

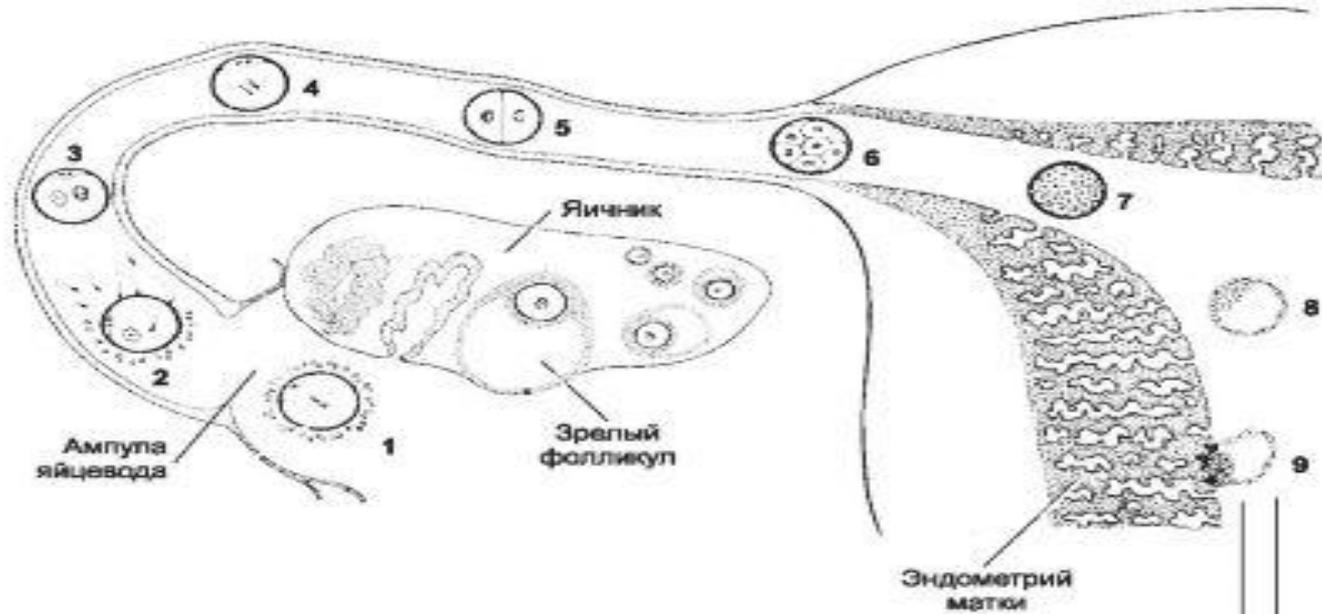
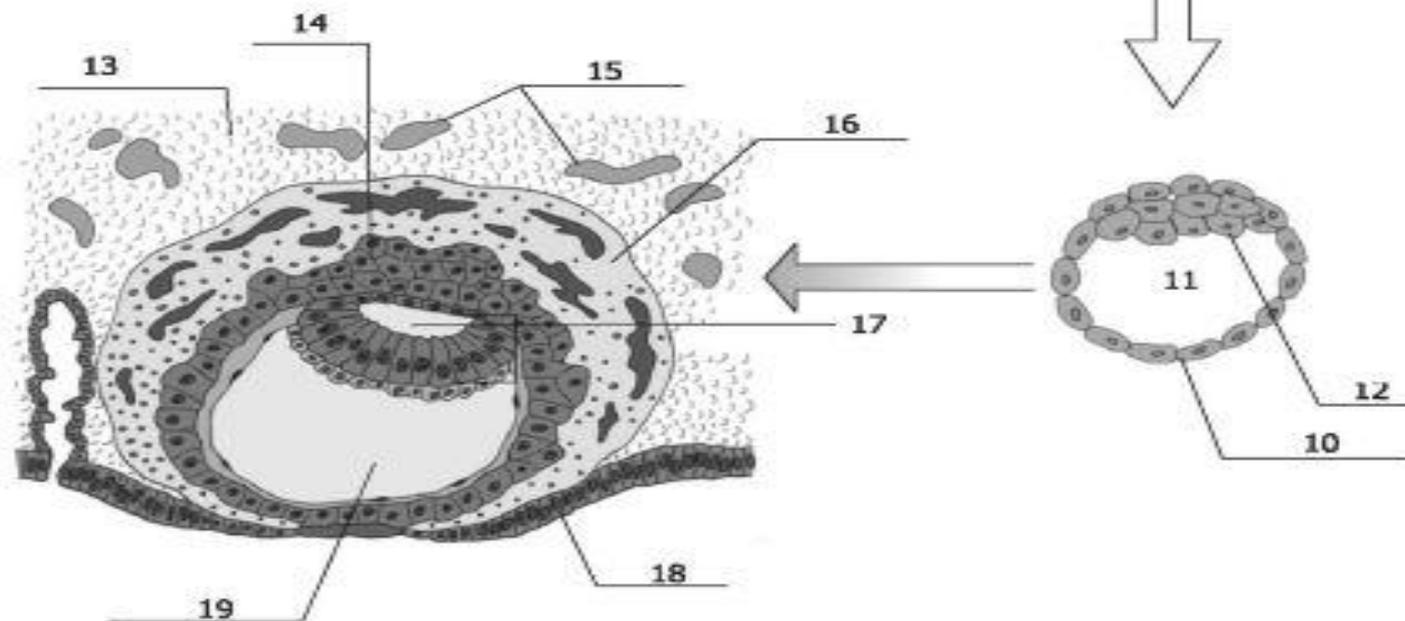
Клиническая фармакология периода беременности, лактации и её возможный риск

Профессор Л.П. Ларионов

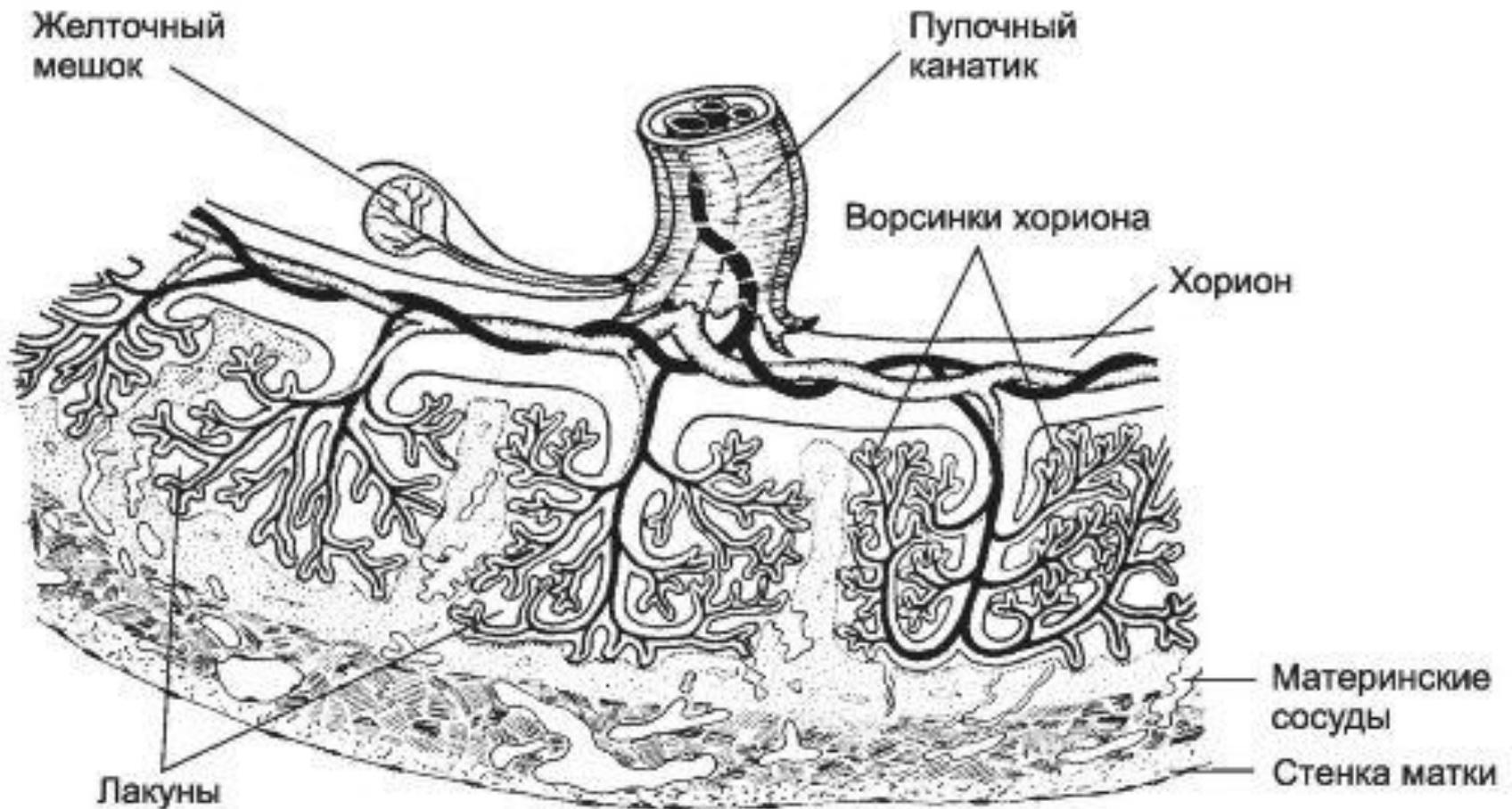
Беременность – специфическое состояние женщины, которое требует повышенной осторожности при назначении лекарственных препаратов и с точки зрения клинико-фармакологического подхода

к этой проблеме, базирующийся на обширных фармакоэпидемиологических исследованиях, позволяет осуществлять эффективную профилактику отрицательного действия лекарств на мать и плод в условиях постоянно меняющихся процессов в организме женщины.

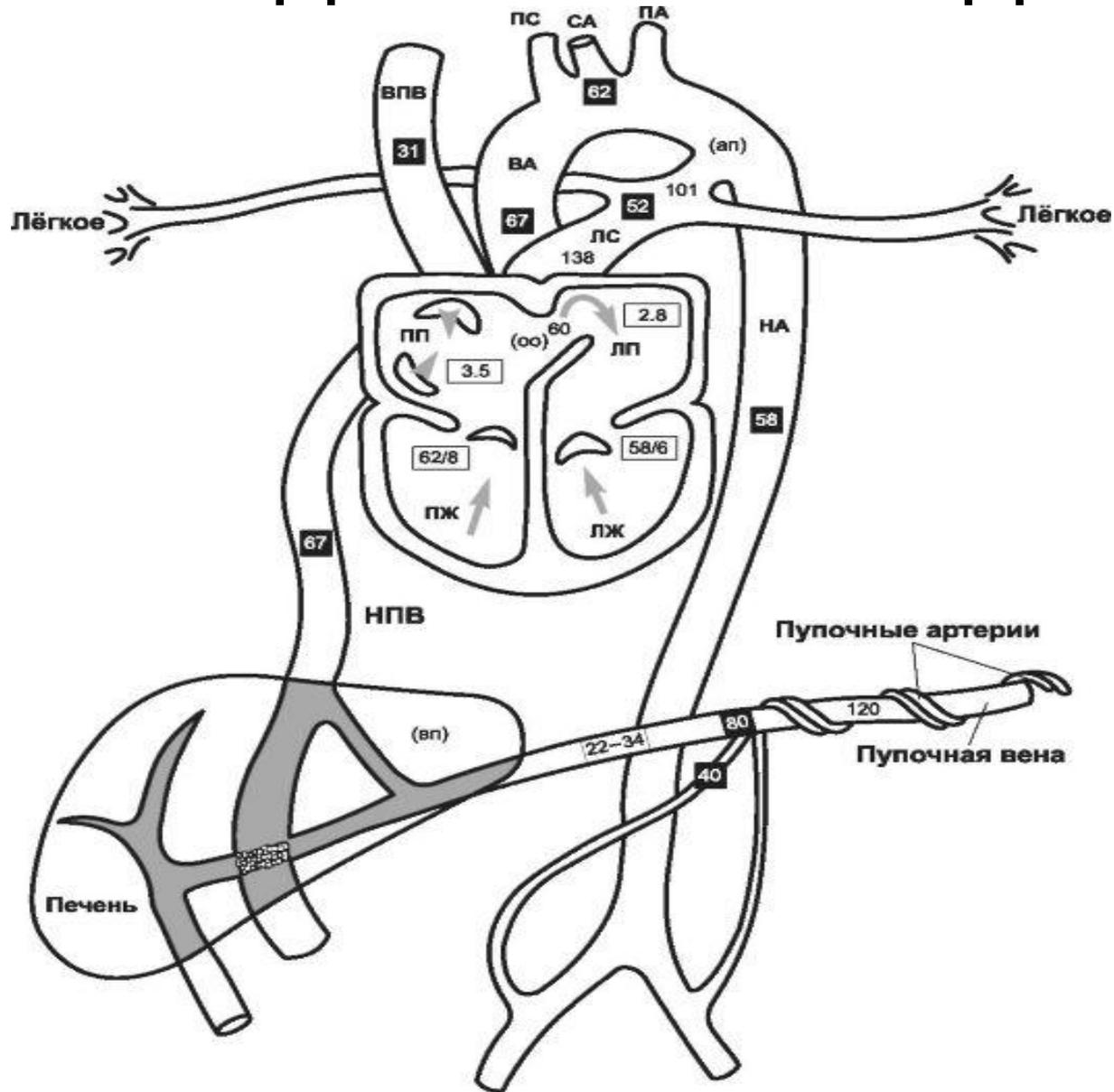


А**Б**

плацента

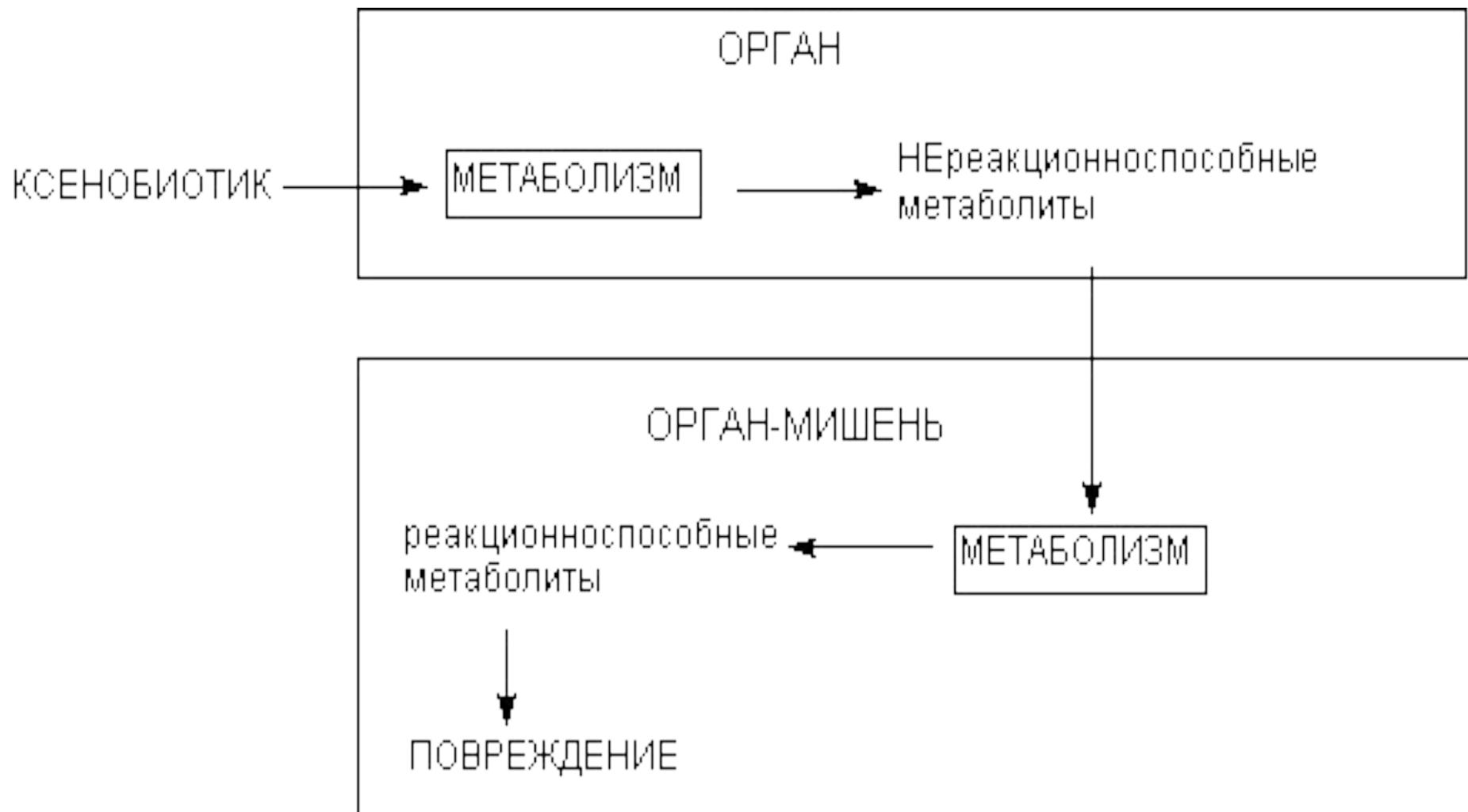


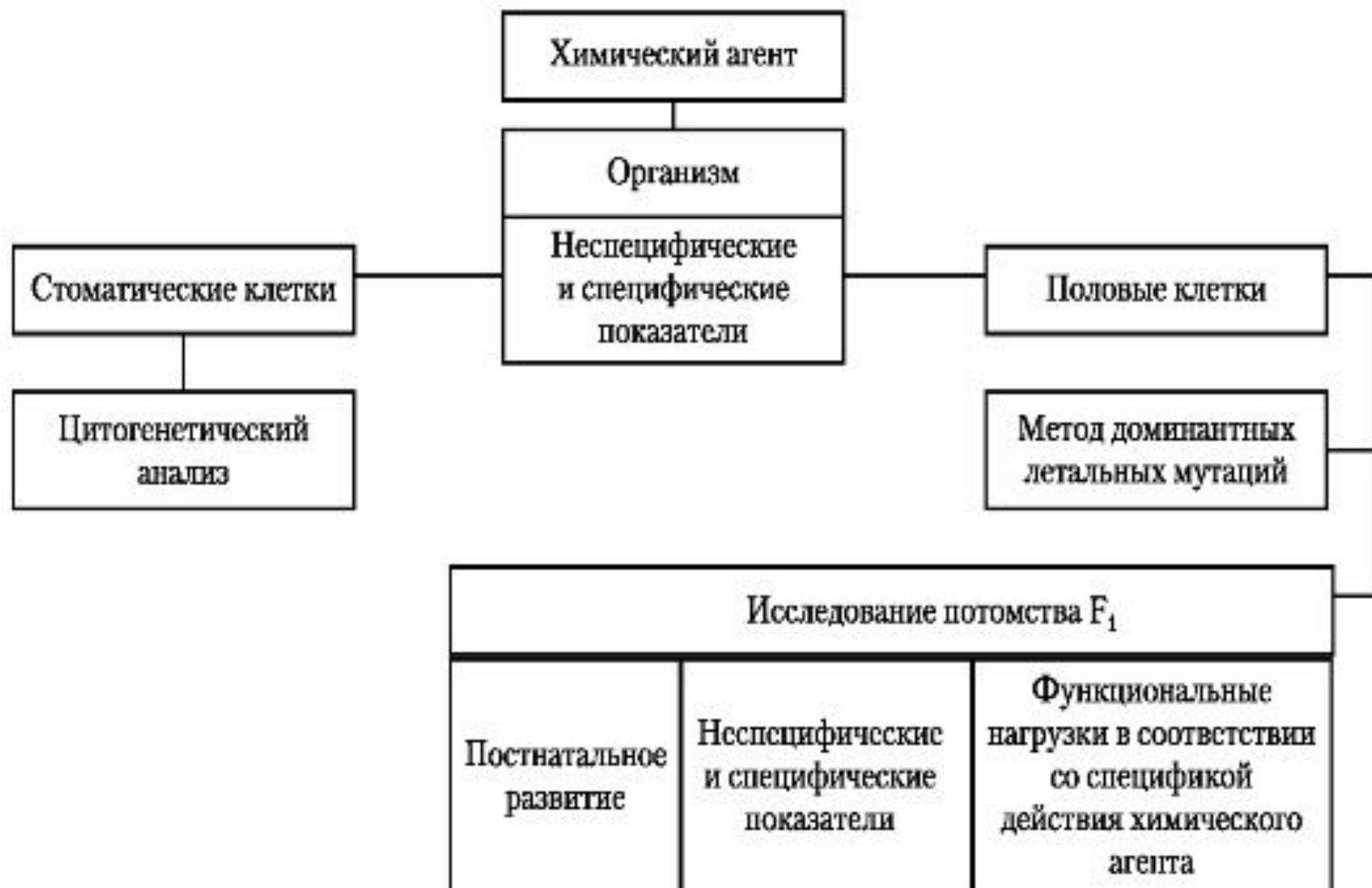
Гемодинамика плода



- По данным статистики ВОЗ в США более половины беременных женщин употребляют различные лекарственные препараты.
- Часто их приём происходит либо до того, как женщина узнаёт о своей беременности, либо без консультации врача.
- В связи с этим, у 3-5% новорождённых обнаруживаются пороки развития, которые обусловлены действием лекарств на плод.

Причины	Доля, %
Эндогенные	
Генетические (мутации)	20–25
Многофакторные или невыясненные	65–75
Экзогенные	
Инфекции (цитомегаловирусная и герпетическая, краснуха, токсоплазмоз, сифилис)	3
Метаболические расстройства у матери	4
Химические вещества	4
ЛС и медикаменты	<1
Ионизирующее излучение	1–2







"Лучшее лекарство" для беременных и кормящих матерей

Как бы то ни было, талидомид был зарегистрирован в качестве анксиолитического (снижающего тревожность) средства. Противосудорожный эффект, ради которого препарат задумывали, оказался незначительным. Однако, пациенты, принимавшие препарат, отметили, что, хоть он и не проявляет противосудорожных свойств, оказывает успокаивающий и снотворный эффект. "Глубокий «естественный» сон, длящийся всю ночь" - звучит весьма заманчиво.

При испытаниях на животных выяснилось, что передозировка препарата не убивала подопытных крыс, на основании чего компанией был сделан вывод о высокой безопасности препарата.

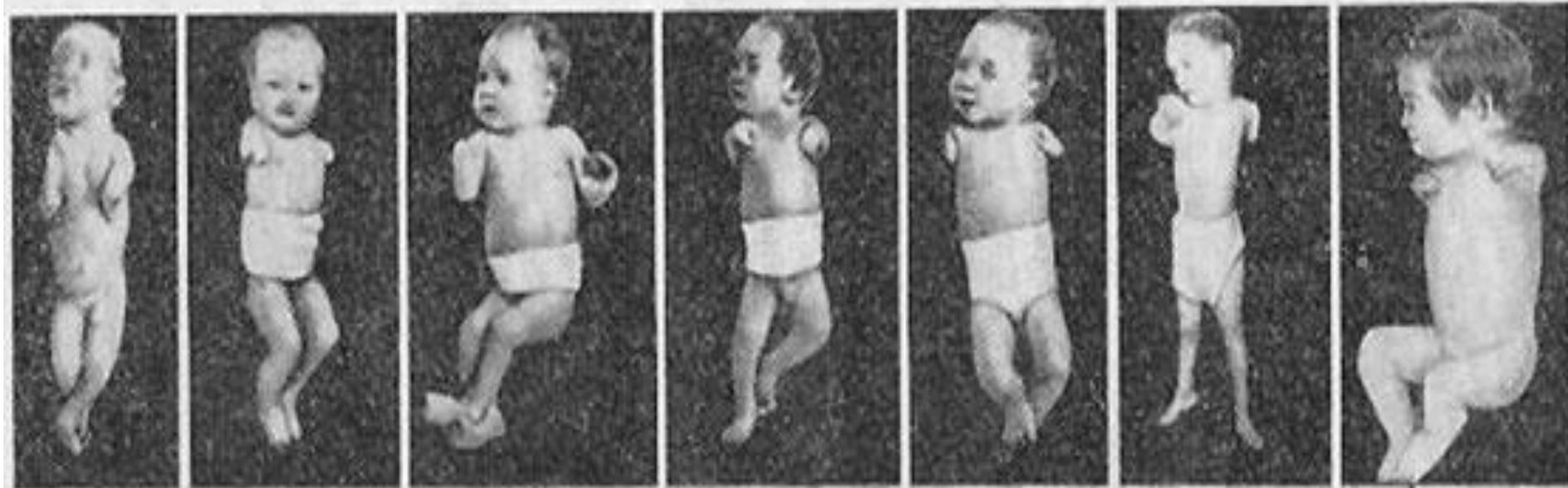
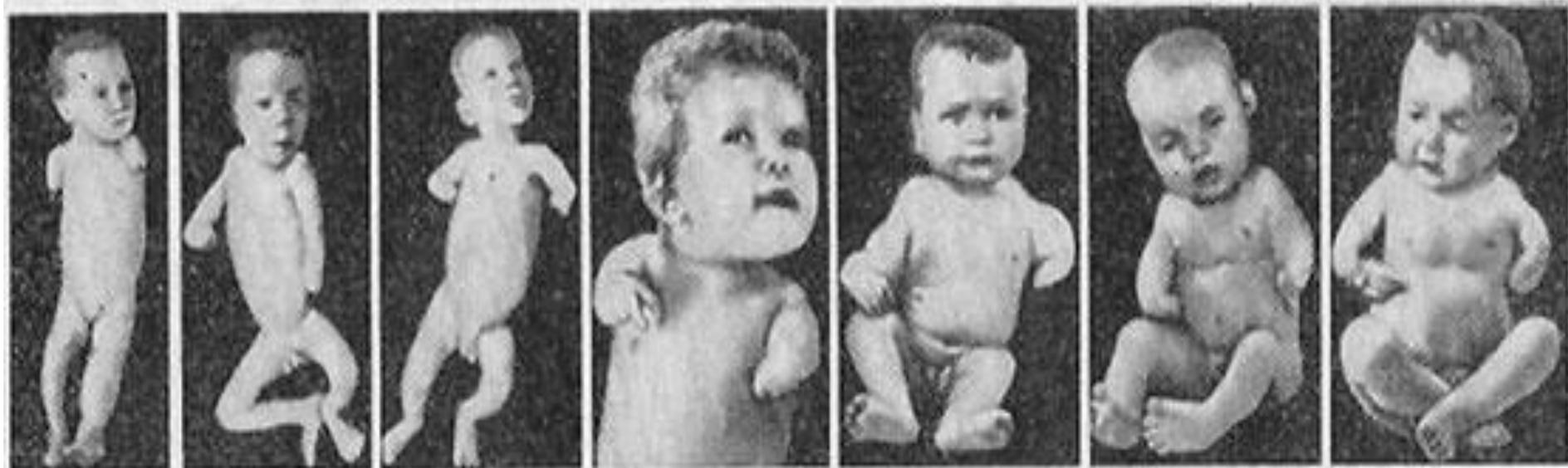
В августе 1958 года от компании *Grünenthal* поступило письмо, в котором отмечалось, что «талидомид — лучшее лекарство для беременных и кормящих матерей». Оказалось, что препарат прекрасно справляется с симптомами раннего токсикоза - беспокойством, тошнотой, бессонницей. Безусловно, это добавило препарату популярности. Через 2 года после регистрации препарат успешно продавался в 46 странах.

Один из сотрудников лаборатории весной 1956 года дал препарат своей беременной жене. 25 декабря 1956 года она родила девочку без ушей - первую жертву талидомида.

Этот случай никого не смутил - дети с пороками развития рождались и раньше. Однако, после выхода талидомида на рынок, число детей с врожденными уродствами резко возросло.

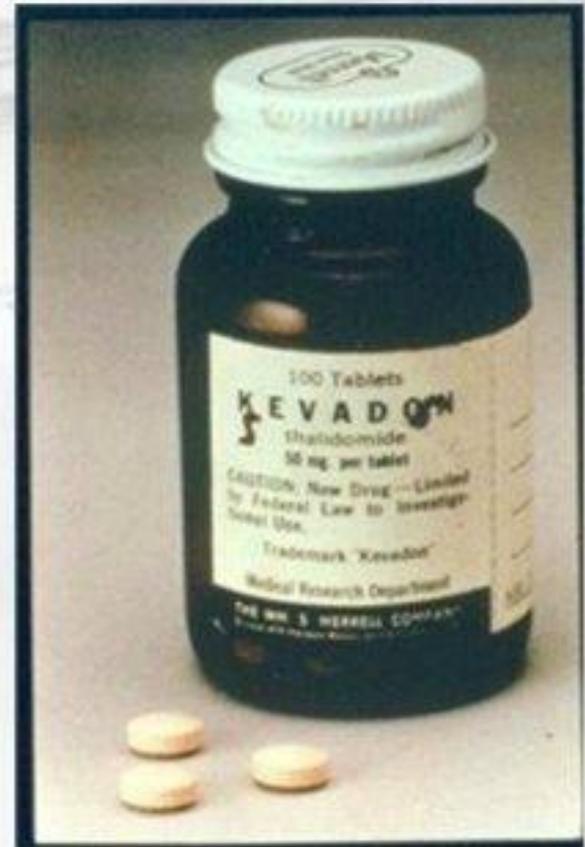
В 1961 году австралийский акушер Уильям МакБрайд опубликовал в "Ланцете" свои наблюдения, согласно которым вспыхнувшая эпидемия фокомелии (рождение детей с недоразвитыми конечностями) связана с употреблением талидомида во время беременности. Практически в это же время, в ноябре 1961 профессор Ленц из Германии сообщил о своих подозрениях в компанию по телефону и опубликовал описание 150 случаев врождённых пороков у новорождённых, которые предположительно были связаны с приёмом матерями талидомида на ранних стадиях беременности.

Компания "*Grünenthal*" начала отзывать препарат с рынка, продолжая отрицать связь эпидемии с талидомидом. Подтверждения словам Ленца и МакБрайда стали поступать из разных стран, ситуация получила широкую огласку в газетах, по радио и на телевидении, однако, несмотря на это, препарат был доступен для покупки в некоторых аптеках и спустя полгода после первых сообщений. В Италии и Японии препарат продавался и спустя 9 месяцев после огласки. По различным оценкам, в результате применения талидомида от 8 000 до 12 000 новорождённых родились с физическими уродствами, из них лишь около 5000 не погибли в раннем возрасте, оставшись инвалидами на всю жизнь.





VS



Френсис Кэлси – сотрудница FDA, которой США обязаны тем, что талидомид не проник на американский рынок. Она затормозила процесс регистрации препарата в США почти что на полтора года.

[FDA](#) - управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США - остается одной из самых мощных и суровых контролирующих организаций и в наше время. Заявка на разрешение продажи талидомида в США была первым заданием Фрэнсис. Препарат позиционировался в качестве транквилизатора и болеутоляющего средства с показанием назначать препарат беременным женщинам при утреннем недомогании. Несмотря на то, что он уже был одобрен в Канаде и более чем в 20 европейских и африканских странах, Келси была обеспокоена некоторыми данными, свидетельствующими об опасных побочных эффектах у больных, принимавших препарат повторно. Испытывая серьёзное давление со стороны компании, она оттягивала одобрение препарата и просила проведения дальнейших клинических исследований для выявления вероятных побочных эффектов, в результате чего талидомид не поступил на рынок США.

За блокирование распространения талидомида в США президент Джон Ф. Кеннеди наградил Келси премией за Выдающуюся Гражданскую службу, таким образом, она стала второй женщиной, получившей эту награду.

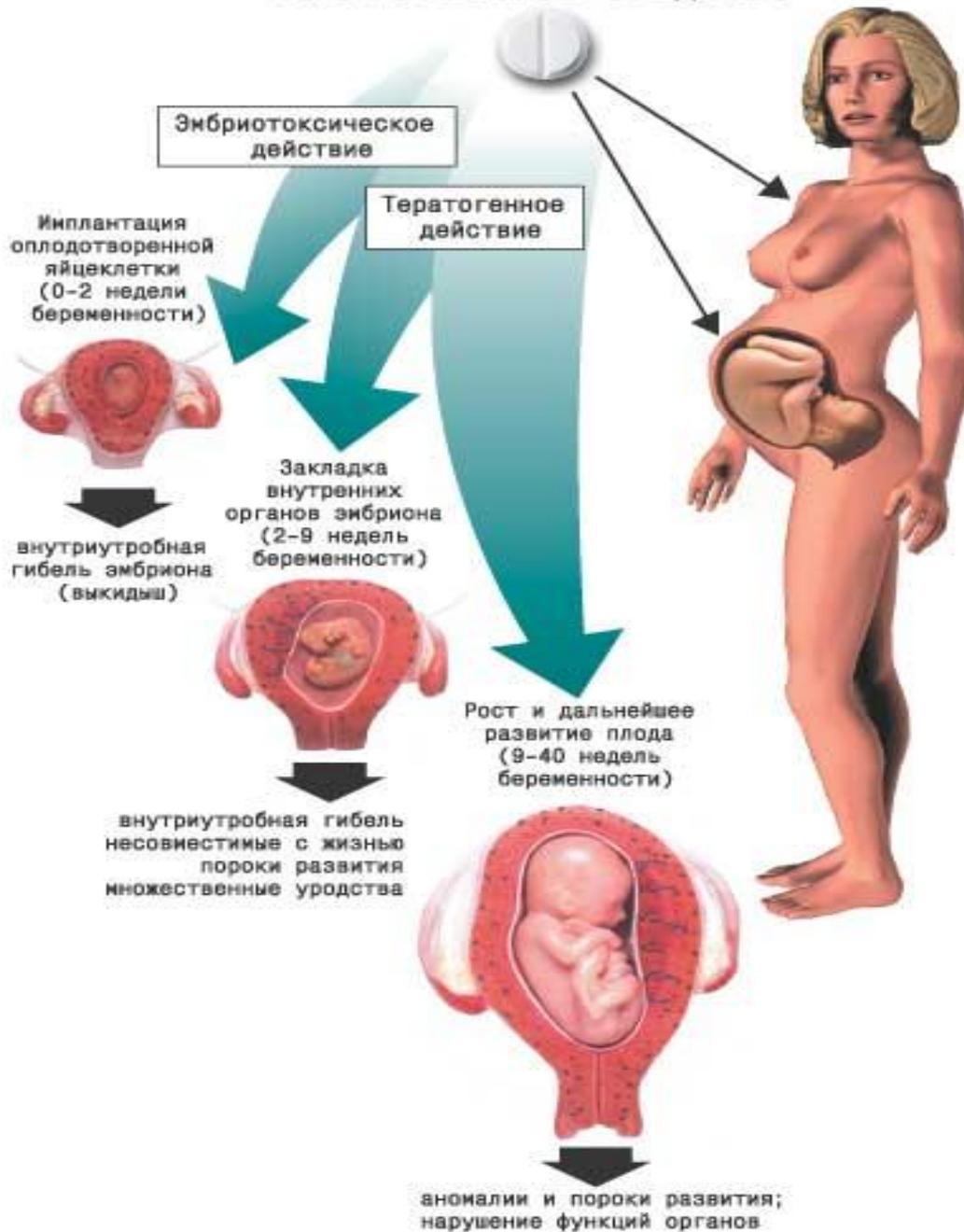
Физиологические изменения, приводящие к изменению концентрации лекарственных препаратов в крови, по сравнению с уровнем достигаемой концентрации у небеременных следующие:

- **Увеличение внутрисосудистого объема;**
- **Увеличение скорости клубочковой фильтрации;**
- **Снижение уровня белков плазмы крови, что приводит к снижению связи препарата с белками крови и увеличению клиренса препарата;**
- **Истончение мембраны, отделяющей плод от матери, что приводит к увеличению трансплацентарной диффузионной способности, в результате чего повышается способность проникновения лекарств через плаценту;**
- **Снижение двигательной активности желудочно-кишечного тракта, что сопровождается задержкой всасывания лекарств при приеме их внутрь;**
- **Ускорение разрушения препаратов в печени.**

Лекарственные препараты могут быть разделены на три группы:

- Лекарственные препараты, не проникающие через плаценту, и поэтому не причиняющие непосредственного вреда плоду;**
- Лекарственные препараты, проникающие через плаценту, но не оказывающие вредного воздействия на плод;**
- Лекарственные препараты, проникающие через плаценту и накапливающиеся в тканях плода, при этом существует опасность повреждения плода.**

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО



Скорость переноса через плаценту зависит главным образом от:

- **концентрации неионизированной формы того или иного лекарственного препарата при данных значениях pH крови;**
- **от жирорастворимости;**
- **от размера молекул.**

Большинство лекарственных препаратов имеет молекулярную массу в диапазоне от 250 до 500 и проникают через плаценту легко.

Вещества с молекулярной массой, превышающей 700-1000; полипептиды и белки, проникают через плаценту медленнее.

Некоторые препараты переносятся через плаценту только после того, как они метаболизируются в плаценте, превратившись в транспортабельные вещества.

Метаболизм в плаценте включает в себя 4 основных класса превращения:

- ✓ **окисление;**
- ✓ **восстановление;**
- ✓ **конъюгацию;**
- ✓ **гидролиз.**

- Вообще плацента содержит большое количество активных ферментных систем, участвующих в биосинтезе и деградации химических веществ и лекарственных препаратов.
- Особая значимость влияния лекарственных веществ на ЦНС плода, т.к. у плода высокая проницаемость ГЭБ вследствие неполного его развития.
- **Эмбриотоксический** эффект препарата тем более выражен, чем меньше срок внутриутробного развития плода и чем больше фармакологическая активность и дозы препарата.

Введение лекарственных препаратов требует предельного внимания и осторожности, особенно в первые недели беременности и в перинатальном периоде (период с 28 недели внутриутробной жизни плода по 7-е сутки жизни новорожденного). При этом необходимо оценить соотношение между риском осложнений и положительным действием препарата.

Во время фетального периода (фетальный период - плодный период – период внутриутробного развития) необходимо различать два вида воздействий:

- 1. Непосредственные воздействия и побочные эффекты, оказывающие влияние на организм плода;**
- 2. Косвенные воздействия на плод главным образом посредством изменений в материнско-плацентарном взаимодействии.**

4 months

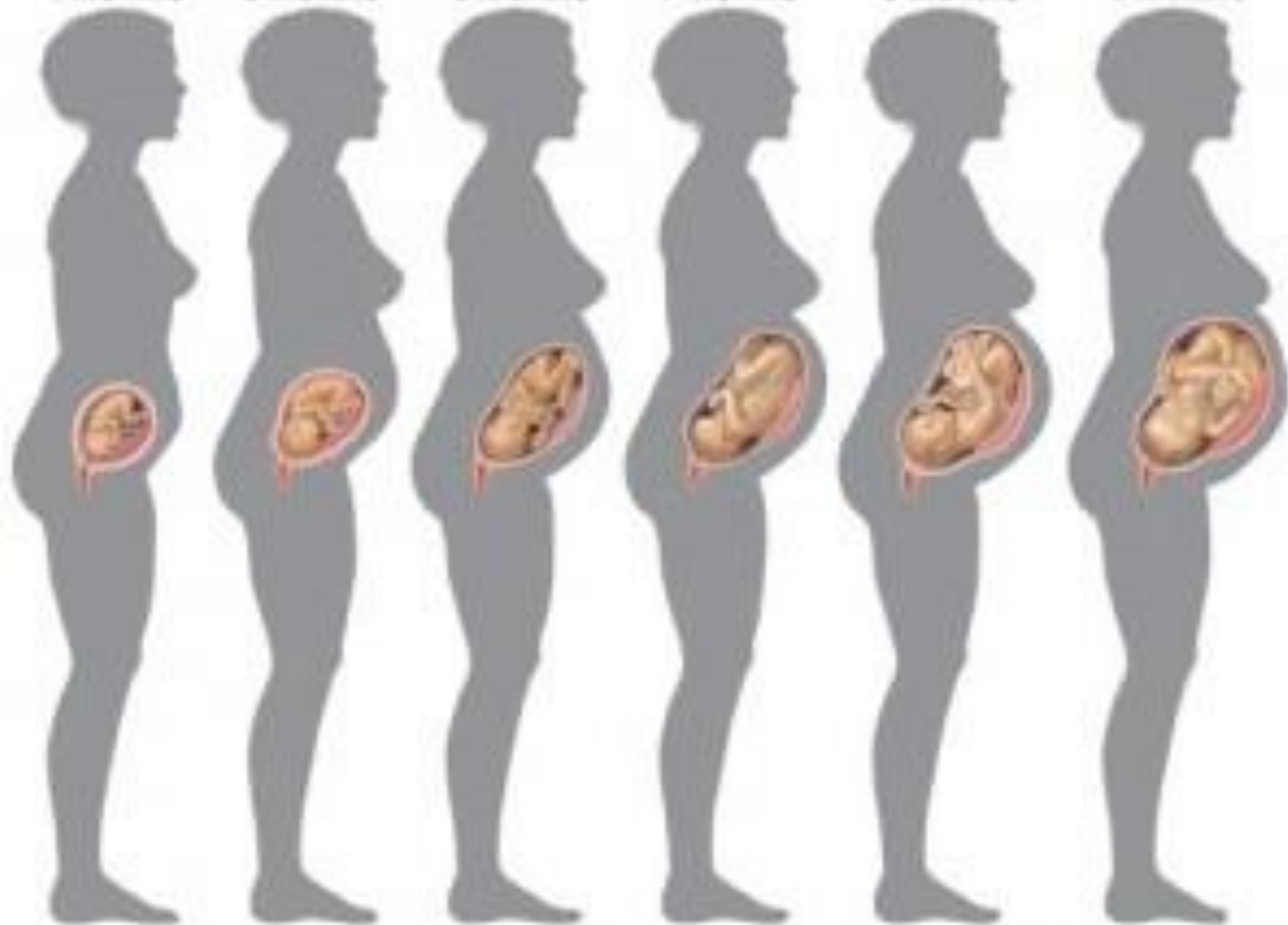
5 months

6 months

7 months

8 months

9 months



Фармакокинетика при беременности

Абсорбция лекарственных веществ, принимаемых через рот, может замедляться за счет:

- ✓ перистальтики желудка и кишечника;
- ✓ уменьшения объема желудочной секреции, необходимой для растворения твердых лекарственных форм.

Абсорбция лекарственных веществ после:

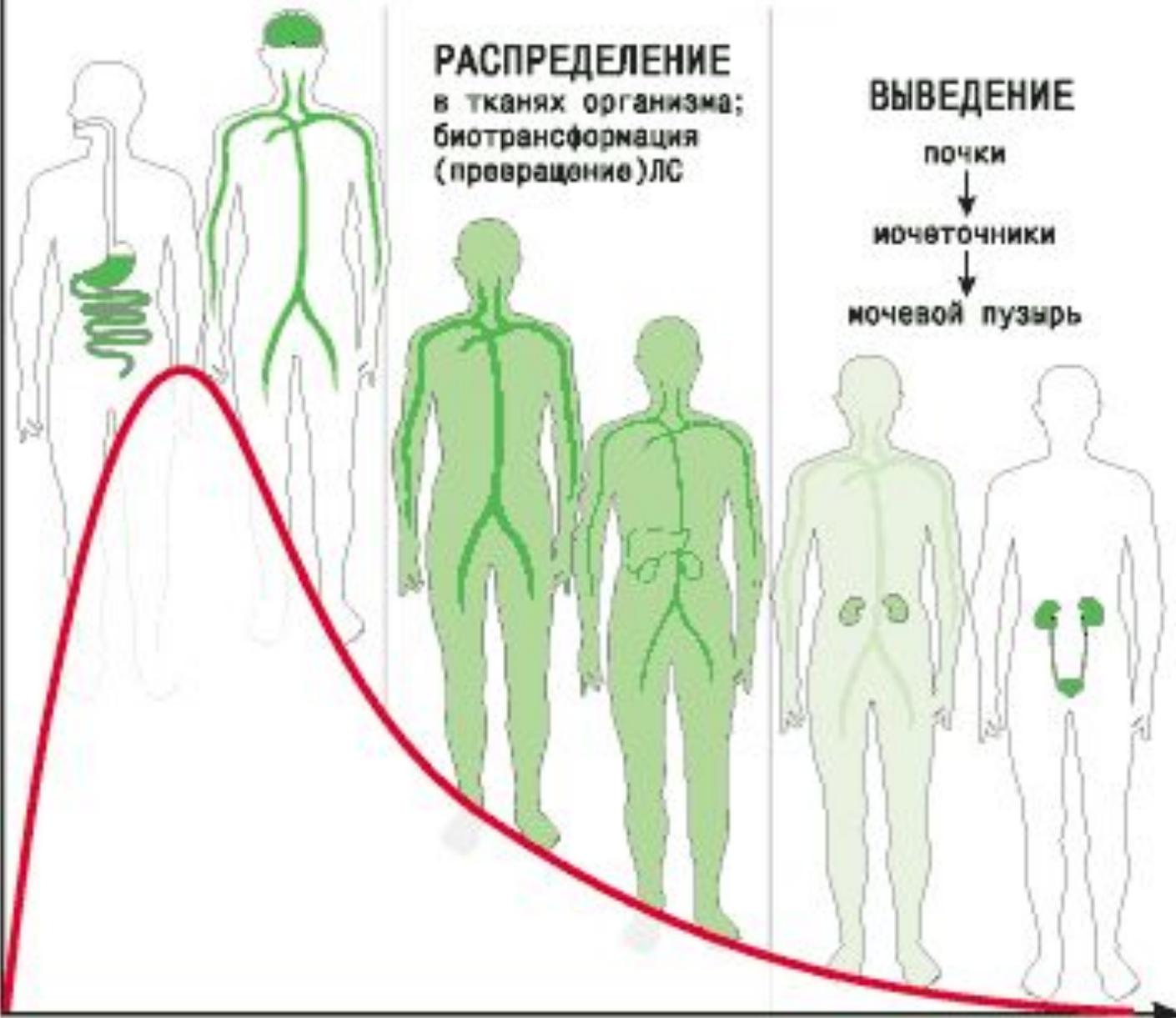
- подкожного введения может снижаться из-за увеличения при беременности жировой прослойки (в среднем на три килограмма);
- ректального введения может изменяться за счет механического давления матки на вены таза, нижнюю полую вену.

Абсорбция лекарственных веществ из дыхательных путей может возрасти за счет увеличения объема дыхания.

ВСАСЫВАНИЕ

из желудка и кишечника в кровь
(сначала ЛС попадает в наиболее крупные сосуды и в мозг)

Концентрация ЛС в крови



Время

Большинство препаратов проникают через плаценту за счет диффузии или активного транспорта.

Эффективность проникновения зависит от:

- Размера лекарственных частиц (вещества с низким молекулярным весом проникают быстрее);**
- Растворимости в липидах;**
- Степени ионизации и связывания с белками;**
- Толщины плацентарной мембраны и скорости кровотока в плаценте.**

В целом, при увеличении срока беременности прохождение лекарств через плаценту в кровотоки плода и амниотическую жидкость увеличивается.

Категории безопасности FDA

- Во всем мире широко пользуются следующими категориями риска применения лекарств при беременности, разработанными Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами - FDA (Food and Drug Administration):
- Лекарства, которые были приняты большим количеством беременных и женщинами детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врождённых аномалий или повреждающего действия на плод, риск осложнений будет выше;
- Лекарства, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено частоты повреждений плода или также результаты, получены, но доказанной зависимости полученных результатов с применением препарата не выявлено;

- **Лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызвать обратимое повреждающее воздействие на плод или новорожденных (обусловленное фармакологическими свойствами), но не вызывающее развития врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились;**
- **Лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата для женщин и самого плода;**
- **Лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Не следует применять их во время беременности.**

Действие препарата на плод связано с функциональной зрелостью органа мишени последнего. Чем больше срок жизни у плода, тем больше реакций вызовут лекарственные препараты.

Важным является для развития указанных реакций связь лекарственных препаратов с белками плазмы и с форменными элементами крови плода.

Кроме того, на распределение препарата в организме оказывают влияние ряд факторов:

- Изменения гемодинамики;**
- Объем циркулирующей крови;**
- Количество жировой ткани в организме;**
- Белковый состав крови.**

Гемодинамические изменения обусловлены приростом при беременности:

- Объема плазмы на 30-40%;**
- Объема внеклеточной жидкости на 5-8 литров;**
- Повышение числа эритроцитов на 18-20%.
За счёт повышения объёмных показателей увеличивается приток крови к матке, почкам, лёгким.**

Скорость и степень метаболизма лекарственных препаратов зависит от нескольких факторов:

- Притока крови к печени;**
- Активности ферментных систем, участвующих в процессе метоболизации;**
- Температуры тела.**

Любое изменение метаболизма лекарства в организме матери во время беременности может иметь серьёзные последствия для состояния развивающегося эмбриона или плода.

ЕСТЕСТВЕННЫЕ БАВ, присутствующие в организме, такие как **стероидные гормоны**, могут изменять активность ферментов, метаболизирующих лекарства.

Доля прогестерона, преобразующегося в прегнандиол, составляет 10-15%, однако во время беременности количество прогестерона повышается в 10 раз соответственно возрастает содержание прегнандиола.

Высокими уровнями прогестерона и его метаболитов можно объяснить сравнительно низкие степени метаболизма препаратов в середине беременности.

Напротив, повышение уровня 6 β -гидрокортизола на поздних стадиях беременности, особенно при токсикозе, может приводить к активации системы микросомального окисления в печени (подобно действует фенобарбитал) и к повышению разрушения лекарств.

Несколько иначе обстоит дело с метоболизацией препаратов в тканях плода.

Известно, что ферментные системы у плода не вполне развиты.

Особенно в ранних стадиях эмбриогенеза.

В плаценте же женщины сконцентрировано довольно большое количество ферментов, которые способны деактивировать ксенобиотики.

Значение липорастворимости, гидрофильности для плаценты и плода. Повышение pH до 7,0 – степень реабсорбции гидрофильных метаболитов возрастает – возрастает и тератогенность.

Термин «тератогенность» буквально означает «производство уродов». К развитию врожденных аномалий могут приводить:

- генетические нарушения;**
- аномалии матки;**
- инфекции (особенно вирусные);**
- травмы плода;**
- дефицит гормонов, витаминов (особенно фолиевой кислоты);**
- физические факторы;**
- курение;**
- употребление алкоголя и наркотиков;**
- прием некоторых лекарств во время беременности.**

Быстро растущие органы плода уязвимы для токсических воздействий из-за множественного деления клеток.

Выделяют следующие критические периоды в жизни эмбриона, в которые он наиболее чувствителен к повреждающему действию лекарств:

- 1. С момента зачатия до 11 дней после него, когда под воздействием неблагоприятных факторов, в том числе и лекарств, зародыш либо погибает, либо остается жизнеспособным. Подобный феномен обусловлен тем, что на данном этапе способные к регенерации полипотентные клетки зародыша еще не дифференцированы;**
- 2. С 11 дня до 3 недели, когда у плода начинается органогенез. Тип порока зависит от срока гестации (периода внутриутробного развития плода). После окончания формирования какого-либо органа или системы нарушений в их развитии не отмечается. Так, формирование пороков развития нервной трубки (например, spina bifida или анэнцефалия) под влиянием тератогенов происходит до 22-28 дня после оплодотворения (до момента закрытия нервной трубки);**

- 3. Между 4 и 9 неделями, когда сохраняется опасность для плода, но тератогенное действие практически уже не проявляется;**
- 4. Плодный период: с 9 недели до рождения ребенка. В этот период роста структурные дефекты, как правило, не возникают, однако возможно нарушение постнатальных функций и различных поведенческих аномалий.**

Сразу после рождения на печень новорожденного падает большая нагрузка. Поскольку он лишен детоксицирующего действия плаценты, а собственные ферментативные возможности печени еще весьма ограничены.

С практической точки зрения важно разделить лекарственные вещества на:

- Основные тератогены;**
- Вещества с определённой тератогенной опасностью;**
- Вещества, которые подозреваются в наличии у них тератогенных свойств.**

Основные тератогены можно определить как вещества, про которые только известно, что они обладают тератогенными свойствами.

К ним относят:

- актиномицин;**
- алкилирующие вещества;**
- антиметаболиты;**
- радиоактивные диагностические и лечебные вещества;**
- тетрациклин;**
- талидомид и др.**

Для примера. Антиметаболиты при назначении беременным в первом триместре вызывают развитие выкидыша приблизительно в 80% случаев и появление аномалий у выживших плодов. Вещества с определенной тератогенной опасностью могут по строгим показаниям применяться в период беременности. Например, антибиотики группы аминогликозидов; противоэпилептические.

Вещества, у которых подозреваются в наличии у них тератогенных свойств, необоснованно велико.

Так, вот в этом аспекте очень важная система конъюгации лекарств с глюкуроновой кислотой начинает функционировать только ч/з 50 дней от момента рождения.

Следовательно, те препараты, которые были введены матери непосредственно во время родов, могут оказывать действие на ребёнка ещё достаточно долго.

Например, время полуэлиминации теофиллина из организма взрослого составляет 6-8 ч, в то время как у ребёнка 1-го месяца жизни полуэлиминация этого препарата может увеличиваться в 2,5-3 раза, что обусловлено незрелостью ферментирующих систем печени младенца.

Рациональное и эффективное применение лекарственных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- Необходимо использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма;**
- При назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо повременить с применением лекарств до 5 месяца беременности;**
- В процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.**

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ) ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ:

- **ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ;**
- **ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ;**
- **БЕЗОПАСНОСТЬ В ПРИМЕНЕНИИ;**
- **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ;**
- **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ.**

ПЕРВАЯ ФАЗА КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПИЛОТНАЯ, "ПРИСТРЕЛОЧНАЯ", ТЕСТОВАЯ (100 ЗДОРОВЫХ ЧЕЛОВЕК);

ВТОРАЯ ФАЗА - ДОКАЗАТЕЛЬСТВО
КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ
ИСПЫТАНИИ НА ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ
(100-500 ИСПЫТУЕМЫХ С КОНКРЕТНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ);

ТРЕТЬЯ ФАЗА - ИССЛЕДОВАНИЯ НА
БОЛЬШЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ В
УСЛОВИЯХ, ПРИБЛИЖЕННЫХ К ТЕМ, В
КОТОРЫХ ПРЕПАРАТ БУДЕТ ИСПОЛЬЗОВАН,
ОТРАБОТКА СУТОЧНЫХ И КУРСОВЫХ ДОЗ;

ЧЕТВЕРТАЯ ФАЗА - ВЫЯВЛЕНИЕ И
ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАНЕЕ НЕИЗВЕСТНЫХ ИЛИ
НЕПРАВИЛЬНО ПОДСЧИТАННЫХ ПОБОЧНЫХ
ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА.

