

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИНАТОЛОГИИ

*В.П.Черных, И.А.Зупанец, А.В.Зайченко, О.И.Шевченко**

Национальный фармацевтический университет
Харьковская медицинская академия последиplomного образования*

К числу важнейших задач современной медицины и фармации относится охрана здоровья матери и ребенка. Учитывая, что демографическая ситуация в Украине на данном этапе оценивается как критическая, обусловленная отрицательным приростом населения — низкой рождаемостью и высокой общей смертностью, каждый родившийся ребенок представляет ценность не только для отдельно взятой семьи, но и для государства в целом [1, 2, 3, 7, 10, 13].

В современных условиях отмечается сокращение количества нормальных родов до 15-20%, частота невынашивания беременности наблюдается у 10-25% беременных, преждевременные роды встречаются в 5-10% случаев. При этом на долю недоношенных детей приходится до 70-80% ранней неонатальной смертности и до 60-70% всех случаев детской летальности [6, 7, 14, 17].

Величина и динамика показателей перинатальной заболеваемости и смертности являются своеобразным "индикатором" здоровья и благополучия нации, объективным критерием оценки состояния системы здравоохранения, качества медицинской и фармацевтической помощи. Актуальность затронутой проблемы отражена в МКБ-X (Женева, 1995), где перинатальная патология представлена самостоятельным XVI классом — "Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде".

В рамках выполнения Национальной программы "Репродуктивное здоровье 2001-2005", Государственной программы обеспечения населения лекарственными средствами на 2004-2010 гг., межотраслевой комплексной программы "Здоровье нации на 2002-2011 гг." особое внимание уделяется вопросам оказания медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным, вопросам рационального применения лекарственных препаратов, в т.ч. в перинатологии [6, 12].

В XXI веке, по мнению В.Н.Сорова, А.Н.Стрижакова, С.А.Маркина, наступил период перинатального акушерства. Плод признается полноправным пациентом, к которому применимы специальные методы диагностики, лечения и профилактики [11]. В перинатальной медицине зарождается новое, весьма перспективное направление — внутриутробная терапия плода [7, 8], активно ведутся исследования по определению возможностей воздействия лекарственными средствами на организм матери для коррекции внутриутробной патологии (например, использование антиаритмических средств при суправентрикулярной тахикардии плода, антибиотикотерапия при внутриутробной инфекции, профилактика респираторного дистресс-синдрома глюкокортикостероидами, бромгексином и т.д.) [15, 23, 28].

С учетом исключительной важности перинатального периода,

предопределяющего постнатальное развитие ребенка и здоровье взрослого человека, нам представляется целесообразным выделить целую отрасль фармацевтической науки, которая изучает создание, изготовление и рациональное применение лекарственных препаратов в перинатальной практике, *перинатальную фармацию*.

Задачей перинатальной фармации как одного из разделов клинической фармации является создание теоретических основ для эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов в период внутриутробного развития плода, в период новорожденности с учетом особенностей организма беременной женщины, фармакодинамики и фармакокинетики лекарств.

При ретроспективном анализе клинических данных установлено, что у 18% детей с аномалиями полового развития и у 5% детей с эндокринной патологией заболевание возникло на фоне экзогенного воздействия стероидными гормонами в пренатальном периоде [1, 16, 18].

Наличие фоновых заболеваний, а также патологических состояний, связанных с осложненным течением беременности, обуславливает необходимость применения во время беременности лекарственных средств различных фармакологических групп. По данным статистики, 90-97% женщин принимают лекарственные препараты в период беременности, относящиеся к 48 фармацевтическим группам, приобретаемые как по предписанию врача, так и без рецепта. Чаще всего беременным назначают препараты железа и витамины, седативные средства и аналгетики, гормональные

В.П.Черных — доктор фарм. наук, доктор хим. наук, профессор, чл.-корр. НАН Украины, заведующий кафедрой органической химии, ректор Национального фармацевтического университета (г. Харьков)

О.И.Шевченко — канд. мед. наук, доцент кафедры перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования

и спазмолитические препараты, антигистаминные и антимикробные средства. В среднем эмбрион/плод за время своего развития контактирует с 18 лекарственными препаратами [1, 2, 10]. Согласно данным Абрамченко В.В. до 5% врожденных аномалий развития у человека возникают под влиянием лекарственных препаратов [1, 2, 8, 10, 16].

“Талидомидная катастрофа” послужила убедительным подтверждением недопустимости бесконтрольного приема лекарственных средств беременными женщинами и явилась мощным толчком для развития перинатальной фармакологии и фармации. Препарат “Талидомид” в 1957 г. был выпущен на фармацевтический рынок фирмой “Грюненталь” в качестве “идеального” средства и был рекомендован беременным женщинам в качестве седативного средства. Через 4 года применения препарата появились сообщения в печати о рождении детей с врожденными аномалиями у матерей, принимавших талидомид в первые 4-8 недель после зачатия. Наиболее часто встречались аномалии развития конечностей — фокомелия (отсутствие плеча и предплечья или бедра и голени). Всего в мире насчитывалось около 10000 детей с пороками развития, связанными с приемом данного препарата [13, 16].

В 1962 г. использование препарата было запрещено*. В 1966 г. специалистами управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств FDA (США), экспертами в области репродукции и тератологии было опубликовано “Руководство по проведению исследований репродуктивной функции для оценки безопасности лекарственных препаратов при их использовании человеком”. Этот документ и в настоящее время является мировым стандартом оценки действия ЛП на репродуктивную функцию, соблюдение которого необходимо для получения разрешения на применение новых лекарств женщинами, фертильного возраста [13].

Таким образом, среди различных факторов внешней среды, способных вызывать отклонения в развитии плода, важная роль принадлежит лекарственным веществам.

Вместе с тем, изучение последствий фармакологического вмешательства в триединую систему мать — плацента — плод при различных нарушениях процессов гестации относится к числу наиболее сложных и недостаточно изученных разделов перинатологии и клинической фармации.

Развитие плода происходит в постоянной взаимосвязи с организмом матери при возрастающей функциональной активности плаценты. Во взаимосвязи между матерью и плодом участвуют биохимические, иммунные, эндокринные, нервные и другие механизмы.

Функциональная система мать — плацента — плод представляет собой биологическое содружество двух и более организмов, в котором исполнительные гомологичные механизмы одноименных гомеостатических систем матери и плода специфически интегрируются, обеспечивая достижение одного и того же полезного результата [5, 8, 9, 10, 16, 17, 19, 22].

В эмбриональном и фетальном периодах развития выделяют критические стадии развития — периоды высокой ранимости функциональной системы мать — плацента — плод [4, 8, 18, 20, 21, 24].

Первый критический период приходится на окончание 1-й недели гестации — предимплантационный период. Эффект повреждающего фактора реализуется, как правило, в виде гибели зародыша до факта регистрации беременности — эмбриолетальное действие либо не оставляя последствий за счет высокой регенераторной способности эмбриона (принцип “все или ничего”).

Второй критический период возникает на 3-6-й неделе гестации, когда система мать — плацента — плод только формируется и связи между отдельными ее компонентами еще непрочные. В этот период может проявиться эмбрио-

токсическое, тератогенное действие ЛП.

Третий критический период — последний месяц беременности, характеризующийся существенной диссоциацией между прекращением прироста массы плаценты и быстрым увеличением массы плода. В эти сроки неблагоприятное действие ЛП может привести к развитию **неонатопатий** [2, 5, 9, 19-22].

Различают виды неблагоприятного влияния лекарственных препаратов на плод: эмбриотоксичность, тератогенность и фетотоксичность.

Эмбриотоксичность возникает в случае воздействия ксенобиотика на плод в первые 2-3 недели беременности. Повреждение эмбриона вызывают следующие лекарственные вещества: гормоны (эстрогены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат); антимагболиты (меркаптопурин, фторурацил, цитарабин и др.); ингибиторы углеводного (йодацетат) и белкового (актиномицин) обмена, салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды, фторосодержащие вещества, антимитотические средства, никотин.

Тератогенное действие может развиваться с 3 по 10 неделю беременности и приводит к различным нарушениям нормального развития плода, возникновению аномалий внутренних органов и систем. Крайне важно, чтобы врачи точно знали, какие препараты и в какой период беременности применять безопасно, а в какой — смертельно опасно.

Теоретически (по действующим ныне стандартам) доказательство тератогенности включает:

- доказанное тератогенное действие препарата на животных;
- клинические наблюдения, которые хорошо согласуются с экспериментальными данными (весьма редко);
- учитываются и другие факторы, способные вызвать тератогенное действие: специфичность, зависимость результата от срока воздействия, дозы, адаптационные способности материнского организма, эмбриотоксич-

* В последние годы интерес к талидомиду резко возрос, можно отметить “ренессанс” этого лекарственного препарата. Показана его эффективность в лечении лепры, ревматоидного артрита, бронхиальной астмы и некоторых видов онкологической патологии.

Таблица

Разделение лекарств по степени тератогенности

Категории	Степень тератогенности
Категория А	Лекарства, которые были приняты большим количеством беременных женщин и женщинами детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на увеличение частоты развития врожденных уродств или повреждающего воздействия (прямого или косвенного) воздействия на плод.
Категория Б	Лекарства, которые принимало ограниченное число беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на увеличение частоты развития врожденных уродств или повреждающего воздействия на плод. Опыт применения в период беременности небольшой. Результаты токсикологических исследований (включая влияние на репродуктивную функцию животных) позволяет выделить три группы:
Группа В1	В исследованиях на животных не выявлено частоты повреждения плода.
Группа В2	Результаты исследований на животных неадекватны. В исследованиях на животных получены доказательства увеличения частоты.
Группа В3	Повреждающее воздействие на плод, но не определена клиническая зависимость полученных результатов.
Категория С	Лекарства, вызывающие или которые подозреваются в том, что могут вызвать повреждающее воздействие на плод или новорожденного (обусловлены фармакологическими свойствами)
Категория D	Лекарства, вызывающие или которые подозреваются в том, что могут вызвать увеличение частоты развития уродств плода или необратимых повреждений. Эти лекарства вызывают побочные эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами препаратов.
Категория X	Лекарства с высоким риском развития стойких повреждений плода. Не следует применять во время беременности или при подозрении на беременность.

ность, генетическая обусловленность и др. (см. табл.).

По степени опасности развития тератогенного эффекта лекарственных средства делят на 3 группы (Т. Mazzei, 1984):

- 1 группа — чрезвычайно опасные для развития плода — талидомид, антифолиевые препараты (метотрексат, триметоприм, котримоксазол), андрогены, диэтилstilbэстрол и гормональные пероральные противозачаточные средства;
- 2 группа — несколько менее опасные для плода средства — противосудорожные средства (дифенин, гексамидин, фенобарбитал, вальпроевая кислота), алкилирующие противоопухолевые препараты (эмбихин, допан, сарколизин, хлорбутин), пероральные противодиабетические средства, а также этанол и прогестерон;
- 3 группа — препараты, вызывающие пороки развития при предрасполагающих к этому условиях (юный или "пожилой" возраст беременной, I триместр беременности, высокие дозы препарата и др.) — салицилаты, антибиотики группы левомицетина и тетрациклина, противотуберкулезные средства, хинин, имизин, фторотан, антагонисты витамина К, мепротан, нейрорептики, мочегонные средства, пропранолол.

Фетотоксическое действие является следствием чрезмерно

выраженного характерного для данного лекарства воздействия на плод или специфического для препарата нежелательного эффекта. Например, назначение НПВП беременной приводит к преждевременному закрытию артериального протока у плода до наступления родов; аминогликозидные антибиотики действуют ототоксически.

До 1994 г. достаточно долгий период для определения потенциального риска от использования лекарственных препаратов применяли шкалу категорий FDA, и все новые лекарства, поступающие на фармацевтический рынок, относили к категории С (см. табл.) [10]. Однако в 1997 г. на основании рекомендаций Тератологического общества было достигнуто соглашение о замене буквенной маркировки лекарств описательными формулировками с подробным описанием и интерпретацией имеющихся данных относительно риска развития и оценки тератогенного действия. В 1999 г. был представлен новый проект с моделью маркировки лекарств, в которой предусмотрены такие разделы: "Показания к применению", "Оценка риска", "Обсуждение результатов" отдельно беременных и кормящих женщин. Особый упор был сделан на то, что при беременности наблюдаются физиологические изменения, могущие повлиять на фармакокинетические параметры ле-

карства, что потребует коррекции дозы [13].

Таким образом, принципы рационального применения лекарств у беременных основаны на учете:

- особенностей всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственного препарата в организме беременной;
- трансплацентарного перехода фармакологических агентов и их метаболизма в плаценте;
- эмбриотоксического и тератогенного действия лекарств и особенностей фармакокинетики в организме плода;
- диффузии и накопления лекарственных веществ в амниотической жидкости, околоплодных оболочках.

Особенности фармакокинетики лекарственных веществ в организме беременной

В период беременности в организме женщины возникают и происходят многообразные изменения практически во всех органах и системах, обеспечивающие нормальное течение гестационного процесса [9, 11, 25]. Среди физиологических процессов, способных оказывать влияние на метаболизм всасывания и выведения лекарственных препаратов, необходимо выделить следующие: изменения гемодинамики, гормонального статуса, снижение дезинтоксикационной функции печени и выделительной функции почек, а также значительное усиление процессов метаболизма [1,

4, 13, 14, 19]. С учетом вышеперечисленных факторов чувствительность организма беременной к лекарственным препаратам изменяется, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии [2, 4, 19, 21, 23, 24].

Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор фармакотерапии беременной, исходя из особенностей функционирования организма в этот период, позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов, а также минимизировать токсичность лекарств, выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения с целью обеспечения *терапевтической концентрации* лекарственного препарата [7-11, 26, 27].

Особенно важно определять концентрацию препаратов с *малой шириной терапевтического действия*. Ширина терапевтического действия — это интервал доз от минимальной терапевтической до минимальной токсической. Часто концентрацию лекарственного вещества в крови на протяжении курса лечения определяют повторно, производя *терапевтический мониторинг*.

Итак, выявление границ ширины терапевтического действия лекарственного средства и оценка средних значений фармакокинетических параметров дают возможность определиться с режимом дозирования, который обеспечивает поддержание оптимальной концентрации препарата в пределах терапевтического диапазона. Проблема индивидуализации терапии сводится при этом к расчету режима дозирования (количество однократно вводимого препарата и частота его назначения) в соответствии со значениями фармакокинетических характеристик лекарства для конкретной пациентки.

Оптимизация пути введения лекарственного препарата и выбор лекарственной формы при беременности

Все пути введения лекарственных средств можно разделить на два вида: 1) без нарушения целостности кожных покровов — через рот (перорально), прямую кишку, ингаляционно, интрана-

зально, трансдермально, интравагинально и т.п.; 2) с нарушением целостности кожных покровов — подкожно, внутримышечно, внутривенно, в полости плевры, брюшины, суставов, интралюмбально и т.п.

Наиболее частым, удобным и, как правило, экономически выгодным путем введения лекарств в организм беременной женщины является прием внутрь. При приеме внутрь ксенобиотик с целью оказания резорбтивного действия должен абсорбироваться со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В период гестации причинами нарушения всасывания лекарственных средств может быть рвота, а в некоторых случаях — диарея или стеаторея. При беременности всасывание лекарств замедляется вследствие понижения перистальтики, ухудшения кровоснабжения слизистой оболочки, уменьшения объема секреции и вообще содержимого кишечника, необходимого для высвобождения препаратов из лекарственных форм и их растворения [13]. Необходимо подчеркнуть, что замедление моторики желудка снижает скорость поступления лекарств в тонкие кишки (где происходит всасывание большинства препаратов) и увеличивает время воздействия на них кислого содержимого желудочного сока (что приводит к разрушению кислотолабильных препаратов). Замедление же моторики тонких кишок нарушает перемещение их содержимого, что уменьшает возможность контакта ксенобиотика со слизистой оболочкой, а следовательно — площадь его всасывания.

После абсорбции из желудочно-кишечного тракта лекарственное средство попадает в систему воротной (портальной) вены и в печень. Уже при первом прохождении через нее оно может подвергнуться биотрансформации. После этого та доля лекарства от введенной внутрь дозы, которая поступает по полую вену в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию *биодоступности лекарства*. Следует подчеркнуть, что инактивация препарата осуществляется уже и в просвете желудочно-кишечного

тракта под влиянием пищеварительных соков, которых за сутки вырабатывается 2-2,5 литра, ферментов микрофлоры; некоторые лекарства могут связываться компонентами пищи. При беременности из-за уменьшения перистальтики кишок и увеличения времени пребывания ксенобиотика в их просвете вышеперечисленные причины инактивации лекарств приобретают особую значимость. Биотрансформация ксенобиотика может происходить не только в печени, но и в других органах, в частности в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Весь же комплекс процессов, приводящих к инактивации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, носит название *пресистемной элиминации*.

При сублингвальном и суббукальном введениях (разновидностях приема через рот) препарат не подвергается воздействию пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (эффект наступает в 2-3 и более раз быстрее, чем при приеме внутрь) и попадает в системный кровоток через верхнюю полую вену, минуя печень. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала.

К энтеральному пути введения лекарства также относят его назначение через прямую кишку — ректально. В прямой кишке нет пищеварительных ферментов, препарат после всасывания попадает в систему нижней полую вены и далее, минуя печень, — в системный кровоток. При беременности происходит механическое давление матки на вены таза и нижнюю полую вену, что препятствует полноценному оттоку крови из прямой кишки, поэтому поступление лекарств в системный кровоток понижено.

Существуют и отрицательные стороны этого способа введения: некоторое неудобство применения (особенно вне стационара); сравнительно небольшое всасывание препарата из-за ограниченной площади абсорбирующей поверхности и порой непродолжительного времени контакта лекарственного средства со слизистой обо-

лочкой прямой кишки (беременной женщине бывает трудно удерживать препарат в кишке); иногда препарат оказывает раздражающее действие и возникает проктит.

Ингаляционно вводят газообразные вещества, жидкости и аэрозоли. При назначении последних очень важен размер твердых частиц. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок, частицы размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, размером 6 мкм — в респиаторные бронхиолы, размером 2 мкм — в предальвеолярный проход и 1 мкм — в альвеолы. Всасывание происходит в основном из глубоких отделов легких. Данный способ введения лекарственных препаратов обеспечивает быстрое возникновение резорбтивных эффектов (особенно при введении липидорастворимых веществ), так как абсорбирующая поверхность легких лишь незначительно уступает желудочно-кишечному тракту и составляет около 100 м². Абсорбция веществ из дыхательных путей при беременности может возрасти, так как дыхательный объем увеличивается, и большее число частиц аэрозоля достигает альвеол. Одновременно возрастает и газообмен вследствие увеличения кровотока в легочных сосудах. Как правило, назначают лекарственные препараты ингаляционно с целью получения местного действия (бронходилатации, разжижение мокроты и т. д.).

Интраназально хорошо всасываются только липидорастворимые вещества. Подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга. Этот путь введения чаще используют для препаратов, влияющих на центральную нервную систему. Например, таким способом иногда вводят фентанил (наркотический анальгетик), кетамин (для наркоза) — для обезболивания; мидазолам (транквилизатор) — для премедикации перед наркотизированием и др.

Трансдермально применяют лекарственные препараты для получения местного эффекта, но они способны создать в подкожной

клетчатке депо, всасываться в кровь и поддерживать в ней определенную концентрацию вещества. У беременных женщин возможности такого депо увеличиваются, так как толщина жировой прослойки становится больше (в среднем на 3-4 кг). Значительно облегчается всасывание лекарственных веществ при их нанесении на поврежденную кожу (ожог, рана и т. п.).

Итак, чем лучше препарат всасывается, тем больше его биодоступность, значит меньшая доза требуется для достижения лечебного эффекта; меньше продолжительность контакта с эпителием, а следовательно, уменьшается опасность появления нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсические явления), легких (например, нарушение проходимости дыхательных путей), кожи (например, появление сыпи) и т. д.

Если биодоступность лекарства составляет 60-100%, то она считается высокой, 30-60% — средней и меньше 30% — низкой. В последнем случае для достижения терапевтической эффективности предпочтительнее отдавать инъекционным лекарственным формам.

Инъекционный путь введения — введение лекарственных препаратов с нарушением целостности кожных покровов. Инъекции могут быть использованы как для получения резорбтивных эффектов (подкожно, внутримышечно и внутривенно и т. п.), так и для получения местного действия (внутриполостные инъекции). Чаще применяют инъекции с целью получения резорбтивного действия. Главные преимущества инъекций: точность дозировки; доза препарата, как правило, в несколько раз меньше, чем при приеме внутрь; быстрое наступление эффекта. Однако существует большая опасность передозировки (особенно при введении препаратов с малой шириной терапевтического действия); есть опасность возникновения тромбоза и гиперволемии (при внутривенном введении); в случае нарушения нормального локального кровотока или при токсикозах, обезвоживании и шоке, заболеваниях сердечно-сосудистой системы может

произойти кумуляция препарата или повреждение подкожной клетчатки, мышцы (при подкожном и внутримышечном введении); у беременных женщин уменьшается абсорбция лекарств при их подкожном введении (из-за увеличения при беременности, как уже было сказано выше, жировой прослойки); наконец, при инъекциях возрастает риск инфицирования. Следует помнить, что внутривенное введение гипертонических растворов может повредить эндотелий сосудов и нарушить функцию гистогематических барьеров.

Внутривенное введение должно быть медленным (болюсным) или лучше инфузионным (капельным). При введении высокоактивных препаратов и/или низких доз лекарств необходимы очень точный расчет дозы и учет величины "мерного" объема шприца, в связи с чем лучше пользоваться разведенными растворами, кроме того, это уменьшает опасность локального повреждения эндотелия сосудов [8-10].

Таким образом, правильно выбранный путь введения обеспечивает создание оптимальной концентрации лекарства в организме и скорости наступления эффекта. Попадание лекарственных препаратов в кровеносное русло и последующее их проникновение в различные ткани и органы связано с преодолением тканевых барьеров.

Знание особенностей трансплацентарного перехода, характер метаболических превращений лекарственных средств в плаценте и плодном организме позволяют оптимизировать фармакотерапию и минимизировать неблагоприятное влияние лекарственных препаратов. В этом контексте необходимо учитывать факторы, повышающие проницаемость плацентарного барьера, а именно:

- лихорадка;
 - гипоксия;
 - гестоз;
 - стресс;
 - усиление плацентарного кровотока;
 - активация ПОЛ в плаценте и др.
- Среди факторов, определяющих трансплацентарный переход, следует иметь в виду:
- уровень альбуминов и α -кислого протеина, связывающих ле-

карственные вещества в плазме крови матери и плода, поскольку интенсивность перехода пропорциональна количеству вещества, свободного от связи с белками плазмы;

- физико-химические свойства лекарственных средств, (вещества, характеризующиеся высокой степенью ионизации и низкой растворимостью в липидах с большой молекулярной массой плохо проникают через плацентарный барьер);
- морфофункциональную зрелость плаценты. Проницаемость плаценты прогрессивно возрастает вплоть до 35 недель гестации, а затем снижается вследствие процессов физиологического старения);
- интенсивность маточно-плацентарного кровообращения;
- метаболическую активность плаценты (более 100 ферментов принимают участие в метаболизме ксенобиотиков) и т.д.

Исключительную значимость в осуществлении фармакологического воздействия на плод имеют особенности метаболизма лекарственных веществ в организме плода. Воздействие лекарств на плод может осуществляться не только через плаценту, но и параплацентарным путем (диффузия препарата через плодные оболочки в амниотическую жидкость). Поскольку плод поглощает амниотическую жидкость, то высокая вероятность попадания лекарственного препарата, находящегося в амниотической жидкости, в организм плода.

Таким образом, назначение лекарств во время беременности должно проводиться с учетом особенностей функциональной системы мать — плацента — плод — амниотическая жидкость.

Особенности применения лекарственных средств при патологии сердечно-сосудистой системы у беременных

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологией и занимают первое место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Из всей группы сердечно-сосудистой патологии врожденные пороки сердца составляют

5-7%; приобретенные пороки сердца наблюдаются у 1-5% беременных, гипертоническая болезнь является у 4-5%, вторичные артериальные гипертензии — у 0,1-1% беременных [2, 16].

Наиболее применяемыми являются сердечные гликозиды, антиаритмические средства, препараты, повышающие и понижающие сосудистый тонус, диуретики. Сердечные гликозиды не обладают тератогенным и эмбриотоксическим действием и могут применяться при беременности в обычных дозах. У беременных может наблюдаться повышенная чувствительность миокарда к сердечным гликозидам при гипокалиемии, гипомagneмией и гиперкальциемии, которые возникают при назначении им салуретиков тиазидового ряда. Опасно также совместное назначение сердечных гликозидов с НПВП, хинидином, сульфаниламидами, гепарином, непрямыми антикоагулянтами (перечисленные препараты вытесняют гликозиды из связи с белками крови, увеличивая их свободную фракцию, а, следовательно, и опасность интоксикации); с адrenomimetиками и ксантинами (повышают чувствительность миокарда к гликозидам).

Применение β -адреноблокаторов в период беременности должно проходить под контролем врача и с учетом следующих подходов:

- исключить назначение препаратов в тех случаях, где это возможно, учитывая эффекты блокады β -рецепторов в других органах (сужение бронхов, сокращение миометрия, спазм периферических сосудов и др.);
- использовать минимальные эффективные дозы;
- прекращать прием препаратов за 2-3 дня до родов, чтобы исключить их влияние на сократительную способность матки и возможное влияние на новорожденного;
- преимущественно использовать кардиоселективные β -адреноблокаторы.

Применение симпатомиметических препаратов (адреналина, норадреналина, мезатона, эфедрина) нежелательно во время беременности, так как очень высока вероятность развития тератогенного

эффекта. Их применение возможно только по жизненным показаниям.

При фармакотерапии ганглиоблокаторами существует опасность динамической кишечной непроходимости у матери и у плода. Применение ганглиоблокаторов в I триместре беременности противопоказано, а во II и III триместрах возможно только по жизненным показаниям, следует помнить, что они стимулируют сократительную активность миометрия.

Прием препаратов раувольфии может приводить к возникновению характерного симптомокомплекса примерно у 10% новорожденных в течение первых 5 недель после рождения, что проявляется гипотонией, брадикардией, повышенной сонливостью, обильным выделением слизи. По данным Кирющенко А.П. и Тараховского М.Л. (1990) резерпин оказывает эмбриолетальное действие.

Назначение α -адреноблокаторов в высоких дозах при беременности также нежелательно, так как они способны снижать артериальное давление и ухудшать маточно-плацентарный кровоток, уменьшать проницаемость плаценты, вызывать гипотрофию и задержку развития плода.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл и др.) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан и др.) хорошо проникают через плаценту, в эксперименте у животных вызывают аномалии развития и эмбриолетальное действие. Прием препаратов в II и III триместре беременности приводит к гипотензии, почечной недостаточности, анурии и смерти плода.

Антагонисты кальция в группе гипотензивных средств относятся к наиболее эффективным и безопасным для применения во II и III триместрах гестации.

При приеме антагонистов кальция в поздние сроки беременности важно учитывать, что препараты в высоких дозах тормозят сокращения матки, затрудняя родовую деятельность и удлиняя продолжительность родов [2].

Назначение диуретических средств при беременности носит ограниченный характер. Тератогенный эффект установлен для калийсберегающих диуретиков (ве-

рошпирона, триамтерена, амилорид) и диакарба. Применение мочегонных средств других групп возможно по строгим жизненным показаниям, короткими курсами с учетом возможного фетотоксического действия и риском развития неонатопатии. У новорожденных, матери которых длительно применяли тиазидные диуретики (дихлотиазид), возможно развитие гипонатриемии, тромбоцитопении, гипотонии, желтухи (из-за вытеснения билирубина из его соединений с альбуминами плазмы). У плода на прием фуросемида и урегита нередко возникает симптоматическая трансплацентарная гипонатриемия, лейкопения, агранулоцитоз. Совместный прием с аминогликозидами усиливает нефро- и ототоксичность последних.

Введение диуретиков на фоне сниженного объема плазмы у беременных с гестозом наряду с гиповолемией приводит к усилению агрегации тромбоцитов, усугубляя фетоплацентарную недостаточность.

Применение антибактериальных средств во время беременности

Из антибактериальных препаратов допустимо применение у беременных антибиотиков группы пенициллина, группы цефалоспоринов. Однако при назначении последних возможно снижение обмена витамина К в печени, что может приводить к гипопротромбинемии и повышать риск кровотечений [3]. Очень высок риск ото- и нефротоксического действия у аминогликозидов I, II и III поколения, поэтому препараты данной группы на протяжении всего периода беременности противопоказаны. Что касается препаратов группы макролидов, то их применение при беременности возможно, но должно быть строго дифференцировано с учетом возможного риска для плода. Антибиотики тетрациклинового ряда противопоказаны беременным женщинам из-за возможности нарушения остеогенеза, отложения тетрациклина в твердой ткани зубов, костей, а также тяжелых поражений печени у матери и развития желтухи и повышенного внутричерепного давления у плода. Вследствие высокой опасности эмбриотоксического дейст-

вия в период беременности также противопоказано применение антибиотиков фторхинолонового ряда, сульфаниламидных препаратов, комбинированных с триметопримом (например, бисептола).

Назначение сульфаниламидов коротким курсом и в среднетерапевтических дозах возможно только во II триместре беременности. В III триместре беременности препараты данной группы противопоказаны, поскольку способны интенсивно вытеснять билирубин из его связи с альбуминами плазмы крови и приводить к возникновению у плода и новорожденного желтухи [3, 16].

Лекарственные средства, используемые при заболеваниях бронхолегочной системы у беременных

Неселективные β_1 , β_2 -адреномиметики (изопреналин, орципреналин) в I триместре и в конце III триместра беременности применять не рекомендуется в связи с возможностью токолитического действия, а также усиления частоты сердцебиения плода. Широко применяются в акушерской практике ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин, эуфиллин) для фармакотерапии гестозов беременных, для лечения экстрагенитальной патологии в родах, для профилактики и лечения хронической внутриутробной гипоксии плода.

Муколитические и отхаркивающие средства в I триместре беременности противопоказаны, во II и III триместре — препараты назначают при условии, если лечебный эффект превышает риск отрицательного влияния на плод. Противокашлевые средства центрального действия, не обладающие наркотическим эффектом и не угнетающие дыхательный центр (синекод, глауент, окселадин), а также комбинированные препараты (трисолвин, бронхолитин, мукалтин, бронхосан, стоптуссин) во II и III триместре могут быть назначены коротким курсом [4].

Лекарственные средства, применяемые при нарушении функции органов пищеварения

При раннем токсикозе беременности выбор противорвотного средства затруднен и ограничен только одним препаратом мето-

клопрамидом (церукалом). Учитывая возможность оказания неблагоприятного влияния препаратов группы H_2 -гистаминоблокаторов на репродуктивную функцию, все препараты данной группы при беременности противопоказаны. Блокаторы М-холинорецепторов, ингибиторы H^+K^+ -АТФазы при беременности назначать не рекомендуется.

Назначение лекарственных средств для симптоматической терапии изжоги во время беременности следует проводить с осторожностью и только короткими курсами в виду развития нежелательных побочных эффектов (гиперкальциемия, гипермагниемия, нейротоксичность).

Из группы слабительных средств безопасными для плода считаются бисакодил, лактулоза. Содержащие натрий солевые слабительные средства могут нарушать в организме беременной женщины водно-электролитный баланс, способствуя задержке натрия и приводя к образованию отеков. Учитывая свойство слабительных средств, содержащих антрахиноны, и касторового масла наряду с рефлекторным влиянием на перистальтику кишечника одновременно стимулировать сократительную деятельность матки, их назначение в период беременности не рекомендовано, поскольку имеется опасность возникновения спонтанного аборта или преждевременных родов [16].

Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии необходимо внедрять фармацевтическую опеку в повседневную перинатологическую практику.

Фармацевтическая опека — это комплексная программа взаимодействия врача (акушера-гинеколога, неонатолога), провизора (клинического провизора) и беременной женщины от момента назначения и отпуска лекарственного препарата до окончания его фармакологического действия.

Фармацевтическая опека включает в себя:

- информирование беременной (кормящей женщины) об особенностях фармакологического действия, возможных прогнозируемых побочных эффектах, степени риска неблагопри-

- ятного впливу на плод (исход беременности);
- расчет разовой, суточной и курсовой дозы;
- инструкция о способе применения (правильность использования лекарственной формы, кратность приема лекарства);
- рекомендации относительно взаимодействия лекарства с пи-

- щей, питанием, др. лекарственными препаратами;
- оценка эффективности лекарственной терапии;
- мониторинг побочных эффектов и фиксации их в соответствующей медицинской документации;
- фармакологическое обоснование лекарственной терапии.

Следует помнить, что в период беременности и лактации недопустимо:

- самолечение;
- безрецептурный отпуск лекарств.

Женщинам детородного возраста без надежной контрацепции не следует назначать лекарства с эмбриотоксическим и тератогенным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. — С.-Пб.: Изд-во "Logos", 1994. — 464 с.
2. Абрамченко В.В. Фармакотерапия беременности, родов и послеродового периода (Антагонисты кальция в акушерстве). — С.-Пб.: Сотис, 2003. — 384 с.
3. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. — С.-Пб.: СпецЛит, 2001. — 239 с.
4. Архипов В.В., Валеев Р.Ш., Махмудходжаев А.Ш. и др. Заболевания легких при беременности / Под ред. А.Г.Чучалина, В.И.Краснопольского, Р.С.Фассахова. — М.: Атмосфера, 2001. — С. 88.
5. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. — Мн.: Высшая школа, 1997. — 604 с.
6. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2002 році. — Статистичний бюлетень. — К., 2003. — 120 с.
7. Кулаков В.И. //Акушер. и гинекол. — 2002. — №5. — С. 3-5.
8. Кьюмерле Х.П., Брендел К. Клиническая фармакология при беременности / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1987. — 328 с.
9. Милованов А.П. Патология системы мать — плацента — плод. — М.: Медицина, 1999. — 596 с.
10. Михайлов И.Б., Ярославский В.К. Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей. — С.-Пб.: Фолиант, 2001. — 256 с.
11. Основы перинатологии: Учеб. / Под ред. Н.П.Шабалова и Ю.В.Цвелева. — М.: Медпрессинформ, 2002. — 2-е изд., перераб. и доп. — 576 с.
12. Постанова Кабінету Міністрів України від 25.07.2003 р. №1162 "Про затвердження Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004-2010 рр."
13. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. — М.: Медиздат, 2003. — 704 с.
14. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.
15. Фисенко В.П., Аксенова А.Г. //Акушер. и гинекол. — 2002. — №4. — С. 6-9.
16. Чернов Ю.Н., Бычков В.И., Батищева Г.А., Чембарцева И.В. Лекарство и беременность: Учебно-метод. пособие. — Воронеж: Городской клинический кожно-венерологический диспансер, 1999. — 158 с.
17. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science. — Chicago Medical School, 1999. — P. 96.
18. Casan E.M., Raga F., Bonilla-Musoles F., Polan M. //J. Clin. Endocrin. and Metab. — 2000. — Vol. 85, №4. — P. 1377-1382.
19. Casey L., MacDonald P. Endocrine changes of pregnancy. — Williams textbook of Endocrinology. 9th Ed, W.B.Saunders Company, 1998. — P. 213.
20. Causi M.N., Coulman C.B. //Am. J. Reprod. Immunol. — 1995. — Vol. 33. — P. 167-170.
21. Cooke I.D., Lim K. An overview of uterine receptivity. — XVI FIGO World Congress of Obstet. Gynaecol. — 2000. — P. 25s.
22. Cooper R., Goldenberg R. //Amer. J. Obstet. Gynaecol. — 1996. — Vol. 175. — P. 1286-1296.
23. Gabbe — Obstetrics. Normal and Problem pregnancies. 3rd Ed. — Churchill Livingstone, 1996. — P. 119-125.
24. Klock S.C., Chang G. //Psychosomat. — 1997. — Vol. 38. — P. 503-507.
25. Krussel J., Behr B. //Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 74 (6). — P. 1220-1226.
26. Nelen W.L., Steegers E. //Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 861.
27. Nicas G. //Sem. Reproductive Med. — 2000. — Vol. 18 (3). — P. 229-235.
28. Norwitz E., Wilson T. //Am. J. Obstet. Gynaecol. — 2000. — Vol. 183. — P. 1.
29. Yen S., Jaffe R. Reproductive Endocrinology. 2nd Ed., 1998. — P. 217.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (057) 706-30-63.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.09.2003 р.