону пацієнтам із подовженим інтервалом QT, порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю.

6. Обчислено витрати на схеми лікування НБВ ондасетроном серед усіх торгових назв, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України, і визначено, що економічно більш вигідними для фармакотерапії НБВ є препарати українських виробників. Необхідні подальші дослідження ефективності цих препаратів та їх експертна оцінка для визначення препаратів з оптимальним показником «витрати – ефективність» для

включення до формулярних переліків лікувальних закладів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Клінічний випадок застосування Ксилату в комплексній терапії важкого раннього токсикозу вагітних / Ю. В. Давидова, А. Ю. Лиманська, В. Н. Тудай, А. Н. Мокрик // *Здоров'я жінки*. – 2015. – № 1 (57). – С. 45-50.
2. Максимович, Н. М. Дослідження фармацевтичної складової лікування преєклампсії у вагітних / Н. М. Максимович, О. М. Заліська, К. Л. Косяченко // *Фармацевтичний часопис*. – 2014. – № 1 (29). – С. 128-132.
3. Мелашенко, С. Г. Амбулаторна допомога при блюванні та нудоті вагітних / С. Г. Мелашенко, В. О. Рудь // *Здоров'я жінки*. – 2015. – № 10 (106). – С. 45-50.
4. Проект наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при нудоті та блюванні під час вагітності». – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160517_0.html
5. Українська тератологічна інформаційна система. – Режим доступу: <http://utis.in.ua/>
6. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice bulletin no. 153: nausea and vomiting of pregnancy // *Obstet Gynecol*. – 2015. – Vol. 126, № 3. – P. 12-24.
7. Danielsson, B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant // B. Danielsson, B. N. Wikner, B. Källén // *Reprod Toxicol*. – 2014. – Vol. 50. – P. 134-137.
8. Ebrahimi, N. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy / N. Ebrahimi, C. Maltepe, A. Einarson // *International Journal of Women's Health*. – 2010. – Vol. 2. – P. 241-248.
9. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial / G. Koren, S. Clark, G. D. Hankins [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2010. – Vol. 203. – P. 571.

10. Effectiveness of doxylamine – pyridoxine for morning sickness / G. Koren, G. D. Hankins, S. Clark [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 664-666.
11. Einarson, T. R. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis // T. R. Einarson, C. Piwko, G. Koren // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 171-183.
12. FDA Drug Safety communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). Available at. – Режим доступа: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm271913.htm>
13. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy / S. R. Slaughter, R. Hearn-Stokes, T. van der Vlugt, H. V. Joffe // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 12. – P. 1081-1083.
14. Fejzo, M. S. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States / M. S. Fejzo, K. W. MacGibbon, P. M. Mullin // *Reprod. Toxicol.* – 2016. – Vol. 62. – P. 87-91.
15. Interventions for treating hyperemesis gravidarum / R. C. Boelig, S. J. Barton, G. Saccone [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Issue 5. – Режим доступа: http://www.cochrane.org/CD010607/PREG_interventions-treating-severe-nausea-and-vomiting-during-pregnancy-hyperemesis-gravidarum
16. Jarvis, S. Management of nausea and vomiting in pregnancy / S. Jarvis, C. Nelson-Piercy // *BMJ.* – 2011. – Vol. 17. – P. 342.
17. Koren, G. Motherisk update. Is ondansetron safe for use during pregnancy? / G. Koren // *Can Fam Physician.* – 2012. – Vol. 58. – P. 1092-1093.
18. Koren, G. Therapeutic choices for nausea and vomiting of pregnancy: a critical review of a systematic review / G. Koren, C. Maltepe, R. Gow // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* – 2011. – Vol. 33, № 7. – P. 733-735.
19. RCOG release: Women suffering with nausea and vomiting and hyperemesis gravidarum in pregnancy 'need more support', new guidelines reveal. – 2016. – № 69. – Режим доступа: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-topguidelines/gtg69-hyperemesis.pdf>
20. Maternal safety of the delayed – release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial / G. Koren, S. Clark, G. D. Hankins [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 18, № 15. – P. 59.
21. McCarthy, F. P. Hyperemesis gravidarum: current perspectives / F. P. McCarthy, J. E. Lutomski, R. A. Greene // *Int. J. Womens Health.* – 2014 – Vol. 6. – P. 719-725.
22. Maksymovych, N. Analysis of Preeclampsia Prevention in Real Practice and the Need to Improve Information Support of Doctors in Ukraine / N. Maksymovych, O. Zalis'ka, K. Horbachevska // *Value in Health.* – 2015. – Abstracts 18th ISPOR Annual European Congress 7–11 November, Milan, Italy. – 2015. – Vol. 18, № 7. – P. 735.
23. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects / M. Anderka, A. A. Mitchell, C. Louik [et al.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2012. – Vol. 94, № 1. – P. 22-30.
24. Ondansetron use in early pregnancy and the risk of congenital malformations – A register based nationwide cohort study / J. T. Anderson, E. Jimenez-Solem, N. L. Andersen, J. E. Poulsen // *International Society of Pharmaco-epidemiology.* – Abstract 25. – Montreal, Canada. 2013. – Режим доступа: http://www.abstracts2view.com/ispe/view.php?nu=ISPE13L1_576.
25. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial / L. G. Oliveira, S. M. Capp, W. B. You [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 735-742.
26. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial / M. N. Abas, P. C. Tan // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123. – P. 1272-1279.
27. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study / M. Kashifard, Z. Basirat, M. Kashifard [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 127-130.

28. Pasternak, B. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes / B. Pasternak, H. Svanstom, A. Hviid // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, № 9. – P. 814-823.
29. Wegrzyniak, L. J. Treatment of hyperemesis gravidarum. / L. J. Wegrzyniak, J. T. Repke, S. H. Ural // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 78-84.
30. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA / C. Piwko, G. Koren, V. Babashov [et al.] // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 149-160.

REFERENCES

1. Davydova JV, Limanskaia AU, Tudai CN, Mokryk AN. *Zdorov'e zhenshhiny*. 2015;1(97):45-48.
2. Maksymovych NM, Zalis'ka OM, Kosichenko KL. *Pharmaceutical review*. 2014;1(29):128-32.
3. Melashchenko SG, Rud'VA. *Zdorov'e zhenshhiny*. 2015;10(106):45-50.
4. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry nudoti ta bliuvanni pid chas vahitnosti : proekt nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy [Internet]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160517_0.html
5. *Ukrainian Teratology Information System* [Internet]. Available from: <http://utis.in.ua/>
6. American College of Obstetricians and Gynecologists: Practice bulletin no. 153: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):12-24.
7. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol*. 2014;50:134-37.
8. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy *International Journal of Women's Health*. 2010;2:241-48.
9. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, Mattison DR. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J.Obstel Gynecol*. 2010;203:571.
10. Koren G, Hankins GD, Clark S, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, Mattison DR. Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(5):664-66.
11. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20:171-83.
12. FDA Drug Safety communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm271913.htm>.
13. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1081-83.
14. Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reprod Toxicol*. 2016;62:87-91.
15. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5).
16. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ*. 2011;17:342.
17. Koren G. Motherisk update. Is ondansetron safe for use during pregnancy? *Can Fam Physician*. 2012;58:1092-93.
18. Koren G, Maltepe C, Gow R. Therapeutic choices for nausea and vomiting of pregnancy: a critical review of a systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011;33(7):733-35.
19. RCOG release: Women suffering with nausea and vomiting and hyperemesis gravidarum in pregnancy 'need more support', new guidelines reveal. *The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum*. 2016;(69).
20. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M, Mattison DR, Matok I. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;18(15):59.

21. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:719-25.
22. Maksymovych N, Zalis'ka O, Horbachevska K. Analysis of Preeclampsia Prevention in Real Practice and the Need to Improve Information Support of Doctors in Ukraine. In: Abstracts 18th ISPOR Annual European Congress 7–11 November, Milan, Italy. *Value in Health*. 2015;18(7):735.
23. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(1):22-30.
24. Andersen JT, Jimenez-Solem E, Andersen NL, Poulsen JE. Ondansetron use in early pregnancy and the risk of congenital malformations. Presented at International Society of Pharmacoepidemiology. Montreal, Canada; 2013. Available from: http://www.abstracts2view.com/ispe/view.php?nu=ISPE13L1_576.
25. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):735-42.
26. Abas MN, Tan PC. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1272-79.
27. Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, Golsorkhtabar-Amiri M, Moghaddamnia A. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(1):127-30.
28. Pasternak B, Svanstom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(9):814-23.
29. Wegrzyniak LJ, Repke JT, Ural SH. Treatment of hyperemesis gravidarum. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5 (2):78-84.
30. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):149-60.

УДК 316.776.22: 615.03: 618: 2.] – 61: 001.08

**АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ И НАПРАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ****Н. М. Максимович**

В статье представлены обобщенные доказательные данные и проведен системный анализ отечественных и англоязычных публикаций, нормативных документов, периодических обзоров PubMed, Cochrane по проблематике рациональной фармакотерапии тошноты и рвоты беременных (ТРБ). Проанализирован ассортимент лекарственных средств, который используется для доказательно-обоснованной терапии ТРБ. Определены экономические затраты на схемы приема ондансетрона как препарата второй линии лечения. Проведен анализ 32 официальных инструкций на профильные препараты при ТРБ и выявлено, что недостаточная или отсутствующая информация о дозах, длительности приема при ТРБ для препаратов ондансетрона, метоклопрамида, прометазина, доксиламина, что затрудняет правильную дозировку и назначение беременным. Обоснована необходимость дополнения и уточнения официальных инструкций о дозировке, продолжительности приема при ТРБ. Показано, что необходимо расширить ассортимент зарегистрированных лекарств, в частности комбинацией доксиламина сукцината и пиридоксина гидрохлорида, которая рекомендована FDA и широко назначается беременным во многих странах для доказательно-эффективного лечения ТРБ.

Ключевые слова: доказательная медицина; тошнота и рвота у беременных; экономические затраты на лечение тошноты и рвоты беременных; ондансетрон.

UDC 316.776.22: 615.03: 618: 2.] – 61: 001.08

**ANALYSIS OF EVIDENCE-BASED DATA AND THE INFORMATION SUPPORT OF PHARMACEUTICAL CARE FOR
PREGNANT WOMEN****N. Maksymovych**

The article presents the evidence-based data and the results of systematic analysis of the national and English publications, regulation documents, PubMed, Cochrane systematic reviews on the problem of the rational pharmacotherapy of nausea and vomiting of pregnant women (NVP). The range of drugs used for the evidence-based treatment of NVP has been analyzed. The economic costs of the drug regimen for ondansetron as the second-line drug treatment have been evaluated. The analysis of 32 official instructions on specific drugs in NVP has been carried out. It has been determined that the insufficient data or the lack of information about doses, duration of administration in NVP for such drugs as ondansetron, metoclopramide, promethazine, doxylamine complicate the correct dosing and the regimen in pregnancy. The necessity of addition and correction of official instructions concerning the dose, duration of administration in NVP has been substantiated. It has been shown that there is a need to extend the range of the registered drugs, in particular by the combination of doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride recommended by the FDA and commonly prescribed for pregnant women in many countries for the evidence-based effective treatment of NVP.

Key words: evidence-based medicine; nausea and vomiting in pregnancy; economic costs of treatment of nausea and vomiting in pregnancy; ondansetron.