

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ І
УПРАВЛІННЯ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ

Білай І. М., Михайлюк Є.О.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ

Електронний посібник
для самостійної роботи провізорів-інтернів
зі спеціальності «Загальна фармація»
очної та дистанційної форми навчання

Запоріжжя

2017

УДК 615.03:618.2/.3](075)

ББК 52.81я7

Б 61

Посібник розглянутий і затверджений на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету та рекомендований для освітнього процесу (протокол № ___ від "___" _____ 2017 р.).

Рецензенти: **Крайдашенко О.В.**, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, доктор медичних наук, професор;
Рижов О.А., завідувач кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, доктор фармацевтичних наук, професор.

Автор:

Білай І. М., завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ, доктор медичних наук, професор;
Михайлюк Є.О., кандидат фармацевтичних наук, асистент.

Б 61

Білай І. М. Особливості клінічної фармакології у вагітних: електронний посібник для самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» очної та дистанційної форми навчання // І. М. Білай., Є. О. Михайлюк. – ЗДМУ. – 2017. – 73 с.

Електронний посібник присвячено формуванню у провізорів-інтернів принципів клінічної фармації, раціональному вибору лікарських засобів при фармакотерапії вагітних та лактуючих жінок. Призначений для очного та дистанційного навчання провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація».

УДК 615.03:618.2/.3](075)

ББК 52.81я7

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Особливості клінічної фармакології у вагітних.....	7
Вплив різних факторів на дію ліків при вагітності	7
Критичні періоди вагітності.....	14
Особливості фармакокінетики лікарських засобів у вагітних.	18
Особливості фармакокінетики лікарських засобів в плаценті	21
Транспорт лікарських засобів в плаценті	22
Метаболізм ЛЗ в плаценті	25
Роль плаценти у фармакологічному вплив ліків на плід	25
Особливості фармакокінетики лікарських засобів у плода	27
Особливості фармакодинаміки лікарських засобів у плода	32
Вибіркові питання застосування лікарських засобів у вагітних	39
Принципи фармакотерапії вагітних	54
Особливості клінічної фармакології у лактуючих жінок.....	56
Особливості харчування вагітних і годуючих жінок	66
Тестування	71

Вступ

На сьогоднішній день ще не вистачає навчально-методичних матеріалів для підготовки провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Цей навчально-методичний посібник буде сприяти більш раціональній та оптимальній підготовці провізорів-інтернів до семінарських занять.

За даними вітчизняної та зарубіжної статистики, від 10 до 18 % дітей народжуються з тими чи іншими аномаліями розвитку. Цей відсоток значно підвищується, якщо врахувати мимовільні переривання вагітності, викидні, завмерлі вагітності, які в половині випадків супроводжуються гістологічно підтвердженими аномаліями плода. Як правило, в більшості випадків вроджених аномалій етіологічний фактор встановити не вдається. Вважають, що це об'єднані впливу (генетичні порушення, різні дефекти спадкового апарату, в тому числі лікарські впливу). Дані статистики свідчать про те, що понад 80 % відсотків жінок вживають під час вагітності один або кілька лікарських препаратів за призначенням лікаря, так і самостійно. Іноді ембріону (плоду) за період свого розвитку доводиться контактувати більш ніж з десятком різних препаратів, що, природно, не може бути для нього байдужим.

Широке використання ЛЗ при лікуванні вагітних - об'єктивна реальність, в слідстві чого ми спостережувані погіршенням здоров'я жінок дітородного віку і збільшенням середнього віку первісток. Складність проблеми безпеки застосування ЛЗ для лікування вагітних багато в чому визначає те, що ЛЗ можуть впливати як на процеси формування і функціонування статевих клітин, так і на сам багатоступінчастий процес вагітності (запліднення, імплантація, ембріогенез, фетогенез). Незважаючи на те що жодна ЛЗ не впроваджують у практику без експериментальної оцінки його тератогенності, не менше 3% всіх вроджених вад розвитку пов'язане з прийомом ЛЗ. Це пов'язано з тим, що тератогенні ефекти ЛЗ у людини важко передбачити на підставі експериментальних даних, одержаних на тваринах

(наприклад, в експериментах не було виявлено тератогенності істинного тератогена талідоміду*). В даний час близько 60-80% вагітних приймають ЛЗ (протиблювотні, анальгетики, снодійні, седативні засоби, діуретики, антибіотики, антациди, антигістамінні, відхаркуючі та ін). У ряді випадків через поліпрагмазію (в середньому вагітна приймає чотири ЛЗ, не рахуючи полівітамінів і препаратів заліза) не представляється можливим визначити винуватця вад розвитку. Крім того, виявлення цих серйозних ускладнень ЛЗ ускладнене наявністю інших можливих причин аномалій розвитку плоду (наприклад, вірусні інфекції, професійні шкідливості, алкоголізм та ін). Дія ліків на плід так багатогранно, що повинне привертати увагу лікарів всіх профілів, які працюють з різними віковими групами населення. Відомі випадки віддалених наслідків прийому Препаратів під час вагітності, що виходять навіть за межі дитячого і юнацького віку. Результатом дії ліків на плід можуть бути: викидні, передчасні пологи, вади розвитку, смерть плода та новонародженого, недоношеність, переношеність, гіпотрофія, геморагічний синдром (гіпо - та гіперкоагуляція крові, ДВЗ-синдром), пригнічення дихання та серцевої діяльності, порушення серцевого ритму, судинна і м'язова гіпотонія, неврологічні розлади у вигляді гіпертонусу, тремору, судом, гостра ниркова недостатність, порушення функції щитовидної залози, надниркових залоз, гіпербілірубінемія новонароджених, пухлини у віддалені терміни, глухота, сліпота тощо

На підставі даних клінічних і експериментальних досліджень ЛЗ за ступенем ризику для плода підрозділяють на категорії А (немає доказів ризику) до D (ризик доведений), виділяють також категорію X (абсолютно протипоказані вагітним).

Відповідно до рекомендацій Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) всі лікарські препарати в залежності від ступеня ризику і рівня несприятливого, насамперед тератогенного впливу на плід розподілені на 5 категорій.

Особливості метаболізму лікарських засобів в організмі вагітної зумовлені численними факторами, в тому числі гемодинамічними змінами. У вагітних і поліжниць збільшуються обсяги усередині - і позаклітинної рідини, вже з другої половини вагітності об'єм циркулюючої плазми збільшено на 50 %, серцевий викид — на 30 %, що впливає на час напіввиведення лікарського речовини. Для нормально протікає вагітності характерно підвищення ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації і кліренсу креатиніну. Саме ці фактори визначають підвищений нирковий кліренс лікарських препаратів у вагітних. Серед численних фізіологічних змін, притаманних вагітності і впливають на метаболізм лікарських препаратів, — зміна гормонального статусу (посилений стероїдогенез в плаценті). У вагітних також відзначається зниження дезінтоксикаційної функції печінки, яка відіграє колосальну роль у підтриманні гормонального рівноваги, необхідного для виношування вагітності. Результатом цього є зміна чутливості організму вагітної до лікарських препаратів і значне зростання небезпеки виникнення лікарської алергії. Цей фактор необхідно завжди враховувати, особливо при одночасному призначенні декількох лікарських препаратів. Призначаючи лікарські препарати вагітної, необхідно пам'ятати про те, що метаболізм лікарських препаратів в організмі здорової жінки відрізняється від метаболізму лікарських препаратів в організмі жінки, що страждає пізнім гестозом, декомпенсованою вадю серця, гіпертонічною хворобою, хронічними захворюваннями печінки і нирок.

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що жінка під час вагітності приймає значну кількість ліків. Новонароджений в середньому має контакт з 18 медикаментами. У 1\3 новонароджених спостерігаються побічні реакції в результаті лікування матерів під час вагітності.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ВПЛИВ РІЗНИХ ФАКТОРІВ НА ДІЮ ЛІКІВ ПРИ ВАГІТНОСТІ

Різні соматичні захворювання, що супроводжують вагітність, є актуальною проблемою сучасної акушерсько-гінекологічної практики. На жаль, як свідчать дані літератури, основні показники рівня здоров'я жінок і дітей в Україні не мають суттєвої тенденції до поліпшення. Майже 69 % вагітних страждають від захворювань внутрішніх органів, у 48 % виявляється анемія. Кількість анемій за останнє десятиліття зросла в 9 разів, серцево-судинних захворювань — у 2,5 рази, хвороб нирок — в 4,5 рази. А адже саме стан здоров'я матері є основним фактором прогнозу здоров'я майбутньої дитини. Зростання екстрагенітальної патології, яка загрожує здоров'ю вагітної і плода, змушує клініцистів звертатися до терапії препаратами, не байдужими, а часом і токсичними для організму матері, так і для країн ембріоплодних структур.

За даними вітчизняної та зарубіжної статистики, від 10 до 18 % дітей народжуються з тими чи іншими аномаліями розвитку. Цей відсоток значно підвищується, якщо врахувати мимовільні переривання вагітності, викидні, завмерлі вагітності, які в половині випадків супроводжуються гістологічно підтвердженими аномаліями плода. Як правило, в більшості випадків вроджених аномалій етіологічний фактор встановити не вдається. Вважають, що це об'єднані впливу (генетичні порушення, різні дефекти спадкового апарату, в тому числі лікарські впливу). Дані статистики свідчать про те, що понад 80 % відсотків жінок вживають під час вагітності один або кілька лікарських препаратів за призначенням лікаря, так і самостійно. Іноді ембріону (плоду) за період свого розвитку доводиться контактувати більш ніж з десятком різних препаратів, що, природно, не може бути для нього байдужим.

Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що жінка під час вагітності приймає значну кількість ліків. Новонароджений в середньому має

контакт з 18 медикаментами. У 1\3 новонароджених спостерігаються побічні реакції в результаті лікування матерів під час вагітності.

Для перегляду відео натисніть на рисунок:



[Наслідки вживання вагітною жінкою ліків](#) залежать не тільки від виду препарату, величини дози і тривалості лікування, але і від терміну вагітності.

Дія ліків на плід так багатогранно, що повинне привертати увагу лікарів всіх профілів, які працюють з різними віковими групами населення. Відомі випадки віддалених наслідків прийому Препаратів під час вагітності, що виходять навіть за межі дитячого і юнацького віку. Результатом дії ліків на плід можуть бути: викидні, передчасні пологи, вади розвитку, смерть плода та новонародженого, недоношеність, переношеність, гіпотрофія, геморагічний синдром (гіпо - та гіперкоагуляція крові, ДВЗ-синдром), пригнічення дихання та серцевої діяльності, порушення серцевого ритму, судинна і м'язова гіпотонія, неврологічні розлади у вигляді гіпертонусу, тремору, судом, гостра ниркова недостатність, порушення функції щитовидної залози, надниркових залоз, гіпербілірубінемія новонароджених, пухлини у віддалені терміни, глухота, сліпота тощо

Широке використання ЛЗ при лікуванні вагітних - об'єктивна реальність, в слідстві чого ми спостережували погіршенням здоров'я жінок дітородного віку і збільшенням середнього віку первісток. Складність проблеми безпеки застосування ЛЗ для лікування вагітних багато в чому визначає те, що ЛЗ можуть впливати як на процеси формування і функціонування статевих клітин, так і на сам багатоступінчастий процес вагітності (запліднення, імплантація, ембріогенез, фетогенез). Незважаючи на те що жодна ЛЗ не впроваджують у практику без експериментальної оцінки його тератогенності, не менше 3% всіх вроджених вад розвитку пов'язане з прийомом ЛЗ. Це пов'язано з тим, що тератогенні ефекти ЛЗ у людини важко передбачити на підставі експериментальних даних, одержаних на тваринах (наприклад, в експериментах не було виявлено тератогенності істинного тератогена талідоміду*). В даний час близько 60-80% вагітних приймають ЛЗ (протиблювотні, анальгетики, снодійні, седативні засоби, діуретики, антибіотики, антациди, антигістамінні, відхаркуючі та ін). У ряді випадків через поліпрагмацію (в середньому вагітна приймає чотири ЛЗ, не рахуючи полівітамінів і препаратів заліза) не представляється можливим визначити винуватця вад розвитку. Крім того, виявлення цих серйозних ускладнень ЛЗ ускладнене наявністю інших можливих причин аномалій розвитку плоду (наприклад, вірусні інфекції, професійні шкідливості, алкоголізм та ін).

На підставі даних клінічних і експериментальних досліджень ЛЗ за ступенем ризику для плода підрозділяють на категорії А (немає доказів ризику) до D (ризик доведений), виділяють також категорію X (абсолютно протипоказані вагітним).

Відповідно до рекомендацій Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) всі лікарські препарати в залежності від ступеня ризику і рівня несприятливого, насамперед тератогенного впливу на плід розподілені на 5 категорій.

Категорія А — контрольовані дослідження у вагітних не продемонстрували ризику для плода при застосуванні у першому триместрі

вагітності (при відсутності доказів ризику застосування препарату в більш пізні терміни). Можливість шкоди для плода видається сумнівною.

Категорія В — дослідження на тваринах не виявили ризику для плода, але при цьому немає даних, отриманих в ході контрольованих досліджень у вагітних жінок. Або у дослідженнях на тваринах зазначалося несприятливий вплив (крім зниження фертильності), яке не було підтверджено в ході контрольованих досліджень у жінок в першому триместрі вагітності. Не доведено також ризик застосування цих препаратів в інші триместри вагітності.

Категорія С — для цих препаратів у дослідженнях на тваринах виявлений ризик для плода (тератогенний, ембріогенний або інший ефект) при відсутності контрольованих досліджень або дані лабораторного тестування на тваринах відсутні. Ліки слід призначати тільки в тому випадку, коли необхідність його застосування виправдовує потенційний ризик для плода.

Категорія D — є доведений ризик несприятливого впливу на плід, однак очікуваний ефект препарату у вагітної дозволяє йти на ризик (наприклад, життєзагорзливого стану). Препарати можуть бути використані тільки при відсутності іншої більш безпечної альтернативи.

Категорія X — дослідження на людину або тварин продемонстрували несприятливий вплив на плід, чи є достовірні дані про такий вплив, отримані емпіричним шляхом, тобто несприятливий вплив препарату перевищує можливу користь.

На підставі вищевикладеного при призначенні лікарських препаратів вагітним лікар повинен керуватися наступними принципами:

- застосування ліків можливе тільки у випадку, якщо користь від нього для матері вище ризику шкоди для плоду;
- застосування будь-яких ліків слід уникати в I триместрі вагітності;
- ліки, безпека яких при вагітності не доведена, необхідно віддавати перевагу новим і недослідженим препаратів;

— будь-який препарат слід призначати в мінімальній терапевтичній дозі;

— меншість препаратів мають доведену тератогенність, але жоден препарат не може вважатися абсолютно безпечним на ранніх термінах вагітності;

— при загрозованих для життя матері станах вибирається будь-яка показана в цій ситуації терапія.

Лікар повинен також мати відомості про небезпеки або безпеки для плода і новонародженого найбільш вживаних в його щоденній практиці препаратів. Тільки знання цих важливих питань може забезпечити раціональне застосування лікарських препаратів у вагітних без ризику ушкодження плоду.

Особливості метаболізму лікарських засобів в організмі вагітної зумовлені численними факторами, в тому числі гемодинамічними змінами. У вагітних і поліжниць збільшуються обсяги усередині - і позаклітинної рідини, вже з другої половини вагітності об'єм циркулюючої плазми збільшено на 50 %, серцевий викид — на 30 %, що впливає на час напіввиведення лікарського речовини. Для нормально протікає вагітності характерно підвищення ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації і кліренсу креатиніну. Саме ці фактори визначають підвищений нирковий кліренс лікарських препаратів у вагітних. Серед численних фізіологічних змін, притаманних вагітності і впливають на метаболізм лікарських препаратів, — зміна гормонального статусу (посилений стероїдогенез в плаценті). У вагітних також відзначається зниження дезінтоксикаційної функції печінки, яка відіграє колосальну роль у підтриманні гормонального рівноваги, необхідного для виношування вагітності. Результатом цього є зміна чутливості організму вагітної до лікарських препаратів і значне зростання небезпеки виникнення лікарської алергії. Цей фактор необхідно завжди враховувати, особливо при одночасному призначенні декількох лікарських препаратів. Призначаючи лікарські препарати вагітної, необхідно пам'ятати про те, що метаболізм

лікарських препаратів в організмі здорової жінки відрізняється від метаболізму лікарських препаратів в організмі жінки, що страждає пізнім гестозом, декомпенсованою вадою серця, гіпертонічною хворобою, хронічними захворюваннями печінки і нирок.

Зокрема, пригнічують скоротливу здатність матки і знижують швидкість матково-плацентарного кровообігу адреноміметики (беротек, фенотерол, ритодрин, сальбутамол), індометацин, аспірин, мефенамова кислота, антагоністи кальцію (верапаміл, коринфар, ніфедипін), сульфат магнію. Призначення цих препаратів у пізні терміни вагітності може викликати її переносування і призвести до затяжного родового періоду. Навпаки, бета-блокатори, дигоксин посилюють скоротливу здатність матки, приводячи до передчасним і стрімким пологам, тому їх необхідно скасовувати за два тижні до передбачуваних пологів. Не можна призначати вагітним препарати, до складу яких входить ерготамін. Ці препарати викликають скорочення матки і спазм її судин, що призводить до зривів вагітності.

Підвищення регіонарного кровотоку в матці за рахунок зниження периферичного опору судин плаценти відзначається при призначенні деяких гіпотензивних препаратів (дигідралазин, метилдофа). Застосування периферичних вазоділататорів, клофеліну та деяких міотропних спазмолітиків призводить до різкого зниження артеріального тиску, викликаючи різкі погіршення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу.

Перехід лікарського препарату і його метаболітів з організму вагітної до плоду і навпаки може відбуватися або трансплацентарно, або параплацентарно (через плідні оболонки). З другої половини вагітності розподіл лікарських засобів здійснюється в системі «мати — плацента — плід — амніотична рідина». Істотним чинником, що визначає вплив лікарських препаратів на плід є їх трансплацентарний перехід. Чим більше

ступінь переходу фармакологічного агента через плацентарний бар'єр, тим більше шансів його несприятливого впливу на плід.

Велике значення для трансплацентарного переходу лікарських препаратів мають:

- молекулярна маса лікарського препарату;
- інтенсивність матково-плацентарного кровообігу;
- морфофункціональну зрілість плаценти;
- здатність препарату до іонізації і розчинення в ліпідах;
- ступінь зв'язування з білками плазми.

При тяжких пізніх гестозах вагітності, а також при деяких екстрагенітальних захворювань дифузія лікарських препаратів значно сповільнюється. Цьому сприяють також дистрофічні і некробіотичні процеси в плаценті, супутні цим захворюванням.

У зв'язку з вищевикладеними принципами раціональної фармакотерапії повинні розроблятися з урахуванням таких найважливіших моментів:

- особливостей метаболізму медикаментів в організмі вагітної;
- впливу лікарських засобів на скоротливу здатність матки та стан матково-плацентарного кровообігу;
- результатів вивчення трансплацентарного переходу фармакологічних антигенів та їх метаболізму в плаценті;
- стадії внутрішньоутробного розвитку в момент введення лікарських препаратів;
- результатів дослідження ембріотоксичної і тератогенної дії;
- вивчення фармакокінетики в організмі плода;
- особливостей дифузії лікарських речовин в навколоплідні води.

Метаболізм лікарських препаратів в плаценті людини, так само як і в печінці, включає чотири основних процеси: окислення, відновлення, кон'югацію і гідроліз. У результаті цих перетворень у ряді випадків можуть виникати проміжні продукти обміну хімічної речовини, які є токсичними для плода.

Критичні періоди вагітності.

Вік ембріона і плода до моменту дії вражаючого фактору відіграє величезну, часто вирішальну роль у формуванні і життя майбутньої дитини. Виділяють так звані критичні періоди ембріогенезу (за С. Р. Светлову), коли найбільш небезпечно взаємодія ембріона з зовнішнім несприятливим чинником, будь то збудник захворювання, ліки або продукт обміну речовин у надмірній концентрації.

Для перегляду відео-контенту натисніть на рисунок:



У внутрішньоутробному розвитку виділяють критичні періоди, які відрізняє підвищена чутливість до тератогенну впливів, в тому числі і до ЛЗ.

- Початковий період внутрішньоутробного розвитку. З моменту запліднення до імплантації бластоцисти (кінець 1-ї, початок 2-й тижні вагітності). У цьому періоді спостерігають максимальний ризик ембріотоксичної дії ЛЗ, що проявляється найчастіше в загибелі зародка до встановлення вагітності.

Найбільш ранні терміни вагітності, перший тиждень, коли відбувається зачаття, запліднення і нідація, складають преімплантаційний період

ембріогенезу. У цей період діє закон «все або нічого»: чи відбувається загибель зародка і вагітність переривається, практично ще не будучи встановленою (зазвичай до нидації), або високі регенераторні здібності бластомерів ембріона рятують його від дії шкідливого чинника.

В кінці цього періоду починається диференціація тканин, підвищується обмін речовин ембріона, одночасно знижується його регенераторна здатність. Цей короткий період відрізняється підвищеною чутливістю ембріона до екзогенних впливів, в тому числі і до ліків.

- Період ембріогенезу (з 16-го дня після запліднення і до кінця 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку). Неприятлива дія ЛЗ проявляється тератогенністю і ембріотоксичністю, при цьому можливе виникнення вроджених вад розвитку, загибель ембріона, мимовільний викидень, передчасні пологи. В період органогенезу і плацентації найбільш чутлива фаза розвитку - перші 3-6 тижнів після запліднення (період закладки органів ембріона), коли найбільш часто

проявляється тератогенний ефект препаратів, а при високих дозах їх — ембріотоксичний, що призводить до загибелі плода.

Тератогенний ефект виражається в анатомічних вадах розвитку, порушення гістогенезу з наступною функціональною неповноцінністю органів і систем.

Критичні періоди ураження різних органів відрізняються за тимчасових різниць в диференціювання тканин. Уражаються ті органи, які в цей момент знаходяться в процесі диференціації і характеризуються підвищеною інтенсивністю обміну речовин. Вони ж є критичними щодо можливого дисморфогенезу.

Загибель ембріона зазвичай пов'язана зі значними змінами в материнському організмі, масивним ураженням всієї фетоплацентарної системи. Вади розвитку залежать від прямої дії пошкоджуючого фактору на ембріональні органи і тканини. Існує деяка специфічність тератогенної дії фармакологічних препаратів.

- Після завершення органогенезу і плацентації починається плодовий, або фетальний період розвитку, який продовжується до 40-го тижня вагітності. Період фетогенезу (з 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку і до пологів), під час якого дія ЛЗ можуть викликати уповільнення росту плода. Однак специфічні ефекти не можна повністю виключити, оскільки розвиток очей, вух, зубів, ЦНС займає за часом значну частину фетального періоду. Вплив ЛЗ або інших речовин під час фетального періоду може надавати віддалений вплив на поведінкові реакції і психічний розвиток дитини.

У цей період майже не спостерігається ембріотоксичних і тератогенних поразок, за винятком аномалій розвитку статевих органів у плодів жіночої статі під впливом препаратів андрогенного дії, що пов'язано з пізнім завершенням формування зовнішніх статевих органів плода людини (12-14-й тиждень внутрішньоутробного розвитку). У фетальному періоді відбуваються значні зміни біоелектричної активності головного мозку, гемопоезу, продукції гормонів, що визначає перехід плода в новий якісний стан. Найбільш інтенсивно ці процеси відбуваються на 18-22-му тижні розвитку плода, які розглядаються як III критичний період в онтогенезі.

Якщо пошкоджуючий фактор діє вчасно плацентації, може порушуватися розвиток аллантаїса, васкуляризація хоріона, що призведе до первинної плацентарної недостатності, а отже, до гіпоксії, вродженої гіпотрофії та інших порушень життєдіяльності плода.

В даний час накопичилося досить багато даних про те, які препарати можуть надавати дію на плід і яке це дія. На жаль, часто про негативний ефект того або іншого препарату дізнаються пізно. Навіть результати перевірки на тератогенність в експерименті на тваринах не завжди збігаються з практикою.

Незважаючи на видові відмінності людини і тварин, всі препарати, перш ніж будуть рекомендовані Фармакологічним комітетом для апробації в клініці, проходять контроль на тератогенність в експерименті на тваринах. 3-

за неможливості проведення подібного експерименту на людях не можна гарантувати повної нешкідливості знову випущених препаратів для плода. Деякі вчені висловлюють думку про те, що за певних умов будь-які ліки може надати тератогенну чи іншу шкідливу дію на плід, і закликають суворо обґрунтовувати необхідність призначення ліків вагітним жінкам.

Фармакокінетика лікарських препаратів у системі «мати — плацента — плід».

Лікарські препарати можуть надавати наступні види шкідливого впливу на плід:

— ембріолетальний ефект — коли лікарський препарат викликає загибель зародка;

— тератогенний ефект (від грецького *teratoz* (тератос) — «потворність»), тобто вплив на закладку органів і систем плода. Тератогенна дія може розвинути з 3-ї по 10-й тиждень вагітності. Механізми, за допомогою яких різні препарати чинять тератогенну дію, до цього часу не з'ясовані. На думку багатьох авторів, в основі тератогенеза лежить порушення при прийомі ліки або метаболізму фолієвої кислоти, або метаболізму гормонів. Такий механізм дії встановлений у метотрексату, аміноптерину, антитиреоїдних засобів, синтетичних гестагенів та естрогенів. Тератогенний ефект препаратів може бути опосередкований несприятливим впливом на материнські тканини, що сприяє розвитку вторинного (непрямої) дії на тканини плоду, а також порушенням проникнення кисню або поживних речовин через плаценту або ж вираженим прямою дією на процеси диференціювання в тканинах;

— ембріотоксичний і фетотоксический ефекти лікарських препаратів обумовлені тим, що препарати не викликають різних аномалій у плоду, але впливають на функціонування його органів і систем;

— мутагенний ефект обумовлений пошкодженням генетичного апарату соматичних або статевих клітин.

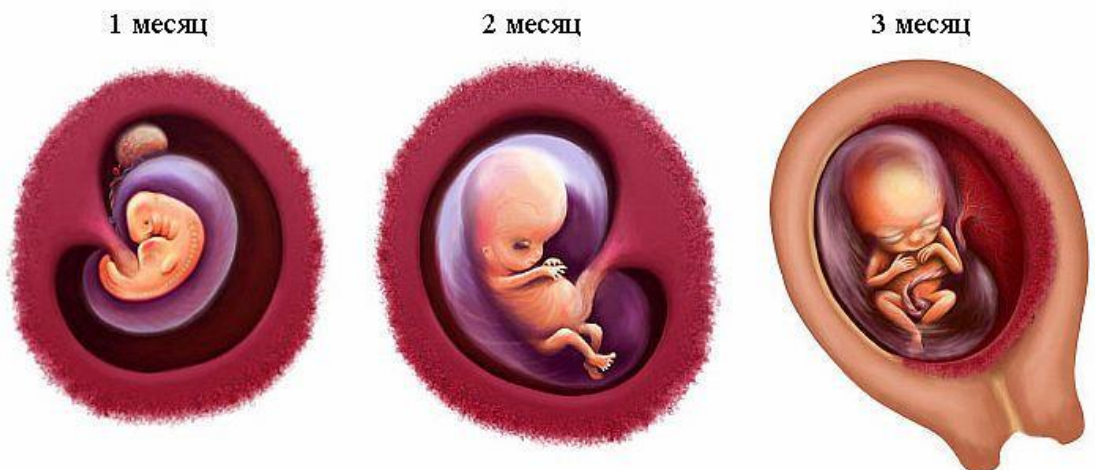
Особливості фармакокінетики лікарських засобів у вагітних.

Зміни онкотичного тиску, загального обсягу і розподілу води в організмі вагітної разом з гемодинамічними особливостями можуть впливати на розподіл ліків. Те, що відбувається в останньому триместрі вагітності падіння концентрації альбуміну в крові на 1 г/100 мл веде до зниження онкотичного тиску плазми приблизно на 20% і, отже, до ослаблення її білково-зв'язує здібності.

Зміни функції нирок вагітної можуть вплинути на ниркову екскрецію ліків. Збільшення швидкості гломерулярної фільтрації супроводжується збільшенням реабсорбції в каналцях деяких речовин (наприклад, натрію). Для інших субстратів (наприклад, глюкози) збільшення фільтрації не покривається збільшеною реабсорбцією, що веде до глюкозурії. Це позначається на виведенні тих препаратів, які пов'язані з механізмами транспорту натрію, глюкози. В останні терміни вагітності на ниркову елімінацію істотний вплив справляє положення тіла.

В останньому триместрі вагітності загальний об'єм крові, серцевий викид збільшується, в той час як печінковий кровотік майже не змінюється.

Для перегляду відео-контренту натисніть на рисунок:



Патологічно протікає вагітність вносить додаткові зміни в обмін лікарських речовин. При часто зустрічається токсикозі вагітності із-за затримки рідини в екстрацелюлярному просторі змінюється розподіл ліків. Зниження фільтрації в нирках, зміна метаболізму в печінці подовжують період напіввиведення ліків з організму вагітної. Це слід враховувати при виборі дозувань препаратів.

Особливості всмоктування. Під час вагітності знижені скорочувальна та секреторна функції шлунка, що призводить до уповільнення всмоктування погано розчинних ЛЗ. У той же час всмоктуваність інших ЛЗ може бути підвищена в результаті збільшення часу знаходження в кишечнику, викликаного зниженням його моторики. Індивідуальні відмінності в адсорбції ЛЗ у вагітних залежать від терміну вагітності, від стану серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту і фізико-хімічних властивостей ЛЗ.

Особливості розподілу. Під час вагітності зміни об'єму циркулюючої крові, кількості води, жиру, клубочкової фільтрації, змісту білків в плазмі впливають на швидкість і ефективність розподілу ЛЗ.

- Збільшення обсягу позаклітинної рідини, об'єму циркулюючої крові, ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації у вагітної, а також надходження ЛЗ в організм плода і амніотичну рідину призводять до зниження концентрації деяких ЛЗ в плазмі крові вагітних (порівняно з невагітними).

- Під час вагітності та в ранній післяпологовий період (з 15-го тижня вагітності і до 2 тижнів після пологів) відмічено зменшення зв'язування лікарських засобів з білками плазми, насамперед з альбумінами, що обумовлено зниженням їх кількості (15-30%), конкуренцією за зв'язування з білками між ЛЗ і ненасиченими жирними кислотами, концентрація яких під час вагітності значно зростає. Зниження ступеня зв'язування з білками призводить до того, що концентрація вільної фракції ЛЗ значно підвищується (наприклад, діазепаму - більш ніж у 3 рази).

Особливості метаболізму. Вагітність змінює метаболізм лікарських речовин. Високий рівень прогестерону і прегнадіолу в останньому триместрі вагітності блокує глюкуронілтрансферази, послаблюючи процеси кон'югації ліків.

Зміни в обміні ліків у вагітних пов'язані з гормональними впливами, так і з гемодинамікою в печінці. Під час вагітності відзначають різноспрямована зміна активності багатьох печінкових ферментів, що беруть участь у фазах метаболізму I і II ЛЗ, причому для ряду ферментів ця активність варіює залежно від термінів вагітності (наприклад, активність ізоферменту цитохрому Р-450 3А4 підвищена протягом усього терміну вагітності). Зниження ж активності ізоферменту цитохрому Р-450 1А2 призводить до прогресивного збільшення періоду напіввиведення кофеїну (у I триместрі вагітності він дорівнює 5,3 год, у II - 12 год і в III - 18 год). На інтенсивність печінкового метаболізму впливає зміна гормональної регуляції, співвідношення величини серцевого викиду і печінкового кровотоку.

Для перегляду відео-контренту натисніть на рисунок:



Особливості виведення. В результаті значного збільшення швидкості клубочкової фільтрації у вагітних (70%) і зниження ступеня зв'язування з

білками елімінація ЛЗ зростає. У пізні терміни вагітності на швидкість ниркової елімінації істотний вплив справляє положення тіла. Патологічно протікає вагітність вносить додаткові зміни в фармакокінетику ЛЗ.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів в плаценті

Основний обмін ксенобіотиками між матір'ю і плодом відбувається головним чином через плаценту. Розвиток плаценти починається в перший тиждень вагітності шляхом диференціювання трофобласта, що веде своє походження від поверхневого клітинного шару заплідненої яйцеклітини. Протягом вагітності плацента зазнає функціональні зміни, що забезпечує можливість обміну речовин між плодом і матір'ю. Було показано, що плацента морфологічно і функціонально виконує для плода роль органу, відповідального за транспорт, метаболізм і екскрецію ЛЗ (у зв'язку з незрілістю цих систем під час внутрішньоутробного розвитку плоду). Існувало раніше припущення про те, що плацентарний бар'єр забезпечує природний захист плода від впливу екзогенних речовин, справедливо лише в обмеженій мірі. У фізіологічних і патологічних умовах плацентарний обмін речовин - активна функція плацентарної мембрани, яка здійснює вибірковий контроль над проходженням через неї ксенобіотиків.

Плацента виконує численні функції, такі, як газообмін, перенесення поживних речовин і продуктів розпаду, продукування гормонів, функціонуючи як активний ендокринний орган, життєво необхідний для успішної вагітності. Такі поживні речовини, як глюкоза, амінокислоти і вітаміни проходять через плаценту шляхом особливих транспортних механізмів, які протікають в материнській частині апікальної мембрани і плодової частини базальної мембрани синцитиотрофобласта. У той же час видалення продуктів метаболізму з системи кровообігу плоду через плаценту в систему кровообігу матері відбувається також шляхом особливих транспортних механізмів. Для деяких сполук плацента служить протективного бар'єром для плода, перешкоджаючи потраплянню різних

ксенобіотиків від матері до плоду, у той час як для інших вона полегшує їх проходження як до плоду, так і від плоду, функціонуючи в цілому як система детоксикації ксенобіотиків.

Транспорт лікарських засобів в плаценті

Ліки надходять до плоду з крові матері, проходячи через плаценту. Кількість надійшов лікарської речовини залежить від концентрації його вільної фракції в крові матері і від стану плаценти. Ці два показники залежать від ряду факторів.

Перехід лікувальних препаратів та їх метаболітів з організму вагітної до плоду і навпаки може відбуватися або трансплацентарно або параплацентарно (через плідні оболонки). Основним є трансплацентарний шлях. Більшість ліків з молекулярною масою в межах від 500 проходить через плаценту. Ліпофільні і неіонізовані молекули препарату під час вагітності швидше проникають у кров плоду. Через плаценту можуть проходити як пов'язані з білками лікувальні препарати, так і не пов'язані в сироватці ліки. Деякі препарати із-за поганої розчинності в ліпідах і сильну іонізацію при фізіологічному рН не досягають значної концентрації в організмі плода. Непроникність плаценти для специфічних ліків є відносною, оскільки всі препарати високої концентрації можуть проникнути з організму матері у плід. Легше проходять крізь плаценту гормональні препарати стероїдної групи, антибіотики (стрептоміцин, тетрациклін), сульфаніламід, анальгетики та антикоагулянти. Збільшення матково-плацентарного кровообігу, яке, як правило, пов'язане з наростанням гестаційного віку, ускладнює проходження для анестетиків і анальгетиків. З одного боку, це може розглядатися як захист плода, а з іншого - ліки, які вже знаходяться в тканинах, можуть надовго затриматися в тканинах плода через зменшену циркуляцію.

В наш час фармакокінетика препаратів під час вагітності розглядається, як багатокамерна модель переміщення та елімінації ліків в системі вагітна – плацента-плід. У цій системі в окрему камеру виділена плацента, в якій відбуваються такі фармакокінетичні процеси, як біотрансформація лікарських препаратів, їх розподіл, накопичення та елімінація.

Інтенсивність трансплацентарного переходу препарату залежить від градієнта концентрації препарату в крові матері і плоду, розчинності в жирах, молекулярної маси, ступеня дисоціації та взаємодії з білками плазми крові. Особливість системи мати - плацента - плід є циркуляція препаратів та їх метаболітів в організмі вагітної, так і в організмі плода.

Відомо 5 механізмів трансплацентарного обміну: пасивний перенесення, активний транспорт, полегшена дифузія, фагоцитоз і піноцитоз. Останні два механізми мають відносне значення в транспорті ЛЗ в плаценті, а для більшості ЛЗ характерний активний транспорт.

При параплацентарному шляху лікувальні препарати потрапляють в легені та шлунково-кишкового тракту плоду з амніотичної рідини в результаті їх аспірації або заковтування навколоплідними водами.

Пасивна дифузія – форма обміну речовин в плаценті, яка дозволяє молекулі ЛЗ переміщатися по градієнту концентрації. Кількість ЛЗ, що переміщуються через плаценту шляхом пасивної дифузії, який залежить від концентрації в плазмі крові матері, фізико-хімічних властивостей ЛЗ і плаценти. Пасивна дифузія характерна для низькомолекулярних, жиророзчинних, переважно неіонізованих форм ЛЗ. Однак швидкість пасивної дифузії настільки мала, що рівноважна концентрація в крові матері і плоду не встановлюється. Тільки фракція ЛЗ, не пов'язаних з білком, може вільно дифундувати через плаценту. Зв'язування лікарських засобів з білками плазми крові змінює загальну концентрацію в плазмі крові плода і матері. При ряді захворювань матері (наприклад, преєклампсії) зменшено кількість білків, що зв'язують ЛЗ, що призводить до збільшення транспорту ЛЗ до плоду. Швидкість перенесення через плаценту залежить головним чином від

концентрації неіонізованої форми того чи іншого ЛЗ при даному значенні рН крові, жиророзчинні і від розміру молекул. Жиророзчинні речовини в неіонізованій формі легко дифундують через плаценту в кров плоду (феназон, тіопентал). ЛЗ з молекулярною масою більше 500 Дальтон часто не повністю проходять через плаценту (наприклад, різні гепарини). Відмінність між рН плоду і матері впливає на співвідношення концентрацій плід/мати для вільної фракції ЛЗ. У звичайних умовах рН плода практично не відрізняється від материнського рН. Під час пологів рН плода може значно знижуватися, в результаті чого зменшується елімінація основних ЛЗ від плода до матері (наприклад, концентрація лідокаїну у плода вище, що може викликати небажані ефекти у плода або новонародженого).

Активний транспорт ЛЗ через плацентарну мембрану характерний для ЛЗ, що мають структурну схожість з ендogenous речовинами, і залежить не тільки від розміру молекули, але також від наявності речовини-носія (транспортера). Активні транспортери ЛЗ розташовані або на материнській частині апікальної мембрани, або на плодної частині базальної мембрани, де вони здійснюють транспорт ЛЗ у синцитіотрофобласт або з нього.

Плацента містить різноманітні транспортери, які елімінує ЛЗ з плаценти в систему кровообігу матері або плода, а також транспортери, які переміщують субстрати і в плаценту і з неї. Існують транспортери, які регулюють переміщення ЛЗ тільки в плаценту. Вважають, що тип транспортерів у плаценті та зміна їх активності та експресії під час вагітності може мати значення для модуляції ефективності та токсичності впливу ЛЗ на плід.

Транспортери, які елімінує ЛЗ з плаценти, представлені глікопротеїном Р, сімейством протеїнів, асоційованим з множинною лікарською стійкістю і протеїном резистентності раку молочної залози. Субстрат цих транспортерів - широкий спектр ЛЗ: деякі цитостатики, противірусні препарати, препарати, що впливають на ЦНС, кардіоваскулярні засоби.

В даний час показано, що ген, що кодує глікопротеїном Р, володіє поліморфізмом, що може призводити до зміни його активності, приводячи до зростання ступеня впливу ЛЗ на плід.

Метаболізм ЛЗ в плаценті

Цитохром Р-450 представляє групу ферментів, що беруть участь в синтезі і катаболізм стероїдних гормонів, метаболізм великої кількості ЛЗ і токсичних речовин. Плацентарні ізоферменти цитохрому Р-450 містяться в ендоплазматичному ретикулумі трофобластних клітин. Під час вагітності відзначають різноспрямована зміна активності ізоферментів I фази (СУР1А1, 2Е1, 3А4, 3А5, 3А7 і 4В1) і ферментів II фази (УДФ-глюкуронилтрансфераза та ін.) метаболізму ЛЗ в плаценті. Тип, кількість і активність ізоферментів цитохрому Р-450 варіюють залежно від періоду гестації і здоров'я матері. Більшість же ізоферментів цитохрому Р-450 експресировано в I триместрі вагітності, коли існує найбільша ймовірність впливу тератогенів. Різноманітність материнських факторів і факторів зовнішнього середовища можуть впливати на активність ферментів, метаболізуючих ЛЗ в плаценті (наприклад, в плаценті у матерів, які вживають наркотики, алкоголь, курять метаболізм ЛЗ знижений).

Роль плаценти у фармакологічному впливі ліків на плід

Надходження ліків від матері до плоду через плаценту залежить від:

- 1) фізико-хімічної характеристики препаратів;
- 2) морфофункціонального стану плаценти;
- 3) кровотоку через плаценту.

Перехід ліків через плаценту залежить від розміру їх молекул. При молекулярній масі менше 400 речовини легко проходять через плаценту, із збільшенням молекулярної маси визначальними стають такі його властивості, як жиророзчинність, ступінь іонізації і конфігурації молекул, білково-зв'язувальна здатність.

Речовина проникає через плаценту шляхом дифузії, активного транспорту, піноцитозу.

Непроникність плаценти для чужорідних речовин завжди відносна, так як при високій концентрації в материнській частині плаценти мало ймовірно, щоб ліки зовсім не проникали в плодову частину. Важливим фактором тут є швидкість переходу і здатність плацентарної тканини біотрансформувати ліки або змінюватися самій під їх впливом. Проникність плаценти зростає до 32-35 тижнів вагітності (відбувається її витончення, збільшується кількість ворсин і площа обміну). Внеплацентарні фактори — стресові стани — підвищують проникність плаценти. Для різних препаратів плацента по-різному проникає в різні терміни вагітності.

Фізіологічні властивості плацентарної тканини, її здатність до біотрансформації активно вивчаються в даний час. У плаценті виявлено більше 100 ферментів. Відомо, що в ній здійснюються процеси окислення, ж реакції кон'югації з глюкуроною кислотою не відбувається. Кровотік через плаценту впливає на швидкість перенесення ліків від матері до плоду. До кінця вагітності спостерігається відносно зниження кровотоку у матці. При діабеті, прееклампсії, хронічній гіпертензії швидкість кровотоку в матці падає. Зниження кровотоку,

з одного боку, обмежує надходження до плоду ліків від матері, з іншого — зменшує зворотний відтік ліків, які вже потрапили в плід.

Якщо мати тривалий отримувала медикаменти під час вагітності, вони можуть накопичуватися у плода, викликаючи фармакологічний, токсичний або тератогенний ефекти.

Особливості фармакокінетики лікарських засобів у плода

Ліки потрапляють до плода з крові матері через плаценту. Перехід через плаценту здійснюється механізмами дифузії, активного транспорту, піноцитозу. У ній здійснюються процеси окислення з участю різних ферментів. Кількість препарату, що надійшла в організм плода, залежить від концентрації його вільної фракції в крові матері і від стану плаценти. Ці дві умови залежать від впливу ряду факторів.

На розподіл препаратів під час вагітності впливають на збільшення обсягу усередині - і позаклітинної рідини; зміни онкотичного тиску, ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації, зниження біотрансформації лікарських препаратів в організмі вагітної. Падіння концентрації альбумінів у крові вагітної в останньому триместрі вагітності веде до зниження онкотичного тиску плазми і ослаблення її здатності до зв'язування білків. Зміни функції нирок можуть впливати на ниркову екскрецію ліків. Зміни метаболізму препаратів під час вагітності пов'язані як з особливостями гемодинаміки в печінці, так і з гормональними впливами. Визначення особливостей фармакодинаміки лікарських препаратів під час вагітності має важливе значення для вибору правильної їх дози. При порушенні бар'єрної функції плаценти змінюється і фармакокінетика лікарських препаратів.

Ймовірність переважного ураження специфічним ліками того чи іншого органу залежить від його складу. Так, високий вміст води в мозку плода і його низька мієлінізація обмежують ураження мозку ліпофільними ліками. Останні можуть бути вилучені зі сфери їх первинного дії концентруванням у фармакологічно-інертній жировій тканині.

Особливості кровообігу у плода збільшують цю небезпеку. Після проходження через плаценту ліки потрапляють в пупкову вену. Хоча більша частина крові пупкової вени (60-80%) проходить у печінку через ворітну вену, 20-40% пуповинного кровотоку через шунт потрапляє в нижню порожнисту вену. Звідси досить велика частина ліків, які пройшли через плаценту, досягає серця і мозку, минаючи печінку. Крім того, мозок плода

отримує значно більшу частину серцевого викиду крові, ніж в інші періоди життя. При гіпоксії кровообіг через мозок може посилюватися із-за низького парціального тиску O_2 і високого CO_2 .

Збільшує цю небезпеку особливість кровообігу плоду, завдяки якій відбувається повторне надходження лікарських препаратів у його організм. Після проходження через плаценту ліки потрапляють в пупкову вену. З пупкової вени 60-80% крові проходить у печінку через ворітну вену, 20-40% пупкового кровотоку через шунт потрапляє в нижню порожнисту вену. Близько 40-60% лікувального препарату проходить крізь венозний кровотік до серця і мозку, не потрапляючи в печінкову циркуляцію. Крім того, мозок плоду отримує значно більшу частину серцевого викиду крові. У розподілі ліків грає роль і склад крові плода. Це пов'язано з більшою загальною масою фетальних еритроцитів, з ліпідами яких легко зв'язуються трихлоретилен та інші речовини.

Істотне значення для фармакокінетики лікарських препаратів в організмі плода має їх циркуляція в амніотичній рідині. В останньому триместрі вагітності спостерігається стабільний рівень обміну водного середовища і розчинних в ній речовин, у тому числі лікарських препаратів. Якщо плід елімінує (виключає, виводить) лікувальний препарат через нирки в амніотичну рідину, то звідти препарат може знову вступити до плода шляхом заковтування. В цих умовах амніотична рідина являє собою резервуар лікарських препаратів, може вести до їх кумуляції в організмі плода з виникненням токсичного ефекту.

Склад крові плода також важливий для розподілу ліків. Так, кров плода може увібрати більше трихлоретилену або антибіотиків, ніж материнська кров. Це пов'язано з більшою загальною масою фетальних еритроцитів, так як трихлоретилен зв'язується з ліпідами еритроцитів.

Так, при токсикозах вагітності, хронічній недостатності кровообігу спостерігається затримка рідини в екстрацеллюлярному просторі, що змінює розподіл ліків. Бар'єрна функція плаценти порушується також під впливом

мікробних токсинів, алергенів, окису вуглецю. Деякі лікарські препарати (норадреналін, ацетилхолін) не доходять до плоду, руйнуються ферментами плаценти. Інформація про ступінь проходження ліків через плаценту в різних умовах необхідна не тільки для прогнозування їх ембріотоксичної, тератогенної та фетотоксичної дії, але і для забезпечення високої ефективності лікування захворювань плода і його оболонки.

При тривалому застосуванні препаратів під час вагітності вони можуть накопичуватися в організмі плода, викликаючи фармакологічний, токсичний ефект або тератогенну дію.

Особливості всмоктування. Обмін ксенобіотиками між матір'ю і плодом відбувається головним чином через плаценту. Крім того, ЛЗ абсорбуються через шкіру плода або через травний тракт з проковтнутою амніотичної рідини. Кількість всмокталася ЛЗ буде залежати від обсягу поглинається амніотичної рідини (в кінці вагітності він дорівнює 5-7 мл/год). У зв'язку з раннім появою активності глюкуронил трансфераз у слизовій оболонці тонкого кишечника, кон'югати, що екскретуються нирками плода, можуть реабсорбуватися, що призводить до рециркуляції деяких ЛЗ та подовження їх дії на плід.

Особливості розподілу. Зазвичай в ранній стадії вагітності розподіл ЛЗ має тенденцію до більшої рівномірності, ніж у більш пізній стадії. По мірі збільшення гестаційного віку падає вміст води в організмі плода в основному за рахунок зменшення обсягу екстрацеллюлярної рідини. Великий обсяг екстрацеллюлярної рідини збільшує об'єм розподілу препаратів, розчинних у воді. Кількість жиру у плода впливає на розподіл жиророзчинних ліків (таких, як тіопентал, діазепам, глютетимід). Відкладення жиру у плода відбувається в основному в останньому триместрі вагітності, у плодів масою менше 1 кг жир майже відсутній.

Гідрофільні ЛЗ мають більший об'єм розподілу, а ліпофільні накопичуються в основному в останньому триместрі вагітності.

Плід у порівнянні з новонародженим володіє меншою здатністю зв'язувати ліки з-за низької концентрації плазмового білка. Крім того, падіння білково-зв'язуючої здатності плазми матері під час вагітності (конкурентні відносини з ендogenousними субстратами — гормонами, вільними жирними кислотами і т. д.) може мати значний вплив на розподіл ліків в системі «мати — плід». Це веде до збільшення частки фармакологічно активної речовини та створює небезпеку ураження плода. ЛЗ меншою мірою зв'язуються з білками плазми крові, так як в плазмі крові плода вміст білків менше, ніж у крові вагітної та новонародженого. Крім того, зниження білково-зв'язуючої здатності плазми крові вагітної (конкурентні відносини з ендogenousними субстратами - гормонами, вільними жирними кислотами) може мати значний вплив на розподіл ЛЗ в системі вагітна-плацента-плід. Це веде до збільшення вмісту вільної фракції ЛЗ і підвищує ризик їх впливу на плід, що пригнічується особливостями його кровообігу. Після проходження через плаценту ЛЗ потрапляють в пупкову вену, 60 - 80% крові з якою проходить в печінку через ворітну вену, а близько 20-40% потрапляє через шунт (венозний протока) у нижню порожнисту вену і досягає серця і мозку, минаючи печінку. ГЕБ у плоду розвинена не повністю, тому концентрація ЛЗ в цереброспінальній рідині і в головному мозку може досягати таких же значень, як і концентрація цього ЛЗ в плазмі крові.

Особливості метаболізму. Метаболізм ЛЗ у плода повільніше, ніж у дорослих. Активність ферментів, що беруть участь у мікросомальному окисленні ЛЗ, виявляють вже в кінці I триместру, однак, вони більш активні щодо ендogenousних речовин. Органи біотрансформації ксенобіотиків у плода (у порядку убутання значимості) - надниркові залози, печінка, підшлункова та статеві залози. В процесі метаболізму деякі ЛЗ окислюються до епоксидів, які обумовлюють у більшості випадків тератогенна дія ЛЗ. Концентрація цитохрому Р-450 в наднирниках вище, ніж в печінці. Різні ізоферменти цитохрому Р-450 набувають функціональну активність в різні терміни внутрішньоутробного розвитку плода, що служить причиною неоднакової

окислювальної здатності різних ЛЗ, що відносяться іноді до однієї групи речовин. Наприклад, теофілін піддається метаболічним перетворенням раніше і швидше кофеїну. Виявлена унікальна здатність тканин печінки плода метилювати теофілін, перетворюючи його на кофеїн. Інші ферменти і ферментативні процеси у плода відстають у функціональній активності. Превалювання в пренатальний період сульфатної кон'югації може бути наслідком гормональних впливів під час вагітності. Біотрансформація ЛЗ шляхом зв'язування з глюкуроновою кислотою обмежена, її дефіцит частково компенсує сульфатування.

Особливості виведення. Низька ступінь функціональної зрілості нирок у фетальному періоді призводить до їх відмінностей від функції нирок дорослих людей щодо екскреції більшості ЛЗ. Внаслідок значно зниженого кровотоку у плода швидкість фільтрації і активна каналцева секреція невелика.

ЛЗ, що потрапляють в амніотичну рідину, можуть потрапити в ШКТ плода і реабсорбуватися в кишечнику. Головний екскреторний орган для більшості продуктів обміну плода і ЛС - плацента.

Препарати виводяться з організму плода шляхом ниркової екскреції в амніотичну рідину, зворотної дифузії через плаценту, фільтрації і всмоктування через плідні оболонки.

Чинником, що визначає особливості фармакокінетики лікарських засобів в організмі плода, є екскреторна функція нирок, які виводять препарати та їхні метаболіти в амніотичну рідину.

Нирки плоду починають функціонувати на 9-12-му тижні вагітності. На 35-му тижні вагітності, тобто при завершенні періоду нефрогенезу, погодинний діурез плода становить 17 мл, на кінець вагітності - 28 мл; сеча містить в 2-5 разів більше сечовини, креатиніну, сечової кислоти, ніж амніотична рідина.

Швидке збільшення клубочкової фільтрації у плода спостерігається в період з 28 по 35 тижень вагітності, далі до моменту пологів він

залишається на одному рівні, що пов'язано з процесами дозрівання наявних і появою нових нефронів.

Екскреція ліків нирками плода пов'язана також з дозріванням процесів активного тубулярного транспорту. Встановлені також вікові особливості ниркового кровотоку у плода і вплив на неї ендогенних і екзогенних факторів, в тому числі і препаратів.

Наприклад, індометацин викликає звуження судин, що призводить до зниження ниркової перфузії і гломерулярної фільтрації. Викликана цим олігурія може сприяти затримці в організмі інших препаратів, які призначаються одночасно з індометацином. Наведений приклад свідчить про необхідність обережного застосування в перинатальному періоді лікувальних препаратів, які негативно впливають на функцію нирок плода і новонародженого.

У накопиченні препаратів в організмі плода певна роль належить і кишечнику, де активно відбуваються процеси реабсорбції. Препарати амніотичної рідини при заковтуванні її плодом реабсорбуються в кишечнику. При цьому кількість ліків, що потрапила до плоду буде залежати від обсягу «випитої» амніотичної рідини. У кишечнику плоду реабсорбуються також кон'юговані речовини, екскретованні нирками плода, у зв'язку з раннім дозріванням р-глюкуронілтрансферазної системи в слизовій оболонці тонкого кишечника. Тому деякі ліки можуть повторно циркулювати в плоді, що подовжує час дії на плід і створює ризик токсичного ефекту.

Особливості фармакодинаміки лікарських засобів у плода

Питання про чутливості рецепторів організму плода до ЛЗ вивчений недостатньо. Існує думка, що вже на самих ранніх стадіях розвитку плоду з'являються рецептори, чутливі до дії ЛЗ. Вираженість дії ЛЗ на плід визначає швидкість трансплацентарного переміщення ЛЗ, термін вагітності, особливості метаболізму в організмі матері, плода і плаценти.

Дозрівання рецепторів в органах плода відбувається на різних термінах внутрішньоутробного розвитку. Наприклад, на терміні гестації 12 - 24 тиж функціонують β -адренорецептори, а α -адренорецептори ще неактивні.

Фармакологічний ефект ліків залежить від функціонального інтегрування ділянок специфічних рецепторів.

Дозрівання фармакоректорів в різних органах, ймовірно, відбувається у різні терміни. Вивчення α - і бета-рецепторів ізольованою кишки людського плоду на 12-24-й тижня розвитку показало, що в той час як α -рецептори реагували відповідно, бета-рецептори були неактивні цей гестаційний період.

Метаболізм ліків. Біотрансформація ліків може розглядатися як захисний механізм, за допомогою якого запобігає акумуляція ліків та інтоксикація ними організму. Однак якщо утворюються метаболіти виявляються токсичними, то цей процес призводить до накопичення речовин, що ушкоджують організм. Метаболізм ліків у плода уповільнений у порівнянні про їх метаболізмом у дорослих внаслідок більш низького рівня активності окремих ферментів для їх відсутності.

Акумуляцію та інтоксикацію ліками в організмі плода запобігають процеси метаболізму. Метаболізм ліків у плода відрізняється від метаболізму у дорослих більш повільним характером внаслідок низького рівня активності окремих ферментів або їх відсутності.

Одним з параметрів, що визначають неоднакову чутливість плода і дорослої людини до лікувальних препаратів, є неоднакова ступінь зв'язування їх з білками сироватки крові матері і плоду. З-за низької концентрації плазмового білка плід має меншу здатність до зв'язування ліків. Так, низька здатність білків сироватки плода до зв'язування саліцилатів, сульфаніламідів обумовлює те, що їх концентрація в крові плода на 10-30% нижче, ніж у крові матері. Щодо інших лікувальних речовин спостерігається зворотна залежність. Крім того, на розподіл ліків в системі мати - плід може значно вплинути спад білковозв'язуючої здатності плазми матері під час

вагітності внаслідок конкурентних взаємовідносин з ендogenous субстратами - гормонами, вільними жирними кислотами та ін. Це веде до збільшення дози фармакологічно-активної речовини та створює небезпеку ураження плода (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст деяких антибіотиків (%)* у сироватці крові пуповини та амніотичній рідині

Препарати	Сироватка крові пуповини	Амніотична рідина
Пеніциліни		
Бензил-пеницилін	10-50	**
Ампицилін	89	22
Мезлоцилін	15-75	11—69
Карбеницилін	48	7
Цефалоспорины		
Цефалексин	25	13
Цефазолін	25-44	12-22
Цефоперазон	14-34	7-9
Аміноглікозиди		
Стрептоміцин	50	—
Канаміцин	12-75	
Гентаміцин	5-100	
Амікацин	90	3
Інші антибіотики		
Тетрацикліни	10—75	20
Левоміцетин	30-80	
Лінкоміцин	65	
Рифампіцин	30	—

* Вміст антибіотиків наведено в відсотках від їх концентрації у крові мати.

** позначкою (—) відмічена відсутність даних.

Основна біотрансформація препарату в організмі плоду відбувається в печінці, хоча в цей процес залучаються також наднирники і підшлункова залоза. Ферменти, що здійснюють оксидації, локалізовані в мікросомній фракції гепатоцитів і проявляють активність вже на 12-14-й тижня вагітності. У печінці плода кожен компонент мікросомального ланцюга транспорту електронів цитохрому P450 складає 20-80% рівня дорослих.

В клітинах печінки поряд з реакціями окислення відновлення препарату здійснюються і реакції кон'югації з різними стероїдоподібними сполуками, які мають свої особливості (табл. 2). Так, кон'югація з глюкуроною кислотою у плода низька або відсутня, в той час як з гліцином і сірчаною кислотою добре розвинена. Недостатність глюкуронилтрансферазної системи частково компенсується більш раннім розвитком сульфатазної активності.

Низька метаболічна активність печінки плоду по ряду лікарських препаратів зберігається і в постнатальний період життя дитини. Так, встановлена низька здатність печінки плоду до оксидації протидіабетичних сульфаніламідів, низька активність глюкуронилтрансферази (метаболізм левоміцетину та ін.), ацетилаз (метаболізм сульфаніламідів, ізоніазиду та ін.), низька ступінь кон'югації з глюкуроною кислотою, яка забезпечує гідрофільність (взаємодія речовини з водою, здатність добре вбирати воду) препаратів і їх виведення з сечею, характерна і для дітей перших двох місяців життя.

Допускається можливість окислення ряду сполук в організмі плоду до рівня проміжних метаболітів – епоксидел, які можуть мати виразну токсичну дію.

Таблиця 2

Процеси, що відбуваються повільніше в печінці плоду людини, ніж у печінці дорослих (дослідження 'in vitro)

Процес	Препарати
N-деметилування	Аминазин, амидопирин, меперидин, етилморфин
Ароматичне гідроксилювання Гідроксилювання Епоксидирування	Дезметиліміпрамін, дифенілгідантоїн Гексобарбітал, тестостерон Карбамазепин

Ефект дії ліків на плід залежить від того, як інактивуються ліки в процесі метаболізму або біоактивуються внаслідок окислення. Ферменти, що здійснюють його окислення, локалізовані в мікросомній фракції гепатоцитів та виявляють активність у плода вже в кінці першого триместру вагітності. Кожен компонент мікросомального електрон-транспортного ланцюга, наприклад цитохром P450, виявляє від V5 до 4/5 активності того ж цитохрому у дорослих. Кількість цитохрому P450, віднесена до одиниці маси тканини печінки, однаково у дорослих і у плодів на 14-25-й тижня розвитку. Інші компоненти електрон-транспортного ланцюга (НАДФ-специфічна цитохром-с-редуктаза і НАДФ-цитохром-P450-редуктаза) присутні в кількостях, достатніх для гідроксилювання ліків.

При порівнянні окислювальної здатності ферментів щодо ксенобіотиків (ліки) і ендогенних речовин (гормони, жирні кислоти тощо) виявлено, що ферменти надають перевагу ендогенних речовин. Хоча у дорослого печінка є центром метаболізму ліків, у плода важливу роль в їх біотрансформації грають наднирники. Концентрація цитохрому P450 в наднирниках плода вище, ніж в печінці. І все ж різні ізоензими цитохрому P450 дозрівають неодноразово, що лежить в основі неоднаковою окислювальної здатності щодо різних ксенобіотиків, що належать навіть до однієї групи речовин. Наприклад, теофілін піддається метаболічним перетворенням раніше і швидше, ніж кофеїн. Виявлена унікальна здатність тканин печінки плоду людини метилювати теофілін, перетворюючи його на кофеїн.

Окислювальна здатність плаценти також низька, і вона змінюється залежно від строку вагітності. Індукція окислювальних ферментів фенобарбіталом також знижена. Активність дегідрогеназ (алкогольдегідрогеназа, альдегіддегідрогеназа) низька і прогресивно знижується в процесі вагітності.

Активність інших ферментів і ферментативних процесів також нижче у плода, ніж у дорослої людини. Недостатність глюкуронилтрансферазної системи частково компенсується більш раннім розвитком сульфатазної активності. Превалювання в пренатальний період сульфатної кон'югації, можливо, є наслідком гормональних впливів, висловлених під час вагітності. Таким чином, шлях детоксикації лікарських речовин через зв'язок з глюкуроною кислотою обмежений. Дефіцит цього шляху частково компенсує кон'югація з сірчаною кислотою. Необхідно враховувати можливість впливу деяких фармакологічних агентів на прискорення дозрівання ферментів плода (ферментна лікарська індукція).

Екскреція ліків у плода. Головним екскреторним органом для більшості продуктів обміну плода, а отже, і ліків, є плацента. При цьому розчинність в жирах — важливий чинник, що визначає їх транспорт через плаценту.

Другим за значенням екскреторним органом плода є нирки. До кінця вагітності швидкість сечоутворення становить 15-20 мл/% і сеча містить в 2-5 разів більше сечовини, креатиніну і сечової кислоти, ніж амніотична рідина. Екскреція ліків нирками плоду, пов'язана з дозріванням і формуванням у них процесів активного тубулярного транспорту.

Лікарські речовини, які потрапляють в амніотичну рідину можуть бути проковтнуті плодом і реабсорбовані в кишечнику. При цьому кількість проковтнутого плодом ліки буде залежати від обсягу поглинається амніотичної рідини, який становить наприкінці вагітності 5-70 мл/год. Внаслідок раннього дозрівання р-глюкуронилтрансферазної системи в слизовій тонкого кишечника можуть реабсорбуються кон'юговані речовини, що екскретуються нирками плоду. Деякі ліки тому повторно циркулюють в

організмі плода: що продовжує їх дію на нього і створює ризик токсичного ефекту. Шкіра плоду проникна для води і, отже, теоретично може абсорбувати і екскретувати водорозчинні ліки. Однак, цей шлях розподілу ліків в організмі плода і виведення їх з нього не вивчався.

Вибіркові питання застосування лікарських засобів у вагітних

Антимікробні препарати. Проведені фармакоепідеміологічні дослідження показують, що середня частота призначення антимікробних препаратів у вагітних становить 12,3%. Необхідність призначення антимікробних препаратів може виникнути навіть при відсутності інфекційних захворювань у матері, а у випадку розвитку інфекційних захворювань у плода або високого ризику їх виникнення. Наприклад, профілактика і терапія токсоплазмозу у плода спіраміцином, профілактика ВІЛ-інфікування антиретровірусними препаратами.

Більшість антимікробних препаратів мають низьку молекулярну масу і легко проникають через плаценту, створюючи терапевтичні концентрації в крові плода, порівнянні з концентраціями препарату в матері. Класифікація антимікробних препаратів за ступенем безпеки для плода представлена в табл. 6-4.

Пеніциліни (особливо напівсинтетичні) і цефалоспорини проникають через плаценту, створюючи в тканинах плода терапевтичну концентрацію (токсичної дії на плід при цьому зазвичай не надають). Здатність пеніцилінів проникати через плацентарний бар'єр знаходиться у зворотній залежності від ступеня зв'язування з білками плазми.

Макроліди (еритроміцин, рокситромицин, азитроміцин) погано проникають через плаценту і створюють низькі концентрації в системі кровообігу плода. Щодо вивчених макролідів не виявлено підвищення частоти зустрічальності аномалій розвитку плода при їх використанні у вагітних.

Стрептоміцин швидко проходить через плаценту (концентрація його в крові плода близько 50% вмісту в крові вагітної) і може надавати нейротоксичну (у тому числі ототоксичну) дію, викликати різні порушення в будові кісткового скелета.

В останньому триместрі вагітності не слід призначати сульфаніламідни (особливо тривалої дії), так як вони інтенсивно зв'язуються з білками плазми, витісняють білірубін і можуть викликати жовтяницю новонароджених. Крім того, сульфаніламідни (а також нітрофуранни) можуть викликати гемолітичну анемію у дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Ко-тримоксазол може порушити обмін фолієвої кислоти як у матері, так і у дитини.

Метронідазол і триметоприм не застосовують у I триместрі вагітності із-за високого ризику ембріотоксичної дії.

— При вагітності можна застосовувати при необхідності сліду регулюють протимікробними ЛЗ: ♦ на 1-3-му місяці — пеніциліни, цефалоспорини, лінкоміцин, фузідова кислота; ♦ на 4 - 8 - му місяці — пеніциліни, цефалоспорини, лінкоміцин, фузідова кислота, сульфаніламідни, ко-тримоксазол, нітрофуранни, налідіксова кислота; ♦ на останніх тижнях — пеніциліни, цефалоспорини, лінкоміцин, фузідова кислота.

Сульфаніламідни. Не бажано використовувати в III триместрі вагітності сульфаніламідни, особливо тривалої дії, так як вони, інтенсивно зв'язуючись з білками плазми крові, витісняють при цьому білірубін (жовчний пігмент), що може привести до розвитку жовтяниці у новонароджених. Крім того, сульфаніламідни, а також нітрофуранни можуть викликати у новонароджених гемолітическую анемію (зниження вмісту гемоглобіну в крові внаслідок підвищеного розпаду еритроцитів).

Небажано призначати вагітним бісептол, так як він може порушувати обмін фолієвої кислоти як в організмі матері, так і плода.

Нижче наведені хіміотерапевтичні лікарські засоби, застосування яких після консультації з лікарем допустимо під час вагітності:

— I – III і IX місяці вагітності: антибіотики групи пеніциліну, цефалоспорини, лінкоміцин, фузидин;

– VVIII місяці вагітності: антибіотики групи пеніциліну, цефалоспорины, лінкоміцин, фузидин, бісептол, нітрофураны, кислота Налідікова.

Не слід під час вагітності застосовувати такі хіміотерапевтичних засобів: амікацин, гентаміцин, гризеофульвін, канаміцин, кетоконазол, Латамоксеф, тетрациклін, тобраміцин.

Лікарські засоби для лікування протозойних інфекцій. Метронідазол не призначають в I триместрі вагітності зважаючи ембріотоксичності (властивості при попаданні в організм матері викликати загибель або патологічесекіє зміни зародка) препарату.

Протималарійні препарати, що містять хінін, не тільки можуть призвести до мимовільного переривання вагітності, але і викликати тромбоцитопенію (зменшення кількості тромбоцитів у крові) у плода, а протималарійний препарат хінгамін – ретинопатію (незапальне ураження сітківки ока) і порушення розвитку органів слуху.

Противапальні засоби при необхідності рекомендують застосовувати в малих дозах і короткочасно. Відносно безпечними вважають низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (40-150 мг/ добу). При використанні НПЗП на пізніх термінах вагітності внаслідок пригнічення синтезу простагландинів і, відповідно, послаблення родової діяльності можливі ускладнення у вигляді переносеній вагітності, кровотеч у плода та вагітної, передчасного закриття боталлова протоки з формуванням легеневої гіпертензії. Останнє частіше викликають сильні НПЗЗ, наприклад, індометацин та діклофенак.

Противблювотні ЛЗ. Симптоми раннього гестозу виявляють у 80% вагітних у вигляді нудоти і блювання в ранкові години. Ці симптоми виникають на 4-й тижні вагітності і зникають (найчастіше мимоволі) на 12-14-й тижні. Близько 20% вагітних продовжують відчувати нудоту і блювоту на всьому протязі вагітності. Зазвичай необхідність в лікарській терапії цього

стану не виникає. Якщо ж блювання призводить до вираженої дегідратації, зниження маси тіла, розвитку метаболічного ацидозу, для вагітної і плода безпечніше проведення фармакотерапії. Після виключення органічних захворювань ЦНС та ШКТ призначають піридоксин (50-100 мг/добу), часто у поєднанні з прометазином (10-25 мг/добу), метоклопрамідом (10 мг в/м або 5 мг в/в кожні 6 год). Метоклопрамід призначають переважно при нестримній блювоті і, як правило, лише на пізніх термінах вагітності.

Нейролептики і транквілізатори. Хлорпромазин, у ряді випадків застосовується для лікування гестозів, проникає через плацентарний бар'єр (концентрація його в крові плода становить близько 50% вмісту в крові матері), тератогенної дії не впливає, однак може надати гепатотоксична дія, викликати ретинопатію. При порушеннях сну вагітним можна призначати діазепам в помірних дозах, однак на останніх тижнях вагітності його не застосовують (може викликати пригнічення дихання у новонародженого).

Серцеві глікозиди. *Дигоксин* вільно проникає через плаценту, через 2 години після прийому концентрація його в крові плода така ж, як і у матері. Дослідження серцевої діяльності плода показали, що дигоксин не чинить на неї суттєвого впливу. Серцеві глікозиди кумулюються в організмі плода і амніотичній рідині, що пов'язано з уповільненою елімінацією даних препаратів з організму плода, а також можливістю повторного перорального надходження з амніотичної рідини. У новонароджених концентрація глікозидів в крові вище, ніж у матерів, які отримували глікозиди в кінці вагітності. Тим не менш виведення групи серцевих глікозидів наперстянки (дигоксин, дигітоксин, целанид, кордигіт) не становить небезпеки для новонародженого. Серцеві глікозиди відносяться до числа лікарських препаратів з дуже низькою токсичністю для плода. Хороший трансплацентарний перехід серцевих глікозидів дозволяє застосовувати їх для лікування серцевої недостатності плода. Призначаючи серцеві глікозиди

вагітної, необхідно пам'ятати про те, що дигіталіс надає пряме тонізуючий вплив на матку, викликаючи передчасні і швидкі пологи.

Діуретики. Призначення діуретиків під час вагітності носить обмежений характер. Тератогенний ефект встановлений у калійзберігаючих діуретиків (верошпирон, тріамтерену, амилорида) і диакарба. При застосуванні цих препаратів в пізні терміни вагітності розвиваються некомпенсовані зміни кислотно-основного стану крові плода. Є дані, що свідчать про фетотоксическом ефект тiazидних сечогінних препаратів. Тривале їх застосування сприяє розвитку гіпонатріємії, тромбоцитопенії, гіпотензії і жовтяниці новонароджених.

Фуросемід не має тератогенну дію, але у плода на тривалий прийом фуросеміду та урегита може розвиватися симптоматична трансплацентарний гіпонатріємія, лейкопенія, агранулоцитоз.

Антиаритмічні засоби. *Аденозин* (аденокард) — у клінічних дослідженнях не виявлено негативного впливу даного препарату на плід або мати. У зв'язку з високою ефективністю при пароксизмальній суправентрикулярній тахікардії, в тому числі при синдромі Вольфа — Паркінсона — Уайта або значної гіпотензії, може з успіхом застосовуватися для лікування вагітних.

Аміодарон (кордарон) протипоказаний при вагітності, так як викликає порушення функції щитовидної залози у плода, що може сприяти розвитку кретинізму, брадикардії, подовження інтервалу P–Q, впливу на обмін меланіну. Аміодарон викликає передчасні пологи та гіпотрофію плода. Але в невідкладній ситуації при пароксизмальних порушеннях ритму на фоні синдрому WPW може стати препаратом вибору.

Блокатори кальцієвих каналів — фенілалкіламіну короткого (верапаміл, ізоптин, фіноптін) і пролонгованої (верапаміл SR, ізоптин SR) дії найбільш часто застосовуються для купірування аритмій у вагітних. У

даних препаратів відсутні негативні ефекти для плода. Хороші результати були отримані при застосуванні верапамілу пролонгованої дії (Асоціація акушерів-гінекологів Санкт-Петербурга) — ізоптина ретард у добовій дозі 120 мг з метою профілактики розвитку гіпертензивних ускладнень у вагітних високого ризику. Верапаміл застосовували починаючи з 20-24-й до 34-36-й тижнів вагітності. Профілактичний прийом верапамілу давав можливість попередити розвиток тяжких форм пізнього гестозу.

Прокаїнамід (новокаїнамід) не має явних токсичних ефектів. Однак при тривалому використанні викликає імунологічні порушення в організмі плода. Необхідно пам'ятати, що при внутрішньовенному введенні може викликати зниження артеріального тиску за рахунок периферичної вазодилатації.

Лідокаїн (ксикаин) може застосовуватися при шлуночкових аритміях у вагітних. Препарат накопичується переважно в тканинах мозку плоду, приводячи до підвищення судомної готовності. В умовах гіпоксії токсичну дію лідокаїну на ЦНС плода посилюється. Тривале застосування лідокаїну може викликати ацидоз у плода. При провідникової анестезії лідокаїном, застосовуваної часто в пологах, відзначаються побічні негативні ефекти як у матері (гіпотензія, анафілактичний шок), так і у дитини (токсичні реакції, що проявляються судомою, порушенням ЦНС, опистотонусом або, навпаки, депресією, апное, бради - або тахікардії, гіпоксією, метаболічним ацидозом).

Мексилетин не використовується у вагітних із-за небезпеки побічних ефектів (втрата свідомості, гіпотензія, брадикардія, судоми та ін), а також через здатність викликати неонатальну гіпоглікемію.

Хінідин і препарати на його основі (кинилентин та ін) протипоказані вагітним. Вони викликають тромбоцитопенію, неврит зорового нерва, міастенію у новонароджених.

Антигіпертензивні ЛЗ. призначають при підвищенні діастолічного АТ вище 90 мм рт.ст. Можна застосовувати в малих дозах метилдопу, деякі селективні β -адреноблокатори (метопролол). Пропранолол у вагітної може

підвищити тонус матки, знизити серцевий викид, викликати гіпотрофію плаценти, а у плода, проходячи в нез - мененом вигляді через плаценту, спричинити брадикардію, гіпоксію, гіпоглікемію, гіпербілірубінемію, знизити компенсаторну тахікардію у відповідь на гіпоксію. Введення парентерально магнію сульфату вагітної перед пологами може привести до появи у новонародженого зниження тону скелетних м'язів і вираженої загальмованості. Тіазидні діуретики здатні викликати тромбоцитопенію, порушення електролітного балансу.

При виборі методу лікування гіпертензій у вагітних необхідно диференціювати АГ, на тлі якої протікає вагітність, від АГ, зумовленій вагітністю (тобто прееклампсії). Під прееклампсією розуміють такий стан, при якому після 20 тижнів вагітності розвивається гіпертензія поряд з протеїнурією або генералізованими набряками, або до наявної вихідної АГ приєднуються протеїнурія або набряки. В основі АГ, зумовленій вагітністю, лежить генералізоване ушкодження ендотелію, що зрештою манифестується пізнім гестозом (поліорганною недостатністю). Найчастіше призначається шаблонна програма антигіпертензивної та інфузійної терапії у разі АГ, що супроводжується гіперволемією, так і у випадку «волюм-залежної» АГ вагітних на фоні пізнього гестозу.

Для перегляду відео-контренту натисніть на рисунок:



Антагоністи кальцію варто використовувати для лікування важкої гіпертензії, резистентної до інших видів терапії. Антагоністи кальцію серед гіпотензивних засобів є найбільш ефективними і безпечними для застосування в II і III триместрах вагітності. Антагоністи кальцію зменшують загальний периферичний судинний опір і забезпечують бажаний гемодинамічний ефект. Але дигідропіридини короткої дії (ніфедипін, риодипин, нікардипін) не рекомендуються для лікування гіпертензії вагітних. При призначенні антагоністів кальцію в пізні терміни вагітності необхідно пам'ятати про те, що препарати у високих дозах гальмують скорочення матки, ускладнюючи родову діяльність і подовжуючи тривалість пологів.

Гангліоблокатори вагітним не призначаються із-за небезпеки динамічної кишкової непрохідності у матері і плоду. Призначення їх у II та III триместрах вагітності можливо тільки за життєвими показаннями, але при цьому слід враховувати, що вони стимулюють скоротливу здатність міометрія.

Гідралазин (апрессін) — високоефективний артеріальний вазодилататор. Препарат безпечний як для матері, так і для плода, відновлює гемодинаміку в маточному колі кровообігу, що має важливе значення для життєзабезпечення плода. Максимальний ефект досягається через 20 хв після внутрішньовенного введення, тривалість дії — в межах 8 годин. Відразу після його введення у плода може спостерігатися тахікардія, але вона нетривала. Препарат рекомендується при транзиторному підвищенні артеріального тиску.

Допегіт (метилдофа) — за гіпотензивного ефекту і відсутності фетотоксичної дії довгий час вважався одним з найбільш адекватних засобів лікування гіпертензії у вагітних навіть при тривалому застосуванні. Допегіту як засобу першої черги віддають перевагу багато клініцисти не тільки на підставі даних про стабільність матково-плацентарного кровотоку та гемодинаміки плода, але і на підставі 7,5-річного спостереження за дітьми, не проявивляють ніякі відстрочені несприятливі ефекти розвитку після

отримання їх матерями цього препарату під час вагітності. Практично відсутня ймовірність надходження допеги́та до дитини з грудним молоком. Однак при призначенні препарату слід мати на увазі можливість виникнення у вагітних різноманітних побічних ефектів у вигляді нудоти, блювоти, головного болю, рідше — порушень зі сторони крові, печінки.

Інгібітори АПФ. Зростає кількість даних про високу ймовірність зв'язку застосування препаратів цієї групи в II і III триместрах вагітності та розвитком серйозних аномалій у плода. Насамперед, це порушення функції нирок у плода та новонародженого, маловоддя, неонатальна анурія, ниркова недостатність і летальний результат. Причиною цих аномалій є інгібування ангіотензину II плоду, що призводить до зниження клубочкової фільтрації, зменшенню сечі, маловоддя. Маловоддя сприяє розвитку аномалій травматичного генезу за типом контрактур кінцівок і щелепно-лицевих деформацій. Крім того, на тлі прийому інгібіторів АПФ розвивається дисплазія ниркових каналців, гіпоплазія легень, неонатальна гіпотензія і незарощення артеріальної протоки.

Альфа-1 - і бета-1-адреноблокатори. В останні роки для лікування гіпертензії у вагітних за кордоном і в нашій країні застосовується лабеталол, що володіє блокуючим впливом на альфа-1 - і бета-1-адренорецептори. Препарат практично не проникає через плаценту і в материнське молоко, що вигідно відрізняє його від інших бета-блокаторів. Лабеталол не робить негативного впливу на матково-плацентарний кровотік, відсутній негативний ефект на плід і новонародженого. Більше того, застосування лабеталола сприяє зниженню частоти дистрес-синдрому новонароджених, матері яких страждають на гіпертонічну хворобу (аналогічними препаратами є кориол, корвазан, карведилол).

Клофелін. При вихідно високому АТ препарат призначають внутрішньовенно краплинно в дозі 1 мл 0,01% розчину в 200 мл фізіологічного розчину. Після досягнення гіпотензивного ефекту переходять на пероральний прийом клофеліну в дозі 0,075–0,0375 мг 2-3 рази в день.

Клофелін можна призначати тривало, іноді — протягом всієї вагітності. Однак необхідно пам'ятати про побічні ефекти препарату, таких як ортостатична гіпотензія та здатність затримувати іони натрію, що може викликати набряковий синдром.

Для профілактики плацентарної недостатності у вагітних, страждаючих гіпертонічною хворобою, а також для лікування розвилася на тлі гіпертензії плацентарної недостатності ефективно застосування поєднання клофеліну з внутрішньовенним або пероральним прийомом актовегіну і призначенням дезагреганти (куранти, аспірину).

Раувольфія і препарати на її основі можуть призводити до так званого резерпиновому риніту, який проявляється рясним виділенням слизу у новонароджених протягом перших 5 тижнів після народження, через що діти погано беруть груди, а також гіпотензією, брадикардією, підвищеною сонливістю.

Сульфат магнію безпечний для плода, але його призначення доцільно тільки при прееклампсії.

Нітронпрусид натрію застосовується тільки в тих рідкісних випадках, коли не досягається ефект від перерахованих вище засобів або є ознаки гіпертензованої енцефалопатії. Препарат вводять внутрішньовенно в дозі 0,25 мг/кг/хв, максимальна доза становить 5 мг/кг/хв. Препарат не можна застосовувати більше 4 годин через небезпеку отруєння плоду ціанідом.

Папаверин в експерименті гальмує закладку нервової трубки у тварин. У клініці цей ефект не відмічений, але в цілях безпеки папаверин не рекомендується в I триместрі вагітності.

Еуфілін широко застосовується під час вагітності, у тому числі для лікування гіпоксії плода, перешкоджає розвитку респіраторного дистрес-синдрому новонароджених.

Теофілін вважається препаратом, безпечним для плода і новонародженого. Однак протипоказаний жінкам, які годують недоношених

дітей, так як в незрілої печінки новонародженого він перетворюється на кофеїн.

Бета-блокатори. Найбільше запитань пов'язано з можливістю застосування бета-блокаторів у вагітних. Безперечні достоїнства бета-блокаторів — поступовий початок гіпотензивної дії, відсутність впливу на ОЦК, відсутність постуральної гіпотензії зменшення частоти розвитку важкої гіпертензії, і респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених, антиаритмічний ефект. У той же час при призначенні бета-блокаторів у рідкісних випадках у плода та новонародженого відзначені брадикардія, гіпотензія, гіпоглікемія, пригнічення дихання, затримка внутрішньоутробного розвитку. За свідченнями бета-блокатори призначаються в мінімально активних дозах та короткими курсами, так як немає переконливих доказів безпеки застосування препаратів у вагітних і немає ретроспективних досліджень віддалених ефектів їх застосування.

Гормональні препарати. Не можна застосовувати естрогени і прогестини в перші 4 міс вагітності із-за ризику порушень розвитку серця і кінцівок і можливості виникнення псевдогермафродитизму у плодів чоловічої статі. Тератогенна дія гормональних протизаплідних засобів описано як синдром VACTERL (вертебральні, анальні, кардіальні, трахеальних, езофагальні, ренальні аномалії і аномальна будова кінцівок). Тератогенна дія глюкокортикоїдів виявляється розвитком катаракти, гіпоплазією надниркових залоз, однак ризик їх побічної дії для плода незрівнянно менше користі для вагітної при тяжких системних захворюваннях сполучної тканини або бронхіальній астмі.

Препарати для наркозу, наркотичні анальгетики, снодійні ЛЗ.

*Ефір діетиловий, хлороформ, азоту закис**, проникаючи через плаценту, може викликати пригнічення дихального центру плода, у зв'язку з

чим їх не рекомендують використовувати для знеболювання пологів та кесаревого розтину. Морфін, барбітурати, бензодіазепіни також швидко проходять через плацентарний бар'єр, пригнічують дихальний центр плода (концентрація їх в ЦНС плода вища, ніж у вагітних). При зловживанні вагітної цими препаратами вони можуть викликати синдром відміни у новонародженої.

Антикоагулянти. У вагітних зростає потреба в антикоагулянтах з-за ризику тромбоемболій. Ризик тромбозу при вагітності обумовлений збільшенням венозної ємності та венозного тиску в нижніх кінцівках, що призводять до уповільнення кровотоку.

З метою специфічної профілактики тромбозу можуть бути призначені наступні групи лікарських препаратів, які розрізняються по механізму впливу на окремі ланки системи гемостазу:

- антикоагулянти (перешкоджають утворенню фібрину);
- дезагреганти (інгібують агрегацію тромбоцитів);
- препарати, що відновлюють антитромбогенну активність стінки судин, тобто ангіопротектори.

Гепарин — антикоагулянт прямої дії з високою молекулярною масою, абсолютно не проникає через плацентарний бар'єр, не володіє тератогенним ефектом і не виявляється в молоці матері в період лактації. Гепарин займає особливе місце в акушерській практиці у зв'язку з тим, що має негайним антикоагулянтною ефектом і має антидот.

Низькомолекулярні (НМ) гепарини (клексан, фраксипарин) мають хороший безпечний профіль з меншою ймовірністю виникнення тромбоцитопенії і кровотеч у порівнянні з нефракціонованим гепарином. Є обмежений сприятливий клінічний експеримент з НМ гепарином під час вагітності, проведений Американським коледжем акушерів і гінекологів. Проте Європейське товариство кардіологів не рекомендує НМ гепарини до

застосування у вагітних у зв'язку з відсутністю переконливих клінічних випробувань, які доводять їх безпеку.

До групи непрямих антикоагулянтів відносять *варфарин*, який вільно проникає через плаценту з-за низької молекулярної маси і здатний пошкоджувати плід. Призначення варфарину в I триместрі може спричинити аномалії розвитку кісток і хряща. Крім того, варфарин викликає аномалії ЦНС плода, включаючи атрофію зорового нерву, мікроцефалію, уповільнення розумового розвитку, спазм м'язів і гіпотензію. Непрямі антикоагулянти знижують рівень протромбіну у плода в такій же мірі, як і в матері, а іноді сильніше, викликаючи крововиливи в мозкові оболонки плода. Європейське товариство кардіологів вважає виправданим застосування варфарину у вагітних з штучними клапанами серця у II і III триместрах вагітності (до 36 тижнів) і в мінімальних дозах у I триместрі, коли необхідна тривала антикоагулянтна терапія. За суворими показаннями антикоагулянти непрямой дії (фенілін, пелентан, синкумар) призначають та в післяпологовому періоді породіллям з високим ризиком ТЕО. Обов'язковою умовою лікування непрямыми антикоагулянтами є суворий контроль тромбoplastинового часу (або тромботесту) та визначення в сечі еритроцитів.

Перспективним в плані профілактики тромбоемболічних ускладнень при варикозній хвороби у вагітних є венотоніки та ангіопротектори диовенор-600. Фармакологічними, експериментальними і клінічними дослідженнями Р. Саад-Зої (1979), J. Tort-Grumbach (1979) було показано, що препарат добре переноситься вагітними, не робить негативного впливу на організм матері і плоду.

В акушерській практиці десятиліттями широко використовуються дезагреганти — інгібітори фосфодіестерази (папаверин, теофілін, курантил, трентал).

Важливою особливістю *дипіридамолу* (куранти, персантина) є його здатність стимулювати вироблення ендогенного простацикліну, що володіє

судинорозширювальною дією і перешкоджає агрегації тромбоцитів. Ці властивості дипіридамолу дозволяють широко застосовувати його при різній патології вагітності, в тому числі при пізніх гестозах, що супроводжуються ендотеліальною дисфункцією. Досвід багаторічних клінічних спостережень свідчить про повну безпеку цього препарату.

Також широко використовуються інгібітори циклооксигенази (ацетилсаліцилова кислота, яка є препаратом вибору для профілактики та лікування пізнього гестозу), інгібітори тромбоксансинтетази (нікотинова кислота). Для досягнення бажаного терапевтичного ефекту ацетилсаліцилову кислоту призначають у малих дозах.

З антитромботичної метою у вагітних часто застосовуються декстрини. За хімічною будовою вони належать до класу полісахаридів, які мають високу молекулярну масу. В основному використовують декстран-40 (реомакродекс, реополіглюкін) і декстран-70 (макродекс, поліглюкін).

Викладений погляд на фармакотерапію різної соматичної патології у вагітних базується на дослідженнях останніх років, присвячених цій складній і ще недостатньо вирішеною проблемі, на власному багаторічному досвіді роботи і, безсумнівно, вимагає подальшого вивчення і суттєвих доповнень.

Вітаміни і препарати рослинного походження. Гіпо- та гіпервітамінозу можуть призвести до порушень розвитку плода. Дефіцит вітаміну В2 викликає аномалії розвитку кінцівок, розщеплення твердого піднебіння; вітаміну А - розщеплення твердого піднебіння і аненцефалію; фолієвої кислоти - вади розвитку серцево-судинної системи, органів зору (мікро - і анофтальмію, катаракту); вітаміну С (так само, як і його надлишок) - переривання вагітності (дефіцит вітаміну С призводить до підвищення проникності капілярів, порушення тканинного дихання); дефіцит вітаміну Е - порушення розвитку ембріона і його загибель (у новонароджених виявляють аномалії мозку, очей і кісток скелета).

Лікарські рослини. До лікарських рослин, препарати яких не рекомендують застосовувати вагітним у зв'язку з вмістом в них алкалоїдів пірролізидину, що мають тератогенну дію, відносять барбарис, цимицифугу звичайну, ялівець звичайний, ламінарію морську, полин звичайний, м'яту болотну.

Протиепілептичні ЛЗ. Застосування протиепілептичних ЛЗ під час вагітності збільшує частоту розвитку вроджених аномалій у плода в 2-3 рази порівняно з популяцією в цілому (аномалії ЦНС, серця і статевих органів, затримка внутрішньоутробного розвитку, різні порушення будови лицьового черепа - короткий, сидлоподібний ніс). Протиепілептичну терапію під час вагітності слід проводити одним препаратом, в мінімально ефективних дозах, під контролем концентрації препарату в сировотку крові і пренатальних діагностичних тестів (УЗД, амніоцентез, α -фетопротеїн і ін). Рекомендують прекоценціонний прийом фолієвої кислоти (профілактика дефектів нервової трубки у плода) і вітаміну К* протягом місяця перед пологами (профілактика геморагічного синдрому у немовлят).

Гіпоглікемічні препарати. При вагітності перевагу віддають препаратам інсуліну. Похідні сульфонілсечовини безпечніше бігуанідів. Їх прийом, однак, повинен бути припинений за 4 дні до передбачуваних пологів щоб уникнути розвитку у новонароджених гіпоглікемії. Гіпоглікемічні ЛС для прийому всередину у вагітних застосовують, якщо вони були ефективні до вагітності, якщо розвинулась гіперглікемія при цукровому діабеті, контрольованому раніше дотриманням дієти, якщо гіперглікемія вперше виявлена під час вагітності і не контролюється дотриманням дієти.

Принципи фармакотерапії вагітних

При призначенні ЛЗ вагітним слід враховувати наступні фактори:



• Жодний ЛЗ (навіть для місцевого застосування) не слід вважати абсолютно безпечним для плода, так як через плаценту проходять більшість ЛЗ з молекулярною масою до 1 кДа, а в ряді випадків і мають велику молекулярну масу, за рахунок піноцитоза та інших транспортних механізмів. Проникність плаценти зростає до 32-35 тижнів вагітності. Стресові ситуації, гестози можуть підвищувати проникність плаценти. При цукровому діабеті, прееклампсії, артеріальній гіпертензії на пізніх термінах вагітності відбувається відносно зменшення швидкості плацентарного кровотоку, що, з одного боку, обмежує надходження ЛЗ до плода, з іншого - знижує їх вміст в крові відтікає.



• Потенційна користь від застосування ЛЗ повинна перевищувати потенційний ризик для вагітної та плоду від їх побічних ефектів.



• Фармакодинамічні ефекти ЛЗ у вагітних і плоду можуть істотно розрізнятися.



• Існує взаємозв'язок між стадією вагітності і дією ЛЗ.



• Деякі ЛЗ можуть надавати відстрочену несприятливу дію на плід.



• Зміна фармакокінетики ЛЗ у жінок під час вагітності визначає необхідність проведення відповідної корекції разової дози, кратності призначення та шляху введення.



• Тривалість дії ЛЗ у плода (в тому числі і небажаних ефектів) істотно більше, ніж у жінки, що пов'язано з низькою швидкістю їх інактивації і виведенням.

На концентрацію ЛЗ в організмі плода впливають:



- режим дозування ЛЗ - разова доза, кратність прийому, шлях введення, призначення, тривалість лікування;



- функціональний стан ШКТ, серцево-судинної системи, печінки, нирок вагітної і плода, плаценти;



- фізико-хімічні властивості ЛЗ - молекулярна маса, ліпофільність, іонізація, зв'язування з білками плазми крові, розподіл;



- особливості фармакокінетики ЛЗ в організмі плода.

Особливості клінічної фармакології у лактуючих жінок

Для перегляду відео-контренту натисніть на рисунок:



Необхідність призначення медикаментозної терапії годуючим жінкам аж ніяк не рідкісна ситуація в наш час. І якщо при гострому захворюванні легкого ступеня тяжкості або хронічної патології в стані часткової ремісії можна спробувати впоратися без лікарських засобів, то у випадках, що загрожують життю чи здоров'ю матері, така можливість навіть не обговорюється. Жоден лікар не залишить пацієнтку з гнійним маститом і загрозою сепсису без антибіотикотерапії або жінку з прогресуючою макропролактиномою без бромокриптину. У таких ситуаціях українські лікарі зазвичай рекомендують відмова від годування грудним молоком. Завжди така рекомендація обгрунтована? Виявляється, що ні. В розвинених країнах, де штучне вигодовування не вважається гідною альтернативою природному, вже давно відмовилися від такого формального підходу. Зберегти лактацію європейські експерти не тільки дозволяють, але й настійно рекомендують в більшості випадків медикаментозного лікування годуючої матері. Для цього необхідно знати основні принципи призначення лікарських засобів при лактації, а також вміти вибрати оптимальний препарат. Про це у

своїй доповіді в рамках XIV Російського національного конгресу «Людина і ліки» (Москва, 16 квітня) розповіла Людмила Штаккельберг (Берлінський центр фармаконагляду та ембріональної токсичності).

Основними джерелами інформації для лікаря при оцінці безпеки призначаються в період лактації препаратів є інструкція по застосуванню лікарського засобу, фармакологічні довідники, посібники з клінічної фармакології і терапії. У більшості випадків цієї інформації недостатньо для того, щоб лікар міг дати повну і вичерпну консультацію пацієнці в період годування грудним молоком.

В першу чергу враховуються шляхи надходження препарату в організм матері, його розподіл, метаболізм та екскреція. Не менш важливим фактором є особливості метаболізму в молочній залозі, ступінь і механізм переходу в молоко (пасивно, за допомогою переносника, активно). Перехід медикаментів в материнське молоко полегшують такі властивості: низька молекулярна маса, низька ступінь дисоціації, лужна середа, хороша жиророзчинність, низький ступінь зв'язування з білками. Слід пам'ятати, що в перші два-три дні після пологів структура молочних залоз така, що у молоко можуть проникати і речовини з великою молекулярною масою (імуноглобуліни, ліпіди та ін), хоча це не являє небезпеки у зв'язку з невеликою кількістю утворюється молозива.

Обов'язково береться до уваги й фармакокінетика препарату в організмі дитини: оральна біодоступність, метаболізм, розподіл в дитячому організмі, можливість проникнення через гематогістологічені бар'єри, шляхи екскреції.

Під оральну біодоступність розуміють властивість препарату досягати системної циркуляції після перорального надходження. Медикаменти з незначною оральною засвоюваністю або практично не резорбуються з шлунково-кишкового тракту, або нейтралізуються в печінці, перш ніж потрапити в системний кровотік. Препаратами, які мають практично нульовий оральною засвоюваністю, є інсулін, інфліксимаб, гентаміцин, омепразол, цефтріаксон, гепарин та еноксапарин.

Таким чином, можна виділити основні властивості лікарських засобів з низьким ризиком під час годування грудним молоком:

- короткий період напіввиведення;
- неактивні або быстровыводимые метаболіти;
- низька відносна доза;
- низький токсичний потенціал;
- низька оральна біодоступність.

Оцінити ризик для дитини при медикаментозної терапії матері допомагають два найбільш широко використовуваних показника – відносна дитяча доза та співвідношення концентрації лікарської речовини в материнському молоці та плазмі дитини. Під відносною дитячою дозою розуміють частину материнської добової дози ліків в %, розрахованої на кілограм маси тіла матері, яку отримає дитина при повному грудному вигодовуванні протягом доби, в розрахунку на масу тіла дитини.

Співвідношення концентрації лікарської речовини в материнському молоці та плазмі дитини використовується для оцінки накопичення або розведення препарату в молоці порівняно з материнською плазмою.

Існує цілий ряд способів мінімізувати ризик при медикаментозної терапії матері-годувальниці. В деяких випадках існує можливість перенести лікування на більш віддалений час або взагалі відмовитися від прийому медикаментів. Коли відмовитися від призначення ліків не представляється можливим, лікар, безумовно, повинен вибирати препарати з мінімальним переходом в материнське молоко. При деяких захворюваннях оптимальним рішенням може бути зміна форми чи способу введення лікарського засобу, наприклад інгаляції замість таблетованих форм і т. д.

Одним з найважливіших принципів медикаментозної терапії під час лактації є пауза між годуваннями під час досягнення піку концентрації діючої речовини в плазмі крові матері і молоці. Якщо дозволяє схема лікування, препарат слід приймати перед найбільш тривалим періодом сну дитини, в більшості випадків ввечері. Коли відмовитися від лікування матері

неможливо, а медикаментозний ризик для дитини перевищує користь грудного вигодовування, вдаються або до тимчасової паузи або відмови від годування дитини материнським молоком.

Найбільшу обережність при лікарській терапії матері-годувальниці слід дотримувати таких випадках: період новонародженості, недоношені діти, хворі діти, застосування високих дозувань або тривале лікування.

Більшість ЛЗ, що приймаються годуючою матір'ю, виділяються з молоком. Часто, при застосуванні годуючої ЛЗ, особливо довгостроково, з вузьким терапевтичним діапазоном, у дітей можуть виникнути небажані реакції. Ряд ЛЗ (наприклад, впливають на секрецію пролактину, інтенсивність кровопостачання молочної залози) можуть зменшити або навіть припинити лактацію, що, природно, в більшості випадків також несприятливо. Перехід ЛЗ в молоко супроводжує його зв'язування з білками і жировими краплями. Основні механізми переходу ЛЗ з плазми крові в молоко матері - дифузія, піноцитоз і апікальна секреція. Неіонізовані молекули, особливо з невеликою молекулярною масою (до 200), легко переходять в молоко, а легко іонізуючися, міцно зв'язані з білками плазми - погано. Слабкі луги більшою мірою, ніж слабкі кислоти, накопичуються у молоці, що має більш низький рН, ніж плазма крові. Для зменшення надходження ЛЗ в організм дитини з молоком матері рекомендовано робити велику перерву між прийомом ЛЗ і годуванням груддю. Надходить в організм новонародженого разом з молоком кількість ЛЗ зазвичай становить 1-2% дози, прийнятої матір'ю. Тому більшість з них відносно безпечно для дитини (не можна виключити можливості сенсibilізуючої дії ЛЗ). Однак існують ЛЗ, протипоказані для призначення годуючим матерям, а при необхідності їх призначення годування груддю слід припинити (табл. 6-7). Слід також враховувати індивідуальну чутливість новороджених до того чи іншого ЛЗ. Наприклад, деякі сульфаніламідні препарати виділяються з молоком у незначних кількостях, але можуть викликати гемолітичну анемію у новонароджених з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. ЛЗ, що

надходять в молоко в кількості, в якій вони відносно безпечні для новонародженого, при порушенні функції печінки або нирок накопичуються в організмі матері, концентрація їх у грудному молоці підвищується. Наприклад, при хронічній нирковій недостатності (ХНН) у матері концентрація основного метаболіту стрептоміцину дигідрострептоміцин в грудному молоці зростає в 25 разів.

Кількість породіль, які страждають хронічними захворюваннями, зростає, що визначає необхідність їх лікування під час вагітності, так і в період вигодовування немовлят грудьми. Даних про вплив лікарських речовин, що надходять до дитині з грудним молоком, мало, так як визначити вміст багатьох препаратів в біологічних рідинах досить важко. Поява рідинної хроматографії, електрохімічного методу дає можливість більш точного кількісного і якісного аналізу, що дозволяє уточнити раніше отримані дані.

Секреція грудного молока контролюється пролактином, допоміжну роль грають естроген і прогестерон. Останній може пригнічувати диференціацію тканин грудної залози і виділення молока. На секрецію пролактину впливають багато препарати. Вона знижується під дією L-допи, бромокриптину та підвищується під впливом фенотіазину, амфетаміну, метилдопи і теofilіну. Гормон росту, АКТГ, інсулін, гідрокортизон, тиреоїдні гормони і паратгормон також беруть участь в регуляції секреції молока. Проникнення лікарської речовини в грудне молоко залежить від його здатності зв'язуватися з білками плазми крові та молока, ступеня іонізації, кислотності і розчинності у жирах. Транспорт речовин через епітелій грудної залози відбувається шляхом простої дифузії його неіонізованої частини. Препарати з молекулярною масою менше 200 можуть проходити крізь водні пори в мембрані. Додатковим шляхом служить активний транспорт деяких препаратів ліпофільними білками. Процес дифузії триває до встановлення певної рівноваги між концентраціями препарату в молоці та плазмі крові. Концентрації багатьох неіонізованих речовин у плазмі крові та молоці

однакові. Встановлена можливість реабсорбції препаратів з жіночого молока. Препарати, які мають виражену спорідненість до білків плазми крові, зазвичай погано проникають у грудне молоко, тому співвідношення між концентраціями таких речовин у молоці та плазмі менше 1. Іони не проходять ліпідний бар'єр між кров'ю і молоком. В нормі величина рН молока (в середньому 7,0) дещо нижчий, ніж плазми (рН=7,4). Це призводить до того, що іонізація підстав трохи вище в молоці, а кислот у плазмі крові. Із зростанням сили підстав зростає проникнення їх у молоко, але знижується його швидкість, а із зростанням сили кислот знижується і проникність, і швидкість переходу. Жиророзчинні препарати швидше проникають у молоко, ніж водорозчинні, з-за більшої проникності ліпідних мембран для таких речовин. Оскільки молоко являє собою жирову емульсію (жіноче молоко, як і коров'яче, містить в середньому 3,5-5% жирів), то препарати концентруються у ліпідній фракції молока і можуть досягати там навіть великих концентрацій, ніж у плазмі.

Надходження препарату в організм дитини можна оцінити, якщо відомі доза препарату, прийнятої матір'ю, і його концентрація в грудному молоці. У середньому новонароджені споживають 165 мл молока на 1 кг маси тіла в добу, тому максимальна розрахункова доза препарату, що надійшла за добу в організм дитини з молоком матері, дорівнює максимальній концентрації цього препарату в грудному молоці, помноженої на 165 мл/кг на добу. Показано, що частка препарату, що потрапив до дитини з молоком матері, зростає зі збільшенням періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) і знижується із зростанням об'єму розподілу препарату в організмі жінки, що годує.

Пеніциліни і цефалоспорини виводяться з молоком матері у відносно малих кількостях. Рівень їх у грудному молоці невисокий – 5-20% від концентрації препарату в плазмі крові. Навпаки, зміст тетрацикліну в грудному молоці наближається до такого в крові матері. Показано, що при прийомі матір'ю 0,5 г тетрацикліну всередину кожні 6 год протягом 3 днів препарат не виявляється в плазмі крові дитини (при чутливості методу 0,05

мкг/мл) і не викликає у нього будь-яких побічних реакцій. Можливо, це пояснюється відносною ахлоргідрією новонароджених, в результаті якої знижується розчинність тетрацикліну, а отже, його абсорбція.

Концентрація лінкоміцину і клиндоміцина у грудному молоці жінок незначна. Аналогічні дані отримані і для еритроміцину.

Аміноглікозиди, хоча і виявляються в молоці годуючих матерів, але всмоктування їх у шлунково-кишковому тракті дитини відбувається настільки незначно, що ризик небажаних реакцій при попаданні цих препаратів в шлунок дитини з молоком матері практично відсутня.

Призначення левоміцетину годуючим жінкам вважається протипоказаним, незважаючи на відносно низький індекс проникнення. Це пояснюється пошкоджуючим впливом навіть невеликих кількостей препарату на розвиток кісткового мозку. Концентрація сульфаніламідних препаратів у грудному молоці порівнянна з концентрацією їх у плазмі крові матері. Вважається, що при прийомі тривало діючих сульфаніламідів можлива їх кумуляція в організмі дитини і підвищення ризику розвитку гіпербілірубінемії та гемолітичної анемії у дітей з дефіцитом Г-6-ФДГ.

Фенобарбітал (люмінал) присутній у грудному молоці в концентраціях, достатніх для збільшення активності метаболізующих ферментів в організмі дитини. Припускають, що препарат, що поступає з молоком матері, здатний викликати зміни метаболізму статевих стероїдів новонароджених. У молоці годуючих жінок препарат виявляли вже у перший день прийому.

Деякі похідні бензодіазепінів, що застосовуються транквілізаторів при невротичних і неврозоподібних розладах, здатні проникати у молоко жінки, що годує. Діазепам (седуксен, реланіум) і деякі з його активних метаболітів були виявлені в великих кількості в крові дитини на 4-6-й день після народження у випадку, коли мати приймала препарат протягом 6 днів перед пологами. Амітриптилін не визначався в пробі грудного молока, взятої через 4-12 год після прийому 50 мг препарату, що, однак, не виключає можливість

виведення його з молоком при тривалому застосуванні. Літій не тільки вільно проходить через плаценту, але і виводиться з грудним молоком. Концентрація літію в молоці становить приблизно 50% від рівня його у плазмі крові матері.

Дифенін (фенітоїн) також був виявлений у грудному молоці годуючих жінок. За деякими розрахунками, при прийомі матір'ю 100 мг фенітоїну 3 рази на добу дитина може отримувати через грудне молоко терапевтичну дозу препарату. *Тіазидні діуретики* здатні знижувати продукцію грудного молока, тому ці препарати застосовують для пригнічення лактації. Гідрохлортіазид і хлортіазид виявляють у молоці матері в мінімальних кількостях. При прийомі годуючою матір'ю спіронолактону в грудному молоці виявляють лише слабкоактивний його метаболіт (карненон) в невеликій кількості. Потрапляння в організм дитини значних кількостей цієї речовини малоймовірно. Дані про виведення інших сечогінних препаратів з молоком, в тому числі фуросеміду, відсутні. Однак, виходячи з фармакохімічних властивостей, вони навряд чи здатні накопичуватися в молоці в істотних кількостях.

Незважаючи на відносно високий вміст в грудному молоці β -адреноблокаторів, цих кількостей недостатньо для появи побічних реакцій у дитини. Ступінь виведення пропранололу залежить від вихідної дози. Прийом препарату в дозі 40-160 мг/добу не викликає ніяких побічних явищ у дитини.

Клонідин виводиться з грудним молоком у незначній кількості. *Гідралазин* широко застосовується для лікування артеріальної гіпертонії, особливо в останній триместр вагітності та під час пологів. В даний час є лише поодинокі повідомлення про його виведення з грудним молоком.

Концентрація *каптоприлу* в грудному молоці становить лише 0,6% від його рівня у плазмі крові. Такий рівень екскреції вважається безпечним для дитини навіть при відносно високій добовій дозі препарату у матері.

Дигоксин не досягає терапевтичних концентрацій у плазмі крові дитини. Разом з тим ефекти тривалого прийому дигоксину в малих дозах у дітей не відомі.

Концентрація *теофіліну* в грудному молоці може досягати значень, достатніх для появи симптомів збудження у дитини — дратівливості, примхливості, порушень сну. Дитина може отримати з грудним молоком приблизно 10% дози теофіліну, прийнятої матір'ю. Застосування препарату у великих дозах як бронходилататора підвищує ризик накопичення його в плазмі крові дитини завдяки сповільненій біотрансформації. Годуючим жінкам рекомендують приймати пролонговані, повільно всмоктуються препарати теофіліну. Слід уникати прийому продуктів, потенціюючих ефектів теофіліну, наприклад, кофеїну.

Проносні препарати, що містять солі магнію, вважають безпечними для годуючих матерів завдяки відносно низькому всмоктуванню їх у шлунково-кишковому тракті. Зокрема, жінкам, які годують груддю, можна призначати бісакодил. Враховуючи підвищену чутливість дітей до холінолітичних агентам, доцільно уникати застосування атропіну в період годування груддю.

Дані про фармакокінетику *глюкокортикоїдів* у грудному молоці недостатні. У поодиноких дослідженнях показано, що дуже невеликі дози преднізолону можуть потрапляти до організму дитини з молоком матері.

Антикоагулянти непрямой дії, які мають подібну фармакокінетику з дикумарином і неодикумарином, вважають безпечними для прийому матерями-годувальницями. Гепарин не проникає через ліпідний бар'єр, тому його також можна застосовувати в період годування.

Етанол добре проходить через клітинні мембрани і вільно розподіляється в водних середовищах організму. Це пояснює практично одночасна поява етанолу в грудному молоці та плазмі майже в однакових кількостях. Вплив етанолу на дитину при хронічному прийомі його матір'ю не досліджено. У літературі описані випадки алкогольної інтоксикації у дітей, що годуються питущими матерями.

Куріння 20-30 сигарет в день викликає появу в молоці нікотину в низьких концентраціях. Наявні в даний час поодинокі дослідження з виведення нікотину з грудним молоком не дозволяють остаточно судити про його безпеку. Вважають, що шкідливу дію цієї речовини може виявлятися в підлітковому віці нестійкістю ЦНС при стресових ситуаціях.

Особливості харчування вагітних і годуючих жінок

Дослідження останніх десятиліть довели наявність зв'язку між харчуванням плоду і дітей раннього віку і станом здоров'я в майбутньому через віддалені відрізки часу і призвели до створення єдиної концепції харчового програмування, за даними якої характер харчування програмує особливості метаболізму протягом усього подальшого дорослого життя і може викликати різні метаболічні порушення, такі як ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та інші [1].

З моменту зачаття до дорослого віку дитина на різних етапах розвитку отримує різні типи харчування, що змінюють один одного поетапно: гістотрофне харчування ембріона (за рахунок жовткового мішка), гемотрофне харчування (через судини плаценти), амніотрофне харчування (заковтування навколоплідних вод і перетравлення їх інгредієнтів), лактотрофне харчування новонародженого і немовляти (молоко матері або замінники жіночого молока), лактотрофно–дифінітивне з 4-6 місяців життя до 12-18 місяців (перехідний період від молочного живлення до загального столу) і дефінітивне харчування дітей та дорослих [1].

Тому особливе значення має харчування вагітної жінки від моменту зачаття до пологів. Не дарма свого часу професор Санкт–Петербурзького повивального інституту Н.М. Максимович (Амбодик) сказав «Вагітна дружина, як скоро відчує, що зачала в утробі, суто зобов'язується всіляко дотримуватися добропорядну життя у всьому; бо вона повинна пещитися не тільки про контрацепцію власного здоров'я, але ще мати піклування про дотримання носимого нею утробного плоду» [2].

Але існує 2 сторони проблеми: з одного боку, зростання і правильний розвиток плоду вимагають достатнього постачання енергією і факторами харчування, як замінними так і немає, а з іншого – необхідно повноцінне забезпечення і самої вагітної жінки, враховуючи фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі.

Таким чином, виділяють три принципи раціонального харчування вагітних:

1. Задоволення фізіологічних потреб плоду в основних харчових речовинах і енергії, необхідних для оптимального росту і розвитку.

2. Задоволення фізіологічних потреб вагітної жінки в основних харчових речовинах і енергії для збереження її здоров'я.

3. Забезпечення комфортного самопочуття, гарного настрою і високої активності жінки на всіх етапах вагітності.

4. Отже, для адекватного зростання і розвитку необхідні визначені і збалансовані продукти харчування, які є своєрідними будівельними блоками. Але варто пам'ятати, що несприятливі, і в першу чергу, терратогенні, ефекти тягне не тільки недолік, але і надлишок харчових речовин (табл. 1) [3].

Існують основні правила харчування жінок у період вагітності [3]:

1. Повне задоволення фізіологічних потреб жінок в енергії та харчових речовинах, в тому числі амінокислотах, жирних кислотах, вітамінах, мінеральних солях, мікроелементах.

2. Максимальна різноманітність харчових раціонів жінок з включенням в них всіх груп продуктів.

3. Збереження харчових стереотипів, якщо до настання вагітності харчування жінки було достатньо адекватним.

Забезпечення додаткового надходження з їжею:

- енергії для росту плода, формування і зростання плаценти, для перебудови метаболічних процесів в організмі жінки;

- білка для росту плода, плаценти, матки, грудних залоз;

- кальцію і заліза, необхідних для кальцифікації скелета плода і формування депо заліза в організмі матері і плода;

- рослинних волокон, необхідних для перистальтики кишечника.

Додатковий прийом вітамінно–мінеральних препаратів.

4. Обмежене споживання солі і солоних продуктів, а також рідини, які сприяють розвитку набряків.

5. Обмеження продуктів з високою сенсibiliзуючою активністю (облігатних алергенів), а також продуктів, що містять ефірні олії (цибуля, часник), спеції та прянощі, значна кількість штучних консервантів, барвників і стабілізаторів.

6. Щадна кулінарна обробка.

7. Максимальне врахування індивідуальних потреб жінок.

8. Широке використання спеціалізованих продуктів харчування, збагачених білком, есенціальними жирними кислотами, вітамінами, мінеральними солями.

Слід зазначити, що пункти 4, 6-8, зазначені вище, більш актуальні для третього триместру вагітності, оскільки друга половина вагітності характеризується значними змінами фізіологічних процесів і підвищенням потреби в енергії та харчових речовинах, зумовленими збільшенням розмірів плода, необхідністю забезпечення його додатковими харчовими речовинами й енергією, а також зростанням плаценти. Для повноцінного харчування, таким чином, повинні бути відомі обсяги потреб в енергії та харчових речовинах, які представлені в таблиці 2 [3].

Отже, прийом вітамінів і мінеральних комплексів – найприродніший і ефективний метод профілактики і лікування перерахованих ускладнень гестаційного періоду у жінки, а також захворювань плода і новонародженого [4]. Для повноцінного харчування та профілактики основних дефіцитів під час вагітності (особливо заліза і кальцію) необхідний збалансований раціон харчування, що містить продукти рослинного і тваринного походження (табл. 3). Крім того, існують спеціалізовані продукти для вагітних жінок, враховують всі потреби цієї групи населення. Особливо хотілося б відзначити продукцію фірми ФрутоНяня, а саме соки для двох, багаті своїм асортиментом смаків, які є ідеальним варіантом профілактики анемії вагітних, одного з найпоширеніших ускладнень перебігу вагітності, оскільки збільшується обсяг циркулюючої крові, отже, потрібна більша кількість кисню для її насичення. Кисень переноситься в тканини гемоглобіном, який

не виробляється без заліза. Дефіцит заліза призводить до анемії. Наслідки анемії для дитини – затримка росту і розумового розвитку. Для матері – постійна втома, підвищена захворюваність. У другій половині вагітності жінці необхідно отримувати 30 мг заліза в добу. Ця кількість не може бути забезпечена навіть при правильно побудованому раціоні, так як з їжі засвоюється тільки 10% заліза. Необхідний його додатковий прийом. Сік містить залізо + вітаміни С, В2, В6, без яких залізо не засвоюється повністю, а також вітамін В12 і фолієву кислоту, які забезпечують доступ кисню з легенів до всіх тканин організму [5].

Хімічний склад раціону:

- Білки – 96 г (в тому числі тварини – 65 м);
- Жири – 95 г (в тому числі рослинні – 26 р);
- Вуглеводи – 329 [6].

При правильному, збалансованому харчуванні і ритмі життя, необхідному вагітній жінці, на світло з'являється здоровий дитина, якого кожна розсудлива і любляча мати буде намагатися годувати материнським молоком. І на даному етапі жінки іноді забувають, що через вироблення грудними залозами великої кількості харчових речовин, повинно відбуватися заповнення даних втрат. Таким чином, харчування годуючої жінки повинно забезпечувати:

1. Задоволення всіх фізіологічних потреб організму в енергії та основних харчових речовинах.
2. Додаткове постачання енергією і харчовими речовинами, необхідне для продукції достатньої кількості молока з високою харчовою цінністю.
3. Запобігання надходження молока матері в організм дитини продуктів, що містять облігатні алергени, гистамлібераторы і сполуки, здатні викликати подразнення слизової оболонки травного тракту (ефірні масла, пероксиду жирних кислот і ін).

Зразковий набір продуктів харчування для годуючих жінок представлено в таблиці 4 [7].

Але незважаючи на дотримання рекомендацій по живленню, деякі жінки відзначають у себе зниження вироблення молока, яке може бути пов'язане з нижчеперелічених:

- фізична перевтома, нервові напруження, тривога, депресія, стреси матері;
- порушення режиму і техніки грудного вигодовування;
- лактаційний криз.

Для підтримки і стимуляції лактації матерям радять пити фіточаї з рослин, що стимулюють лактацію – кропиви, м'яти, анісу, кмину, насіння салату і кропу (фенхелю), материнки. Крім того, необхідно підвищене споживання фруктів і овочів для повноцінного харчування. Адже це необхідну кількість вітамінів і мінералів. При їх недоліку страждає як вироблення самого молока, так і його якісний склад. Особливо цінний для лактації елемент – фолієва кислота. Під час годування потреба в ній зростає в 2 рази. Сік збагачений фолієвою кислотою, а також містить комплекс вітамінів групи В, вітамін Е і кальцій. Вітамін Е: дитина народжується з низьким рівнем цього вітаміну і повинен швидко заповнити його з материнського молока. Кальцій: дитина черпає його з організму матері, тому їй потрібно збільшити запас, щоб зберегти свої кісткові тканини і зуби здоровими.

Вітаміни групи В: допомагають всмоктуванню і повноцінному засвоєнню організмом кальцію [4].

Література

Базова:

1. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / [І. А. Зупанець та ін.] ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької; Нац. фармац. ун-т. - Х. : Золоті сторінки, 2013. – 909 с.
2. Крайдашенко О. В. Фармакотерапія. Посібник для практичних занять і підготовки до іспиту з фармакотерапії (для студентів фармацевтичного факультету заочної форми навчання) / О. В. Крайдашенко, О. О. Свинтозельський, О. О. Воробйова, О. М. Главацький ; Запоріз. держ. мед. ун-т (Запоріжжя), Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології. - Електрон. текстовые дан. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2013. - 332 с.
3. Фармакотерапия : учеб. для студентов фармацевт. фак. / [Крайдашенко О. В. и др.] ; под общ. ред. О. В. Крайдашенко [и др.]. - Винница : Нова Книга, 2013. - 535
4. Фармакотерапия: учеб. для студентов фармацевт. фак. / [Крайдашенко О. В. и др.] ; под общ. ред. О. В. Крайдашенко [и др.]. - Винница : Нова Книга, 2013. – 535 с.
5. Фармацевтична опіка : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клінічна фармація" та інтернів- клініч. провізорів / авт.-уклад.: О. С. Хухліна та інші. - Вид. 2-ге, допов. та випр. - Вінниця: Нова Книга, 2014. - 519 с.

Допоміжна:

1. Зупанець І.А. Належна фармацевтична практика: імплементація протоколів провізора / фармацевта у післядипломну освіту спеціалістів фармації / І.А.Зупанець, О.Ф.Пімінов, Г.В.Зайченко, Н.В.Бездітко, О.М.Ліщишина, О.О.Шилкіна // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, №4., С. 4-8.

2. Фармакология и фармакотерапия: итоги и перспективы: монография / [А. Г. Автандилов и др. ; под ред. В. П. Волкова]. - Новосибирск : СибАК, 2014. - 143 с.

3. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова.–К.: МОРИОН, 2007.–240 с.

4. Білай І. М. Клінічна фармакологія бронхолітиків : Навч. посіб. для провізорів-інтернів / І. М. Білай, О. М. Разнатовська, Ю. Г. Резніченко ; Запоріз. держ. мед. ун-т (Запоріжжя), Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО. - Електрон. текстове дан. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. - 81 с.

5. Клінічна фармакологія : Навч. посіб. до практ. занять для студ. мед. фак. / О. О. Кремзер, О. М. Главацький, А. В. Саржевська ; Запоріз. держ. мед. ун-т (Запоріжжя), Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології. - Електрон. текстове дан. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2013. - 278 с.

6. Клінічна фармація : підруч. для студ. фармац. ф-тів / за ред.: В. П. Черних, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. - Електрон. текстове дан. - Івано-Франківськ : [б. и.], 2013. - 1611 с.

7. Лизогуб В. Г. Побічні дії лікарських засобів. Навчальний посібник / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, М. Л.Шараєва, О. О. Волошина, О. В. Крайдашенко. – К., 2013. – 250 с.

Тестування

Для проходження тестування натисніть на рисунок:

