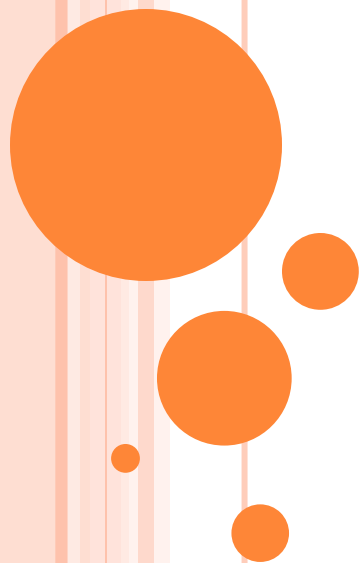


Влияние изменений в организме женщины во время беременности на фармакокинетику препаратов



**Выполнила:
Качусова М.С.**

- Изменения в организме женщины, происходящие при нормально протекающей беременности, оказывают непосредственное влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод



- Особенности ФК лекарственных препаратов в период беременности обусловлены двумя главными факторами.
- Во-первых, свойственными беременности физиологическими изменениями организма матери.
- Во-вторых, влиянием на распределение, метаболизм и элиминацию ЛС дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода .



ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛС В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Процесс	Динамика
Абсорбция	
Моторика желудочно-кишечного тракта	↓
Функции легких	↑
Кровоснабжение кожи	↑
Распределение	
Объем плазмы	↑
Количество воды	↑
Белки плазмы	↓
Жировая масса	↑
Метаболизм	
Активность печени	↑ или ↓
Экскреция	
Клубочковая фильтрация	↑

Примечание. ↓ — снижение, ↑ — повышение.



- Основной обмен между матерью и плодом происходит через плаценту, развитие которой начинается в первую неделю беременности.
- Механизм трансплацентарного обмена веществ в плаценте может осуществляться путем пассивного переноса, активного транспорта, облегченной диффузии, фагоцитоза и пиноцитоза.
- Для большинства ЛС основное значение имеет активный транспорт.



- Плацента играет роль естественной защиты на пути к плоду экзогенных веществ, в том числе и лекарственных молекул.
- Переход чужеродных молекул через плаценту существенно облегчается благодаря их низкой молекулярной массе (ниже 600–800 г/моль), характерной для большинства ЛС. По этой причине многие препараты без затруднения пересекают плацентарный барьер, и плод становится нежелательным объектом лекарственного воздействия



- Концентрация большинства лекарственных препаратов на фетальной стороне плаценты колеблется от 20 до 80% от их уровня в материнском организме. Градиент мать- плод создается в результате плацентарного переноса ЛС и его метаболизма в плаценте и в организме плода.
- Степень переноса препарата зависит от перфузии плаценты, значений рН крови матери и плода, таких физико- химических свойств молекулы, как способность связываться с белками, растворимость в жирах, полярность и молекулярная масса вещества.



- Важным показателем, имеющим практическое применение, является коэффициент равновесной концентрации в системе мать-плод. Это соотношение концентрации ЛС в плазме матери и плода, которое достигается в состоянии устойчивого равновесия. Использование данного показателя возможно при лечении плода путем введения ЛС матери, что применяется при жизнеугрожающих аритмиях плода и инфекциях



- На трансплацентарный перенос влияет значение рН материнской и фетальной крови. В наибольшей степени это влияние сказывается на переносе слабощелочных и слабокислых лекарственных веществ. В норме значение рН крови плода чуть более кислое, чем рН крови матери. В крови матери молекулы тех препаратов, которые имеют слабощелочную рН, находятся по большей части в неионизированном состоянии и легко пересекают плаценту. Попадая в слабокислую кровь плода, эти молекулы становятся более ионизированными и уже не могут с легкостью покинуть плодную циркуляцию. В результате этого для слабощелочных ЛС формируется градиент концентрации между материнской и фетальной кровью (так называемый «ion trapping»)



- Плазменные белки плода отличаются от аналогичных белков материнской плазмы своей способностью связывать различные ЛС. Одни препараты имеют более высокое сродство к фетальным белкам (например, ампициллин (Ampicillinum)), другие — к материнским (салицилаты). С течением беременности относительное содержание альбумина в материнской плазме постепенно снижается, а уровень альбумина в фетальной плазме возрастает. В результате соотношение между уровнем фетального и материнского альбумина отличается в различные периоды беременности. Максимальный уровень альбумина в крови плода достигается к моменту рождения. Так, у доношенного новорожденного уровень альбумина равен материнскому и даже может его превосходить. Поскольку только свободные, не связанные с белком-переносчиком, молекулы ЛС способны проникать через плаценту, то препараты, молекулы которых имеют прочную связь с фетальным альбумином (ампициллин (Ampicillinum), дигоксин (Digoxinum)), достигают в тканях плода более высоких концентраций. Те препараты, которые имеют более высокое сродство к белкам материнской плазмы, достигают более высокой концентрации в крови матери



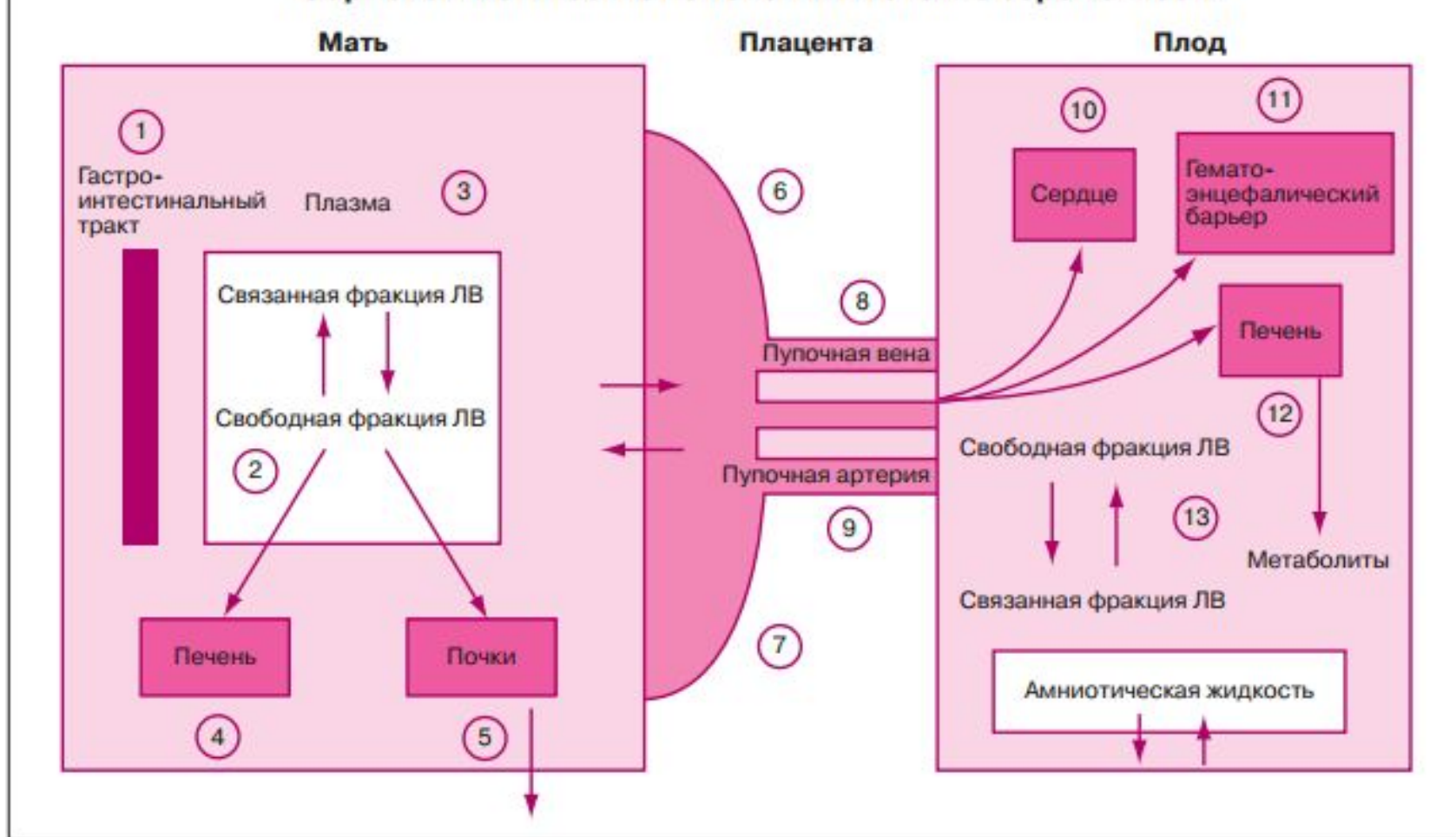
- На протяжении всей беременности происходит постепенное истончение плацентарного барьера, при этом расстояние, на которое диффундируют молекулы из материнского кровотока к плоду, сокращается в 10 раз со 2-го месяца беременности к окончанию 3-го триместра . Таким образом, проницаемость плаценты возрастает к 32–35 неделям беременности.
- Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. Изменения нормального кровоснабжения плаценты, вызванные патологическими состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия на поздних сроках беременности, хроническая гипоксия и другие), химические и медикаментозные влияния (курение, препараты, обладающие вазоконстрикторным действием) могут снижать перенос ЛС через плаценту.



- Элиминация лекарств из крови плода происходит главным образом путем обратной диффузии через плаценту в кровотоки матери.
- Однако большое количество молекул метаболитов становятся более полярными и хуже пересекают плацентарный барьер. В результате возможно накопление метаболитов в различных тканях плода и их замедленная элиминация, что пролонгирует лекарственное воздействие на плод.
- По мере прогрессирования беременности и созревания мочевыделительной системы плода более высокие количества ЛС экскретируются в амниотическую жидкость, откуда могут заглатываться плодом, попадать в желудочно-кишечный тракт и реабсорбироваться в кишечнике, то есть вновь вступать в метаболический цикл



Фармакокинетические изменения в течение беременности



Примечание. ЛВ — лекарственное вещество; 1 — изменения абсорбции ЛС в желудочно-кишечном тракте; 2 — возрастание свободной фракции ЛС в крови матери; 3 — повышение объема материнской плазмы; 4 — изменение печеночного метаболизма; 5 — повышение скорости клубочковой фильтрации и ускорение экскреции ЛС с мочой; 6 — разнонаправленный пассивный и активный трансплацентарный транспорт ЛС; 7 — возможный плацентарный метаболизм; 8 — плацентарное кровообращение; 9 — разница между рН крови матери и плода; 10 — фетальная циркуляция крови к сердцу и мозгу, минуя печень; 11 — незрелость гемато-энцефалического барьера плода; 12 — незрелость ферментных систем печени плода; 13 — повышенный уровень несвязанных фракций ЛС, многократная циркуляция в организме плода препаратов и их метаболитов.

- Уже между 7-й и 8-й неделями после оплодотворения в печени плода регистрируется активность таких ферментативных процессов, как окисление, восстановление, гидролиз цитохромами, гликирование и конъюгация при помощи глюкоронилтрансфераз, метилтрансфераз, ацетилирование.
- Однако данные процессы протекают на крайне низком уровне ввиду незрелости ферментативных систем, вклад плодного метаболизма в элиминацию лекарственных препаратов ничтожно мал. Незрелость собственных ферментативных процессов может служить причиной выраженного и продолжительного влияния препаратов на плод, усиливающееся тем фактом, что около половины притекающей к плоду крови, минуя печень, попадает к сердцу и мозгу через пупочную вену



- В зрелой плаценте определяется активность цитохромов СYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 и 4B1. Многие ксенобиотики, в том числе и ЛС, являются менее токсичными, чем их метаболиты.
- Экспериментально доказано, что если беременная женщина не прекращает курение, то индуцируется повышение плацентарного уровня СYP1A1. Примерами тератогенных влияний на человеческий плод, в реализации которых предполагается участие ферментов I фазы детоксикации, являются талидомидовая, фенитоиновая и алкогольная эмбриопатии.



- В то же время об активности ферментов II фазы детоксикации известно значительно меньше. Зафиксирована субстратная активность таких ферментов, как уридин-дифосфат-глюкуронсульфотрансферазы, что дает возможность предположить их участие в детоксикации лекарств и других ксенобиотиков в плаценте.



- Суммируя вышесказанное, следует сделать вывод о том, что использование принципов клинической фармакологии применительно к системе мать-плод позволяет лучше понимать особенности фармакокинетики ЛС в период беременности.
- Факторы, которыми обусловлены эти особенности, связаны как с изменениями в организме будущей матери, так и с наличием дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода со специфичностью метаболизма и элиминации лекарственных веществ. Эти факторы влияют на результаты медикаментозного лечения на протяжении всей беременности.
- Благодаря бурному развитию в последнее десятилетие молекулярных технологий, расшифровке генома человека медицина пытается разобраться в вопросах индивидуальных особенностей фармакокинетики и метаболизма ЛС, наличия повышенного тератогенного риска, обусловленного особенностями генотипов матери и плода.

