

Медицина

**REPORTS OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

ISSN 2224-5227

Volume 6, Number 6 (2014), 101 – 109

UDC 637.5

ACTUALITY OF CLINICAL PHARMACOLOGY IN PREGNANT WOMEN

K. D. Rachimov, B. A. Satylkhanova, A. M. Anarbayeva, N. V. Bogdanova, A. U. Bakkaraeva
assa2014@inbox.ru

Kazakh Medical University Continuing Education, Department of Clinical Pharmacology №1, Almaty,
Kazakhstan

Key word: pregnancy, drug therapy, side effects, complication.

Abstract. Thus at setting of medicinal facilities expectant mothers must take into account that pregnancy the physiological state. That in a number of cases is accompanied by appearance of different symptoms, from that only part requires setting of medicinal facilities of pharmacotherapy must carry the individualized character. Benefit from the introduction of drugs pregnant should always be carefully matched with the data of the ratio: benefit-risk in accordance with possible damage to the fetus.

АКТУАЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

К.Д. Рахимов, Б. А. Сатылханова, А. М. Анарбаева, Н. В. Богданова, А. У. Баккараева
assa2014@inbox.ru

АО «КазМУНО», кафедра клинической фармакологии №1, г. Алматы, Казахстан

Ключевые слова: беременность, фармакотерапия, побочные эффекты, осложнения.

Аннотация. В обзорной статье освещены актуальность клинической фармакологии у беременных женщин, возможные осложнения и последствия нерационального применения лекарственных средств, принципы адекватной фармакотерапии и фармакопрофилактики.

Проблема фармакотерапии в акушерстве и гинекологии в современных условиях приобрела особое значение в связи с непрерывно расширяющимся спектром лекарственных препаратов, значительным снижением индекса здоровья женщин, распространностью различных осложнений беременности, родового процесса, гинекологической заболеваемости, а также возможностью усугубленного изучения фармакодинамического и фармакокинетического эффектов на состояние здоровья беременных женщин, находящихся на лечении и их детей.

В настоящее время, с учетом увеличения случаев гиперэргических реакций, а также резистентных форм заболеваний на терапевтические дозы лекарственных препаратов, актуальность приобретает индивидуализированная фармакотерапия с подбором оптимальной дозы препарата, обеспечивающей максимальный терапевтический эффект при минимальных побочных реакциях. Индивидуализация фармакотерапии в практике врача должна осуществляться с учетом абсорбции, фармакодинамики и фармакокинетики активного вещества, взаимодействия с другими препаратами, особых указаний и особенностей передозировки, а также многообразия средовых, генетических факторов, индивидуальной чувствительности, оказывающих влияние на взаимодействие препарата и макроорганизма. Терапевтическую пользу от введения лекарственных препаратов беременной всегда следует тщательно сопоставлять с учетом данных соотношения: польза – риск в соответствии с возможным повреждением плода[1-3].

Этиотропная и патогенетическая лекарственная терапия является одним из основных способов нормализации нарушенных функций организма женщин, а также в период вынашивания плода.

Основной целью фармакотерапии при беременности должно быть получение максимального эффекта при минимуме назначаемых фармакологических средств. Возможность повреждающего влияния медикаментозных средств на формирующийся организм плода при лечении беременных остается важной проблемой не только акушерства. В настоящее время установлено, что у 1/3 новорожденных наблюдаются побочные реакции на лечение будущих матерей, беременных. Практически любой фармпрепарат может оказывать вредное влияние на плод, и поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и четко обоснованной. Различают тератогенный эффект – способность индуцировать аномалии развития плода; эмбриолетальный эффект – способность лекарственных средств вызывать до- и постимплантационную гибель зародыша; эмбрио- и фетотоксические эффекты - функционально – структурные нарушения клеточных систем эмбриона и плода, возникающие вследствие воздействия лекарственных препаратов. Основными факторами, определяющими степень и характер повреждающего влияния того или иного лекарственного препарата на плод, являются сроки воздействия и тип лекарственного вещества, способ введения, доза, длительность использования и степень его трансплацентарного проникновения, наследственно – детерминированные особенности фармакокинетики, период развития эмбриона и его индивидуальная чувствительность, изменения восприимчивости плода к лекарству при функциональных патологических изменениях в организме беременной. Фармакокинетическая особенность лекарственных веществ во время беременности состоит и в том, что значительное их количество может концентрироваться в околоплодных водах и оказывать депо-эффект. Наиболее реально возникновение пороков развития в период интенсивного органогенеза. В настоящее время в мировую фармацевтическую практику внедрены обязательные для каждого нового фармакологического средства методы тестирования тератогенного действия. Без учета результатов этих исследований препарат не допускается к применению. Вместе с тем, хорошо известен ряд препаратов, не рекомендованных к употреблению во время беременности. Это препараты цитостатического действия, в частности метотрексат, противосудорожные фенобарбиталового ряда, антидепрессивные (дифенин, триметин, лития карбонат), антикоагулянты непрямого действия (недокумарин, фенилин), барбитураты, транквилизаторы, группа морфина, диэтильбэстрол, мерказолил, фенацетин, оральные антидиабетические средства, метиландростендиол [4-6].

Возможность проявления фетотоксического эффекта реальна для большинства лекарственных средств, используемых при лечении беременных, поскольку трансплацентарный переход затруднен лишь для препаратов с молекулярной массой выше 1000 Да (гепарин, инсулин, тиреоидин и др.). Фетотоксический эффект может возникнуть при применении ганглиоблокаторов – бензогексония, гигрония, димеколина, пентамина и др. (гипоксия и паралитический заворот кишечника у плода, гипотония мочевого пузыря и гиперсекреция бронхов); резерпина и его аналогов (нарушение носового дыхания, брадикардия, летаргия у новорожденных); левомецитана (лейкопения, гипопластическая анемия, гипотермия, сердечно-сосудистый коллапс); тетрациклина (замедление роста длинных трубчатых костей конечностей, нарушение закладки зубов); аминогликозидов (ото- и нефротоксический эффект); нитрофуранов, сульфаниламидов пролонгированного действия (гипербилирубинемия, гемолитическая анемия у новорожденных) рифампицина, стрептомицина (торможение синтеза протеинов, повреждение печени); индометацина (легочная гипертензия); нестероидных противовоспалительных средств – салицилатов в больших дозах (замедление развития плода); диуретических средств (нарушение электролитного баланса).

Большинство указанных фармакологических средств могут вызывать отклонения в развитии плода при длительном применении и должны назначаться беременным по строгим показаниям и в течение небольшого промежутка времени с особой осторожностью в критические периоды развития эмбриона. Лекарственные препараты беременным предпочтительно назначать со 2 триместра, когда завершен процесс органогенеза и плацентации. Вместе с тем, известно, что чувствительность у плода к повреждающим факторам среды (вирусным и бактериальным инфекциям, гипоксии и др.) наиболее высока на ранних стадиях внутриутробного развития, т.е. процессов имплантации, онтогенеза и плацентации. Поэтому при остром заболевании беременной возникает необходимость назначения антибиотиков в 1-м триместре. С этой целью можно использовать препараты пенициллинового ряда и цефалоспорины 2-3 поколения (т.е. с анаэробной активностью), не оказывающие неблагоприятного действия на плод. Принимая во внимание высокий удельный вес половых инфекций у беременных (хламидиоз, кандидоз, трихомониаз и др.), по мнению большинства исследователей, при условии риска внутриутробного инфицирования и возможной гибели плода потенциальная польза может оправдать использование терапевтических препаратов тетрациклического ряда, метронидазола, бактrima и др. [4-7].

Патогенетически обоснованную гормональную терапию у беременных проводят в зависимости от причин угрозы, гормональных показателей, величины кариопикнотического

индекса, срока беременности. Дозы лекарственных средств подбирают под контролем клинических и лабораторных данных. Гормональное лечение обычно назначают с 5-й недели беременности с назначения небольших доз эстрогенов, либо хориогонина. В 7 недель беременности к терапии добавляют лечение прогестероном. Проводимая гормональная терапия у беременных продолжается до 15-16 недель пока не закончится формирование плаценты. Доказано, что прогестерон назначенный ранее 7 недель оказывает вирилизирующее действие на плод женского пола. У пациенток с гиперанддрогенией патогенетически обоснованной терапией являются глюкокортикоиды, назначаемые под контролем экскреции 17-КС в 1 триместре и в критические периоды антенатального развития плода.

В последние годы отмечено широкое распространение инфекций передающихся половым путем и проявляющихся различными непатогномоничными поражениями мочеполовой системы. Микробная колонизация гениталий на фоне нарушения вагинального микробиоценоза может явиться начальным этапом инфекционного процесса, оказать неблагоприятное влияние на течение и исход беременности и родов, а также состояние плода. Генитальный хламидиоз среди беременных встречается в 3-14 % случаев, частота уреамикоплазменной инфекции - в 5-30%, хламидии обусловливают 60% случаев острого сальпингофорита и эктопической беременности и 80% случаев трубного бесплодия [1, 5-7].

В настоящее время около 60-80% беременных принимают лекарственные средства (ЛС) (противорвотные, анальгетики, снотворные, седативные средства, диуретики, антибиотики, антациды, антигистаминные, отхаркивающие и др.). В ряде случаев из-за полипрагмазии (в среднем беременная принимает четыре ЛС, не считая поливитаминов и препаратов железа) не представляется возможным определить виновника пороков развития плода. Кроме того выявление этих серьёзных осложнений ЛС затруднено наличием других возможных причин аномалий развития плода (например, вирусные инфекции, профессиональные вредности, алкоголизм и др.). На основании данных клинических и экспериментальных исследований ЛС по степени риска для плода подразделяют (табл.1) на категории от А (нет доказательств риска) до Д (риск доказан), выделяют также категорию Х (абсолютно противопоказанные беременным). ЛС категории Х и возможные последствия для плода при их применении представлены в табл.2

Таблица 1. Категории безопасности лекарственных средств для беременных

| Категория | Характеристика |
|-----------|---|
| А | На основании контролируемых испытаний установлено, что ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода как в 1 триместре. Так и в поздние сроки беременности |
| В | Экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу, в 1 триместре беременности. |
| С | Ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода |
| Д | Назначение препаратов, входящих в эту группу, сопряжено с риском для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода |
| Х | В связи с доказанным тератогенным действием (у животных и человека) препараты, входящие в эту группу, противопоказаны беременным в период, предшествующий наступлению беременности. Риск, связанный с приёмом препарата, значительно превышает пользу от его применения |

Таблица 2. Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория Х)

| ЛС | Последствия для плода |
|---------------------|--|
| Аминоптерин | Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии лицевого отдела черепа, смерть плода |
| Андрогены | Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы |
| Диэтильстильбестрол | Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек |

| | |
|------------------|---|
| Эрготамин | Спонтанные аборты, симптомы раздражение ЦНС |
| Эстрогены | Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов |
| Метилтестостерон | Маскулинизация женского плода |
| Простогены | Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично – крестцовое сращение |
| Хинин | Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода |
| Талидомид | Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и ЖКТ |

ЛС, относимые к категории Д, оказывают необходимое терапевтическое действие, но предпочтение в определённых ситуациях следует отдать другим ЛС со сходными фармакологическими свойствами (но не входящим в категорию Д) и лишь по жизненным показаниям их можно назначать беременным (табл.3)

Таблица 3. ЛС, обладающие тератогенным действием (категория Д)

| Лекарственное средство | Последствия для плода |
|---------------------------|---|
| Стрептомицин | Нарушение слуха |
| Тетрациклин | Изменение цвета зубов, гипоплазия зубной эмали |
| Препараты лития | Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз |
| Диазepam | Гиперсomnia, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей |
| Имипрамин | Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром |
| Варфарин | Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу |
| Мепробамат | Деформация конечностей, врожденные пороки сердца, синдром Дауна |
| Индометацин | Неонатальная легочная гипертензия, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода |
| Ацелитсалациловая кислота | Применения в больших дозах увеличивает число врожденных аномалий и перинатальную смертность. Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая легочная гипертензия. |
| Фенобарбитал | Нарушения слуха, врожденные пороки сердца, угнетение ЦНС, анемия, трепор, синдром отмены |
| Фенитоин | Аномалии конечностей и лицевого отдела черепа, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения |
| Вальпроевая кислота | Расщелина позвоночника |
| Этосуксемид | Монголоидная внешность, расщелина нёба, короткая шея, липкий сосок, задержка развития, дермоидная fistula |
| Гидрохлортиазид | Гипергликемия, тромбоцитопения, брадикардия, панкреатит |
| Резерпин | Микроцефалия, гидронефроз, паховая грыжа |
| Каптоприл | Гипотензия, почечная недостаточность |
| Валсартан | Гипотензия, олигоамнион, деформация черепа |

Критические периоды беременности

Во внутриутробном развитии выделяют критические периоды, которые отличает повышенная чувствительность к тератогенным воздействиям, в том числе и к ЛС.

- Начальный период внутриутробного развития. С момента оплодотворения до имплантации бластоцисты (конец 1-й, начало 2-й, нед. беременности). В этом периоде наблюдают максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС, проявляющегося чаще в гибели зародыша до установления беременности.

- Период эмбриогенеза (с 16-го дня после оплодотворения и до 8-й недель внутриутробного развития). Неблагоприятное действие ЛС проявляется тератогенностью и эмбриотоксичностью, при этом возможно возникновение врождённых пороков развития, гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыши, преждевременные роды. В период органогенеза и плацентации наиболее чувствительная фаза развития – первые 3-6 нед. После оплодотворения (период закладки органов эмбриона). Критические периоды поражения разных органов отличаются из-за временных различий в дифференцировке тканей.

- Период фетогенеза (с 9-й недели внутриутробного развития и до родов), во время которого действие ЛС могут вызвать замедление роста плода. Однако специфические эффекты нельзя полностью исключить, поскольку развитие глаз, ушей, зубов, ЦНС занимает по времени значительную часть фетального периода и может оказывать отдалённое влияние на поведенческие реакции и психическое развитие ребёнка[1,6].

Фармакокинетика лекарственных средств в системе “мать-плацента-плод”

Лекарственные вещества поступают к плоду из крови матери, проходя через плаценту. Количество поступившего вещества зависит от концентрации препарата в крови матери и состояния плаценты. Изменение онкотического давления, общего объема и распределения воды в организме беременной женщины, гемодинамические особенности могут влиять на распределение лекарственного вещества, в частности, в последнем триместре беременности, когда снижается концентрация альбумина.

В результате изменения функции почек беременной нарушается выведение ЛС. В поздние сроки беременности на выведение препаратов почками существенно влияет положение тела беременной.

Беременность способствует изменению метаболизма лекарственных веществ. Прогестерон и прогнандиол в последнем триместре беременности блокируют глюкуронилтрансферазу, ослабляя процесс конъюгации лекарственных веществ. Снижено и их окисление. Сульфатизация же, наоборот, повышена. Изменения метаболизма лекарств у беременных женщин связаны и с гемодинамикой в печени. В последнем триместре беременности объем циркулирующей крови и сердечный выброс увеличиваются, в то время как печеночный кровоток почти не меняется.

При токсикозе беременных, в результате задержки жидкости во внеклеточном пространстве, меняется распределение лекарственных веществ. Снижение клубочковой фильтрации, нарушение метаболизма в печени меняет их фармакокинетику, удлиняя период полувыведения.

Проникновение лекарств через плаценту зависит от физико-химической их характеристики, морффункционального состояния плаценты, плацентарного кровотока. Низкомолекулярные вещества легко проходят через плаценту. Проникновение веществ, имеющих большую молекулярную массу, определяется их липидорастворимостью, степенью ионизации, конформацией молекул, белковосвязывающей способностью. Проникновение веществ через плаценту осуществляется путем диффузии, активного транспорта и пиноцитоза. Непроходимость плаценты для чужеродных веществ всегда относительна; в повышенной концентрации, по-видимому, любые вещества могут частично проникать к плоду. Проницаемость плаценты в результате ее истончения, увеличения количества ворсин и площади обмена возрастает к 32-35-й неделе беременности. По мере увеличения возраста плода снижается содержание воды в его организме (в основном за счет уменьшения объема внеклеточной жидкости), и происходит отложение жира у плода (преимущественно в последнем триместре беременности). В результате, увеличивается объем распределения препаратов, растворимых в воде. Количество жира у плода влияет на распределение липидорастворимых ЛС, например, диазепама.

Особенности кровообращения у плода увеличивают опасность повреждения его лекарственным веществом. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену. Большая часть крови из пупочной вены (60-80%) поступает в печень через воротную вену, однако 20-40% пуповинного кровотока через шунт попадает в нижнюю полую вену. Поэтому часть лекарственных веществ, прошедших через плаценту, достигает сердца и мозга, минуя печень. При

гипоксии кровоток к мозгу может усиливаться. Состав крови плода также влияет на распределение лекарственных веществ. Так, кровь плода может связать больше трихлорэтилена, чем материнская, в результате наличия большого числа фетальных эритроцитов.

Процесс метаболизма лекарственных веществ может рассматриваться как защитный механизм, предотвращающий их аккумуляцию и интоксикацию. Если образующиеся метаболиты токсичны, то они сами по себе оказывают повреждающее действие на развивающийся организм. Метаболизм лекарственных веществ у плода протекает медленнее, чем у взрослых, вследствие низкого уровня отдельных ферментов или их отсутствия.

Активность окислительных ферментов в гепатоцитах обнаруживаются у плода уже в конце первого триместра беременности, хотя она и составляет 20-80% таковой у взрослых. При этом окислительная способность ферментов в отношении лекарственных веществ ниже окислительной способности в отношении эндогенных веществ (гормонов, жирных кислот и др.). У взрослого человека центром метаболизма ЛС, является печень, а у плода важную роль в их биотрансформации играют надпочечники. Концентрация цитохрома Р450 в надпочечниках плода выше, чем в печени. Однако разные изоферменты цитохрома Р450 созревают не одновременно, что является причиной разной окислительной способности в отношении различных препаратов, относящихся даже к одной группе. Например, теофиллин подвергается биотрансформации раньше и быстрее, чем кофеин. Обнаружена уникальная способность тканей печени плода человека метилировать теофиллин, превращая его в кофеин.

Окислительная способность плаценты также низкая и меняется в зависимости от срока беременности.

Активность дегидрогеназ (алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа) низкая и постепенно снижается в процессе беременности. Недостаточность глюкуронилтрансферазы частично компенсируется более ранним появлением сульфатазной активности, поэтому инактивация лекарственных веществ частично происходит путем связывания с серной кислотой. Необходимо учитывать возможность ускорения созревания ферментов у плода под влиянием некоторых фармакологических агентов.

Главным выделительным органом для большинства продуктов обмена плода, а следовательно, и лекарственных веществ, является плацента. Важный фактор, определяющий транспорт их через плаценту, - растворимость в жирах.

Второй по значению выделительный орган плода – почки. К концу беременности скорость образования мочи составляет 15-20 мл/ч. Моча содержит в 2-5 раз больше мочевины, креатинина и мочевой кислоты, чем амниотическая жидкость. Экскреция лекарственных веществ почками плода связана с созреванием последних и формированием в них процессов активного канальцевого транспорта.

ЛС, попадающие в амниотическую жидкость, могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике. При этом количество проглоченного вещества зависит от объема поглощаемой амниотической жидкости (в конце беременности составляет 5-70 мл/ч). Поэтому некоторые препараты могут повторно циркулировать в организме плода, что удлиняет время влияния на него и повышает риск токсического действия[2].

Частные вопросы применения лекарственных средств у беременных

Антимикробные препараты. Проведенные фармакоэпидемиологические исследования показывают, что средняя частота назначения антимикробных препаратов может возникнуть даже при отсутствии инфекционных заболеваний у матери, а в случае развития инфекционных заболеваний у плода или высокого риска их возникновения. Например, профилактика и терапия токсоплазмоза у плода спирамицином, профилактика ВИЧ-инфекции антиретровирусными препаратами. Большинство антимикробных препаратов имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрациями препарата у матери. Классификация антимикробных препаратов по степени безопасности для плода представлена в таб-4.

Таблица 4. Классификация антимикробных препаратов по категориям безопасности применения у беременных

| Категория | Антимикробные препараты |
|-----------|---|
| A | Нет |
| B | Пеницилины, аминопеницилины и ингибиторы бетта-лактамаз, цефалоспорины, меропенем, азtreонам, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин |

| | |
|---|--|
| С | Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметропим, ванкомицин, гентамицин, ко-тираксозол, имипенем, сульфаниламиды |
| Д | Тетрациклин, аминогликозиды (кроме гентамицина) |
| | Нет |

• Пенициллины (особенно полусинтетические) и цефалоспорины проникают через плаценту, создавая в тканях плода терапевтическую концентрацию (токсического действия на плод при этом обычно не оказывают). Способность пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы.

• Макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин) плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в системе кровообращения плода. В отношении изученных макролидов не выявлено повышения частоты встречаемости аномалий развития плода при их использовании у беременных.

• Стрептомицин быстро проходит через плаценту (контрацепция его в крови плода около 50% содержания в крови беременной) и может оказывать нейротоксическое (в том числе ототоксическое) действие, вызывает различные нарушения в строении костного скелета.

• В последнем триместре беременности не следует назначать сульфаниламиды (особенно длительного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняют билирубин и могут вызвать желтуху новорождённых. Кроме того, сульфаниламиды (а также нитрофураны) могут вызвать гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ко-тираксозол может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребёнка.

• Метронидазол и триметоприм не применяют в 1 триместре беременности из-за высокого риска эмбриотоксического действия. Противовоспалительные средства при необходимости рекомендуют применять в малых дозах и кратковременно. Относительно безопасными считают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (40-150 мг/сут). При использовании НПВС на поздних сроках беременности вследствие угнетения синтеза простагландинов и, соответственно, ослабления родовой деятельности возможны осложнения в виде переношенной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия Боталлова протока с формированием лёгочной гипертензии. Последнее чаще вызывают НПВС, например индометацин и диклофенак [8,9].

Противорвотные ЛС. Симптомы раннего гестоза обнаруживают у 80% беременных в виде тошноты и рвоты в утренние часы. Эти симптомы возникают на 4-й недель беременности и исчезают (чаще всего самопроизвольно) на 12-14 нед. Около 20% беременных продолжают испытывать тошноту и рвоту на всём протяжении беременности. Обычно необходимости в лекарственной терапии этого состояния не возникает. Если же рвота приводит к выраженной дегидратации, снижению массы тела, развитию метаболического ацидоза, для беременной и плода безопаснее проведение фармакотерапии. После исключения органических заболеваний ЦНС и ЖКТ назначают пиридоксин 50-100мг/сут), часто в сочетании с прометазином (10-25мг/сут), метоклопрамидом (10мг в/м или 5 мг в/в каждые 6ч.) метоклопрамид назначают преимущественно при неукротимой рвоте и, как правило, лишь на поздних сроках беременности.

Антагипертензивные ЛС назначают при повышении диастолического АД выше 90 мм.рт.ст. можно применять в малых дозах метилдопу, некоторые селективные бета-адреноблокаторы (метопролол). Пропранолол у беременной может повысить тонус матки, снизить сердечный выброс, вызвать гипотрофию плаценты, а у плода, проходя в неизменённом виде через плаценту, обусловить брадикардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемию, снизить компенсаторную тахикардию в ответ на гипоксию. Введение парентерально магния сульфата беременной перед родами может привести к появлению у новорождённого снижения тонуса скелетных мышц и выраженной задержкой мочеиспускания. Тиазидные диуретики способны вызвать тромбоцитопению, нарушения электролитного баланса.

Гормональные препараты. Нельзя применять эстрогены и прогестины в первые 4 месяца беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности возникновения псевдогермафродитизма у плодов мужского пола. Тератогенное действие гормональных противозачаточных средств описано как синдром VACTREL (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагеальные, ретинальные аномалии и аномальное строение конечностей). Тератогенное действие глюкокортикоидов проявляется развитием катараракты, гипоплазией надпочечников, однако риск их побочного действия для плода несравнимо

меньше пользы для беременной при тяжёлых системных заболеваниях соединительной ткани или бронхиальной астме.

Препараты для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные ЛС. Эфир диэтиловый, хлороформ, азота закись, проникая через плаценту, могут вызвать угнетение дыхательного центра у плода, в связи с чем их не рекомендуют использовать для обезболивания родов и кесарева сечения. Морфин, барбитураты,ベンゾдиазепины также быстро проходят через плацентарный барьер, угнетают дыхательный центр плода (концентрация их в ЦНС плода выше, чем у беременных). При злоупотреблении беременной этими препаратами они могут вызвать синдром отмены у новорождённого.

Антикоагулянты. Гепарин не проникает через плаценту и рекомендован для применения у беременной при необходимости. Непрямые антикоагулянты проникают через плаценту в неизменённом виде и могут вызвать кровоизлияние у плода даже при отсутствии проявлений геморрагического синдрома у беременной. В 1 триместре беременности непрямые антикоагулянты могут вызвать эмбриотоксическое и тератогенное действие (гипоплазия носа, укорочение носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катараракта, аномалии развития костей).

Витамины и препараты растительного происхождения. Гипо и гипервитаминозы могут привести к нарушениям развития плода. Дефицит витамина В2 вызывает аномалии развития конечностей, расщепление твёрдого нёба; витамина А - расщепление твёрдого нёба и анэнцефалию; фолиевой кислоты – пороки развития сердечно-сосудистой системы, органов зрения (микро- и анофтальмию, катараракту); витамина С - (так же, как и его избыток) – прерывание беременности (дефицит витамина С также приводит к повышению проницаемости капилляров, нарушению тканевого дыхания); дефицит витамина Е – нарушение развития эмбриона и его гибель (у новорождённых обнаруживают аномалии мозга, глаз, и костей скелета).

Противоэпилептические ЛС. Применение противоэпилептических ЛС во время беременности увеличивает частоту развития врождённых аномалий у плода в 2-3 раза по сравнению с популяцией в целом (аномалии ЦНС, сердца и половых органов, задержка внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа – короткий, седловидный нос). Противоэпилептическую терапию во время беременности следует проводить одним препаратом, в минимально эффективных дозах, под контролем концентрации препарата в сыворотке крови и пренатальных диагностических тестов (УЗИ, амниоцентез, альфа- фетопротеин и др.). Рекомендуют приём фолиевой кислоты (профилактика дефектов нервной трубы у плода) и витамина K+ в течение месяца перед родами (профилактика геморрагического синдрома у новорождённого).

Нейролептики и транквилизаторы. Хлорпромазин, в ряде случаев применяемый для лечения гестозов, проникает через плацентарный барьер (концентрация его в крови плода составляет около 50% содержания в крови матери), тератогенное действие не оказывает, однако может оказать гепатотоксическое действие, вызвать ретинопатию. При нарушениях сна беременным можно назначать диазепам в умеренных дозах, однако на последних неделях беременности его не применяют (может вызвать угнетение дыхания у новорождённого).

Гипогликемические препараты. При беременности предпочтение отдают препаратам инсулина. Производные сульфонилмочевины безопаснее бигуанидов. Их приём, однако, должен быть прекращен за 4 дня до предполагаемых родов во избежание развития у новорождённого гипогликемии. Гипогликемические ЛС для приёма внутрь у беременных применяют, если они были эффективны до беременности, если гипергликемия развилась при сахарном диабете, контролируемом ранее соблюдением диеты, если гипергликемия впервые выявлена во время беременности и не контролируется соблюдением диеты [10, 11].

Принципы фармакотерапии беременных

При назначении ЛС беременным следует учитывать следующие факторы:

- Ни одно ЛС (даже для местного применения) не следует считать абсолютно безопасным для плода, так как через плаценту проходят большинство ЛС с молекулярной массой до 1 кДа, а в ряде случаев и имеющие большую молекулярную массу, за счёт пиноцитоза и других транспортных механизмов. Проницаемость плаценты возрастает к 32-35 недель беременности. Стressовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой – снижает их содержание в оттекающей крови.

- Потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск от побочных эффектов для беременной и плода.

- Фармакодинамические эффекты ЛС у беременных и плода могут существенно различаться.
 - Существует взаимосвязь между стадией беременности и действием ЛС.
 - Некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод.
 - Изменение фармакокинетики ЛС у женщин во время беременности определяет необходимость проведения соответствующей коррекции разовой дозы, кратности назначения и пути введения.

На концентрацию ЛС в организме плода влияют: режим дозирования ЛС – разовая доза, кратность приёма, путь введения, назначения, длительность лечения; функциональное состояние ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек беременной и плода, плаценты; физико-химические свойства ЛС- молекулярная масса, липофильность, ионизация, связывание с белками плазмы крови, распределение; особенности фармакокинетики ЛС в организме плода.

При назначении лекарственного средства беременным женщинам врачу следует руководствоваться следующими положениями:

- Беременность – это физиологическое состояние, сопровождающееся появлением различных симптомов, из которых лишь часть требует применения лекарственные средства;
- Профилактическое назначение лекарственных препаратов во время беременности должно быть строго обосновано. Так, добавление поливитаминов и препаратов железа в рацион всех женщин, ранее считавшееся обязательным, нецелесообразно. В тоже время, при наличии в регионе эндемии того или иного микроэлемента, во время беременности и в период лактации показан профилактический прием лекарственного препарата, восполняющего дефицит данного микроэлемента (например, калия йодида);
- Необходимо учитывать возможную продолжительность лечения, которая зависит от выбора препарата [3,4].

Таким образом, на современном этапе, с учетом развития высоких технологий и достижений клинической фармакологии выбор лекарственных препаратов должен определяться персонализированной и адекватной тактикой терапии с повышенным коэффициентом ее эффективности и безопасности, способствующей оздоровлению беременных женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии/ д.м.н., проф. Рахимов.К.Д, А.Т. Раисова., 2002.С. 308.
2. Клиническая фармакология. /Под.ред.акад.РАМН, проф. В. Г. Кукеса 2009. С. 936.
3. Цой А. Н. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных / В кн.: заболевания легких при беременности/ Под ред. А.Г. Чучалина, В. И. Краснопольского, Р. С. Фассахова, - М.: Атмосфера, 2002. –С. 9-20.
4. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии /Под .ред. Ю. Б. Белоусова, М.В.Леновой. 2002. С. 456.
5. Фармакология и лекарственная терапия. Под ред. В. К. Лепахина. М.: Эскимо, 2009. С. 457.
6. Фармакология. Под ред. Р. Н. Аляутдина. М. : Гоэтар – мед , 2004. С. 591.
7. Клиникалық фармакология. YFA Корр. – мүшесі, м.ғ.д. проф. К. Д. Рахимов., 2013. С. 405.
8. Фармакология, оқу құралы. YFA Корр. – мүшесі, м.ғ.д. проф. К. Д. Рахимов., 2014. С. 552.
9. Фармакология дәрістері. YFA Корр. – мүшесі, м.ғ.д. проф. К. Д. Рахимов., 2012. С. 551.
10. Принципы рациональной антибиотикотерапии. Методические рекомендации., 2013. С. 76.
11. Фундаментальные исследования клинической фармакологии. / член-корр. НАН РК, д.м.н., проф. Рахимов.К.Д, Доклады. НАН РК., 2013. С. 102-109

ЖҮКТІ ӘЙЕЛДЕРДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ ФАРМАКОЛОГИЯНЫҢ ӨЗЕКТІЛІГІ.

К.Д. Рахимов, Б. А. Сатылханова, А. М. Анарбаева, Н. В. Богданова

А. У. Баккараева

«ҚМУББУ» АҚ, №1 Клиникалық фармакология кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан

Тірек сөздер: жүктілік, фармакотерапия, жанама эсерлері, асқыну.

Аннотация. Жүкті әйелдерге дәрілік заттарды тағайындау кезінде жүктіліктің физиологиялық жағдай екенін қатаң ескеріп, аурудың әр түрлі клиникалық белгілері пайда болуы кезіндеға ғана дәрілік заттар фармакотерапияның тек бір болігінде жеке сипат алуды қажет. Жүкті әйелге дәрілік заттарды енгізу кезінде әкелетін оң нәтиже мен болуы мүмкін үрьеңтүң закымданулыларын ескеріп, үнемі мүкцият салыстыру қажет.

Поступила 21.11.2014 г.