

Клиническая фармакология при беременности

ТОМ 1

Clinical Pharmacology in Pregnancy

Fundamentals and Rational Pharmacotherapy

Helmut P. Kuemmerle, M.D., F.R.S.M.

Specialist in Obstetrics and
Gynecology, Clinical Pharmacology
and Chemotherapy

Visiting Professor; Tokyo Medical
College, Tokyo

Visiting Professor; Clinical
Pharmacology, Hanyang University
College of Medicine, Seoul

Co-editor:

Klaus Brendel, Ph.D.

Department of Pharmacology and
Toxicology

University of Arizona Health Sciences
Center

Tucson, Arizona



1984
Thieme-Stratton Inc.
New York

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Клиническая фармакология при беременности

ТОМ 1

Под редакцией
Х.П. Кьюмерле, К. Брендела

Перевод с английского
кандидата медицинских наук
В.А. Косаренкова



Москва
«Медицина» 1987

ББК 57.1
К49
УДК 615.2/3.03:618.3

Издание рекомендовано для перевода член-корр. АМН СССР Г. М. Савельевой, зав. кафедрой акушерства и гинекологии II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова МЗ СССР

Клиническая фармакология при беременности/Под ред. К49 Х. П. Кьюмерле, К. Брендела; Пер. с англ. В. А. Косаренкова, В 2 т. Т. 1. — М.: Медицина, 1987, 328 с.: ил.

В работе дана характеристика лекарственных препаратов, применяемых при беременности, описаны их токсичность и тератогенность. В 1-м томе монографии показана взаимосвязь триады мать — плацента — плод, освещено влияние лекарственных веществ на развитие плаценты и плода, рассмотрено значение правильности выбора лекарственных препаратов при беременности и представлен расчет их дозы. Описаны особенности метаболизма лекарственных средств в организме матери и плода. Особое внимание уделено зависимости материнской смертности от приема отдельных лекарственных препаратов.

Для акушеров-гинекологов, фармакологов, эмбриологов.

К $\frac{4123000000-312}{039(01)-87}$ 222-87

ББК 57.1

Монография

Клиническая фармакология при беременности

Том 1

Зав. редакцией В. С. Залевский. Редактор Т. Н. Киреева. Художественный редактор В. Л. Фисенко. Переплет художника В. С. Сергеевой. Технический редактор Н. М. Гаранкина. Корректор Л. А. Кокарева

ИБ № 5305

Сдано в набор 22.01.87. Подписано к печати 26.05.87. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага тип. № 2. Гарнитура литерат. Печать высокая. Усл. печ. л. 20,5. Усл. кр.-отт. 20,5. Уч.-изд. л. 25,57. Тираж 12 000 экз. Заказ № 827. Цена 2 р. 10 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», 101000, Москва, Петровверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, Нагатинская ул., д. 1.

© 1984 by Thieme-Stratton Inc.
© Перевод на русский язык
Издательство «Медицина»,
Москва, 1987

Оглавление

Предисловие	11
Часть I. Основы лекарственной терапии при беременности	13
1. Введение <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	13
2. Основы эмбриогенеза <i>Х. Тачмэнн-Дюплесси (H. Tuchmann-Duplessis)</i>	17
3. Триада мать — плацента — плод <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	38
4. Морфологическое строение плаценты и его значение для фармакокинетики и фармакодинамики <i>Х. Сома (H. Soma)</i>	42
5. Структурные изменения плаценты и их связь с изменениями плацентарного переноса <i>Х. Сома (H. Soma)</i>	51
6. Нормальное и ненормальное развитие эмбрионов и плодов человека: рост эмбриона/плода и внутриматочная окружающая среда <i>Д. Пекорари (D. Pecorari)</i>	60
7. Связь фармакологии и токсикологии с процессом развития эмбриона и плода <i>Г. Хюллер (H. Hüller), Ингрид Амон (Ingrid Amon)</i>	70
8. Общая клиническая фармакология диаплацентарного и параплацентарного переноса <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	88
9. Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов <i>В. А. Ритшел (W. A. Ritschel)</i>	103
10. Зависимость доза — эффект в качестве основы для выбора лекарственных препаратов при беременности и для расчета их дозы <i>Ингрид Амон (Ingrid Amon), Г. Хюллер (H. Hüller)</i>	112
11. Метаболизм лекарственных препаратов в организме беременной <i>Ингрид Амон (Ingrid Amon), Г. Хюллер (H. Hüller)</i>	129
12. Метаболизм лекарственных препаратов в организме плода <i>К. Брендел (K. Brendel), Р. К. Дахэмел (R. C. Duhamel)</i>	150
13. Трансплацентарная токсикология <i>К. Брендел (K. Brendel), Р. К. Дахэмел (R. C. Duhamel)</i>	171
14. Тератогенез у человека <i>Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins)</i>	193
15. Факторы, влияющие на механизм действия лекарственного препарата во время беременности <i>Л. Вислицкий (L. Wislicki)</i>	216

16. Общие принципы лекарственной терапии во время беременности <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuetmerle)</i>	224
17. Общие принципы клинической фармакологии плода <i>В. Бэннер (W. Banner)</i>	229
18. Общие принципы клинико-фармакологической оценки новых лекарственных препаратов при беременности <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuetmerle)</i>	252
19. Клиническая фармакология беременной матки женщины <i>Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins), К. Хиллиер (K. Hillier)</i>	256
20. Эпидемиология индуцируемых лекарственными препаратами воздействий на плод <i>Т. Маццеи (T. Mazzei)</i>	281
21. Лекарственные препараты и материнская смертность <i>Ш. Шинагава (S. Shinagawa), С. Катагири (S. Katagiri)</i>	302
22. Этические и медицинские соображения относительно использования лекарственных препаратов во время беременности <i>Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins)</i>	313

akusher-lib.ru

Авторский коллектив

Ingrid Amon, M. D.

Professor of Clinical Pharmacology
Institute of Clinical Pharmacology
University of Greifswald
Greifswald, German Democratic Republic

William Banner, Jr., M. D., Ph. D.

Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics
University of Arizona Health Sciences Center
Tucson, Arizona

Klaus Brendel, Ph. D.

Professor of Pharmacology and Toxicology
Department of Pharmacology
University of Arizona Health Sciences Center
Tucson, Arizona

Erwin Deutsch Dr. Jur.

Professor of Law
Forschungsstelle für Arzt-und Arzneimittelrecht des
Juristischen Seminars der Universität
Federal Republic of Germany

Raymond C. Duhamel, Ph. D.

Department of Pharmacology
University of Arizona Health Sciences Center
Tucson, Arizona

D. F. Hawkins, M. D., Ph. D.

Professor of Gynecology and Obstetrics
Hammersmith Hospital
Institute of Obstetrics and Gynecology
London, United Kingdom

S. Hayashi, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology
Kyoto University School of Medicine
Tatsuno City, Japan

Keith Hillier, Ph. D.

University of Southampton
Southampton, United Kingdom

G. Hitzengerger, M. D.

Professor of Clinical Pharmacology
Department of Clinical Pharmacology
First Medical University Clinic
Vienna, Austria

Hans Georg Hüller, M. D.

Professor of Clinical Pharmacology
Institute of Clinical Pharmacology, Charite
Humboldt University
Berlin, German Democratic Republic

S. Katagiri, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology
Hirosaki University School of Medicine
Hirosaki, Japan

K. Kido, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology
Kyoto University School of Medicine
Tatsuno City, Japan

Hans Kopera, M. D.

Professor of Clinical Pharmacology
Department of Experimental and Clinical Pharmacology
University of Graz
Graz, Austria

Helmut P. Kuemmerle, M. D., F. R. S. M.

Prof. (vis.) of Clinical Pharmacology, Tokyo Medical College
Prof. (vis.) of Clinical Pharmacology, Hanyang University
College of Medicine, Seoul
Specialist in Obstetrics and Gynecology, Clinical Pharmacology
and Chemotherapy
Bad Heilbrunn, Federal Republic of Germany

G. Laudahn, M. D.

Professor of Internal Medicine
Clinical Research Department
Schering AG
West Berlin

Seiji Matsuda, M. D.

Professor of Gynecology and Obstetrics
Kohto Hospital

Juntendo University
Tokyo, Japan

Teresita Mazzei, M. D.

Professor of Pharmacology
Cattedra di Chemioterapia
Universita degli studi di Firenze
Firenze, Italy

Domenico Pecorari, M. D.

Professor of Gynecology and Obstetrics
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Trieste Ospedale Maggiore
Trieste, Italy

Roger M. Pinder, Ph. D.

CNS Research
Organon International BV
Oss, The Netherlands

D. Reinhardt, M. D.

Professor of Pediatrics
University Children-Hospital A
Duesseldorf, Federal Republic of Germany

O. Richter

Professor of Biometrics and Mathematics
Institut für Landwirtschaftliche Betriebslehre
Abteilung für Angewandte Statistik und Mathematik d.
Universität Bonn
Bonn, Federal Republic of Germany

W. A. Ritschel, Ph. D.

Professor of Pharmacokinetics
University of Cincinnati Medical Center
Cincinnati, Ohio

Roberto Serra, M. D.

Professor of Phthysiology
Invited Professor
University of Louvain
Belgium

Shinryo Shinagawa, M. D.

Professor of Obstetrics and Gynecology
Department of Obstetrics and Gynecology
Hirosaki University School of Medicine
Hirosaki, Japan

Hirsaki Soma, M. D.

Professor of Gynecology and Obstetrics
Department of Obstetrics and Gynecology
Tokyo Medical College Hospital
Tokyo, Japan

Heini Stamm, M. D.

Professor of Gynecology and Obstetrics
Clinic of Obstetrics and Gynecology
Kantons-Hospital
Baden, Switzerland

H. Tuchmann-Duplessis

Professor of Embryology
Laboratory of Embryology
Rene Descartes University
Paris, France

Leo Wislicki, M. D.

Professor of Gynecology and Obstetrics
The Hebrew University
Hadassah Medical School
Jerusalem, Israel

Noritsume Yamada, M. D.

Professor of Gynecology and Obstetrics
Department of Obstetrics and Gynecology
Kyoto University School of Medicine
Tatsuno City, Japan

ПРЕДИСЛОВИЕ

Клиническая фармакология — это теоретическая основа фармакотерапии, показывающая с помощью экспериментальных и прикладных исследований эффективность воздействия лекарственных средств на человека.

Беременность — специфическое состояние в жизни женщины, которое требует повышенного к себе внимания, особенно в отношении клинико-фармакологических аспектов. Триаду мать — плацента — плод следует рассматривать как единый биологический, фармакокинетический и фармакодинамический комплекс. С учетом вышеизложенного, заботясь о здоровье матери, нельзя при проведении профилактических и терапевтических мероприятий не учитывать их влияния на организм плода.

Основным объектом воздействия вводимых при беременности лекарственных препаратов является материнский организм, а плод по существу оказывается невольным реципиентом. Подобная зависимость будет сохраняться в течение всей беременности и на протяжении раннего неонатального периода жизни ребенка, так как лекарственные препараты оказывают влияние на ребенка, поступая в его организм с материнским молоком. Соотношение степени риска и эффективности, связанное с назначением лекарственных препаратов беременным, следует рассматривать со всех точек зрения, поскольку их влияние на плод (главным образом токсического и негативного характера) стало основной проблемой фармакотерапии при беременности.

Цель этой монографии — рассмотрение современного состояния и фактической роли клинической фармакологии для рационального использования ее в профилактических и лечебных целях в период беременности. Клиническую фармакологию необходимо рассматривать как основную составную часть процесса современной разработки новых лекарственных препаратов, проведения лекарственной профилактики, лекарственной терапии и обеспечения безопасности лекарственных препаратов для организма матери и ребенка. В монографии рассматриваются и ин-

терпретируются теоретические аспекты и принципы практического использования лекарственных препаратов различных классов. По существу это издание будет современным руководством и ценным источником информации для всех, кто имеет отношение к назначению лекарственных препаратов и их применению у женщин в период беременности. Хорошо документированное содержание книги, ориентированное на клинику, позволит врачам получить полезные сведения по современной лекарственной терапии при беременности и о лекарственных средствах, применяемых в настоящее время.

В «Клинической фармакологии при беременности» обобщены знания, опыт и трактовка принципов действия лекарственных веществ и основ фармакотерапии, которыми располагают 29 крупных специалистов разных стран, участвующих в ее написании.

Х. П. Кьюмерле
К. Брендел

ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

1. Введение

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Kuemmerle)

Вводные замечания о сложности рассматриваемой проблемы

С точки зрения фармакотерапии (а следовательно, и в отношении клинических испытаний лекарственных препаратов) беременность представляет собой специфическую фазу жизни, которая и в общем и частном отличается от всех других фаз жизни по медицинским, этическим и более всего по правовым основам. Жестокие факты, связанные с хорошо известными скандалами, вызванными применением определенных лекарственных препаратов (талидомид, меноцил), привели к быстрому осознанию населением сложности возникшей проблемы. Это явилось еще одним доказательством того, как быстро внимание общества сосредоточивается на подобных событиях. Термин «безопасность лекарственного препарата» первоначально воспринимали очень серьезно, но в последнее время он стал иметь лишь символическое значение. Данная проблема все еще не осознана полностью во всех ее социально-политических аспектах и в свете ее неизбежных и серьезных последствий. Для того чтобы наиболее надежно защитить и предохранить каждого отдельного человека от последствий сомнительного лечения и вреда, причиняемого произвольными решениями, концепция безопасности лекарственного препарата должна быть включена в число истинно необходимых социально-политических понятий.

В этом контексте человек должен рассматриваться не только как биологическая, но также и как социальная единица, хотя не всегда можно эти различные понятия обособить друг от друга. В пределах области врачебной ответственности существует мало возможностей противостоять каким-либо вредным последствиям для человека, возникающим в результате воздействия на него внешних факторов, за исключением одного лишь способа, а именно, с помощью химических веществ, т. е. лекарственных препаратов. В подавляющем большинстве случаев это единственная возможность противостоять таким вредным воздействиям. Это особенно справедливо в отношении всех фармакотерапевтических мероприятий и всех клинических испытаний лекарственных веществ в детородном периоде жизни женщины.

На ранних стадиях беременности у врача не может быть полной уверенности в том, является ли находящаяся в детородном возрасте женщина беременной или нет. Именно поэтому во время этой жизненной фазы необходимо строгое соблюдение точных правил. Если необходимо применение лекарственных веществ, то их следует назначать только при условии соблюдения самой высокой точности дозировки, наличия специальных знаний у врача и всегда с максимальной сдержанностью. Однако несомненно будет ошибкой становиться на позицию терапевтического нигилизма из-за этих критических суждений. Наилучшим эмпирическим правилом должно быть — «назначать так мало лекарств, как только возможно»; и каждое из того небольшого числа лекарственных веществ, которые применяют в данной ситуации, должно быть уже испытано и апробировано; никогда не следует применять никаких новых препаратов или комбинации таких препаратов, действие которых мало изучено или не изучено совсем.

Триада мать — плацента — плод должна рассматриваться как единое биологическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое целое. Следовательно, нельзя ограничиться заботой только о состоянии здоровья матери, и при рассмотрении всех вопросов терапии следует учитывать одновременно возможные последствия лечения и для матери, и для ребенка.

Что касается клинико-фармакологических или клинико-терапевтических аспектов того или иного лекарственного средства, то следует отметить, что эмбрион или плод обладает уникальной специфической чувствительностью к лекарственным средствам, которая совершенно не сравнима с аналогичной чувствительностью взрослого человека. Поскольку матери необходимо вводить взрослую дозу лекарственного вещества, то у эмбриона или у плода, или у новорожденного при этом могут возникнуть серьезные (и часто необратимые) побочные эффекты и повреждения. Поэтому любой риск возможного повреждения эмбриона или плода следует расценивать как слишком высокую цену за введение лекарственных препаратов матери.

Конечно, одно исключение можно считать допустимым: а именно, применение таких новых лекарственных препаратов, которые были специально разработаны для терапии беременных и оказывают предсказуемое благоприятное действие. Это исключение, однако, допустимо только при соблюдении двух следующих условий: (а) все правовые положения и руководящие указания, утвержденные профессиональными медицинскими организациями и международно признанными организациями (например, Хельсинская декларация, ВОЗ), строго выполняются; (б) должны быть доступны такие материалы и результаты доклинических исследований, которые могут считаться завершенными в соответствии с современным уровнем знаний. Если существует хотя бы малейшее подозрение о возможном вредном воздействии данного препарата, клинические испытания этого

препарата должны быть немедленно прекращены и не возобновляться до тех пор, пока не будут получены результаты новых, бесспорных экспериментов на животных, утвержденные беспристрастной комиссией экспертов.

Все лица, вовлеченные в клинические исследования, будь то клинические фармакологи или специалисты, работающие в области клинической или общей медицины, фармакологической промышленности, во время проведения специальных исследований лекарственных препаратов у женщин, находящихся в детородном возрасте или во время беременности, должны руководствоваться в своих действиях и помыслах острым чувством ответственности и добросовестно выполнять свой долг. Они должны отрешиться от таких побуждений, как стремление выдвинуться, сделать карьеру и прочих эгоистических стимулов.

В материнско-плацентарно-плодном комплексе интересы эмбриона или плода и матери могут быть диаметрально противоположными, т. е. концентрации лекарственных препаратов, безвредные для матери, могут явно отрицательно воздействовать на эмбрион или плод или повреждать его и наоборот. На основании экспериментов, выполненных на животных, можно считать что все еще не существует полностью надежного способа предотвратить возникновение тератогенных эффектов, а тем более устранить причины их появления. Ретроспективные исследования результатов лекарственной терапии людей являются единственным способом гарантировать относительную безвредность того или иного лекарственного средства.

В связи с этими соображениями возникает множество вопросов. Решающим вопросом в настоящее время уже не является вопрос о том, может или не может какой-либо лекарственный препарат транспортироваться диа- или параплацентарно; вопрос теперь заключается в том, насколько быстро лекарственный препарат проходит этот путь? Какие концентрации препарата достигаются у эмбриона или плода? Изменяется ли концентрация лекарственного препарата или может быть препарат даже полностью разрушается во время его прохождения через плацентарную мембрану? Самый важный вопрос для каждого врача состоит в том, какие изменения может вызвать данный лекарственный препарат у эмбриона или плода?

Время начала и длительность лекарственной терапии непосредственно связаны с иницируемыми повреждениями. Важное значение имеют также фармакокинетические и фармакодинамические свойства самого лекарственного препарата. Особое внимание следует обратить на тот факт, что плацентарная мембрана ведет себя по-разному по отношению к таким веществам, которые близки по своей структуре и оказывают сходные фармакологические и токсические воздействия на плод. Стадия развития плодных дезинтоксигирующих и катаболических механизмов оказывает решающее влияние на длительность действия каждого конкретного лекарственного препарата. Поскольку на-

ши сегодняшние знания о влиянии различных лекарственных препаратов на плод весьма ограничены, мы должны воздерживаться во всех случаях, когда это возможно, от введения любого лекарственного препарата во время беременности, особенно тогда, когда факт беременности еще не установлен, но имеется какая-то не совсем ясная причина подозревать ее наличие.

Терапевтическую или профилактическую пользу от введения лекарственных веществ беременной следует всегда тщательно сопоставлять с возможным повреждением плода. Фармакокинетика и фармакодинамика непосредственно связаны с диаплацентарным переносом, поскольку плацента, по-видимому, проницаема для большинства лекарственных веществ. Казалось бы, можно предположить, что только концентрация лекарственного вещества в крови матери и время, в течение которого будет поддерживаться эта концентрация, будут влиять на концентрацию данного лекарственного вещества в крови плода. Но нужно всегда помнить, что: (а) та концентрация лекарственного вещества, которая оказывает специфическое воздействие на мать, не всегда будет такой же и в крови плода, и что (б) чувствительность эмбриона или плода к данному веществу может изменяться в течение времени протекания беременности. Действительно, концентрации лекарственных веществ и длительность их задержки в крови плода варьируют в очень широком диапазоне.

Лекарственные вещества могут быть разделены на три группы:

1. Лекарственные вещества, которые не проникают через плаценту, и поэтому не могут причинить непосредственного вреда плоду.

2. Лекарственные вещества, обладающие способностью к диаплацентарному переносу в отношении поверхностного компартамента, и при этом могущие причинить повреждения плоду.

3. Лекарственные вещества, обладающие как способностью к диаплацентарному переносу, так и к накоплению в организме плода; при этом существует слабая вероятность повреждения плода.

Необходимо знать коэффициент распределения, т. е. зависимость между концентрациями лекарственного вещества в сыворотке крови и в тканях в любой заданный промежуток времени (временная зависимость), так как эта зависимость является параметром, позволяющим определить особенности транспорта лекарственного вещества от матери к эмбриону или плоду. Чаще всего наблюдается временный сдвиг в обеих концентрационных кривых, поэтому знание коэффициента распределения лишь в редких случаях позволяет сделать окончательные выводы относительно фактической и эффективной внутриматочных концентрациях данного лекарственного вещества.

Фармакологические последствия введения лекарственных веществ в первой и второй половинах беременности можно распознать по изменениям или порокам развития у плода или ново-

рожденного. В настоящее время они позволяют нам по меньшей мере делать определенные выводы о воздействии экзогенных вредностей, например, лекарственных веществ. Сейчас мы обладаем довольно уверенным пониманием многих специфических воздействий на зачатки определенных органов, а также представляем себе выраженную фазовую специфичность воздействия лекарственных веществ на последовательные стадии органогенеза. Однако эта информация имеет ценность только для морфологического исследования; о функциональных стадиях, т. е. о биохимических механизмах, мы не знаем почти ничего. Косвенные воздействия на плод в результате влияния вводимых лекарственных веществ на различные функции организма матери также исследовались редко и о них известно немного. Однако мы можем с полным основанием предположить, что недостаточность дезинтоксикационной функции печени или почек матери не проходит бесследно для плода.

2. Основы эмбриогенеза

Х. Тачмэнн-Дюплесси (H. Tuchmann-Duplessis)

Эмбриогенез человека

В момент своего рождения человеческое дитя уже имеет за собой длительную историю предшествующего развития. В течение девяти месяцев своего безвестного существования ребенок испытывает самые быстрые, а также и самые рискованные трансформации, оказывающие влияние на его будущее. Его первоначальная масса тела увеличивается более чем в 40 000 раз, в то время как число клеток достигает нескольких миллиардов, и эти клетки дифференцируются в большое число различных высокоспециализированных органов.

Эволюция этой самой динамичной биологической системы управляется морфогенетическими механизмами главным образом посредством воздействий, определяющих направление клеточной дифференцировки и их трансформацию в специфические органы. Выживание оплодотворенной яйцеклетки, ее транспортировка в половых путях и адаптация организма матери к ее присутствию контролируются действием гормонов.

Развитие беременности у женщины

Внутриутробное развитие, которое начинается с оплодотворения яйцеклетки, обычно продолжается 266 дней. В ходе развития беременности можно различить 3 основных периода:

1-й период продолжается 3 нед. Он характеризуется быстрой сегментацией яйцеклетки и ее трансформацией в маленький эмбрион, который глубоко внедряется в слизистую оболочку матки и создает свою начальную систему кровообращения.

2-й период продолжается до 8-й недели беременности. Во время этого периода развития происходит не только дробление зародышевых клеток, но также их мигрирование и дифференцировка в различные специфические органы. Это наиболее важный период внутриутробной жизни. Различные экзогенные вредные вещества способны нарушать нормальный морфогенез, что приведет к возникновению серьезных врожденных пороков развития. В конце этого периода эмбрион становится плодом, имеющим похожую на ребенка конфигурацию.

Фетальный период, к началу которого уже произошла дифференцировка основных органов и который занимает большую часть времени протекания беременности — начиная с третьего месяца до момента рождения, — характеризуется общим ростом и гистогенезом различных органов, в частности ЦНС.

Оплодотворение

Беременность начинается со слияния обеих гамет, которое происходит в маточной трубе. Для того чтобы быть функционально эффективным, сперматозоид должен достигать яйцеклетки через несколько часов после коитуса. Цитологические изменения, происходящие после проникновения сперматозоида внутрь яйцеклетки, хорошо известны.

Здесь следует вспомнить о том, что сперматогенез, начиная с периода достижения половой зрелости и далее, представляет собой непрерывный процесс, в то время как овогенез является циклическим процессом. Однако характеристики цитологических феноменов сходны для обеих гамет. Число хромосом в них одинаково: 44 аутосомы и две половых хромосомы — XY у мужчин и XX у женщин. В яичнике при рождении находится полный фонд гамет. Однако из 200 000—300 000 имеющихся в наличии овоцитов только 200—300 достигают зрелости в период между наступлением половой зрелости и менопаузой.

Сегментация и имплантация

Во время транспортировки из маточной трубы в полость матки оплодотворенная яйцеклетка, которая имеет размер 150 мкм, претерпевает клеточное дробление и становится морулой, а затем — бластоцистой, которая имплантируется в слизистую оболочку матки в период между 6-м и 7-м днями после оплодотворения.

Нижняя часть клеточной массы, окруженная клетками трофобласта, дифференцируется в энтодерму, а верхняя ее часть становится эктодермой. В конце второй недели беременности зародышевый диск состоит из двух основных слоев — энтодермы и эктодермы. Клетки трофобласта дифференцируются в два составляющих слоя: цитотрофобласт и синцитиотрофобласт, служащий источником образования будущей плаценты. Для успеш-

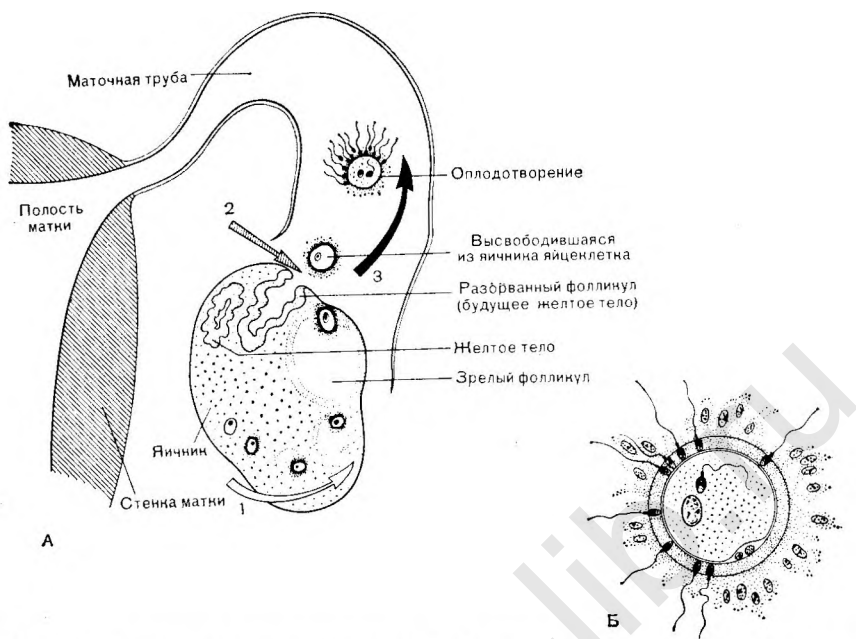


Рис. 1. А. Овуляция и оплодотворение. Б. Оплодотворение — это слияние мужской и женской гамет. Оно означает начало беременности.

Стрелка 1 показывает созревание фолликула в яичнике (от овоцита до везикулярного фолликула). Стрелка 2 показывает овуляцию, которая совпадает по времени с первым делением при созревании и элиминацией первого полярного тельца. Яйцеклетка захватывается ампулой маточной трубы, фимбрии которой касаются яичника. Стрелка 3 показывает оплодотворение. Оно происходит в дистальной трети маточной трубы. Сперматозоиды появляются здесь примерно через 10 ч после коитуса. Яйцеклетка должна быть оплодотворена в течение 24 ч после овуляции.

ной имплантации яйцеклетки в стенку матки необходимо одновременное и синхронное развитие бластоцисты и слизистой оболочки матки.

Период, в течение которого матка является восприимчивой к прикреплению бластоцисты («дееспособность матки») длится всего несколько часов. Имплантация происходит на 21-й день менструального цикла. Гипертрофия и гиперемия слизистой оболочки матки способствуют внедрению бластоцисты.

Хронологическое развитие периода сегментации показано на рис. 1, 2 и 3.

Гастрюляция

В течение третьей недели беременности происходит обособление третьего слоя клеток зародыша (спинная струна и латеральная мезодерма) путем сложного процесса клеточной миграции.

В этой стадии развития уже существуют основные структуры зародыша и они заключают в себе их будущее предназначение. Из эктодермы ведут свое происхождение нервная ткань и

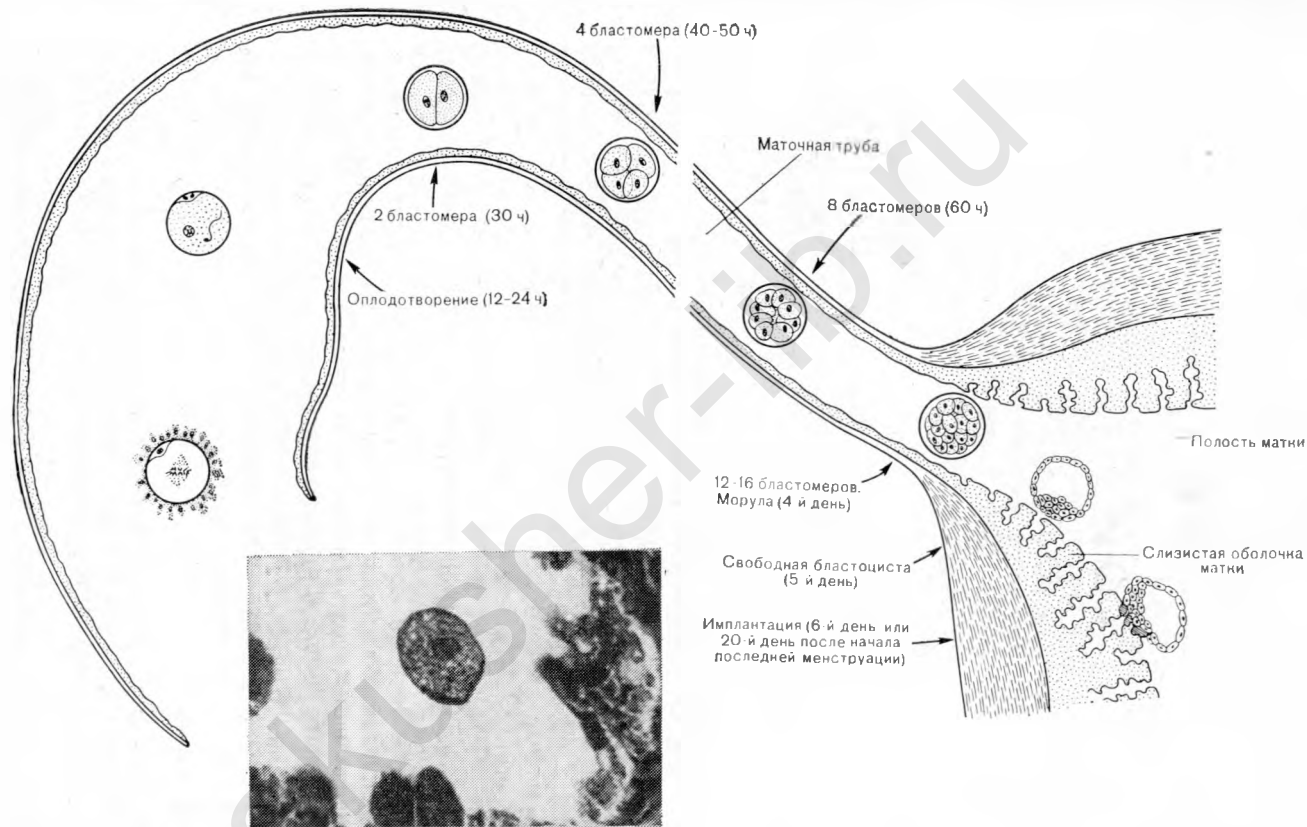


Рис. 2. На снимке показана неоплодотворенная яйцеклетка в маточной трубе (у крысы). Проходя через маточную трубу, оплодотворенная яйцеклетка достигает стадии морулы. Затем, образуя полость в центре, она становится бластоцистой, которая имплантируется в слизистую оболочку матки на 6-й день беременности.

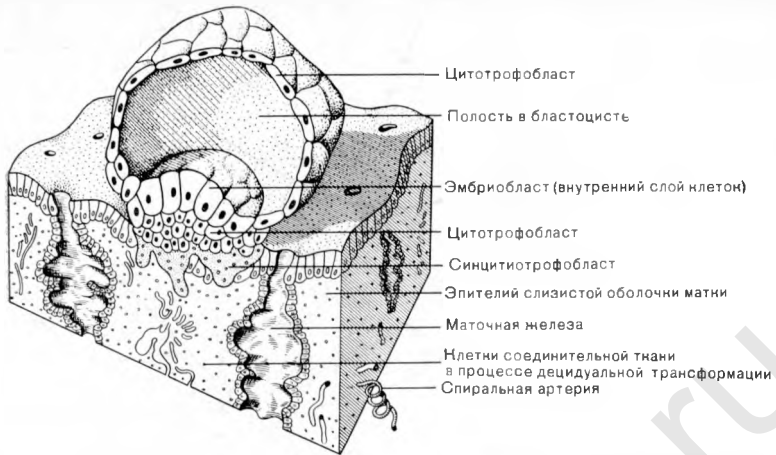


Рис. 3. Рельефное изображение процесса имплантации бластоцисты в слизистую оболочку матки.

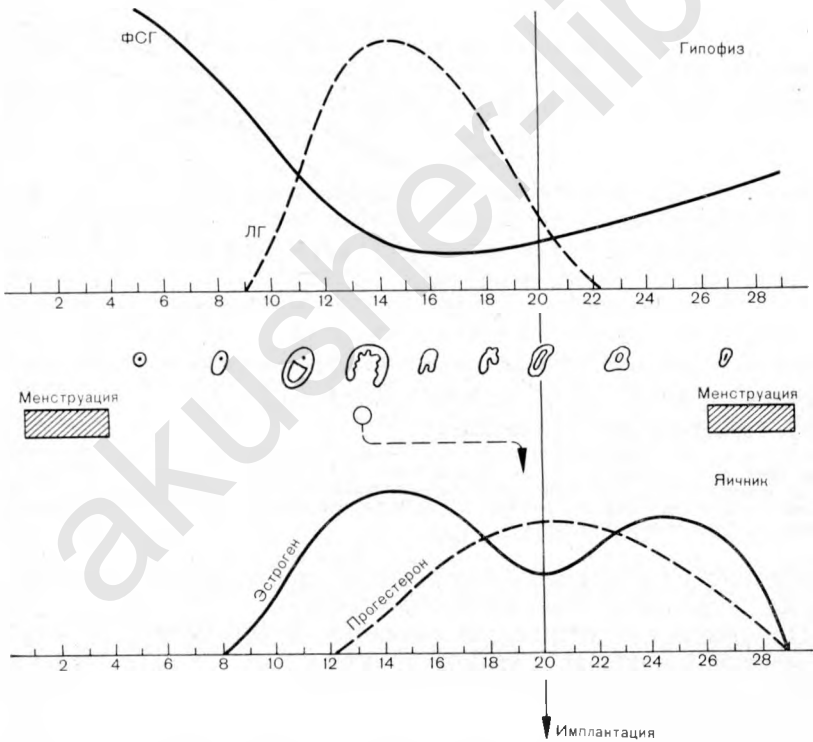


Рис. 4. Изменения уровней гипофизарных и яичниковых гормонов во время менструального цикла.

Вертикальная стрелка указывает время, когда произошла бы имплантация, в том случае, если имело место оплодотворение.

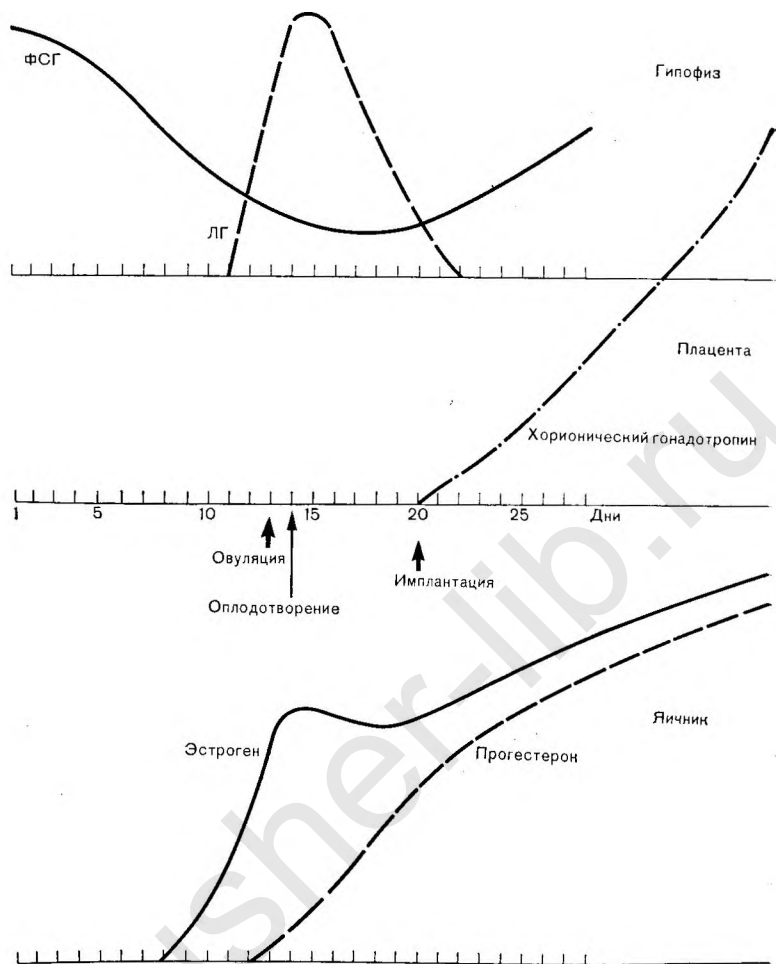


Рис. 5. Гормоны в начале беременности.

До того, как произойдет имплантация, сохранение беременности обеспечивается гормонами яичника и гипофиза. После имплантации гормональный контроль беременности обеспечивается совместным действием гормонов гипофиза, яичника и плаценты. Хорионический гонадотропин можно выявить в очень ранней стадии беременности — через несколько дней после имплантации.

эпидермис; из мезодермы образуются скелет, мышцы, соединительная ткань и система кровообращения.

Производными энтодермы являются пищеварительные железы, эпителий пищеварительного тракта и эпителий дыхательных путей.

Гормональный статус

Во время каждого менструального цикла слизистая оболочка матки претерпевает морфологические изменения, представляющие собой вклад организма матери, необходимый для успеш-

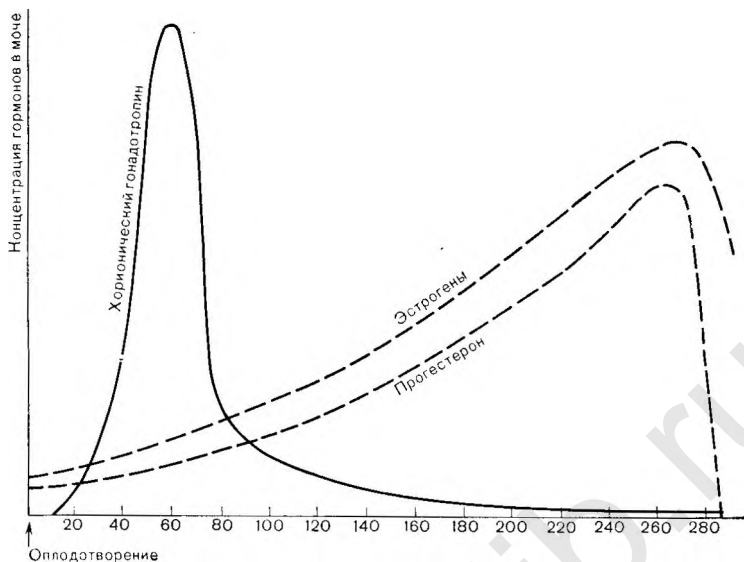


Рис. 6. Выделение гормонов с мочой во время беременности.

Хотя уровни содержания эстрогенов и прогестерона в моче непрерывно увеличиваются до момента окончания беременности, содержание гонадотропинов, после достижения пикового значения на 60-е сутки беременности, падает и поддерживается на очень низких уровнях до конца беременности.

ной имплантации бластоцисты. Изменения слизистой оболочки матки возникают в результате обоеудной, взаимосвязанной секреции гормонов передней доли гипофиза и овариальных гормонов. В результате последующей стимуляции гонадотропными гормонами гипофиза (фолликулостимулирующими — ФСГ и лютеинизирующими — ЛГ гормонами) яичник секретирует эстрогены, стимулирующие пролиферацию слизистой оболочки матки, а также прогестерон, который усиливает этот эффект, инициирует секрецию желез и вызывает разрастание стромы (рис. 4, 5, 6).

Плацента

Поскольку яйцеклетка человека практически не имеет запасов питательных веществ, ее развитие зависит от плаценты, которая снабжает яйцеклетку питательными веществами и кислородом при помощи материнского кровотока и обеспечивает выведение продуктов распада.

Плацента человека — это плацента гемохориального хориоалантоидного типа. Ворсинки плаценты погружены непосредственно в кровь матери.

Развитие плаценты начинается в первую неделю беременности путем дифференцировки трофобласта, ведущего свое происхождение от поверхностного клеточного слоя оплодотворенной яйцеклетки. Плодная часть плаценты состоит из внутреннего клеточного слоя — цитотрофобласта и синцитиального наружно-

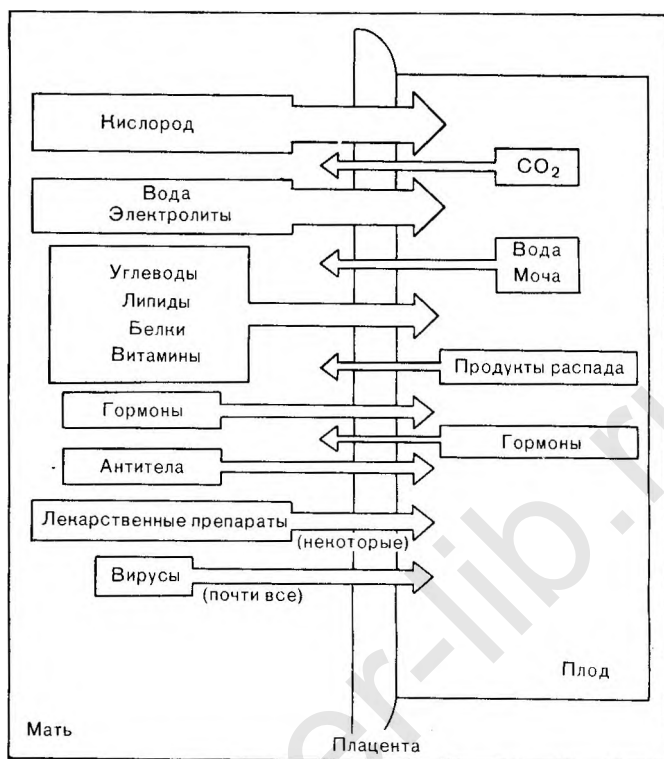


Рис. 7. В обмен между матерью и плодом вовлекаются не только физиологические составляющие, но также и вещества или элементы, которые могут представлять собой опасность развития патологии у плода.

го слоя — синцитиотрофобласта. Материнская часть плаценты образуется в результате трансформации слизистой оболочки матки. Из трофобласта развиваются ворсинки, которые распространяются вокруг всей яйцеклетки, а затем группируются на одном ее полюсе, чтобы образовать плаценту.

В конце нормального срока беременности плацента представляет собой диск диаметром 20 см и массой приблизительно 500 г.

Во время течения беременности плацента претерпевает функциональное истончение, что обеспечивает возможность обмена веществ между плодом и матерью. К четвертому месяцу беременности плацента состоит из трех слоев: синцитиотрофобласта и сосудистого эндотелия плода, разделенных тонким листом соединительной ткани. К концу беременности толщина плаценты варьирует от 2 до 6 см. Поверхность, на которой происходит обмен веществ между матерью и плодом, значительно увеличивается из-за наличия микроворсинок. Обмен веществ происходит путем пассивной диффузии и активной селективной транспортировки (рис. 7).

Органогенез

По истечении третьей недели беременности клетки всех трех слоев претерпевают специфические трансформации, приводящие к образованию различных органов. Клеточные трансформации инициируются рядом последовательных воздействий, которые ответственны за специфическую эволюцию первичного недифференцированного клеточного материала.

Органогенез начинается с дифференцировки нервной трубки и системы кровообращения. Форма зародыша становится более выразительной в результате появления сомитов, которые образуют темные кубы, облегающие нервную трубку со всех сторон. Ниже зачатка головы эмбриона место будущей шеи занято жаберной системой, которая существует лишь ограниченное время. Дуги дают начало образованию скелетных структур, из которых берут свое происхождение различные железы: вилочковая железа, парашитовидные железы, щитовидная железа и ультимобранхиальные тела. Кровь циркулирует по очень тонким сосудам. Сокращения сердечной трубки прослеживаются уже к 24-му дню беременности. К концу четвертой недели размеры зародыша увеличиваются втрое и в нем уже можно распознать главные структуры.

От эмбриона к плоду

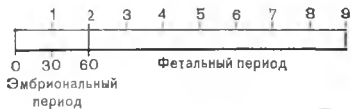
В течение второго месяца беременности происходят очень важные трансформации посредством быстрой клеточной пролиферации и дифференцировки. Размеры эмбриона за это время увеличиваются приблизительно в 5 раз, а масса его тела возрастает в 40 раз. Происходит очень быстрое развитие ЦНС, пищеварительной системы и системы кровообращения. В течение этого периода лицо, которое формируется вокруг ротовой ямки, приобретает вид лица ребенка. Конечности растут и подразделяются на три сегмента, в то время как на концах конечностей дифференцируются пальцы.

К концу второго месяца беременности (приблизительно на 56-й день) у зародыша уже сформированы основные органы, и он становится плодом. Из этого общего описания основных стадий развития мы можем суммировать характеристики развития основных систем организма человека (рис. 8).

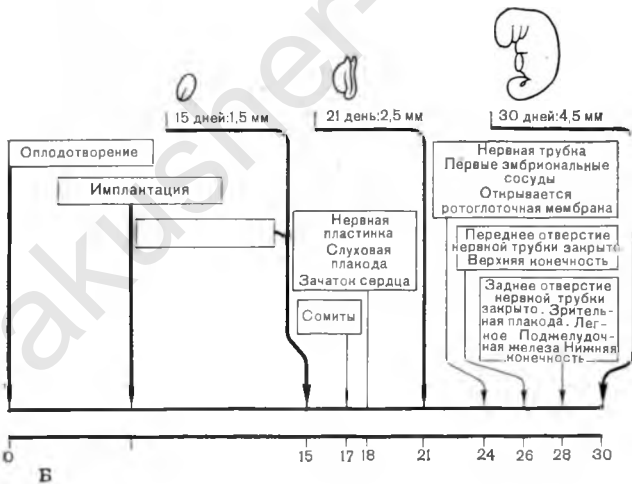
Основные стадии развития

Система кровообращения

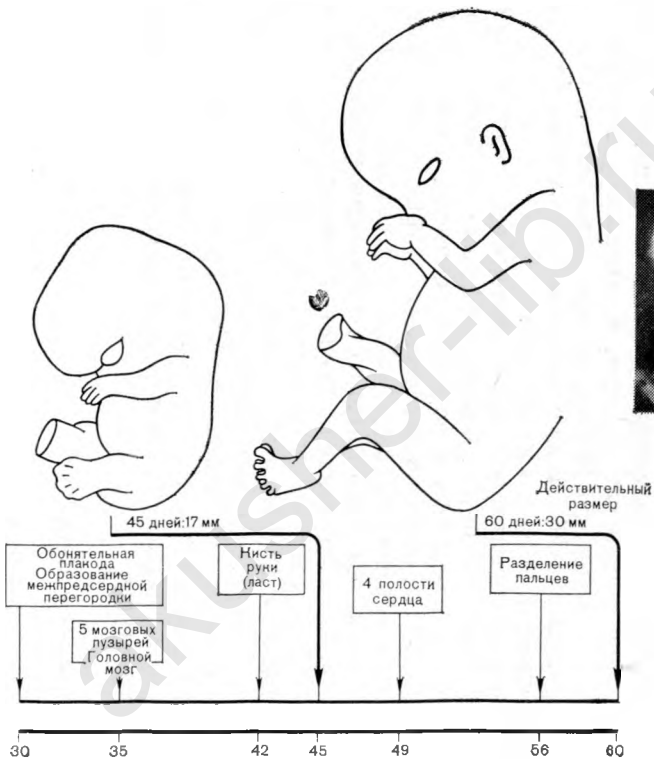
Сердечно-сосудистая система и кровь ведут свое происхождение от мезодермы. Их дифференцировка начинается очень рано (между 18-м и 19-м днями) из групп мезенхимальных клеток, выстилающих желточный мешок: островки Wolff и Pander.



А



Б



Основные структуры дифференцируются к концу пятой недели. Внешняя эмбриональная сосудистая сеть доходит до внутри-эмбриональной сосудистой сети и соединяется с ней приблизительно в начале четвертой недели (рис. 9).

Во время своего развития сердечно-сосудистая система проходит через важные перестройки, которые связаны с изменяющимися функциями эмбриона, плода и новорожденного. В соответствии с изменяющимися метаболическими потребностями происходит последовательное формирование трех систем кровообращения: системы желточного кровообращения — в тот период, когда эмбрион живет за счет своих запасов; системы плацентарного кровообращения, которая образует промежуточный орган между организмами матери и плода, и, наконец, система, посредством которой органы самого новорожденного обеспечивают ему автономное выживание.

Поскольку во время внутриутробной жизни поступление кислорода к плоду обеспечивается плацентой, а не легкими, то двойная система кровообращения, которая уже полностью сформировывается к концу второго месяца беременности, не функционирует до момента рождения ребенка. Две анатомические структуры (овальное отверстие и артериальный проток) позволяют большей части крови попадать из правого непосредственно в левое предсердие, минуя сосуды легких (рис. 10, 11).

При рождении ребенка начинает функционировать легочное дыхание после закрытия овального отверстия и зарращения артериального протока.

Нервная система

Головной мозг, спинной мозг и периферические нервы ведут свое происхождение от эктодермы. Дифференцировка этих структур начинается приблизительно с 17-го дня беременности, когда образуется невральная эктодерма, отделяющаяся от первичной эктодермы (из которой будут образовываться эпидермис и определенные органы чувств). Невральная эктодерма, располагаясь поверх спинной струны, дает начало нервной трубке, ограниченной с боков нервными валиками.

Головной конец нервной трубки с ее передним отверстием больше, чем каудальный конец, который также вначале не закрыт, будучи ограничен задним отверстием нервной трубки (см. рис. 12).

Рис. 8. А. Несмотря на короткую продолжительность, эмбриональный период имеет фундаментальное значение, поскольку в этот период эмбрион приобретает почти дефинитивную форму (морфогенез) и возникают основные очертания его органов (органогенез). В течение длительного фетального периода, который следует за эмбриональным периодом, органы претерпевают главным образом созревание на гистологическом уровне (гистогенез). Б и В. Сроки появления зачатков органов даны в соответствии с данными, представленными большинством авторов. (Рисунки выполнены в масштабе 5 : 1).

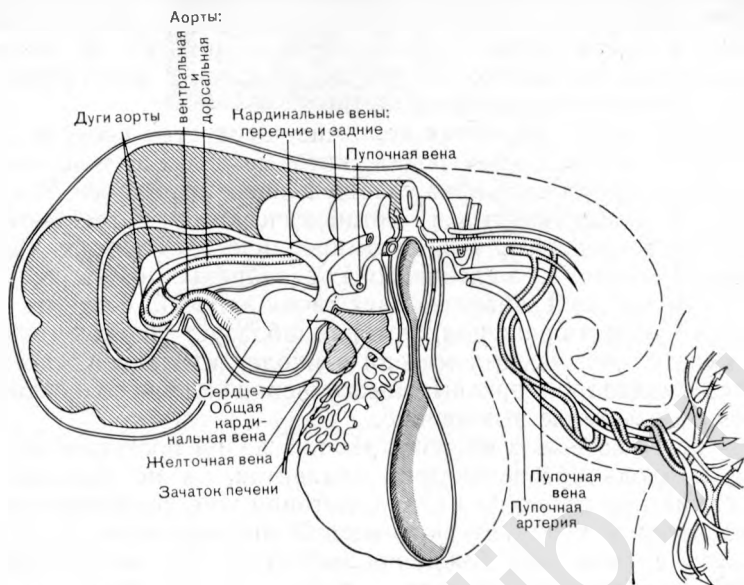


Рис. 9. Общий вид первичной сосудистой системы эмбриона человека через 25 дней его развития.

Прежде чем закроется переднее отверстие нервной трубки (приблизительно на 25-й день беременности), на переднем ее конце образуются расширения в виде трех пузырей: переднего мозгового пузыря, среднего мозгового пузыря и заднего (ромбовидного) мозгового пузыря. Неделями позже эти три мозговых пузыря подразделяются, образуя 5 пузырей: из переднего мозгового пузыря образуются конечный мозг и промежуточный мозг; средний мозговой пузырь не разделяется; из заднего мозгового пузыря развивается ромбовидный мозг, который состоит из заднего мозга и продолговатого мозга. Черепномозговые пузыри, особенно производные конечного мозга (который образует полушария большого мозга), проходят стадии огромного совершенствования. В результате пролиферации клеток конечного мозга этот последний постепенно окружает промежуточный мозг (рис. 13).

Приблизительно в конце первого месяца беременности плащ конечного мозга будет состоять из зародышевого и эпидермального слоев, которые образуют слоистую клеточную стенку нервной трубки. К концу второго месяца эти клетки мигрируют к поверхности мозга, образуя мантиальный слой. На третьем месяце клетки мантиального слоя мигрируют еще дальше к поверхности мозга, образуя корковый слой. Дифференцировка новой коры головного мозга происходит в период между третьим и шестым месяцами беременности. Она характеризуется обширной клеточной миграцией, приводящей к образованию шести клеточных

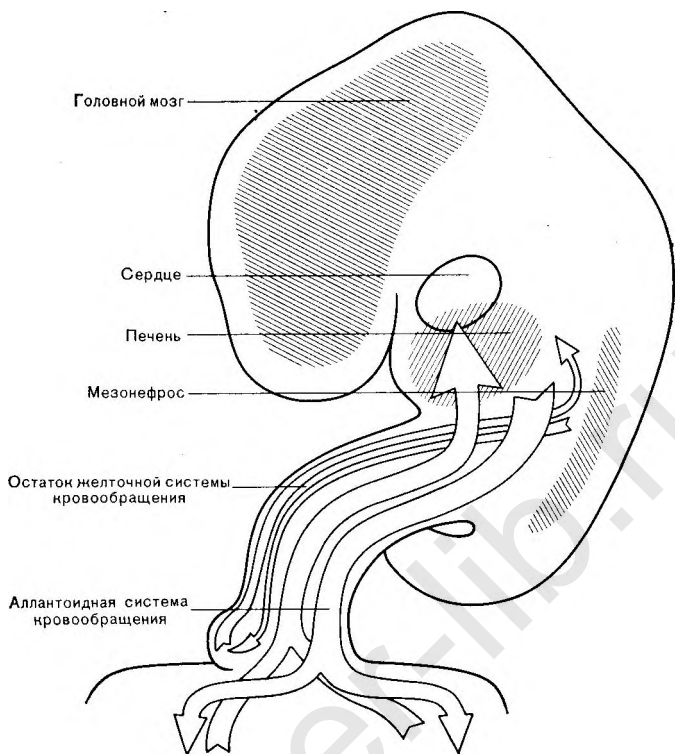


Рис. 10. Плацентарная стадия (от конца первого месяца беременности до момента рождения).

Желточное кровообращение прекращается в конце второго месяца. Из его единственного рудимента начинается развитие более совершенных мезентериальных сосудов. Аллантоидное кровообращение становится плацентарным и доминирующим после 36-го дня беременности. Оно осуществляется посредством пупочных сосудов и обеспечивает оксигенацию, питание и фильтрацию. Внутриэмбриональное кровообращение отмечается характерным увеличением печени, головного мозга и мезонефроса.

слоев: молекулярного, наружного зернистого, слоя малых пирамид, внутреннего зернистого, слоя больших пирамид и сетчатого слоя.

Приблизительно на шестом месяце беременности образуются отростки нейронов, а на седьмом месяце окончательно формируются различные типы кортикальных структур.

В момент рождения большая часть из 9—15 миллиардов кортикальных нейронов уже имеется в коре большого мозга, и только нейроглиальные клетки продолжают размножаться после рождения.

Физиологическое развитие происходит параллельно с гистогенезом. Оно начинается в спинном мозге, затем продолжается в производных заднего мозгового пузыря, среднего мозгового пузыря и переднего мозгового пузыря и достигает кульминационной точки с началом деятельности коры большого мозга.

Рис. 11. Неонатальная стадия.

Плацентарное кровообращение прекращается. Его роль принимают на себя в системе кровообращения новорожденного специализированные органы: 1) специальные легочные сосуды, хорошо развитые анатомически, начинают функционировать, обеспечивая оксигенацию; 2) метанефрос, функционирующий, начиная с третьего месяца беременности, обеспечивает фильтрацию; 3) сеть сосудов брыжейки, снабжающая кровью пищеварительный тракт, обеспечивает питание.

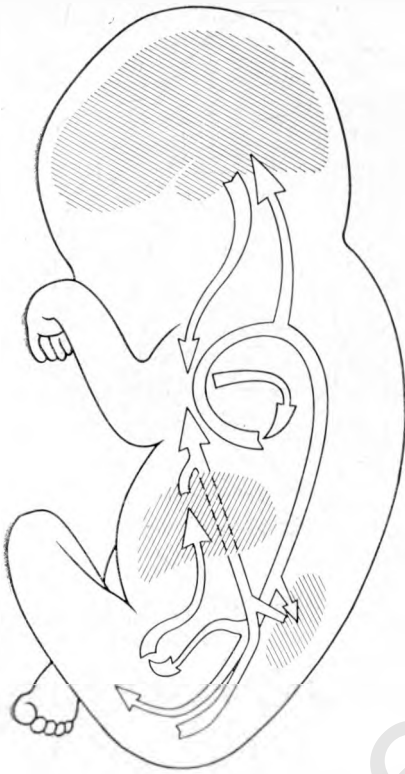
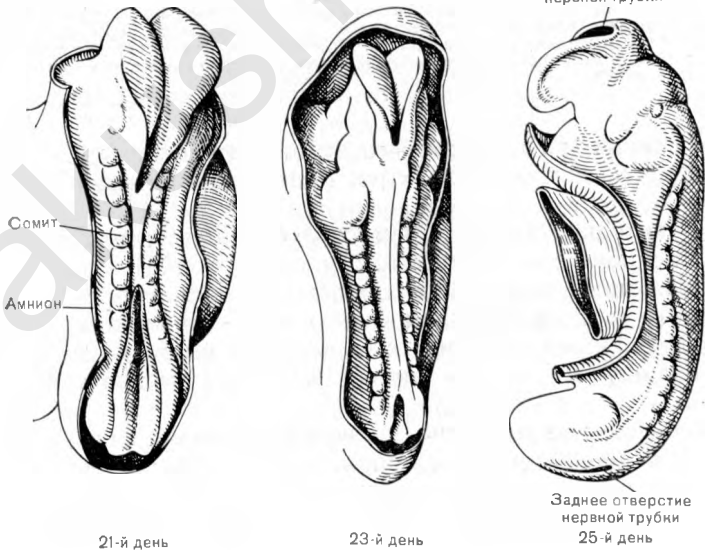


Рис. 12. Нейруляция.



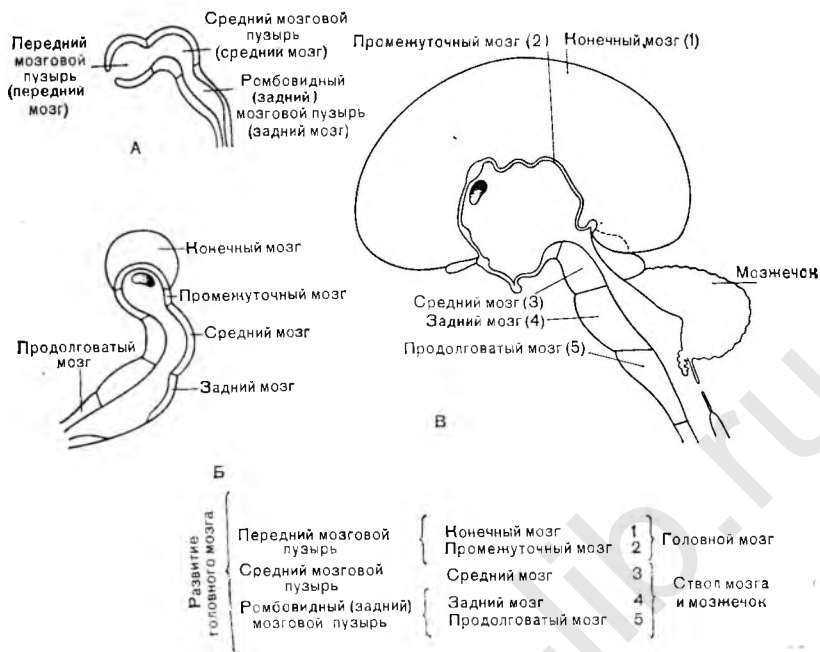


Рис. 13. Мозговые пузыри.

Органы чувств

Нейросенсорная интеграция достигается посредством постоянного взаимодействия органов чувств и ЦНС. Органы чувств являются производными эктодермы, т. е. имеют то же самое происхождение, что и нервная система.

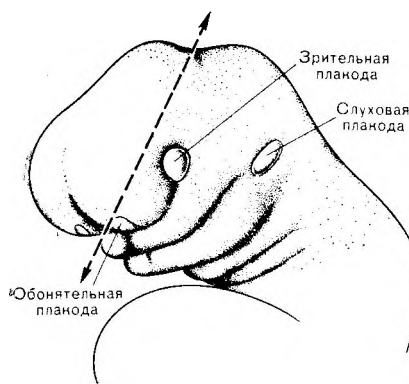
Плакоды — это местные парные утолщения эктодермы в области поверхности головы (за исключением тех, из которых впоследствии образуются органы осязания и глаза); эти последние структуры образуются непосредственно в результате латерального выпячивания у основания будущего переднего мозгового пузыря. Каждая плакода образуется группой клеток, из которых развивается тот или иной специфический орган с заданной специализированной функцией (рис. 14).

Пищеварительная система

Пищеварительный тракт ведет свое происхождение от энтодермы. С наружной ее стороны располагается мезодерма, из которой развиваются соединительная ткань, мышцы и серозная оболочка.

Вначале пищеварительный тракт закрыт ротоглоточной и клоакальной мембранами, которые рассасываются соответственно на четвертой и девятой неделях беременности (рис. 15).

Рис. 14. Головной конец человеческого эмбриона, соответствующего 32 дням развития, с указанием мест локализации плакод.



Дыхательная система

Подобно пищеварительному тракту, из которого она образуется, дыхательная система имеет двойственное происхождение — от энтодермы и от мезодермы. От энтодермы ведут свое происхождение трахеобронхиальный эпителий, альвеолярный эпителий и добавочные железы. Производными мезодермального компонента являются хорион, хрящевые структуры, гладкие мышцы и сосудистая система.

Развитие дыхательной системы начинается в начале третьей недели беременности посредством продольного выпячивания передней части пищеварительного тракта, расположенной ниже глоточной части; это — трахеальный желобок. Постепенно трахея отделяется от пищевода и разветвляется на две латеральных культы — зачатки легких, которые проникают в окружающую их мезенхиму (рис. 16). Можно упомянуть о том, что неудачное расхождение трахеального желобка приводит к часто встречающемуся пороку развития: атрезии пищевода или пищеводно-трахеальному свищу.

Зачатки легких посредством последовательных делений дают начало малым бронхам, развивающимся до шестого месяца беременности. Это бронхиальное дерево, окруженное мезенхимой и сосудами, дифференцируется в альвеолы. По истечении шести месяцев легкие способны функционировать.

Мочевая система

Почки образуются из промежуточной мезодермы, которая располагается между сомитами, образующими мезодерму, и латеральной пластинкой.

Вполне развитой (дефинитивной) почке (метанефросу) предшествуют две переходные структуры: предпочка и мезонефрос. Из них развиваются мочеполовые экскреторные пути, носящие название соответственно протоков первичной почки и парамезонефрических протоков (рис. 17).

Гонады

Семенники и яичники образуются из клеток двух типов: первичных зародышевых клеток (которые можно выявить на 21-й день развития эмбриона в стенке пупочного пузырька около ал-

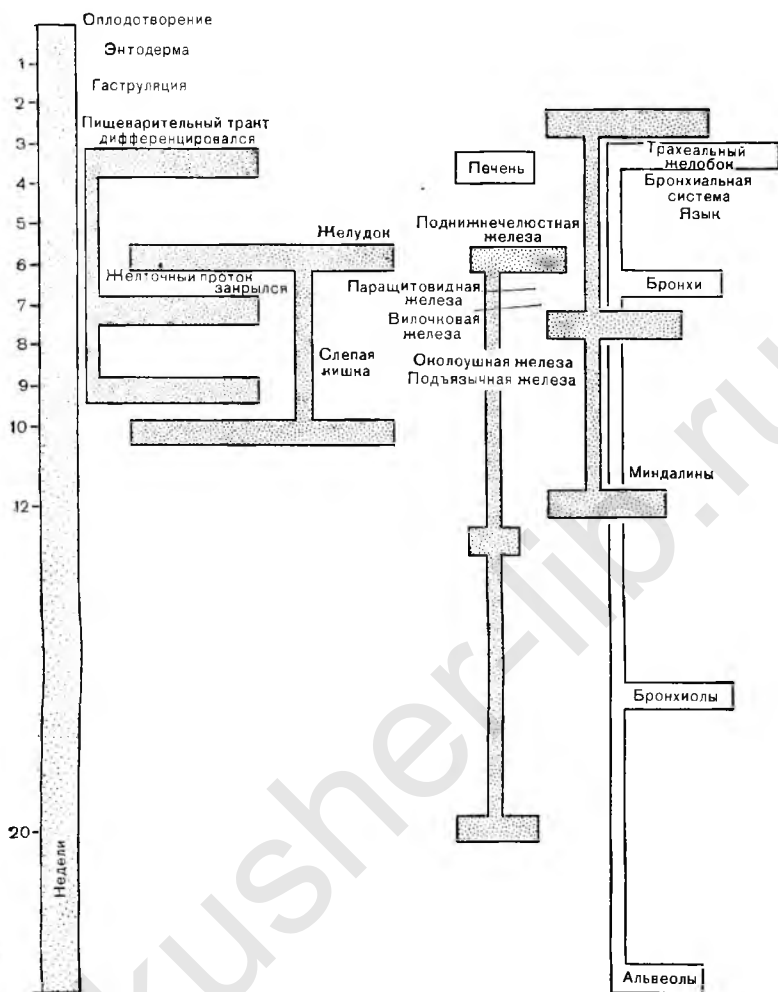


Рис. 15. Пищеварительная трубка вначале закрыта ротоглоточной мембраной и клоакальной мембраной. Ротоглоточная мембрана рассасывается в начале 4-й недели беременности. Производные клоакальной мембраны открываются к концу 9-й недели. Развитие пищеварительной системы характеризуется в основном: 1) чрезвычайной сложностью строения ее передней, глоточной части; 2) большим ростом в длину средней, абдоминальной части; 3) взаимным переплетением с мочеполовой системой в средней части.

лантоиса) и питательных поддерживающих клеток — sustentоцитов в семенниках и яичниковых фолликулоцитов в яичниках. Они ведут свое происхождение из утолщения мезонефроса, называемого половым валиком.

Зародышевые клетки внедряются в половой валик на 6-й неделе беременности. В результате их пролиферации образуются первичные половые канатики, которые позднее превращаются

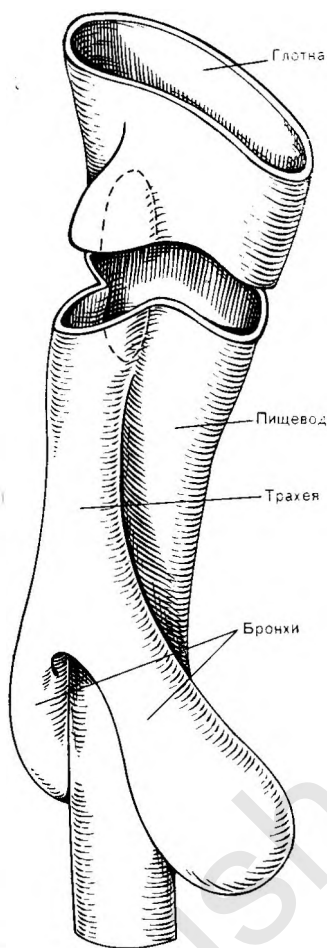


Рис. 16. Первичное трахеобронхиальное дерево.

в семенные каналцы у мужчин и в мозговое вещество яичника у женщин (рис. 18).

До 7-й недели гонады и мочеполовые пути (два протока первичной почки и два парамезонефрических протока) имеют одинаковое морфологическое строение у зародышей обоих полов. После 7-й недели, в соответствии с тем, заложены ли у зародыша генетически половые хромосомы XY или XX, гонады дифференцируются в семенники или в яичники (рис. 19).

Дифференцировка уrogenитальной экскреторной системы зародыша мужского пола (протоков первичной почки) происходит под действием андрогенов плода. Действие тех же самых гормонов определяет также регрессию парамезонефрических протоков.

У зародыша женского пола каудальные сегменты двух парамезонефрических протоков сливаются, образуя единый медиальный маточно-влагалищный канал (рис. 20).

В конце третьего месяца исчезает медиальная перегородка. Верхняя часть маточно-влагалищного канала формирует эпителий слизистой оболочки матки. Терминальный конец этого канала образует эпителиальную влагалищную пластинку. Черепная часть каждого парамезонефрического протока становится маточной трубой.

Протоки первичной почки и мезонефрос регрессируют.

Дифференцировка наружных половых органов происходит в течение третьего месяца беременности.

Склеротом

Скелет, мышцы и конечности развиваются из мезодермы. Латеральная мезодермальная пластинка расщепляется, дифференцируясь в сомиты, которые подвергаются метамерической сегментации, ведущей к образованию 44 пар сомитов (рис. 21).

У каждого сомита развивается центральная полость (мио-

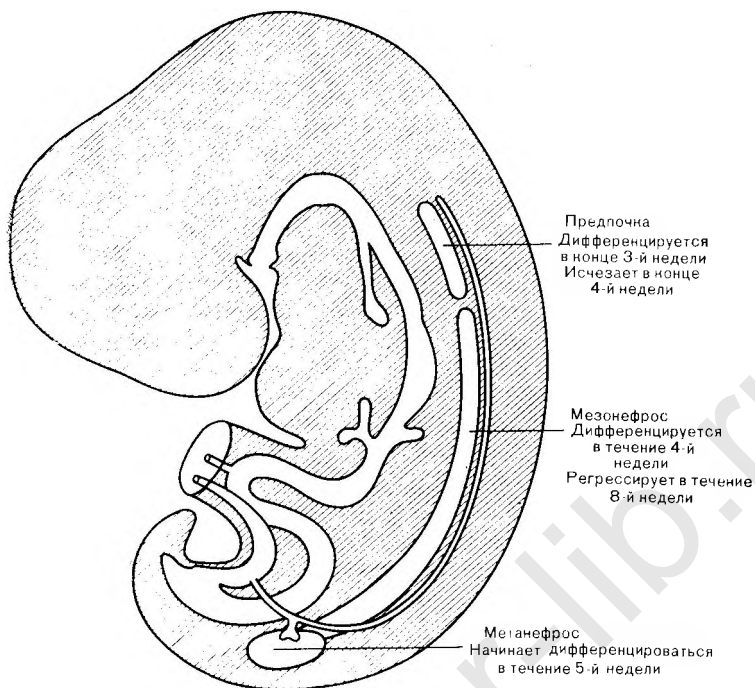


Рис. 17. Три вида почек.

Три первичных почки показаны на рисунке вместе, хотя в действительности они последовательно заменяют друг друга.

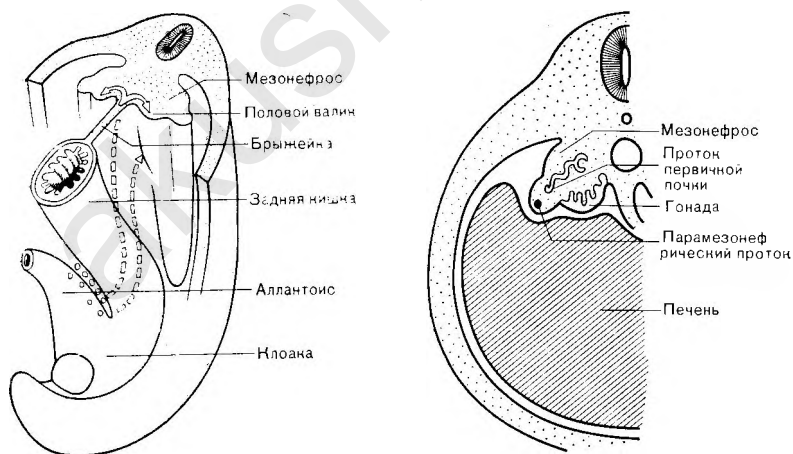


Рис. 18. Миграция первичных зародышевых клеток.

Рис. 19. Недифференцированная гонада во время появления первичных половых канатиков.

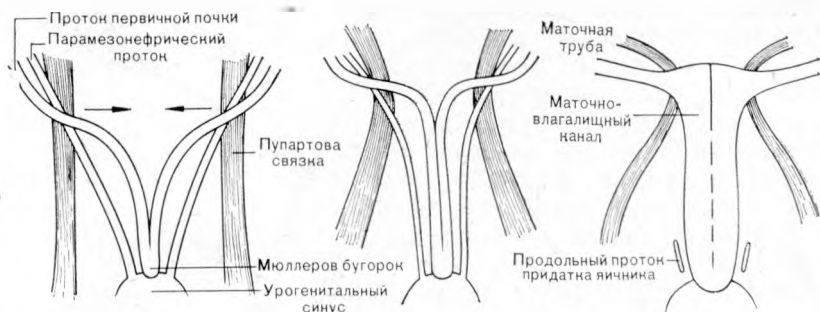


Рис. 20. Образование матки.

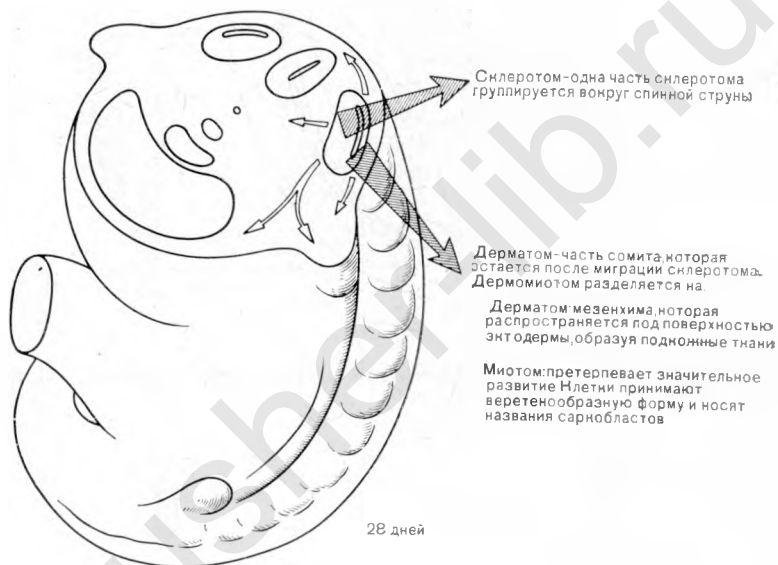


Рис. 21. Производные сомита.

Складка, которую можно видеть впереди сомитного столба, является переходным образованием (вольфовым гребнем). Первичные конечности появляются на концах этого гребня к концу 4-й недели.

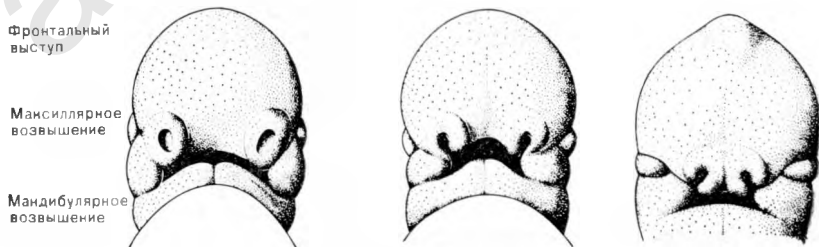


Рис. 22. Лицо плода.

целе), а на ее внутренней стороне имеется группа клеток (склеротом), которая мигрирует по направлению к спинной струне, образуя в дальнейшем позвоночник.

Лицо

Лицо формируется вокруг ротовой ямки из пяти мезодермальных лицевых возвышений, разделенных желобками, которые постепенно сглаживаются.

Верхняя часть формируется из медиального фронтального выступа, появляющегося в результате выпячивания конечного мозга.

Дно первичного рта (ротовой ямки) формируется двумя мандибулярными дугами. Боковые границы ротовой ямки (два максиллярных возвышения) развиваются из первой жаберной дуги.

К концу 4-й недели на фронтальном выступе появляются два эктодермальных утолщения, из которых формируются обонятельные плакоды — будущая обонятельная ямка.

На 10-й неделе лицо плода довольно определенно дифференцировано (рис. 22).

Первичные конечности

Первичные зачатки конечностей развиваются из латеральной части мезодермы (соматической мезодермы), которая индуцирует продольное утолщение на поверхности эктодермы (вольфов гребень), образованное мезодермальными и эктодермальными клетками.

Первичные верхние конечности появляются приблизительно на 24-й день развития зародыша, а первичные нижние конечности приблизительно на 26-й день. Основные существенные составные части конечностей уже имеются на 34—35-й день беременности. Первые структуры суставов появляются на 8-й неделе развития, когда в зародышевой хрящевой ткани появляются хондробласты. Посредством процесса дифференцировки формируются различные костные составные части конечностей. Они претерпевают изменения также и в своей ориентации. Средний сегмент сгибается под углом 90° в проксимальном отделе, образуя локоть верхней конечности; так же образуется и колено нижней конечности. Конечный поворот заставляет локоть принять дорсальное положение, а колено — вентральное.

Заключение

Внутриутробное развитие зародыша человека характеризуется непрерывными изменениями, включающими в себя деление, миграцию и дифференцировку клеток. Основные компоненты клеток — белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и липиды синтезируются зародышем.

Питательные потребности эмбрионального синтеза обеспечиваются организмом матери через плацентарный обмен.

Морфогенез управляется последовательностью определенных стимуляций, которая определяет дифференцировку клеток и в дальнейшем развитие специфических органов.

Органогенез занимает лишь сравнительно небольшую часть периода протекания беременности. В конце второго месяца основные структуры уже отдифференцированы. Функциональное развитие органов, однако, еще не завершено, и поэтому зародыш чрезвычайно чувствителен к воздействию веществ, содержащихся в окружающей среде. Это критический для зародыша период, во время которого под действием лекарственных препаратов, химических веществ или инфекций могут возникнуть различные крупные пороки развития.

Более длительный фетальный период характеризуется преобладанием процессов роста. Самыми важными событиями этого периода являются: формирование неба, дифференцировка наружных половых органов и гистогенез ЦНС. Поэтому во время фетального периода вредные вещества не вызывают развития крупных морфологических пороков развития, но могут послужить причиной различного рода нарушений поведенческих реакций или нарушений умственного развития в постнатальном периоде.

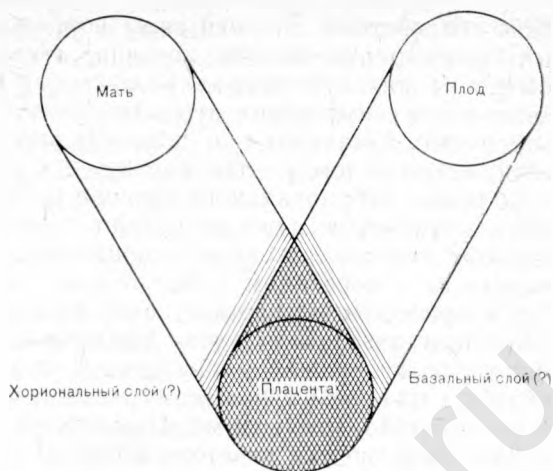
Взаимодействие матери и плода и адаптация организма матери к наличию в нем растущего зародыша регулируется непрерывным и изменяющимся гормональным балансом, включающим гормоны, вырабатываемые яичниками, гипофизом, и плацентой. Действие гормонов направлено и на обеспечение будущего развития новорожденного, воздействуя на него путем перестройки молочной железы матери и иницируя лактацию.

3. Триада мать — плацента — плод

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Kuemmerle)

Триада мать — плацента — плод представляет собой биологическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое и социальное целое (рис. 23). Эти три компонента триады образуют биологическое и социальное целое в отношении всех процессов, происходящих при беременности, поскольку невозможно отделить друг от друга социальные и биологические факторы. Процесс беременности представляет собой комбинацию двух индивидуальных систем, о которых мы все еще имеем недостаточные знания. Одновременное рассмотрение проблем матери и плода должно быть гарантировано во время принятия любых терапевтических и особенно фармакотерапевтических решений; нельзя учитывать нужды одной лишь матери, особенно потому что мать получает взрослые дозы лекарственных препаратов.

Рис. 23. Триада мать — плацента — плод.



Фармакокинетические и фармакодинамические воздействия и характер их влияния на эту триаду во время беременности являются жизненно важными вопросами при проведении лекарственной терапии. Влияние факторов окружающей среды во время беременности, а, возможно, также и экзогенные влияния становятся все более важными в деле возникновения патологии человеческого организма. Трагические события последних лет сурово продемонстрировали серьезные последствия, связанные с подобными воздействиями в минувшие годы.

К числу вредных экзогенных воздействий относятся следующие:

1. Радиационные воздействия.
2. Вирусные инфекции.
3. Химические вещества (лекарственные препараты, инородные вещества, сыворотки, вакцины).
4. Влияние факторов окружающей среды различной природы (климат, питание, курение, употребление алкоголя, условия работы, болезнь, социально-экономические обстоятельства).

Эти многочисленные факторы влияют на триаду мать — плацента — плод посредством четырех механизмов [Hüter J.], действующих четырьмя следующими способами:

1. Механическое повреждение клеток и разрушение клеток.
2. Нарушение энергетического метаболизма (дефицит кислорода, дефицит глюкозы, влияние химических веществ и лекарственных препаратов).
3. Нарушение катаболизма (угнетение активности ферментов и нарушение синтеза, вызываемые, например, действием лекарственных препаратов).
4. Увеличение возбудимости матки, ведущее к преждевременным родам.

В пределах сферы врачебной ответственности существует сравнительно мало возможностей предотвратить или уменьшить

такие воздействия. Все эти типы повреждений или потенциальных повреждений можно, конечно, отнести к ятрогенным, но обычно на них невозможно оказать влияние иначе, кроме как назначением химических веществ. Условия окружающей среды непрерывно изменяются, и человеческий организм продолжает реагировать на них и адаптироваться к этим изменениям.

Во время эмбрионального периода активные процессы абсорбции и элиминации едва ли играют какую-либо роль в количественном или качественном отношении, но эта ситуация явно изменяется с переходом к фетальному периоду. Участие плода в этих процессах возрастает как в качественном, так и в количественном отношении, хотя продолжают доминировать перистальтические движения внутриматочной среды. Во всех этих процессах плацента играет самую важную роль в данной триаде. Было показано, что она морфологически и функционально выполняет роль органа, ответственного за метаболизм и транспорт веществ. Существовавшее ранее предположение о том, что «плацентарный барьер» обеспечивает естественную защиту плода от воздействия экзогенных веществ и лекарственных препаратов, справедливо лишь в очень ограниченной степени.

Концепция «плацентарного барьера» дает скорее эвфемистическое, нежели научное описание плаценты. В физиологических и патологических условиях диаплацентарный и параплацентарный обмен веществ через поверхность плаценты следует рассматривать в качестве активной функции плацентарной мембраны, которая осуществляет избирательный контроль над прохождением через нее различных веществ. Для любых практических целей, однако, следует полагать, что почти любое вещество может перейти от матери к плоду, если только оно не подвергнется изменению, не инактивируется или не будет разрушено во время своего прохождения через плаценту. Кроме того, проницаемость плаценты для того или иного вещества может быть настолько незначительной, что его перенос через плаценту не будет иметь важного значения в количественном отношении.

В настоящее время диа- и параплацентарный транспорт веществ можно рассматривать в основном как количественную задачу, поскольку большинство инородных веществ (например, лекарственные препараты с молекулярной массой от 600 до 1000) проникают диа- и параплацентарно очень легко путем простой диффузии и, следовательно, в соответствии с принципом Фика. В дополнение к молекулярной массе к числу других факторов, ограничивающих транспорт веществ через плаценту, относятся главным образом различия в концентрации, жирорастворимость, степень ионизации, полярность, молекулярное строение, а также размер поверхности плаценты и толщина плацентарной мембраны.

Диаплацентарный транспорт веществ увеличивается с увеличением градиентов концентрации и степени жирорастворимости, но он, напротив, уменьшается с увеличением молекулярной

массы, степени диссоциации и связывания с белками. Вероятно, можно допустить существование подобных закономерностей и для процесса параплацентарного переноса. В настоящее время мы знаем только, что количество транспортируемого вещества находится в прямой зависимости от градиента концентрации и в обратной зависимости от величины молекулярной массы транспортируемого вещества. Hüter (1972) доказал, что механизм транспорта веществ через плаценту является диффузией через поры. Кроме того, можно предполагать и наличие активного транспорта веществ.

Сравнение обоих механизмов переноса веществ через плаценту в свете наших сегодняшних знаний показывает, что параплацентарный транспорт является в количественном отношении только частью диаплацентарного транспорта веществ. Эти вопросы, однако, по существу все еще остаются открытыми, поскольку, с одной стороны, не существует результатов клинических исследований, подтверждающих качественные показатели параплацентарного переноса веществ, и, с другой стороны, отсутствуют методы и технические приемы измерений, необходимые для получения точных данных об этом процессе. Более того, по существу ничего не известно о том, что происходит на молекулярном уровне во время активного транспорта веществ. Итак, в то время как наши знания о диа- и параплацентарном транспорте веществ следует квалифицировать как чрезвычайно скудные, мы все-таки знаем несколько больше о качественной стороне диа- и параплацентарного транспорта. Методы измерений, существующие в настоящее время, не позволяют производить одновременную обработку необходимых данных. Поскольку триада мать — плацента — плод будет рассматриваться детально с различных точек зрения в последующих разделах этой книги, то с целью избежать дублирования содержание этой главы сфокусировано только на общем значении триады.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Avery G. S. Drug Treatment, 2nd ed., Adis Press, Sydney — New York, 1980.
Becher V., Schiebler T. H., Kubli F. (Eds.): Die Plazenta des Menschen. Thieme, Stuttgart — New York, 1981.
Hüller H., Jährig K., Steinhoff R., Traeger A. (Ed.) Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode. VEB Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin, 1980.
Kretchmer N.: Perinatal — pharmacology — an introduction. In: Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology, ed. by P. L. Morselli, Raven Press, New York, 1975.
Kuemmerle H. P.: Clinical pharmacokinetics — an interdisciplinary field. Considerations about the general principles and the importance for pharmacotherapeutics research. In: Clinical Pharmacokinetics, ed. by W. A. Ritschel, Fischer, Stuttgart — New York, 1977.
Kuemmerle H. P.: Methoden der Klinischen Pharmakologie, Urban und Schwarzenberg, München — Vienna — Baltimore, 1978.
Kuemmerle H. P.: Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, vol. V., pp. 641—691, ed. by Döderlein, Wulf, Urban und Schwarzenberg, München — Vienna — Baltimore, 1978.

- Kuemmerle H. P.*: Clinical pharmacokinetics as a methodological principle in pregnancy. International Symposium on Clinical Pharmacology, Tokyo, Sept 6, 1979.
- Kuemmerle H. P.*: Clinical pharmacology of chemotherapeutic agents in pregnancy. In: Symposium about «Chemotherapy in Pregnancy», Eleventh International Congress of Chemotherapy, Boston, Oct. 4, 1979.
- Kuemmerle H. P., Stamm H.*: Klinische Pharmakologie dtr Schwangerschaft. In: Klinische Pharmakologie und Pharmacootherapie, 3rd ed., Ed. by Kuemmerle, Garrett, Spitzzy, Urban und Schwarzenberg, München — Vienna — Baltimore, 1976.
- Mirkin B. L.*: Fetal pharmacology. In: L. O. Boreus, Raven Press, New York, 1973.
- Morselli P. L., Garattini S., Sereni F.*: Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology, Raven Press, New York, 1975.
- Netzloff M. L.*: The effects of drugs on embryonic development. Ann. Clin. Lab. Sci., 1976, 6, 332.
- Neubert D. et al.*: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, Thieme, Stuttgart, 1978.

4. Морфологическое строение плаценты и его значение для фармакокинетики и фармакодинамики

X. Сoma (H. Soma)

Плацентарная мембрана

Хорошо известно, что плацента выполняет многочисленные функции, такие, как газообмен, перенос питательных веществ и продуктов распада, продуцирование гормонов или синтез белка и превращение определенных веществ в другие формы в материнско-плодном комплексе. Самой очевидной из всех этих функций является механизм переноса веществ. Транспортная функция плаценты определяется главным образом плацентарной мембраной (плацентарным «барьером»), имеющей толщину около 0,025 мм, которая разделяет систему кровообращения матери и систему кровообращения плода. Плацентарная мембрана состоит из трофобластного слоя, базальной мембраны, стромы и капилляров плода в ворсинках хориона (рис. 24). Плацентарный транспорт веществ между кровью матери, находящейся в межворсинчатом пространстве, и кровью плода, находящейся в ворсинках хориона, осуществляется главным образом синцитием, состоящим из одного слоя эпителия, который становится все более тонким по мере развития ворсинки. В зрелых ворсинках ядра беспорядочно рассеяны, образуя свободные от ядер области, и часто агрегируются, образуя синцитиальные узелки. В некоторых свободных от ядер областях синцитий становится тоньше, а плодные капилляры расширяются, когда возникает потребность в более быстром транспорте веществ. Соответственно базальная мембрана и капилляр плода располагаются очень близко к синцитию, тем самым образуя сосудисто-синцитиальную мембрану (ССМ) — рис. 25. Хотя ультраструктурное исследование

Рис. 24. Поперечное сечение ворсинки (6 мес беременности) ($\times 1800$).

МВ — микроворсинки; С — синцитий; Ц — цитотрофобласт; БМ — базальная мембрана; КП — капилляр плода; ККХ — клетка Кащенко — Хойфауэра; П — ларенхима.

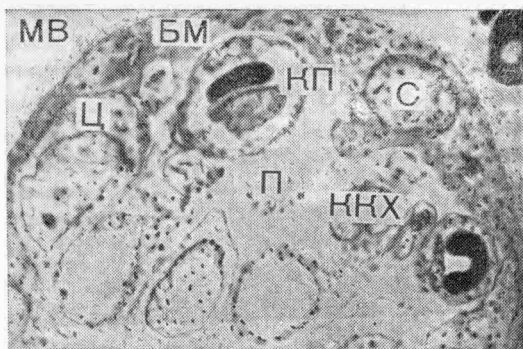
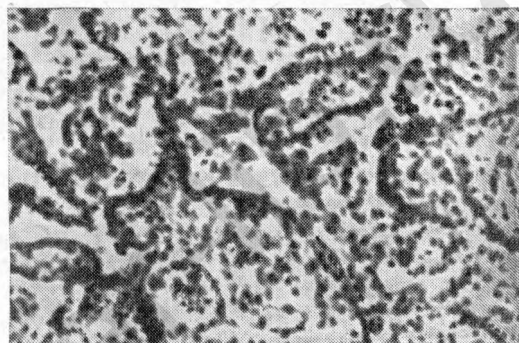


Рис. 25. Сосудисто-синцитиальная мембрана ($\times 200$).



дование показывает, что не существует действительного слияния трофобласта и стенки капилляра плода, эта область очень важна для обеспечения газообмена [Fox, 1979].

При электронной микроскопии в синцитии видна хорошо развитая грубая эндоплазматическая сеть; на ее поверхности отчетливо выступают многочисленные микроворсинки, ниже которых находятся многочисленные пиноцитозные пузырьки и митохондрии. Таким образом, увеличение переноса через плаценту различных веществ по мере увеличения срока беременности может быть отнесено на счет изменений ворсинок хориона. Микроворсинки на верхней поверхности синцития имеют тенденцию укорачиваться по мере увеличения срока беременности, а их диаметр изменяется от 100 мкм до 250 мкм к концу беременности. Поэтому весьма вероятно, что микроворсинки служат для увеличения поверхности синцития, тем самым увеличивая проницаемость плаценты для материнской крови, но вопрос о том, участвуют ли микроворсинки непосредственно в переносе веществ от матери к плоду, является дискуссионным.

Посредством сканирующей электронной микроскопии можно видеть, что микроворсинки отсутствуют на поверхности ССМ [Fox, 1979]. Однако микроворсинки на поверхности синцития

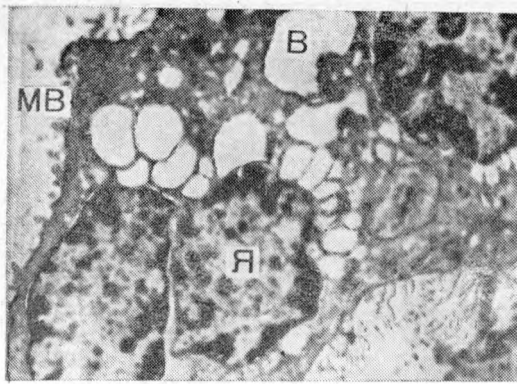


Рис. 26. Синцитий в ворсинке при несостоявшемся выкидыше (пятый месяц беременности) ($\times 3300$).

МВ — микроворсинки; Я — ядро; В — вакуоль.

как при незавершенном аборте, так и при несостоявшемся выкидыше почти неотличимы от микроворсинок в нормальной плаценте. Микроворсинки в плаценте мертворожденных младенцев, однако, местами были оголены и в органеллах синцития были видны раздутые вакуоли [Arai et al., 1979] (рис. 26, 28). В дополнение к этому при ультраструктурометрии поверхности плаценты при спонтанном аборте так же, как и при несостоявшемся выкидыше, наблюдались повреждение и до некоторой степени беспорядочное расположение микроворсинок [Mukaida et al., 1976] (рис. 27).

Для того чтобы лучше понять функциональные характеристики микроворсинок синцития, были предприняты морфологические и биохимические исследования с использованием препарата микроворсинчатой мембраны синцития [Smith et al., 1977]. При этом было отмечено не только окрашенное коллоидное железо и показана локализация трансферрина, но оказалось, что препарат обогащен в отношении ферментной характеристики поверхностных мембран и обеднен в отношении ферментной характеристики внутриклеточных органелл. Препарат транспортировал серин, глицин и α -аминоизобутировую кислоту. Следовательно, как считает Fox (1979), микроворсинки могут играть более сложную роль в транспортной функции плаценты. С другой стороны, Vurgos и Rodriguez (1966) предположили, что толстые участки плаценты, будучи богатыми эндоплазматической сетью и микроворсинками, возможно, специализированы на синтезе белка, в то время как тонкие участки плаценты, известные как сосудисто-синцитиальная мембрана, по-видимому, специализируются на транспорте веществ. Таким образом, при таком разделении функций становится клинически понятным, что может существовать такой патологический процесс, при котором могут быть повреждены участки плаценты, осуществляющие транспорт веществ, и в то же время оставаться неповрежденными те участки, где происходит синтез белка [Gordon, Chard, 1979].

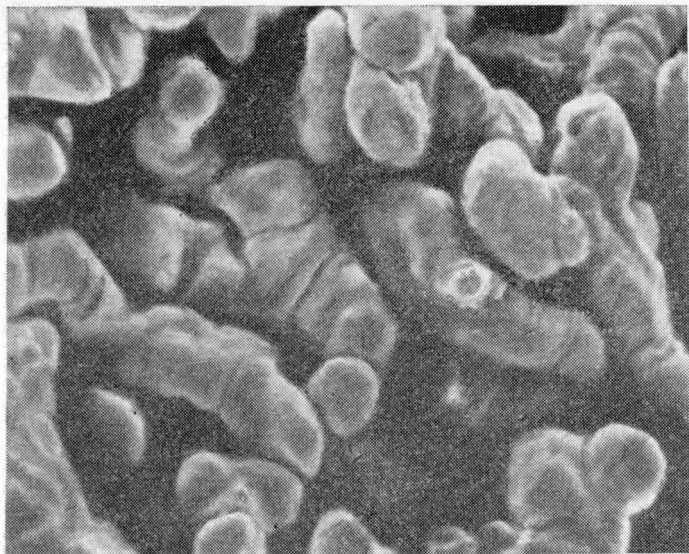


Рис. 27. Поперечное сечение ворсинки в конце срока нормальной беременности ($\times 400$).

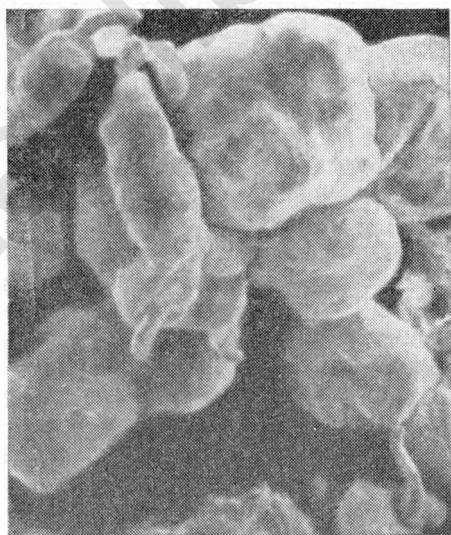


Рис. 28. Поперечное сечение ворсинки при незавершенном аборте ($\times 200$).

Механизм плацентарного транспорта

Хотя существует много обзоров, посвященных плацентарному транспорту лекарственных препаратов, было проведено сравнительно мало систематических исследований этого вопроса, вероятно, из-за серьезных технических трудностей, связанных с такими исследованиями [Long, Marks, 1969]. Тем не менее перенос лекарственных препаратов через плаценту можно рас-

смагивать на основе тех же соображений, которые используются при изучении переноса этих веществ через другие биологические мембраны, такие, как гематоэнцефалический барьер и стенка кишечника. Говоря кратко, в различные стадии беременности скорости переноса различных веществ не могут быть одинаковыми. Процесс переноса через плаценту должен регулироваться так, чтобы он осуществлялся в соответствии с потребностями плода в каждом веществе во время беременности (табл. 1) [Nebert, 1974].

Таблица 1. Механизм плацентарного переноса

1. Простая диффузия
2. Облегченная диффузия
3. Активный транспорт
4. Пиноцитоз
5. Прохождение через поры мембраны

Диффузия

Вещества перемещаются пассивно из области с более высокой их концентрацией в область с более низкой концентрацией в соответствии с принципом Фика. Таким образом, увеличение концентрации какого-либо вещества в крови, находящейся в межворсинчатом пространстве, приведет к увеличению скорости его переноса к плоду, а снижение его концентрации повлечет за собой уменьшение этой скорости. Аналогично этому уменьшение концентрации какого-либо вещества в крови плода приведет к увеличению скорости переноса этого вещества из крови матери. И наоборот, увеличение концентрации какого-либо вещества на плодной стороне плацентарного барьера повлечет за собой снижение скорости переноса этого вещества через плаценту от матери. Вода, электролиты, дыхательные газы так же, как и большинство лекарственных препаратов, проникают через плацентарные мембраны посредством простой диффузии. Однако на скорость переноса влияет толщина плацентарной мембраны, и тонкие участки мембраны более доступны для обмена. В случае таких сахаров, как глюкоза, диффузия происходит с большей скоростью, чем можно было ожидать на основании физико-химических характеристик. Такой вид переноса через плацентарную мембрану известен под названием облегченной диффузии, потому что в плацентарной мембране, по-видимому, существует специфическая система, способствующая прохождению веществ.

Активный транспорт

При таком типе переноса веществ носители транспортируют молекулы через плаценту. При этом процессе перенос веществ зависит не только от размера молекулы, но также и от наличия вещества-носителя. Это означает, что только молекула, прибы-

вающая в межворсинчатое пространство, может пройти через плацентарную мембрану; аминокислоты, водорастворимые витамины и иммуноглобулины проникают через плаценту таким способом.

Пиноцитоз

Процесс переноса веществ, при котором капельки материнской плазмы могут быть поглощены микроворсинками синцития, называется пиноцитозом. Микропиноцитотические пузырьки обычно наблюдаются непосредственно за поверхностью синцития при электронно-микроскопическом исследовании и часто представляют собой пузырьковые образования, которые, как считают, пригодны для избирательного поглощения белка. Таким образом, большие молекулы, такие, как белки, вирусы и антигена, переносятся через плаценту с помощью такого механизма.

Прохождение через поры мембраны

Наличие пор в липидной мембране является важным фактором, определяющим проницаемость этой мембраны. Кажется вероятным, что поры плацентарной мембраны, подобно порам в мембранах желудочно-кишечного тракта и гематоэнцефалического барьера, имеют диаметр, равный приблизительно 10 \AA (1 нм), и что через них могут проникнуть только молекулы с молекулярной массой меньше 100 [Long, Marks, 1969].

Факторы, оказывающие влияние на прохождение лекарственных препаратов через плацентарную мембрану

В большом числе исследований показано, что скорость переноса через плаценту зависит главным образом от концентрации неионизированной формы того или иного лекарственного препарата при данных значениях рН крови, жирорастворимости и от размера молекул (табл. 2) [Mirkin, 1974; Nebert, 1974]. Жирорастворимость является важным фактором в определении особенностей переноса веществ через плаценту. Жирорастворимые вещества с легкостью диффундируют через плаценту в кровь плода, а поскольку молекулы лекарственного препарата быстро проникают через плацентарную мембрану в неионизированной форме, то такие жирорастворимые вещества, как антипирин и тиопентал (каждое из которых плохо ионизируется при физиологическом значении рН), способны очень быстро диффундировать через плаценту.

С другой стороны, жиронерастворимые вещества, вероятно, проходят через мембрану медленнее. Поскольку жиронерастворимые соединения, такие, как сукцинилхолин, α -тубокурарин и гепарин, являются высокоионизированными веществами, они проникают через плаценту очень медленно. Электрический заряд

Т а б л и ц а 2. Факторы, оказывающие влияние на прохождение лекарственных препаратов через плацентарную мембрану

1. Жирорастворимость
2. Размер и форма молекул
3. Степень ионизации
4. Плацентарный кровоток
5. Стадия развития плаценты
6. Метаболизм лекарственных препаратов в плаценте

влияет на скорость переноса через плацентарные мембраны. Эти мембраны проницаемы для Na^+ , K^+ и Cl^- , хотя эти ионы, вероятно, проникают через плаценту медленнее, чем молекулы воды, мочи и другие молекулы небольшого размера и без электрического заряда.

Вообще вещества с меньшей молекулярной массой диффундируют быстрее, чем вещества с большой молекулярной массой. Большинство лекарственных препаратов имеют молекулярную массу в диапазоне от 250 до 500 и проникают через плаценту довольно легко. Вещества с молекулярной массой, превышающей 700—1000, такие, как полипептиды и белки, проникают через плацентарную мембрану медленнее. В дополнение к этому изменения в величине материнского или плодного вклада в плацентарный кровоток могут заметно влиять на перенос лекарственных препаратов через плаценту.

Патологические изменения в плаценте, связанные с системными заболеваниями матери, такими, как преэклампсия и сахарный диабет, могут изменять проницаемость плаценты. Изменения в материнском или плодном кровотоках через плаценту, вызванные сокращениями матки, положением матери или плода, анестезией или сдавливанием пуповины, могут также влиять на перенос веществ, причем степень изменений переноса в этих случаях неизвестна.

В настоящее время общепризнано, что снижение объема крови, сопровождающее тяжелую преэклампсию, вызывается нарушением маточно-плацентарного кровообращения. Во время нормально протекающей беременности чувствительность сосудов матери к ангиотензину снижается. Известно, что для увеличения диастолического давления на 20 мм рт. ст. у беременной женщины требуется введение в 2 раза большего количества ангиотензина, чем у небеременной женщины. Известно также, что такая угнетенная реакция на введение ангиотензина частично обусловлена синтезом простагландина [John et al., 1979]. Кроме того, признано, что преэклампсия сопровождается возвращением чувствительности сосудистой системы к ангиотензину к уровню чувствительности сосудов небеременной женщины. Нормальная плацента должна продуцировать простагландин E_2 , а простагландины участвуют в регуляции кровообращения плода и плацентарного кровообращения. Недостаточная чувствительность к экзогенному ангиотензину II во время беременности

может быть вызвана способностью простагландина E_2 снижать реакцию периферических сосудов на действие ангиотензина II [Speroff, 1975]. John (1979) высказал предположение, что недостаточность простагландина E_2 может быть выявлена при беременности, осложненной преэклампсией.

Метаболизм лекарственных препаратов при их переносе через плаценту

Некоторые вещества переносятся через плаценту только после метаболических преобразований, которые происходят в плаценте, превращая эти вещества в более транспортабельные продукты. Например, глюкоза, поступаая из крови матери, фосфорилируется в плаценте и превращается в фруктозу перед поступлением в кровь плода. Продолжительность действия лекарственного препарата у животных ограничивается его метаболизмом и экскрецией. Например, хотя плаценты человека и грызунов относятся к одному и тому же гемохориальному типу, плаценты грызунов не обладают способностью легко переводить андрогены в соединения ароматического ряда, в то время как плацента человека обладает очень высокой способностью ароматизации. Метаболизм лекарственных препаратов в плаценте человека, как и в печени, включает в себя четыре основных класса превращений: окисление, восстановление, соединение и гидролиз [Juchau et al., 1977]. В соответствии с этим Juchau (1977) предположил, что плацента может играть роль потенциального органа, осуществляющего биотрансформацию лекарственного препарата, т. е. плацента способна вызывать катализирующие изменения в химической структуре лекарственных препаратов и инородных соединений, вступающих в контакт с ней посредством материнского кровотока. Поэтому плацента может служить для плода конечной биохимической защитой от угрожающих инородных органических соединений прежде чем они попадут в ткани плода.

Иными словами, плацента содержит большое число активных ферментных систем, участвующих в биосинтезе и деградации химических веществ и лекарственных препаратов. У плода были продемонстрированы метаболические изменения стероидных гормонов во время их прохождения через плаценту с последующим замедлением их транспорта. С другой стороны, способность к связыванию, по-видимому, очень низка по сравнению с активностью гидролитических ферментов, которая, вероятно, служит для облегчения двунаправленного переноса лекарственных препаратов между матерью и плодом [Yaffee and Catz, 1977].

Перенос через ворсинки стромы

В большинстве обзоров обсуждается только механизм транспорта через трофобласт, но дополнительные вопросы относительно переноса веществ через ворсинки стромы к капиллярам плода

Все еще остаются необъясненными. Например, Kraehenbuhl и соавт. (1979) рассмотрели стадии поглощения и переноса антигенов IgG в гемохориальной плаценте. В соответствии с данными этих исследователей молекулы материнского IgG, присутствующие в лакунах плаценты, транспортируются в кровь плода через следующие тканевые слои: (1) После взаимодействия с Fcγ-рецепторами, расположенными на плазматической мембране, молекулы IgG подвергаются эндоцитозу и транспортируются через синцитий при помощи пузырьковых образований. Хотя последняя стадия этого процесса не была продемонстрирована с помощью электронной микроскопии, наличие большого числа пузырьковых образований и впадин позволяет обоснованно предположить, что эти органеллы являются посредниками при транспорте через плаценту. (2) Fcγ-рецепторы присутствуют на эндотелиальных клетках капилляров плода и могут играть какую-то роль в процессе переноса антигенов, что объясняет более высокие концентрации IgG в крови плода по сравнению с их концентрациями в крови матери. Однако дополнительные проблемы, касающиеся такого переноса в ворсинках, все еще остаются нерешенными.

Заключение

Основы переноса веществ через плаценту, по-видимому, включают в себя те же самые механизмы, которые обеспечивают перенос веществ через стенки капилляров и все мембраны в других органах. Плацентарный перенос является функцией определенного участка плацентарной мембраны. Этот участок пропорционален массе тела плода и уменьшается при беременности, осложненной гипертонией. Однако поскольку плацента обладает значительным функциональным резервом, она может эффективно реагировать на воздействие различных факторов окружающей среды, которых нельзя избежать, тем самым увеличивая свою способность к переносу веществ. Большинство веществ проникает через плацентарную мембрану с помощью таких механизмов переноса, как диффузия, активный транспорт и пиноцитоз. В дополнение к этому скорость переноса и объем переносимых веществ зависят от жирорастворимости, степени ионизации, молекулярной массы и скорости плацентарного кровотока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Arai K., Soma H., Hokano M. Ultrastructure of human placental villi in abortion, premature birth and stillbirth. — J. Clin. Electron Microscopy, 1979, 10, 445—446.
- Burgos M. H., Rodriguez E. M. Specialized zones in the trophoblast of the human term placenta. — Am. J. Obstet. Gynec., 1966, 96, 342—356.
- Fox H.: The correlation between placental structure and transfer function. In: Placental Transfer, ed. by C. V. Chamberlain and A. W. Wilkinson, 15—30. Pitman Medical, London, 1979.

- Gordon Y. B., Chard T.* The specific proteins of the human placenta. Some new hypotheses. In: *Placental Proteins*, ed. by A. Klopper, T. Chard, 1—21 Springer, Berlin, 1979.
- Lohn H., Rankin G., McLaughlin M. K.*: The regulation of the placental blood flows. *J. Develop. Physiol.*, 1979, 1, 3—20.
- Juchau M. R., Pedersen M. G., Fantel A. G., Shepard T. H.*: Drug metabolism by placenta. *Clin. Pharmacol. Therapeut.*, 1977, 14: 673—679.
- Kraehenbuhl J. P., Bron C., Sordat B.* Transfer of humoral secretory and cellular immunity from mother to offspring. *Current Topics in Pathology* 66, ed. by E. Grundmann, 105—157. Springer, Berlin, 1979.
- Long R. F., Marks J.* The transfer of drugs across the placenta. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1969, 62, 318—321.
- Mirkin B. L.* Fetal pharmacology. In: *Modern Perinatal Medicine*, ed. by L. Gluck, 307—321. Year Book, Chicago, 1974.
- Mukaida T., Yoshida K., Soma H.*: Surface ultrastructure of human placental villi in abortion and intrauterine fetal death. — *J. Clin. Electron Microscopy*, 1976, 9, 594—595.
- Nebert D. W.*: Genetic and environmental factors affecting placental and fetal metabolism of xenobiotics. In: *The Placenta*, ed. by K. S. Moghissi and E. S. E. Hafez, 207—237. Charles C Thomas, Springfield, 1974.
- Smith C. H., Nelson D. M., King B. F., Donohue T. M., Ruzychi S. M., Kelley L. K.*: Characterization of a microvillous membrant preparation from human placental syncytiotrophoblast: A morphologic, biochemical and physiologic study. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 190—196.
- Speroff L.*: Autoregulatory role for PG's in placental hemodynamics; their possible influence on blood pressure in pregnancy. — *J. Reprod. Med.*, 1975, 15: 181—188.
- Yaffee S. J., Catz C. S.*: Pharmacology of the perinatal period. — *Clin. Obstet. Gynec.*, 1971, 14: 722—744.

5. Структурные изменения плаценты и их связь с изменениями плацентарного переноса

X. Сомы (H. Soma)

Плацента может воздействовать на развитие плода в матке. Следовательно, изменения плаценты могут оказывать влияние на причину неправильного развития плода. Функция переноса веществ осуществляется ворсинками плаценты, включая трофобласт на их поверхности и систему кровообращения плода. Состав крови матери в межворсинчатом пространстве контролируется в первую очередь материнскими факторами, и он уже вторично влияет на обеспечение плода необходимыми веществами [Gruenwald, 1975].

Вообще говоря, не существует адекватной информации о функциональной способности механизма переноса в плаценте и ее взаимосвязи с потребностями плода [Kullander, Kallen, 1971]. Если даже патологические изменения плаценты не всегда коррелируют с ее функциональной недостаточностью, эти изменения могут индуцироваться независимо или совместными влияниями материнского, плацентарного и плодного факторов [Sapstedt, 1979; Soma, 1977]. Однако в настоящем разделе автор намерен описать некоторые структурные изменения плаценты, возникающие под влиянием материнских факторов, и их связь с функцией плаценты.

Функциональная структура плаценты и ее изменения в ходе беременности

Во время беременности наблюдаются признаки постепенного старения плаценты (табл. 3). Они частично компенсируются увеличением числа ворсинок и площади поверхности ССМ для поддержания адекватной оксигенации крови плода и снабжения его питательными веществами от матери [Vorherr, 1975]. Aherne и Duppil (1966) показали, что площадь поверхности ворсинок увеличивается с $3,4 \text{ м}^2$ на 28-й неделе беременности до среднего значения, равного 11 м^2 в конце срока беременности. В недавнем сообщении [Teasdale, 1980] продемонстрировано постепенное увеличение общей площади поверхности ворсинок с $2,42 \text{ м}^2$ на 22-й неделе беременности до среднего значения, равного $10,6 \text{ м}^2$, на 36-й неделе беременности, но незначительное уменьшение ее с $10,6 \text{ м}^2$ на 36-й неделе беременности до $9,4 \text{ м}^2$ на 40-й неделе. Это первое сообщение об уменьшении площади поверхности плаценты, на которой происходит обмен веществ между матерью и плодом в последние 4 нед беременности. В отношении функции плаценты заслуживает внимания то обстоятельство, что площадь поверхности капилляров плода и объем межворсинчатого пространства возрастают со скоростью, соответствующей скорости увеличения площади поверхности ворсинок. Winick (1970) показал, что содержание ДНК возрастает линейно до тех пор, пока масса плаценты не достигает 300 г или пока масса тела плода не достигнет 2300 г, или до 35—36 нед беременности. После этого кривая увеличения общего содержания ДНК в плаценте показывает, что увеличение быстро прекращается. Teasdale (1980) продемонстрировал, что в развитии человеческой плаценты в период между серединой и окончанием срока беременности четко различаются две стадии.

Первая — это стадия роста, характеризующаяся постепенным увеличением объема плаценты, происходящим благодаря гиперплазии клеток, которая заканчивается приблизительно на 36-й

Т а б л и ц а 3. Процессы старения плаценты (Vorherr)

1. Увеличение толщины базальной мембраны хорионального эпителия; уменьшение диаметра ворсинок
2. Уменьшение эпителия ворсинок (исчезновение цитотрофобластных клеток); чрезмерное образование синцитиальных узлов
3. Постепенное снижение длины ворсинок
4. Увеличение содержания свободных аминокислот и РНК; снижение содержания белка
5. Увеличение плотности стромы ворсинок (исчезновение большей части клеток Кашенко—Хофбауэра, склероз); уменьшение числа капилляров и увеличение компенсаторного роста бессосудистых ворсинок в периферических частях плаценты
6. Увеличение очагов фиброза
7. Увеличение образования кист и чрезмерная кальцификация
8. Увеличение дегенеративных изменений десцидуальных сосудов (фибриноидная дегенерация интимы)

неделе беременности, когда объем паренхимы и количество клеток плаценты достигают их максимума. Вторая стадия, которая длится начиная приблизительно с 36-й недели беременности до ее окончания, названа предварительно (в порядке рабочей гипотезы) стадией зрелости, несмотря на отсутствие измерений физиологических показателей функции плаценты, поскольку она характеризуется существенным ростом плода без сопутствующего увеличения тканей паренхимы. На основании результатов измерений установлено, что между 22-й и 40-й неделями беременности происходит семикратное увеличение массы тела плода, несмотря на то что относительная площадь поверхности ворсинок при этом в 2 раза уменьшается [Teasdale, 1980]. Это означает, что, возможно, в это время в ходе развития беременности происходит увеличение эффективности обмена в плаценте на грамм массы или на единицу площади поверхности. Другим возможным объяснением является увеличение скорости перфузии плаценты между системой кровообращения матери и системой кровообращения плода в дополнение к образованию ССМ и благодаря компенсации увеличения площади поверхности микроворсинок в синцитии по мере развития беременности.

Патологические изменения плаценты, индуцируемые гипоксией

В общем влияние высокогорья на понижение альвеолярного P_{CO_2} хорошо известно, но замечено, что во время беременности гипервентиляция, вызванная высокогорьем, может оказать большую пользу для развития плода, снабжение которого кислородом зависит от поддержания адекватного градиента давления кислорода по обе стороны плаценты [Hellegers et al., 1961]. В соответствии с данными Longo (1972) не существует особых сомнений в том, что снижение парциального давления кислорода в крови матери независимо от того, вызвано ли оно ее проживанием в высокогорье, сердечно-дыхательным заболеванием или анемией, нарушает развитие плода, поскольку пониженная величина материнского P_{CO_2} снижает скорость переноса кислорода через плаценту, напряжение кислорода в крови в пупочной вене, снабжающей плод, и в конечном итоге — напряжение кислорода в тканях плаценты. Как следствие этого организмом были найдены компенсаторные реакции против гипоксии. Среди них отмечаются повышение плацентарного кровотока и уровня содержания гемоглобина. До настоящего времени было опубликовано мало сравнительных исследований функций плаценты в условиях высокогорья и на уровне моря [Chabes et al., 1968; Krüger and Arias Stella, 1970]. Обычно наиболее стабильной формой плаценты является овальная. Тем не менее в условиях высокогорья наблюдались в 3 раза чаще, чем на уровне моря, случаи изменения формы плаценты [Chabes et al., 1968].

Младенцы, рожденные в условиях высокогорья, имели значительно меньшую массу тела, чем младенцы, рожденные в местностях, расположенных на уровне моря, а масса плаценты у рожениц, живущих в условиях высокогорья, была больше, чем у рожениц, живущих на уровне моря [Krüger and Arias Stella, 1970]. Кроме того, количество котиледонов в плацентах рожениц, живущих в условиях высокогорья, было вдвое меньше, чем в плацентах рожениц, живущих на уровне моря, что указывает на меньшую степень деления плаценты перегородкой на отдельные доли и, возможно, на большую долю функционирующей паренхимы. Но при этом не было обнаружено никаких различий в объемах плаценты у женщин этих двух групп [Krüger and Arias Stella, 1970]. Известно, что экскреция эстрогенов с мочой является чувствительным показателем плодно-плацентарной функции — с уменьшением экскреции эстриола часто бывает связано замедленное развитие плода, — и такое уменьшение наблюдается у рожениц, живущих в условиях высокогорья [Sobrevilla et al., 1968]. Таким образом, описанные выше изменения означают, что плодно-плацентарная функция может не только нарушаться в условиях высокогорья вследствие гипоксии, но в ней также могут происходить адаптационные или компенсаторные изменения в ответ на стресс, вызванный условиями окружающей среды.

Изменения структуры плаценты при заболевании матери диабетом и в результате курения матери во время беременности

Хотя корреляция между структурными изменениями плаценты и снижением функции плаценты остается неясной, гибель плодов и их заболеваемость приписывали недостаточности плаценты. В большинстве случаев гибели плода причиной этого может быть не недостаточность плаценты, а скорее нарушения материнских структур, обеспечивающих питание плода, или нарушение маточно-плацентарного кровотока. То же самое, вероятно, справедливо и для случаев беременности, осложненной диабетом, при которой заболевание матери не только представляет собой метаболический вызов поддержанию гомеостаза при беременности, но также указывает на изменения плаценты, которые могут быть непосредственно связаны с функцией плаценты [Whitsett and Brownschidle, 1979]. Поэтому резонно предположить, что метаболические нарушения, включающие нарушения углеводного, жирового и белкового обменов, окажут повреждающее действие на процесс развития плаценты, требующий сложного взаимодействия между тканями плода и матери [Robertson, 1979]. В большинстве проведенных исследований повреждения плаценты, связанные с заболеванием матери диабетом, было трудно оценить из-за включения в их число таких случаев, когда на основное заболевание накладывались и ослож-

нения, вызванные тяжелой гипертензией, и случаев исследования плацент мертворожденных плодов. При электронно-микроскопическом исследовании в плаценте беременных, страдающих диабетом, наблюдались различные степени фокального некроза синцитиотрофобласта; повышенное число цитотрофобластных клеток; утолщения трофобластной базальной мембраны и уменьшение просвета капилляров плода [Jones and Fox, 1976]. С другой стороны, самое впечатляющее наблюдение, выполненное с помощью электронной микроскопии и относящееся к цитотрофобласту у женщин, страдающих диабетом, показывает небольшие, абсолютно непроницаемые для электронов митохондрии и множество внутриклеточных филаментов в гидрофобной цитоплазме [Kaufmann et al., 1979].

Похоже на то, что эти изменения плаценты не связаны с маточно-плацентарной ишемией, а обусловлены только наличием у матери сахарного диабета. Следовательно, было бы логичным предположить, что при менее тяжелом и более эффективно леченном диабете менее серьезными будут и поражения плаценты [Jones, Fox, 1976]. Синцитиотрофобласт также покрыт поверхностной пленкой, или гликокаликсом, распределение которого исследовалось с использованием катионного ферритина в качестве маркера гликокаликса. Эта пленка может защищать плаценту и плод от иммунологического отторжения материнским организмом посредством создания высокоанионной поверхности для иммунологически компетентных лимфоцитов матери, которые также обладают выраженным отрицательным электрическим зарядом на своей поверхности [Nelson et al., 1978]. Преобладающей составной частью микроворсинчатой части гликокаликса, покрывающего синцитиотрофобласт, является кремниевая кислота. Ультраструктурный анализ гликокаликса синцития с использованием рутения красного в качестве маркера этой поверхностной пленки показал снижение содержания маркера в гликокаликсе при заболевании матери диабетом, и филаментная природа гликокаликса не столь очевидна в тех частях плацентарной мембраны, которые содержат пониженное количество маркера [Wnitsett, Brownschidle, 1979]. Эти результаты заставляют предположить, что морфология гликокаликса может изменяться в зависимости от изменений химического состава плазматической мембраны синцития при диабете.

Химия и фармакология табачного дыма сложны и не полностью поняты. Табачный дым представляет собой смесь газов и частиц, существующих в виде мельчайших капелек, из которых выделены и идентифицированы более тысячи соединений. Вещества, входящие в состав сигарет и имеющие медицинское значение, разделены на 4 группы: (1) канцерогены и коканцерогены; (2) раздражители; (3) никотин и (4) газы — окись углерода, цианистый водород и окиси азота. Курение сигарет во время беременности, согласно опубликованным сообщениям, оказывает многочисленные повреждающие воздействия на плод: высо-

кая частота выкидышей и рождений младенцев с массой тела слишком маленькой для данного срока беременности [Piganl, 1978]. В некоторых исследованиях, касающихся влияния курения сигарет на плаценту, не было найдено никаких существенных различий в массе плаценты и ее внешнем виде между плацентами курящих и некурящих женщин [Mulcahy et al., 1970], в то время как Kullander и Kallen (1971) обнаружили снижение массы плаценты, которое было пропорционально числу выкуренных сигарет, так что плацентарный коэффициент непрерывно увеличивается вместе с увеличением количества выкуриваемых сигарет.

Ультраструктурные исследования зрелой плаценты курящих и некурящих женщин показали выраженные изменения плаценты у курящих женщин [Asmussen, 1977, 1980]. При этих исследованиях в плацентах курящих женщин были обнаружены следующие характерные изменения: утолщение базальной мембраны ворсинок, увеличение содержания коллагена в строме ворсинок, уменьшение васкуляризации и изменение внутренней оболочки капилляров ворсинок вследствие отека или сокращения эндотелиальных клеток. Было установлено, что утолщенная базальная мембрана связана с недоношенной беременностью, наличием у беременной серьезной гипертензии, тяжелым токсикозом и сахарным диабетом [Sen, Langley, 1974]. Таким образом, в дополнение к предполагаемым изменениям метаболизма у плода, вызванным утолщением базальной мембраны, существенное снижение васкуляризации будет вызывать очевидное снижение уровня метаболизма и диффузии через плацентарный барьер [Asmussen, 1980].

Нарушения маточно-плацентарного кровообращения при преэклампсии

Было высказано предположение, что основное сопротивление току крови через плаценту на материнской ее стороне имеет место в межворсинчатом пространстве. Основное падение величины кровяного давления происходит при прохождении крови через межворсинчатое пространство и это требует наличия высокого давления в терминальной части спиральной артерии. У приматов маточно-плацентарное кровообращение сильно реагирует на введение различных фармакологических веществ, которые изменяют скорость кровотока и ведут к изменению степени оксигенации плода [Adamsons, Myers, 1977]. Одной из уникальных особенностей межворсинчатого пространства как резервуара крови является возможность непосредственного обратного тока крови из ворсинок плаценты и маточных спиральных артерий. Объем межворсинчатого пространства составляет приблизительно 150 мл, а объемная скорость тока крови через него равна приблизительно 600 мл/мин. Соответственно при нормальном протекании беременности маточные спиральные артерии,

Рис. 29. Инфаркты плаценты.

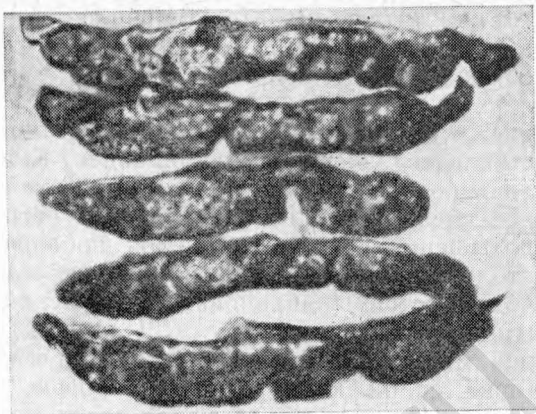


Рис. 30. Некроз ворсинки ($\times 100$).

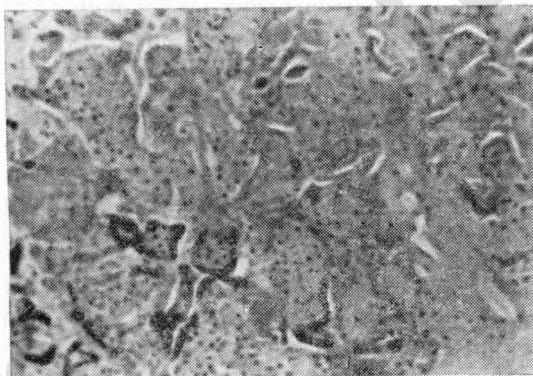
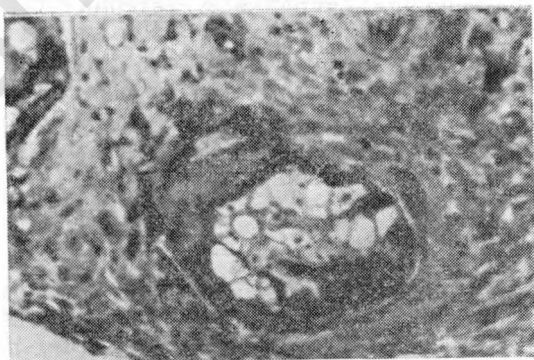


Рис. 31. Острый атероз и фибриноидная дегенерация спиральной артерии ($\times 200$).



снабжающие кровью плаценту, претерпевают обширные структурные изменения, позволяющие обеспечить возрастающий приток крови к плодно-плацентарному комплексу. Когда происходит ишемический инфаркт плаценты, проницаемость плаценты снижается. При токсикозе беременности проницаемость плацен-

ты для натрия значительно снижается (приблизительно наполовину), что указывает на уменьшение поверхности плацентарного обмена или на полное прекращение тока крови через определенные участки плаценты [Moll, 1978]. Существует общее мнение, что при преэклампсии многие виды поражений плаценты становятся значительно обширнее. К их числу относятся: увеличенное число синцитиальных узлов или отростков; увеличенное число истинных инфарктов и ретроплацентарных гематом; повышенная потеря синцития; пролиферация цитотрофобласта; утолщение трофобластной базальной мембраны; некроз ворсинок и острая фибриноидная дегенерация материнских децидуальных артерий [Page, 1972] (рис. 29, 30). С другой стороны, при микроскопических и ультраструктурных исследованиях артерий, снабжающих плаценту кровью, при значительном замедлении роста плода неизменно находят обширные инфаркты плаценты и в соответствии со степенью тяжести этих инфарктов обнаруживают патологические изменения артерий в виде атероматозных поражений больших участков как спиральных артерий, снабжающих кровью межворсинчатое пространство, так и базальных артерий [Sheppard, Vonnar, 1976] (рис. 31).

О двух выдающихся особенностях острого атероза спиральных артерий при преэклампсии, заключающихся в жировом перерождении клеток интимы и некрозе стенок сосудов, сообщали также De Wolf и соавт. (1975). Эти повреждения, характерные для системной гипертензии, можно интерпретировать как реакцию на гемодинамические нарушения, присущие данному заболеванию. Поэтому острая гипертензия при преэклампсии может провоцировать развитие подобных повреждений в материнских сосудах беременной матки. При таких патологических изменениях спиральные артерии сосудистого ложа плаценты менее расширены, чем при нормальном протекании беременности, и стенки сосудов могут сохранять чувствительность к вазомоторным воздействиям. Эти изменения нарушают приток крови в межворсинчатое пространство и ток крови через это пространство, что приводит к ишемии плаценты, развитию инфаркта плаценты и замедлению роста плода [De Wolf et al., 1980].

Заключение

Масса плаценты и площадь поверхности ворсинок, по-видимому, непосредственно связаны с общим плацентоплодным метаболизмом. В дополнение к этому площадь поверхности ворсинок и количество ССМ увеличиваются по мере увеличения срока беременности. Поэтому, даже если морфологические признаки старения плаценты не коррелируют с ее функциональной недостаточностью, зрелость плаценты и ее функция достигают своих максимальных значений к моменту родов [Vorherr, 1975].

Было показано, что максимальное значение функции плаценты (способность к транспорту) достигается к 38-й неделе

беременности, и в это время прекращается синтез ДНК в плаценте. После этого срока транспорт натрия и тяжелой воды через плаценту уменьшается. В соответствии с этим к сроку окончания беременности процессы транспорта через плаценту постепенно уменьшаются, и снижаются скорости роста плаценты и плода [Voherrg, 1975]. Сниженное маточно-плацентарное кровообращение наблюдается в 50% случаев, и это вызывает хроническую гипоксию плода, замедление роста плода или внутриутробную гипоксию и внутриутробную гибель плода. Кроме того, вследствие дегенеративных изменений и сокращения базальных спиральных артерий происходит уменьшение маточно-плацентарного кровотока и объема межворсинчатого пространства, что вызывает ишемию плаценты и развитие инфарктов плаценты. К тому же при этом ухудшается перенос веществ через плаценту, что в конечном счете ведет к истощению резервных возможностей плаценты и замедлению роста плода. Таким образом, нарушение материнско-плодного кровообращения может привести к недостаточности функции плаценты, вызываемой хроническим повреждением ворсинок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adamson K., Myers R. E. Circulation in the intervillous space: Obstetrical considerations in fetal deprivation. The placenta and Its Maternal Supply Line, ed. by P. Grutwald, 158—177. University Park, Baltimore, 1975.
- Aherne W., Dunnill M. S. Quantitative aspects of placental structure. *J. Path. Bact.*, 1966, 91, 123—139.
- Asmussen L. Ultrastructure of the human placenta at term. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1977, 56, 119—126.
- Asmussen I. Ultrastructure of the villi and fetal capillaries in placentas from smoking and nonsmoking mothers. — *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 87, 239—245.
- Chabes A., Pereda J., Hyams L., Barrientos N., Perez J., Campos L., Monroe A., Mayora A. Comparative morphometry of the human placenta at high altitude and at sea level. I. The shape of the placenta. — *Obstet. Gynecol.*, 1968, 31, 178—185.
- DeWolf F., Robertson W. B., Brosens I. The Ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 123, 164—174.
- DeWolf F., Brosens I., Renager M. Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. — *Br. J. Obstet. Gynaec.*, 1980, 87, 678—685.
- Gruenewald P. Fetal deprivation and placental pathology: Concepts and relationships. In: Perspectives in Pediatric Pathology, ed. by H. S. Rosenberg and R. P. Bolande, Year Book, Chicago, 1975, 2, 101—149.
- Hellegers A., Metcalfe J., Huckabee W. E., Prystowsky H., Meschia G., Baron D. H. Alveolar P_{CO} and P_{O_2} in pregnant and nonpregnant women at high altitude. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1961, 82, 241—245.
- Jones C. J. P., Fox H. Placental changes in gestational diabetes. An ultrastructural study. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, 48, 274—280.
- Kaufmann P., Gentzen D. M., Davidoff M. Die Ultrastruktur von Langhanszellen in Pathologischen menschlichen Placenten. — *Arch. Gynäk.*, 1979, 222, 319—332.
- Krüger H., Arias Stella J. The placenta and the newborn infant at high altitudes. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 586—591.
- Kullander S., Kallen B. A prospective study of smoking and pregnancy. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1971, 50, 83—94.

- Longo L. D.* Disorders of Placental Transfer. Pathophysiology of gestation, ed. by N. S. Assali, Academic Press, New York, 1972, 2, 1—76.
- Moll W.* Physiologic and pathologic aspects of the placenta. In: Hypertensive Disorders in Pregnancy, ed. by F. K. Beller, I. Mac Gillivery, 50—55. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Mulcahy R., Murphy J., Martin F.* Placental changes and maternal weight in smoking and nonsmoking mothers. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 703—704.
- Nelson D. M., Smith R. M., Jarrett L.* Nonuniform distribution and grouping of insulin receptors on the surface of human placental syncytial trophoblast. *Diabetes*, 1978, 27, 530—538.
- Page E. W.* On the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonwealth*, 1972, 79, 883—894.
- Pirani B. B. K.* Smoking during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surg.*, 1978, 33, 1—13.
- Robertson W. B.* Utero-placental blood supply in maternal diabetes. In: Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn, ed. by H. W. Sutherland and J. M. Stowers, 63—75. Springer, Berlin, 1979.
- Sanstedt B.* The placenta and low birth weight. In: Current Topics in Pathology 66, 1—55. Springer, Heidelberg, 1979.
- Sen D. K., Langley F. A.* Villous basement membrane thickening and fibrinoid necrosis in normal and abnormal. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 118, 276—281.
- Sheppard B. L., Bonnar J.* The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. — *Br. J. Obstet. Gynaec.*, 1976, 83, 948—959.
- Sobrevilla L. A., Romero I., Kruger F., Whittenbury J.* Low estrogen excretion during pregnancy at high altitude. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 102, 828—833.
- Soma H.* The dynamic relationship of the morphologic changes of the placenta to the fetoplacental function, ed. by Y. Notake, S. Suzuki, Igakushoin, 81—100. Tokyo, 1977.
- Teasdale F.* Gestational changes in the functional structure of the human placenta in relation to fetal growth: A morphometric study. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 137, 560—568.
- Vorherr H.* Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 123, 67—103.
- Whitsett J. A., Brownschidle C. M.* Aspects of placental structure and function in maternal diabetes. In: The diabetic pregnancy, ed. by I. R. Mertz, P. A. J. Adam, 123—143. Grune and Stratton, New York, 1979.
- Winick M.* Cellular growth of the fetus and placenta. In: Fetal growth and development, ed. by H. A. Waisman, G. Kerr, 19—27. McGraw-Hill, New York, 1970.

6. Нормальное и ненормальное развитие эмбрионов и плодов человека: рост эмбриона/плода и внутриматочная окружающая среда

Д. Пекорари (D. Pecorari)

Факторы, нарушающие рост плода человека

Оплодотворение может рассматриваться как подходящая исходная точка для развития человека. Встреча в надлежащем месте и в надлежащее время мужской гаметы с женской гаметой при условии, что обе клетки лишены дефектов, возможно,

является самым важным предварительным условием для формирования нового субъекта.

Встречу зародышевых клеток, несущих в себе нежелательную генетическую информацию, можно предотвратить посредством пресечения брака между лицами, являющимися носителями таких клеток, или же с помощью контрацепции или других подходящих мер; вся эта проблема в целом относится к области евгеники и не будет обсуждаться здесь. Возможно, более важно подчеркнуть тот факт, что даже в случае брака двух генетически нормальных индивидуумов здоровые гаметы могут иногда оказаться серьезно поврежденными или же у этих индивидуумов иногда могут продуцироваться дефектные гаметы. Изменения в продуцировании и созревании гамет могут быть индуцированы непосредственно или косвенно некоторыми физическими факторами (например, ионизирующими излучениями) и многими химическими веществами (включая некоторые лекарственные препараты и вещества, предназначенные для повышения сексуального возбуждения). Спонтанно возникающие условия, при которых гаметы плохого качества становятся доступными для оплодотворения здоровым индивидуумом, — это в основном те условия, которые благоприятствуют перезрелости и незрелости зародышевых клеток.

Поврежденные или дефектные гаметы могут появляться как у мужчин, так и у женщин, но если такие гаметы появляются у мужчин, то последствия будут менее угрожающими, поскольку естественный отбор, происходящий между сперматозоидами после осеменения, обычно гарантирует, что оплодотворение будет совершено только одним из самых дееспособных сперматозоидов, стремительно продвигающимся по генитальному тракту женщины для встречи с яйцеклеткой. У женщин, однако, обычно продуцируется только одна гамета в каждом цикле, и иногда оплодотворение может произойти даже в том случае, если эта яйцеклетка не очень хорошего качества. Яйцеклетка у большинства млекопитающих имеет довольно короткий оптимальный период существования. И если после достижения стадии, при которой обычно происходит овуляция, овоцит задерживается внутри фолликула, который не разрывается в срок, старение яйцеклетки, вероятно, произойдет через 24 ч (преовуляторная или интрафолликулярная перезрелость). Старение начинается через 24 ч или даже меньше после того, как яйцеклетка будет вытолкнута из фолликула (постовуляторная перезрелость, старение овулированной яйцеклетки) [Bomsl-Helmreich, 1976].

Естественную защиту от запоздалого оплодотворения можно наблюдать в поведении большинства млекопитающих в период гонки, когда совершение коитуса допускается только в наиболее благоприятный для этого период времени. Этого, конечно, не происходит с женщинами.

К числу условий, при которых существует повышенная вероятность нарушения созревания ооцита у женщин, относятся:

1. Первые месяцы после начала менструаций и месяцы (или годы), предшествующие наступлению климакса, характеризующиеся нестабильными циклами.

2. Менструальные циклы, следующие сразу после аборта или родов.

3. Менструальные циклы, следующие сразу после прекращения гормональной контрацепции.

4. Овуляции, происходящие во время прохождения курса лечения определенными психостимулирующими средствами, влияющими на функции гипоталамуса, или, возможно, овуляции, искусственно индуцированные лекарственными препаратами.

Подозревают также, что оплодотворению перезревшими гаметатами (сперматозоид и яйцеклетка) может благоприятствовать ограничение периода половых сношений только предовуляторной или постовуляторной фазами менструального цикла, как это практикуется в методах так называемого естественного контроля рождаемости.

При проведении экспериментов на животных были описаны различные аномалии (главным образом ряд aberrаций хромосом), возникающие после оплодотворения перезревших овоцитов. Аналогично незрелые овоциты, по-видимому, создают недостаточную преграду против полиспермии, что приводит к повышенной частоте развития анеуплоидии [Blandau, 1975; Bomsel-Helmreich, 1976].

Несмотря на эти данные, для человеческой популяции нет четких доказательств того, что перезрелость или незрелость гамет создает реальную опасность возникновения аномалий развития у потомка. Напротив, что кажется более вероятным (на основании некоторых косвенных наблюдений), это — существование зависимости между ненормальной степенью зрелости овоцита и нарушениями имплантации [Ify, 1979; Guerrero, Rojas, 1975], ведущими в конечном итоге к выкидышу, возникновению внематочной беременности или предлежанию плаценты, а, возможно, также и к замедлению роста плода.

Проблема старения гамет обсуждалась здесь довольно подробно не из-за ее высокой значимости в патогенезе нарушений роста плода, но главным образом потому, что она редко обсуждается в качестве возможной причины нарушений роста эмбриона и плода.

Среди других факторов, регулирующих рост плода, можно упомянуть следующие [Abdul-Karim, Sunderji, 1979]:

1. Генетическая характеристика плода.

2. Материнские факторы (анатомия матки и степень развития ее сосудистой сети; адаптация материнского организма к беременности и т. д.).

3. Питание матери (как количественные, так и качественные аспекты).

4. Гормоны плода (в частности, инсулин).

5. Почки плода (при недоразвитии почек обычно наблюда-

ется замедление внутриутробного роста плода; нефрэктомия, выполненная у плода овцы, приводит к последующему замедлению внутриутробного роста).

Более детальное рассмотрение этих факторов лежит за пределами возможностей данного раздела, поэтому читателя, интересующегося этими вопросами, мы отсылаем к списку рекомендуемой литературы, приведенному в конце раздела.

Критерии оценки роста плода человека

В предыдущем подразделе был представлен обзор факторов, ведущих к нарушению внутриутробного роста. Механизмы действия этих факторов весьма различны, а их последствия могут чрезвычайно сильно варьировать в результате взаимодействия нескольких факторов и в зависимости от срока беременности, при котором то или иное нарушение происходит. По этим причинам очень полезно иметь какие-то критерии оценки, с которыми можно было бы сравнивать различные параметры и оценивать все возможные нарушения роста.

Из многих параметров роста плода только масса тела плода будет рассматриваться здесь в качестве параметра для сравнения, поскольку этот параметр легче всего измерить и он наиболее информативен, так как является своеобразным отражением всех других размеров плода. Кроме того, масса тела плода или скорее масса тела ребенка при рождении является одним из самых важных показателей для прогнозирования будущего данного ребенка в отношении смертности, заболеваемости и особенностей развития. Существует несколько великолепных монографий, посвященных более детальному рассмотрению вопросов роста плода [Ounsted, Ounsted, 1973; Elliott, Knight, 1974; Roberts, Thompson, 1976]. В настоящем разделе представлены лишь некоторые основные критерии, полезные для проведения сравнительных исследований. Традиционные критерии, с помощью которых в настоящее время характеризуют изменения массы тела плода, были получены путем выявления взаимосвязи между массой тела новорожденного и сроками беременности. Очевидно, что этот критерий является скорее статистическим, чем биологическим, и он предполагает, что существует «нормальная» популяция, используемая как эталон с ясно очерченными границами, отделяющими «нормальных» индивидуумов от «ненормальных». В действительности же этого редко, если вообще когда-нибудь удастся достигнуть, особенно при малых сроках беременности, когда бывает затруднительно собрать достаточное число данных о здоровых недоношенных младенцах. Кроме того, границы нормы устанавливаются разными авторами в соответствии с разными диапазонами более или менее строгих критериев (например, 5% и 95% кривые или 10% и 90% кривые; отклонение от средней величины в две стандартные ошибки).

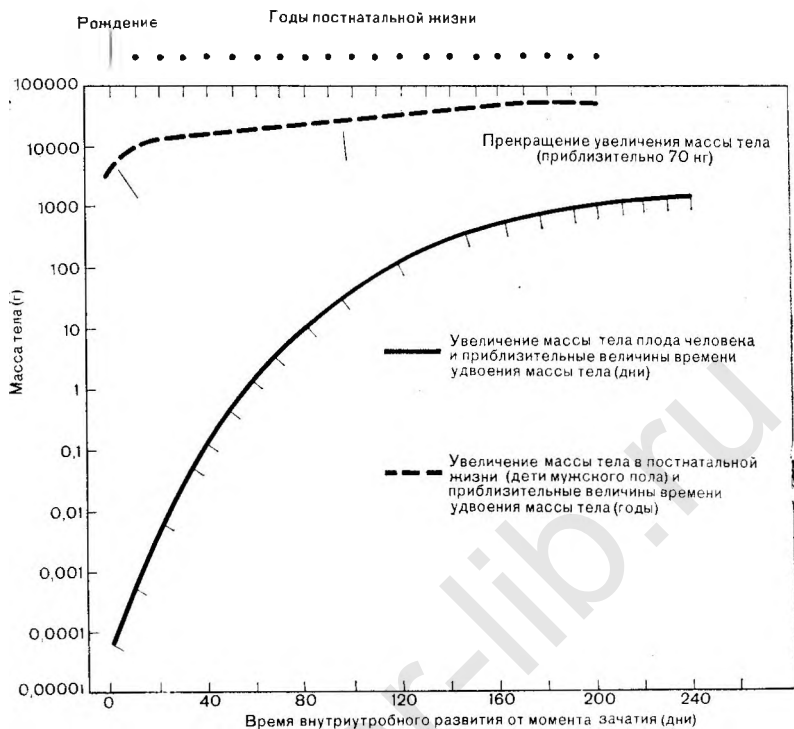


Рис. 32. Изменение массы тела плода человека в пренатальный и постнатальный периоды.

Для получения более точных результатов относительно роста плода было отдано предпочтение использованию начала отсчета с момента зачатия (дни после зачатия) вместо дней, отсчитываемых с начала последнего менструального цикла. Время удвоения массы тела увеличивается с увеличением времени внутриутробного развития и постнатальной жизни; соответственно пропорционально происходит уменьшение скорости роста массы тела. Подавляющее большинство числа удвоений массы тела происходит в первом периоде беременности. После 28 нед беременности (около 180 дней с момента зачатия) до окончания срока беременности происходит только 1,5 удвоения массы тела. (Модифицировано из: Skipper H. E., S. Perry: Kinetics of normal and leukemic leucocyte populations and relevance to chemotherapy. *Cancer Res.*, 1970, 30, 1883).

Считается [Blechsmidt, 1976], что масса человеческой яйцеклетки равна приблизительно $0,4 \times 10^{-6}$ г. После оплодотворения и пяти удвоений массы (редупликаций) масса человеческой зиготы оценивается в $6,95 \times 10^{-5}$ г [McCredie et al., 1965; Skipper, Perry, 1970]. Взяв эту точку за отправную, на рис. 32 показано увеличение массы тела плода, где скорость роста массы тела также может быть выведена как величина, обратная времени удвоения массы тела в различные периоды пренатальной и неонатальной жизни плода.

В соответствии с концепциями Dunn и Butler (1971) и Dunn (1972, 1981), если мы будем выражать рост массы тела через время ее удвоения и число удвоений, а не в значениях абсолютного числа граммов в любую единицу времени, то увидим, что более 90% всего процесса роста уже произошло к сроку, соот-

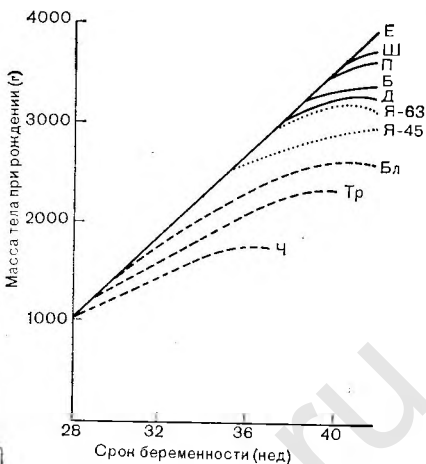
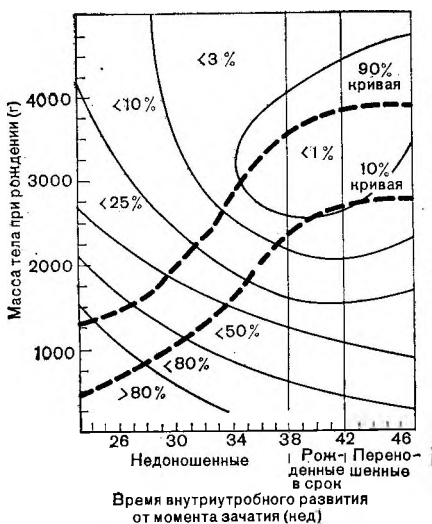


Рис. 33. График внутриутробного роста массы тела плода по Lubchenco и соавт. (1972).

На графике показаны также приблизительные степени риска поздней неонатальной смертности. Наилучшие шансы выжить имеют дети, значение массы тела при рождении у которых находится в промежутке между 10% и 90% кривыми.

Рис. 34. Графики внутриутробного роста массы тела плодов человека.

Е — теоретическая кривая оптимального роста; Ш — Швеция; П — Портленд (Орегон, США); Б — Балтимор (Мэриленд, США); Д — Денвер (Колорадо, США); Я-63 — Япония (1963—1964); Я-45 — Япония (1945—1946); Бл — близнецы; Тр — тройни; Ч — четыре плода. Данные от Е до Бл: из Gruenwald, 1974. Тр. и Ч: из McKeown, Record, 1952, сообщенные Dunn, Butler 1971.

ветствующему 28 нед беременности (196 дней), а около 75% — 12 нед (см. рис. 32). Если мы теперь рассмотрим повсеместно принятые границы нормы для массы тела ребенка, рожденного в срок (10% и 90% кривые), то станет очевидно, что вариации скорости роста массы тела (как мы выразили эту величину выше), обуславливающие эти границы, в действительности очень невелики (порядка нескольких долей процента). Следовательно, исходя из этого, можно заключить что «нормальная» скорость роста массы тела плода имеет очень маленькие пределы вариаций, а, во-вторых, что в отсутствие воздействия внешних факторов (таких, как плацентарная недостаточность) масса тела ребенка при его рождении зависит преимущественно от того, какая масса тела у него была по истечении 28 нед беременности. И наконец, признав «естественные» законы выживания сильнейшего, которые определяются понятием «нормальный» рост, дающим наилучшие шансы выжить, следует также признать и определяющее значение оптимальной картины роста, характеризующейся минимальными возможностями его ускорения или замедления.

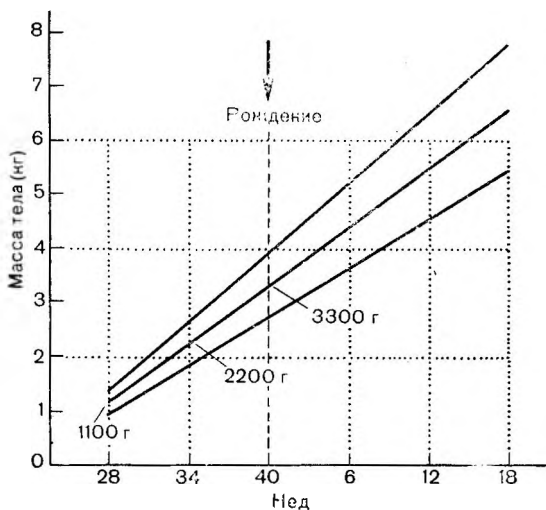


Рис. 35. Гестограмма (3300 г) из Dunn.

Плод человека увеличивает свою массу тела на 100% (одно удвоение) за период с 28-й по 34-ю недели беременности, и на 50% — за период с 34-й недели до конца беременности. Верхние и нижние границы нормы отстоят на $\pm 18,2\%$ от линии средней массы тела для каждого срока беременности.

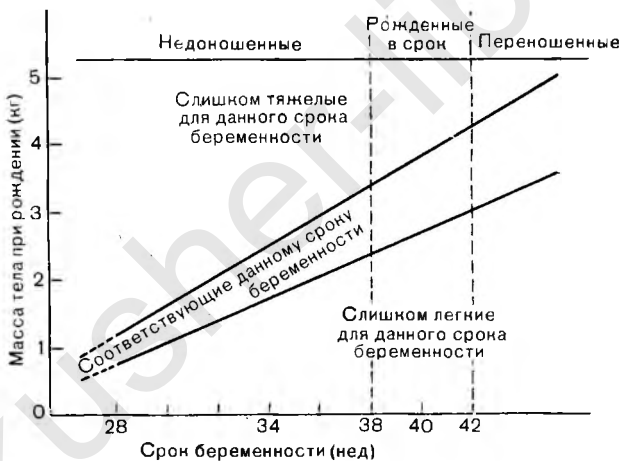


Рис. 36. Классификация новорожденных в соответствии со сроком внутриутробного развития и массой тела при рождении на основе гестограммы Dunn.

Картина распределения величин риска неонатальной смертности в зависимости от срока беременности и массы тела ребенка при его рождении, полученная в соответствии с данными Lubchenco и соавт. (1972) (рис. 33) или Roberts и Thompson (1976), хорошо известна, и этот факт говорит в пользу высказанных выше концепций.

Результаты всех существующих исследований, представленные в виде графиков зависимости изменения массы тела плода от срока беременности, показывают, что в какой-то (вариабельный) срок до окончания беременности происходит отклонение этой зависимости от линейного характера, существовавшего в предшествующие этому сроку недели.

В случае одноплодных беременностей на срок беременности, соответствующий этому отклонению, по-видимому, воздействуют в какой-то мере условия окружающей среды. Это можно видеть, например, на рис. 34, сравнивая кривые роста, полученные в Японии в первом послевоенном году и в 1963 г. В случае многоплодных беременностей количество плодов и суммарная масса тела всех плодов, по-видимому, будут основными факторами, определяющими время отклонения от линейного характера кривой роста. Однако у здоровых новорожденных, получающих адекватное питание, вскоре после рождения восстанавливается та же линейная зависимость увеличения массы тела, которая существовала у них до появления отклонения от нее в последние недели внутриутробной жизни. Поэтому можно прийти к заключению, что биологически нормальная картина внутриутробного роста выражается линейным характером кривой роста и что любое отклонение, которое наблюдается в конце беременности, следует считать проявлением какой-то неадекватности материнского организма и (или) плаценты [Dunn, Butler, 1971; Dunn, 1972, 1981].

На основании этих рассуждений и сравнения нескольких графиков внутриутробного роста можно считать, что картина биологически нормального роста массы тела для плодов белых женщин в период, приблизительно соответствующий от 28 нед до окончания срока беременности, выражается линейным характером кривой роста; средние значения массы тела плода при сроке беременности 28 нед — 1100 г, в 34 нед — 2200 г и по истечении срока беременности — 3300 г. Эта прямая линия может быть продолжена и на постнатальную жизнь новорожденного, при этом масса тела ребенка достигает через 6 нед после рождения 4400 г, через 12 нед — 5500 г и через 18 нед — 6600 г (рис. 35).

Аналогично, можно убедиться, что 10% кривая на многих традиционных графиках роста лежит ниже линии, определяющей средние значения массы тела плода, на 18,2% значения массы в каждой точке, в то время как 90% кривая лежит выше средней линии на 18,2% значения массы для каждой пренатальной или постнатальной недели. График внутриутробного роста, который можно вычертить на основании упомянутых выше сообщений, известен как «гестограмма» или «Бристольский график роста».

В соответствии с общепринятыми критериями гестограмма позволяет выявить хорошо известные девять классов новорожденных (рис. 36): соответствующих данному сроку беременности; слишком тяжелых для данного срока беременности и слишком легких для данного срока беременности; каждая из этих трех групп в свою очередь подразделяется на: недоношенных (родившихся до окончания полных 38 нед беременности или, согласно другим авторам, до окончания 37 нед), рожденных в срок (от 38 до 41 нед) и переносных (42 полных недели и более). Ново-

рожденные, соответствующие данному сроку беременности, имеют массу тела при рождении, равную $\pm 18,2\%$ от средней (50% кривая) массы тела. Слишком тяжелые для данного срока беременности новорожденные имеют при рождении массу тела, превышающую более чем на $18,2\%$ среднюю массу тела, а новорожденные, слишком легкие для данного срока беременности, имеют массу тела меньше средней массы тела более чем на $18,2\%$.

Основным преимуществом гестограммы, однако, является возможность ее адаптации к различным популяциям. Общий закон, положенный в основу построения гестограммы, заключается в том, что здоровый плод удваивает свою массу тела в период с 28 по 34 нед беременности и прибавляет еще половину массы тела, достигнутой им к 34-й неделе беременности, при сроке внутриутробного развития, равном 40 нед. Вернувшись назад и начав наши рассуждения со средней величины массы тела при рождении, можно легко подсчитать, что, поскольку в каждой популяции большинство нормальных детей рождаются в срок, построение гестограммы следует начинать с вычитания 33% из средней величины массы тела при рождении для любой данной популяции, в результате чего получают значение биологически нормальной массы тела плода для срока беременности, равного 34 нед; затем от полученной величины массы тела плода в 34 нед беременности отнимают 50% и получают значение биологически нормальной массы тела плода для срока беременности в 28 нед.

Следующим шагом является нанесение на график двух линий — одной для массы тела плодов, превышающих средние значения на $18,2\%$, и другой — для массы тела плодов, имеющих на $18,2\%$ меньшую массу тела, чем ее среднее значение. И, наконец, можно начертить кривые постнатального роста, точки для построения которых получают следующим образом: прибавив 33% к средней массе тела плода при рождении, получают среднюю массу тела ребенка в возрасте 6 нед; добавив 25% к массе тела ребенка в возрасте 6 нед, получают массу тела ребенка в возрасте 12 нед; добавив 20% к массе тела ребенка в возрасте 12 нед, получают массу тела ребенка в возрасте 18 нед. Линии, определяющие верхние и нижние границы нормальной массы тела ребенка в постнатальный период, можно определить так же, как это делалось для периода внутриутробного роста плода, поскольку нормальными пределами считаются, как до, так и после рождения значения, составляющие $\pm 18,2\%$ от средней массы тела.

Следовательно, должно быть построено несколько гестограмм в соответствии со средней массой тела при рождении новорожденных соответствующих популяций; каждая такая гестограмма будет характеризоваться средней массой тела плода при рождении в срок для данной конкретной популяции (например, гестограммы 2800 г, 3000 г, 3300 г и т. д.).

В соответствии с этим, если, например, необходимо исследовать влияние получения матерью какого-либо конкретного лекарственного препарата на величину массы тела новорожденного, то необходимо использовать отдельные гестогаммы для новорожденных мужского и женского пола даже в том случае, если популяция родителей является однородной. Основания для использования отдельных гестогамм будут еще более убедительными в тех случаях, когда необходимо провести сравнение между популяциями, принадлежащими к различным этническим группам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abdul-Karim R. W., Sunderji S. G.* The significance of fetal size. In: Kaminetzky H. A., Iffy L. op. cit. 1979, pp. 95—109.
- Blandau R. J.* Aging Gametes: Their Biology and Pathology, Karger, Basel, 1975.
- Blechs Schmidt E.* Wie beginnt das menschliche Leben, Paul Pattoch Verlag, Aschaffenburg, 1976.
- Bomse-Helmreich O.* Experimental heteroploidy in mammals. In: Gropp A., Benirschke K.: op. cit. 1976, pp. 155—175.
- Brass W.* Biological Aspects of Demography, Taylor and Francis, London, 1971.
- Dunn P. M.* The gestogram: A new standard perinatal growth chart. In: Saling E., Schulte F. J.: op. cit. 1972, pp. 243—247.
- Dunn P. M.* Variations in Fetal Growth: Some Causes and Effects (in press), 1981.
- Dunn P. M., Butler N. R.* Intrauterine growth: A discussion of some of the problems besetting its measurement. In: Brass W.: op. cit. 1971, pp. 147—167.
- Elliott K., Knight J.* Size at Birth, Ciba Foundation Symposium No. 27, Elsevier, Amsterdam, 1974.
- Gropp A., Benirschke K.* Developmental Biology and Pathology, Springer, Berlin, 1976.
- Gruenwald P.* Pathology of the deprived fetus and its supply line. In: Elliott K., Knight J.: op. cit. 1974, pp. 3—26.
- Guerrero R., Rojas O. I.* Spontaneous abortion and aging of human ova and spermatazoa. N. Engl. J. Med., 1975, 292, 573.
- Iffy L.* Myths and facts about the etiology of ectopic pregnancy. In: Kaminetzky H. A., Iffy L.: op. cit. 1979, pp. 208—230.
- Kaminetzky H. A., Iffy L.* New Techniques and Concepts in Maternal and Fetal Medicine, Van Nostrand Reinhold, New York, 1979.
- Lubchenco L. O., Searls D. T., Brazie J. W.* Neonatal mortality rate: Relationship to birth weight and gestational age, J. Pediatr., 1972, 81, 814.
- McCredie J. A., Inch W. R., Krunv J., Watson T. A.* The rate of growth in animals. Growth, 1965, 29, 331.
- McKeown T., Record R. G.* Observations on fetal growth in multiple pregnancy in man. J. Endocrinol., 1952, 8, 386.
- Ounsted M., Ounsted C.* On Fetal Growth Rate, Heineman, London, 1973.
- Roberts D. F., Thomas A. M.* The Biology of Human Fetal Growth, Taylor and Francis, London, 1976.
- Saling E., Schulte F. J.* Perinatale Medizin, Band II, Thieme, Stuttgart, 1972.
- Skipper H. E., Perry S.* Kinetics of normal and leukemic leucocyte populations and relevance to chemotherapy. Cancer Res., 1970, 30, 1883.

7. Связь фармакологии и токсикологии с процессом развития эмбриона и плода

Г. Хюллер (H. Hüller), Ингрид Амон (Ingrid Amon)

Фармакология и токсикология развития изучают систему взаимосвязей, существующих между организмом человека и химическими веществами и влияющих на процесс развития эмбриона и плода [Ankegmann, 1973]. Среди химических веществ, содержащихся в окружающей человека среде (ксенобиотиков), лекарственные препараты приобретают все возрастающее значение. Их влияния на организм человека включают в себя последовательный переход от фармакологических к токсическим эффектам и таким же образом взаимный переход между количественными и качественными воздействиями. В ответ на многие трагические случаи возникновения у новорожденных пороков развития, индуцированных лекарственными препаратами, внимание медиков было сфокусировано на проблеме риска, связанного с лекарственной терапией в фетальный период. Проблема определения системы взаимосвязей в области фармакологии развития эмбриона и плода человека все еще находится в начальной стадии. Вследствие возникающих при этом этических проблем, а также из-за наличия множества методологических проблем систематические исследования, выполненные на ранних стадиях беременности женщины, крайне редки. Экстраполяция данных, полученных в экспериментах на животных, на условия развития эмбриона и плода человека затруднительна. В общем факторы биологии развития зависят от срока развития и характеризуются различными типами реактивности, например:

1. Морфологические и функциональные особенности процессов поглощения и элиминации веществ.

2. Способность метаболизировать лекарственные препараты и другие вещества в соответствии со степенью биологической зрелости.

В связи с беременностью необходимо понимать и интерпретировать эти особенности развития в свете взаимозависимости между организмом матери и плода. Особое внимание следует уделить изменяющемуся значению многих факторов, влияющих на процесс развития плода.

Связь фармакокинетики с процессами развития эмбриона и плода

В отношении клинических аспектов и в сравнении с условиями, характерными для взрослых людей, особый интерес представляют следующие периоды: эмбриональный период; фетальный период; перинатальный период; пожилой возраст.

Этот раздел будет посвящен рассмотрению только трех первых периодов. В основном различия как в желательных, так и

в нежелательных эффектах лекарственных препаратов следуют за изменяющимися условиями, зависящими от срока развития конкретной биологической системы, хотя основные аспекты свойств того или иного лекарственного препарата остаются неизменными на всех стадиях развития организма. Свойства лекарственного препарата, касающиеся процессов его распределения, накопления и элиминации и имеющие одинаково важное значение, не зависят от стадии развития организма. Поэтому они не будут рассматриваться в отдельных подразделах.

Перенос/абсорбция

Лекарственные препараты способны проникать в плод в течение всего периода беременности, хотя скорость и уровень их переноса могут изменяться в различные периоды развития плода. Большинство процессов переноса веществ к плоду основаны главным образом на пассивной диффузии, но возможны и более сложные формы транспорта веществ. Например, не имеющие электрического заряда липофильные лекарственные препараты с молекулярной массой до 1000 способны проникать в эмбрион и плод или в обратном направлении — в материнский организм — с довольно значительной скоростью и без больших потерь. Между эмбрионом и плодом существуют только количественные различия в отношении плацентарного переноса ксенобиотиков. С увеличением срока беременности возможности абсорбции расширяются за счет параплацентарного обмена. После повторного введения лекарственных препаратов их концентрация в органах плода может достигнуть уровней содержания в сыворотке крови матери или даже превысить эти уровни.

Информация относительно периода раннего эмбрионального развития (зигота и бластоциста) у человека весьма скудна. Почти все предположения и гипотезы об особенностях этого периода основаны на результатах экспериментов, выполненных на животных [например, Lutwak-Mann, 1973; Fabro, 1973].

Химические вещества могут проникать в бластоцисту через эндометрий. Определенные лекарственные препараты, например барбитал и толбутамид, накапливаются в предимплантированной бластоцисте кролика благодаря более высокому рН жидкости, содержащейся в бластоцисте [Kerberle et al., 1965]. На втором и третьем месяцах беременности скорость поступления лекарственного препарата в эмбрион может значительно возрасти. Например, тиопентал обнаруживали в тканях человеческого эмбриона через несколько минут после введения его матери. Его концентрация в тканях эмбриона составляла 30—40% от его концентрации в сыворотке крови матери. Для большинства лекарственных препаратов характерна меньшая их концентрация в тканях эмбриона, чем в крови матери. Обзор абсорбции лекарственных препаратов в этот период был дан Nishimura (1973).

Во время фетального периода, т. е. между 60-м днем беременности и родами, происходят многочисленные изменения в морфологических и функциональных процессах. В отношении эффектов лекарственных препаратов в этот период последствия

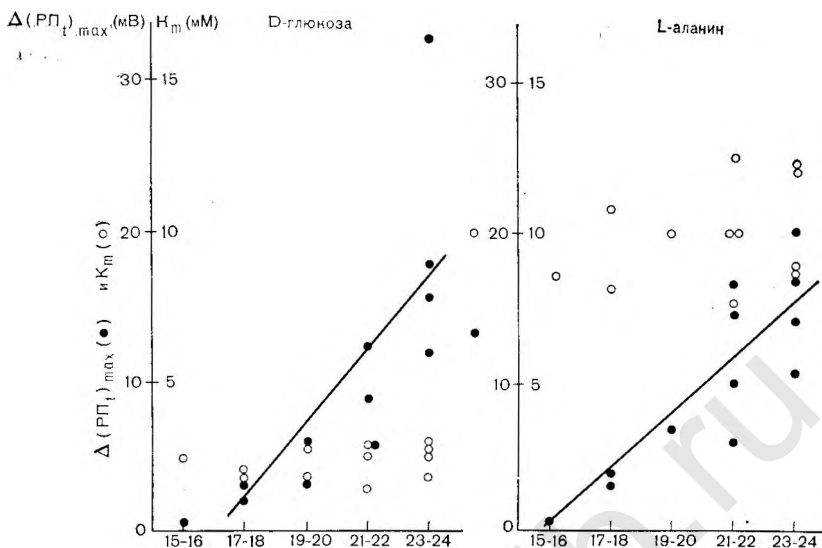


Рис. 37. Связь трансэпителиальной разности потенциалов $\Delta(\text{РП}_t)$ и K_m с возрастом плода.

Все точки соответствуют разным плодам. Сплошные линии представляют собой линии для $\Delta(\text{РП}_t)_{\text{max}}$, полученные методом наименьших квадратов. (Из: Sagawa et al., 1980.)

диагностических и терапевтических мероприятий известны более точно, чем в эмбриональный период. Обмен ксенобиотиками между матерью и плодом происходит главным образом через плаценту. Кроме того, лекарственные препараты абсорбируются через кожу плода или через пищеварительный тракт из проглоченной околоплодной жидкости.

Sagawa и соавт. (1980) показали увеличение скорости кишечной абсорбции D-глюкозы и L-аланина у плода человека между 15-й и 24-й неделями беременности (рис. 37). Они предположили, что это, вероятно, вызвано увеличением общей концентрации носителя и (или) дальнейшими мембранными процессами, а не связано с изменением химического средства носителя. Благодаря повторным процессам абсорбции/экскреции циркуляция лекарственного препарата между плодом и околоплодной жидкостью может возрастать.

Перинатальная стадия начинается с начала родов и заканчивается после окончания 1-го месяца жизни ребенка. В отличие от обычно используемых определений этой стадии более поздняя верхняя ее граница была выбрана для того, чтобы более полно охватить процессы созревания. Вообще в этой стадии процессы обмена между матерью и плодом подобны таким процессам, протекающим в более ранние периоды развития, но во время изгнания плода обмен определенно снижается. В противоположность периоду беременности лекарственные препараты часто вводят непосредственно новорожденному. В неонатальном периоде абсорбция проглоченных лекарственных препаратов несколько отличается от абсорбции этих веществ у взрослых

людей; основными факторами здесь являются гипохлоргидрия желудочного сока, свойственная новорожденному до 10-го дня его жизни, и замедленное прохождение лекарственного препарата через пищеварительный тракт.

По сравнению с детьми более старшего возраста в этой стадии развития может быть изменена абсорбция в кишечнике. Биоусвояемость некоторых пенициллинов повышается [Silverio, Poole, 1973], а биоусвояемость рифампицина и фенобарбитала уменьшается. Однако дигоксин, некоторые сульфонамиды и триметоприм абсорбируются примерно с такой же скоростью, как и у детей более старшего возраста [Dost, Gladtkе, 1969; Brumfiitt, 1973]. Поглощение лекарственных препаратов из грудного молока невелико по сравнению с их обычной терапевтической дозой, но возможностью сенсбилизации таким путем нельзя пренебрегать. Высокие концентрации лекарственных препаратов могут быть обнаружены в ранней фазе лактации (молозиво). Абсорбция через кожу может быть повышенной, особенно у новорожденных и недоношенных детей [Nachmann, Esterly, 1971].

Распределение

Процессы распределения лекарственных препаратов в общем коррелируют с характеристиками пространств распределения в течение периода развития плода и со свойствами конкретного лекарственного препарата. Обычно в ранней стадии беременности распределение лекарственного препарата имеет тенденцию к большей равномерности, чем в более поздние стадии. Лекарственные препараты, обладающие специфическим сродством с органами-мишенями, показывают такие же характерные картины распределения, как и у взрослых людей. Например, анти-тиреоидные средства накапливаются в щитовидной железе; некоторые фенотиазины — в тканях, содержащих меланин [Ullberg et al., 1970]; прогестерон — в коре надпочечников, гипофизе, семенниках, щитовидной железе и в вилочковой железе; тетрациклины — в скелете [Blomquist, Hanngren, 1966]. В соответствии с высоким содержанием внеклеточной жидкости в тканях эмбриона бензилпенициллин, например, обнаруживают у эмбрионов мышей исключительно в этом пространстве. Сходство в картине распределения некоторых лекарственных препаратов у эмбриона и в организме матери было подтверждено в экспериментах на животных [Ullberg, 1973]. В противоположность тому, что наблюдается у взрослых людей, лекарственные препараты не накапливаются в экскреторных путях плода — таких, как почки, мочевой пузырь, желчный проток и кишечник.

Коррелируя с изменяющимися пространствами распределения и механизмами транспорта веществ, картины распределения лекарственных препаратов могут изменяться в различных стадиях фетального периода.

Например, маточно-плацентарный кровоток увеличивается в 10 раз с 3-го по 9-й месяцы беременности. Кроме того, во время этого периода структура тела плода претерпевает большие изменения. Например, содержание воды уменьшается с 93% на 20-й неделе беременности до 72% на 40-й неделе; содержание липидов возрастает с 0,3% до 1%, а содержание белка возрастает с 0,4% до 9% за тот же самый период времени [Arte, Iyengar, 1972].

В течение всего фетального периода транспорт белков в сыворотке крови возрастает с 1—2 г% до приблизительно 5 г%. Однако связывающая способность белков плазмы плода для определенных лекарственных препаратов, по-видимому, значительно ниже, чем у белков плазмы матери [Shoeman et al., 1972]. Во время перинатального периода распределение лекарственных препаратов сходно у плода и у новорожденного.

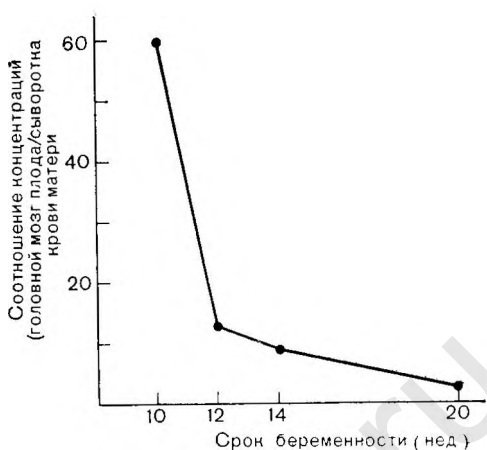
По сравнению с детьми более старшего возраста общее содержание воды в тканях тела в этот период выше, а содержание липидов ниже. Поэтому объем распределения для жирорастворимых лекарственных препаратов (например, для наркотиков) снижен, в то время как этот объем для водорастворимых препаратов (например, салицилатов, атропина) увеличен [Morselli et al., 1973; Garrettson et al., 1975]. Например, относительный объем распределения ампициллина у новорожденного составляет 0,59 мл/г по сравнению с 0,28 мл/г у взрослых людей. У новорожденного, как и у плода, процессы активного транспорта замедлены, способность белка к связыванию низка и (или) ограничена физиологическими веществами (билирубин, жирные кислоты) и определенные мембраны еще не достигли полной зрелости.

Способность к накоплению возрастает, особенно для липофильных веществ. Обычно высокий уровень накопления лекарственных препаратов наблюдается в печени плода [Geddes et al., 1968; Finster, Mark, 1971].

В системе кровообращения плода 60—85% крови из пупочной вены попадает в печень через воротную вену и приблизительно 15—40% крови притекает непосредственно в печень через венозный проток. В соответствии с упомянутыми выше изменениями в составе тканей и развитием кровообращения плода возрастает поглощение лекарственных препаратов некоторыми органами, особенно печенью. Концентрация этих веществ в печени плода может превышать их концентрацию в крови матери, но лишь в редких случаях она достигает величины их концентрации в печени матери. Печень плода человека способна накапливать различные металлы: Ag, Cu, Zn, Mn, Cr и Co. По мере увеличения срока беременности, начиная с 20-й недели, концентрация Cu и Zn у плода выше, чем у взрослых людей [Widowson et al., 1972]. Таким образом, печень является основным местом накопления экзогенных веществ у плода и она выполняет определенную защитную функцию по отношению к другим органам. Однако еще не ясно, влечет ли за собой функция накопления дальнейшую метаболизацию этих веществ. Были опубликованы прекрасные исследования, описывающие картины распределения некоторых важных лекарственных препаратов у животных, например распределение дифенилхидантоина [Waddell, Mirkin, 1972], но подобные исследования у людей выполнялись лишь в очень редких случаях. Mirkin (1971) обнаружил, что картина распределения дифенилхидантоина у людей подобна его распределению у грызунов. Результаты определения коэффициентов распределения салициловой кислоты у плода в зависимости от срока беременности показаны на рис. 38.

Коррелируя с процессами дифференциации и созревания органов плода, картины распределения претерпевают дальнейшие изменения по мере увеличения сроков внутриутробного развития плода. Bengtsson и соавт. (1964) обнаружили, что общая картина распределения лекарственного препарата в тканях плода человека со сроком внутриутробного развития 6 мес после внутримышечной инъекции радиоактивного прогестерона была такой же, как и после перфузии через пупочную вену. Полагают, что

Рис. 38. Коэффициент распределения концентраций (плод/сыворотка крови матери) салициловой кислоты у плодов человека в период с 10-й по 20-ю неделю беременности после введения матери ацетилсалициловой кислоты (1 г перорально). (По Атон, 1975.)



это обусловлено повышенным поглощением данного препарата тканями плода, в основе которого лежит специфическое химическое сродство или особенности метаболизма.

При исследовании распределения ^{14}C -диазепама у плодов со сроком внутриутробного развития 12—16 нед Idänpää-Heikkilä и соавт. (1971) установили, что пик концентрации этого вещества во всех тканях плода регистрируется через 1 ч после введения его матери. В это время концентрация диазепама в пищеварительном тракте плода была выше, чем в его крови. Проникновение препарата в головной мозг было отсрочено, но через 6 ч его концентрация и в этом органе была выше, чем в крови плода.

Картины распределения лекарственных препаратов могут изменяться под влиянием изменения метаболизма плода, зависящего от срока его развития. Sereni (1973) обнаружил у плода человека со сроком внутриутробного развития, равным 31 нед, более высокие концентрации N-диметилдиазепама в некоторых органах по сравнению с концентрациями диазепама. Кроме системы кровообращения плода, на картину распределения лекарственных препаратов влияют и различия в степени проницаемости мембран в разные периоды развития плода. Ввиду того что многие лекарственные препараты оказывают влияние на ЦНС, часто выполнялись исследования гематоэнцефалического барьера у плода и при этом были получены следующие основные результаты:

- высокая проницаемость барьера кровь/цереброспинальная жидкость;
- различные механизмы активного транспорта веществ;
- изменения плотности капилляров, кровотока и соотношения объемов цереброспинальной жидкости, содержащейся в желудочках мозга, и головного мозга.

Гематоэнцефалический барьер у плода развит не полностью и поэтому концентрация лекарственного препарата в цереброспинальной жидкости и в головном мозге может достигать во время беременности таких же значений, как и концентрация этого препарата в плазме крови. По данным Brocklehurst

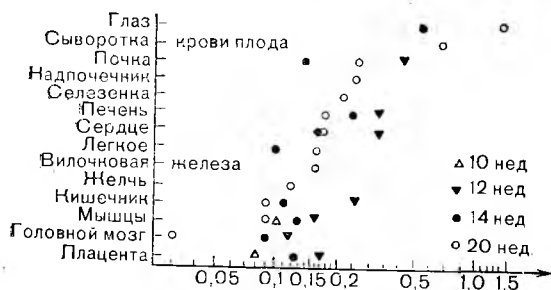


Рис. 39. Скорость проникновения салициловой кислоты в головной мозг плодов человека в период между 10-й и 20-й неделями беременности. (По Атоп, 1975.)

(1969), обмен между внутренней и наружной цереброспинальной жидкостью у плода человека происходит в период между 7-й и 8-й неделями беременности. Таким образом, кроме проникновения экзогенных веществ из капилляров головного мозга во внеклеточную жидкость, существует также дополнительный перенос веществ через сосудистую оболочку глаз, эпендиму и пиагиальную мембрану. В дополнение к этому обмен веществ происходит и через твердую мозговую оболочку, которая имеет хорошо развитую сосудистую сеть. Было установлено, что распределение противотуберкулезного препарата р-аминосалициловой кислоты зависит от срока беременности. В ранние сроки беременности этот препарат локализовался в стенке нервной трубки, но в поздние сроки беременности он не определялся в ЦНС [Hanngren, 1959]. Снижение скорости проникновения салициловой кислоты в головной мозг плода наблюдалось в период между 10-й и 20-й неделями беременности (рис. 39).

Метаболизм

У высших животных и людей лекарственные препараты и другие химические вещества метаболизируются главным образом в печени. Внепеченочная способность к метаболизированию экзогенных веществ обычно имеет менее важное значение, за исключением такой способности плаценты во время беременности. Основные этапы развития печени имеют место в эмбриональном и в ранней стадии фетального периода, но зрелость ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, достигается не раньше наступления постнатального периода. Обзоры развития метаболической активности у животных, а также и у человека были опубликованы, например, Klinger (1973) и Waddell и Marlowe (1976). Полученные ими результаты показывают широкое разнообразие активности метаболизма, выраженной через ферменты, субстраты и стадии развития. Реалистическая экстраполяция этих результатов на условия, существующие *in vivo* у человека, возможна лишь в небольшом числе случаев, потому что исследования развития всей совокупности ферментных систем очень редки.

Рис. 40. Активность N-деметилирования в микросомальных фракциях печени плода человека и целого эмбриона, измеряемая по образованию формальдегида.

Субстратами являлись диметилнитрозамин (ДМНА) и амидопирин (АП). (По Ivankovic et al., 1974.)

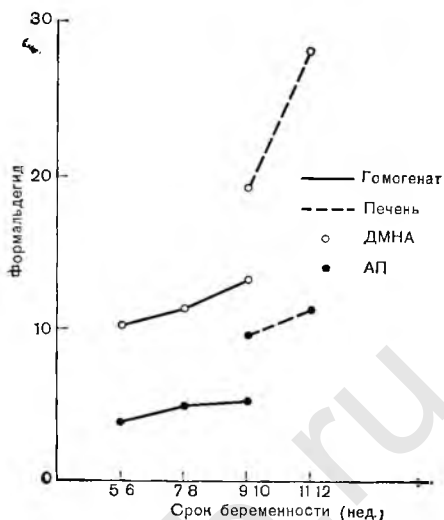
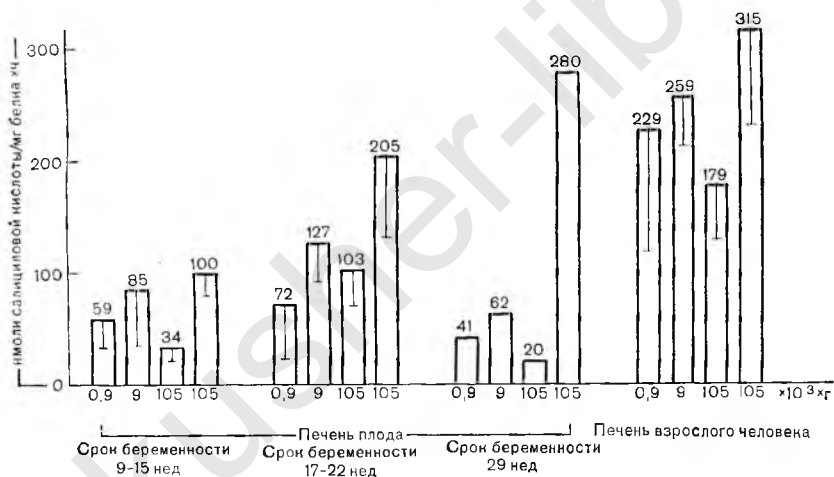


Рис. 41. Активность эстераз в отдельных фракциях печени плода человека в различные стадии его развития. (Из: Schroeter, Amon, 1980.)



У плода человека микросомальные ферменты, обладающие способностью метаболизировать лекарственные препараты, обнаруживаются, начиная с 6 нед беременности, а полностью морфологически зрелые гепатоциты существуют у плода, начиная с 12 нед и далее [Zamboni, 1965]. Кроме того, существуют убедительные доказательства того, что в отличие от лабораторных животных у плода человека даже в ранние сроки беременности существует сравнительно высокая метаболическая активность в отношении окисления химических веществ, включая лекарственные препараты. Гидроксилирование 3,4-бензопирена и анилина в организме плода было обнаружено при сроке беременности 8 нед с быстрым увеличением активности этого процесса в период между 8-й и 12-й неделями, за которым следовал период относительно стабильной активности [Rane, Ackermann, 1972; Kamataki et al., 1973; Pelkonen, Kärki, 1973]. Кроме того, в отличие от результатов, полученных Juchau и Pederson (1973), а также Kamataki и соавт. (1974), данные, полученные Sereni (1973), Ivankovic и соавт. (1974) и Ackermann, Richter (1977), доказывают существование аналогичного характера развития процес-

сов N-деметилирования у плода человека. На рис. 40 показано развитие способности к N-деметилированию в ранние сроки беременности [Ivankovic et al., 1974]. Способность снижать содержание лекарственных препаратов была обнаружена в печени плода в ранние сроки беременности — 7—8 нед Juchau (1971), Juchau и Pederson (1973), Pelkonen (1973). При использовании в качестве субстрата p-нитробензойной кислоты ферментативная активность несколько возрастала к 10 нед беременности и затем оставалась довольно постоянной вплоть до 21-й недели.

Среди реакций I фазы наиболее четкая корреляция между метаболической способностью и стадиями развития наблюдалась при гидролизе. Активность эстераз в первом триместре беременности можно было продемонстрировать с помощью нескольких субстратов. Корреляции между активностью ферментов и сроком беременности были установлены также при гидролизе ацетилсалициловой кислоты (АСК), как показано на рис. 41. Гидролиз АСК можно наблюдать, начиная с 6-й недели беременности и далее.

Можно предполагать, что для реакций II фазы тоже существуют подобные зависимости между активностью ферментов и сроком внутриутробного развития плода, однако систематических исследований этих реакций проведено очень мало. Возможно, этот вид биотрансформации играет небольшую роль в метаболизме лекарственных препаратов в организме плода. Существует большая степень изменчивости во взаимосвязи сроков внутриутробного развития плода и изменения субстрата с уровнем активности глюкуронилтрансферазы. Вообще уровень глюкуронидазной активности печени плода невелик [Dutton, 1959; Hirvonen, 1966]. При рождении уровень активности, характерный для печени взрослого человека, еще не достигается. Была обнаружена низкая активность печени плода в отношении связывания o- и p-аминофенола в период между 3-м и 7-м месяцами внутриутробного развития [Pelkonen et al., 1969]. В отличие от данных, полученных на лабораторных животных, оказалось, что плод человека обладает способностью связывать глицин, что наблюдалось в отношении различных субстратов в разных органах [Ijala, 1972].

Связывание сульфата в печени плода и надпочечниках было установлено Diszfalusy и соавт. (1961) и Pulkkinen (1966).

В перинатальном периоде активность некоторых ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, ниже, чем у взрослых людей. Не во всех случаях это обуславливается относительной или абсолютной ферментной недостаточностью.

Время полувыведения некоторых лекарственных препаратов, претерпевших реакции II фазы, может быть продлено у новорожденного, особенно для таких веществ, которые подвергаются N-деметилированию, как, например, петидин [Kuhnert et al., 1979], амидопирин [Reinicke et al., 1970], диазепам [Morselli et al., 1973]. Способность к гидроксильрованию становится достаточной через короткое время после рождения. Это было продемонстрировано для дифенилхидантоина [Rane et al., 1974; Loughnan, 1977] и карбамазепина [Rane, 1975]. Среди ферментов, локализованных вне микросом, также наблюдаются процессы созревания в перинатальном периоде: метаболизм этанола, например, возрастает за время от фетального периода до постнатального [Wagner et al., 1970; Idänpää-Heikkilä, 1972]. Этот процесс может коррелировать с различными стадиями развития изоферментов алкоголь-дегидрогеназы [Pikkarainen, Raiha, 1969].

Гидролиз в сыворотке крови с салицилатом в качестве субстрата не показал значительных различий между новорожденными и их матерями [Aron, 1975].

У людей так же, как и у некоторых лабораторных животных, некоторые ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты, особенно те из них, которые участвуют в реакциях II фазы, достигают своей полной зрелости в постнатальном периоде. Время, необходимое для достижения полной зрелости, варьирует очень широко у разных ферментов. Среди реакций II фазы наиболее обширным исследованиям подвергались реакции глю-

курунидации, происходящие при желтухе новорожденного. Для некоторых субстратов способность печени новорожденного к глюкуронидации остается все еще недостаточной, но она достигает полной зрелости через несколько недель или месяцев после рождения [Dutton, 1974].

Исследование другой важной реакции — связывания с глютационом показало, что уровень ее активности определяется сроком внутриутробного развития плода или постнатальным возрастом. При использовании в качестве субстрата бромсульфталейна максимальная способность печени к этой реакции достигалась в 6-месячном возрасте. Пониженное связывание салицилата с глицином в постнатальном периоде было обнаружено Levy и соавт. (1974).

Экскреция

Низкая степень функциональной зрелости почек в фетальном и постнатальном периодах, особенно в отношении активных почечных процессов, приводит к их отличиям в эти периоды от функции почек взрослых людей в отношении экскреции большинства лекарственных препаратов. Функционирование почек плода можно обнаружить, начиная с 3-го мес беременности. Функции почек достигают своей полной зрелости в разные сроки [Nash, Edelcan, 1973]. Вследствие значительно сниженного почечного кровотока у плода скорость фильтрации и активная канальцевая секрция невелики. Лишь постепенно повышая свою функциональную активность, почки плода становятся способными элиминировать ксенобиотики и их метаболиты. В отличие от постнатального периода в фетальном периоде следует принимать во внимание и экстраренальные механизмы экскреции инородных веществ. Предполагают, что существует активная экскреция ксенобиотиков через легкие плода («зернистые пневмоциты»). Биологическое значение этой параплацентарной экскреции у плода пока еще не до конца выяснено. Можно предположить, что у плода существует внутренняя плодно-амниональная циркуляция, которая может оказывать длительное воздействие на организм плода благодаря повторному проникновению инородных веществ в результате повторного проглатывания плодом околоплодной жидкости.

Были получены многочисленные сведения в отношении развития экскреторных функций почек в постнатальном периоде [см. обзор Wgäunlich, 1973]. Кроме исследования функций почек, следует рассмотреть и пути метаболизма соответствующих лекарственных препаратов. Необходимо также объяснить полученные различия в периодах полувыведения лекарственных препаратов с учетом всех возможных процессов элиминации [Gladtke, 1970].

Время полувыведения некоторых сульфонамидов (например, сульфисоксазола, сульфисомидина) у новорожденных в несколько раз больше, чем у взрослых людей [Gladtke, 1970]. Другие сульфонамиды (например, сульфадиметоксин) имеют те же значения времени полувыведения у новорожден-

ных, что и у детей более старшего возраста. Это указывает на то, что в дополнение к процессам почечной диффузии и реабсорбции в процесс элиминации вовлечены и экстраренальные факторы. Для обычных антибиотиков наблюдается определенное единообразие характеристик почечной экскреции в постнатальном периоде. У плодов с маленькой для данного срока беременности массой и у таких же новорожденных время полувыведения пенициллина, тетрациклина, гентамицина [Rohwedder, Goll, 1970] и цефалексина больше, чем у детей более старшего возраста [Simon et al., 1970]. После внутримышечного введения ампициллина время его полувыведения из сыворотки крови в течение двух первых недель постнатального периода было увеличенным, но быстро уменьшалось со 2-й и по 4-ю неделю этого периода и не претерпевало дальнейших изменений после 1-го месяца постнатальной жизни [Axline et al., 1967]. Аналогичные тенденции были обнаружены для канамицина, неомицина и стрептомицина. Экскреция фенобарбитала и дигитоксина заметно изменялась в результате уменьшения ре-диффузии. У детей эти вещества выводились из организма быстрее, чем у взрослых. Траeger (1976) обнаружил значительно увеличенное время полувыведения индометацина и р-аминогиппуровой кислоты у новорожденных.

Фармакодинамические эффекты

Переход от фармакодинамических эффектов к токсическим происходит постепенно, и в этот сложный процесс вовлечено множество факторов. Вообще токсические эффекты тем более выражены, чем меньше срок внутриутробного развития плода и чем больше активность лекарственного препарата. Во многих публикациях и обзорах, посвященных исследованию токсичности лекарственных препаратов и их тератогенному действию, показано, что картина вызываемого повреждения зависит от срока беременности [Tuchmann-Duplessis, 1974]. Лекарственные препараты следует вводить с большой осторожностью особенно в первые недели беременности и в перинатальном периоде; при этом необходимо по возможности точнее оценить соотношение между риском осложнений и положительным воздействием лекарственного препарата. Между динамическими и токсическими воздействиями лекарственных препаратов на последующее развитие организма невозможно провести надежного разграничения.

Места расположения рецепторов можно установить, начиная с ранних стадий развития. Типичное взаимодействие лекарственного препарата с рецепторами может происходить сразу после завершения органогенеза [Vogeu, 1973], однако сила ответной реакции может возрастать с увеличением срока внутриутробного развития и с развитием эффекторной системы. Холинергические функции вегетативной нервной системы можно наблюдать у плода человека, начиная с 8-й недели беременности [Karczmar et al., 1973]. Результаты многочисленных исследований, проведенных с различными видами животных, заставляют предположить, что вещества-медиаторы нервной системы (адренергические медиаторы, холинергические медиаторы) могут существовать уже в ранней эмбриональной стадии. Однако их реактивность и функциональная активность определенно меньше, чем в более поздние стадии развития. Ввиду их важного значения в каче-

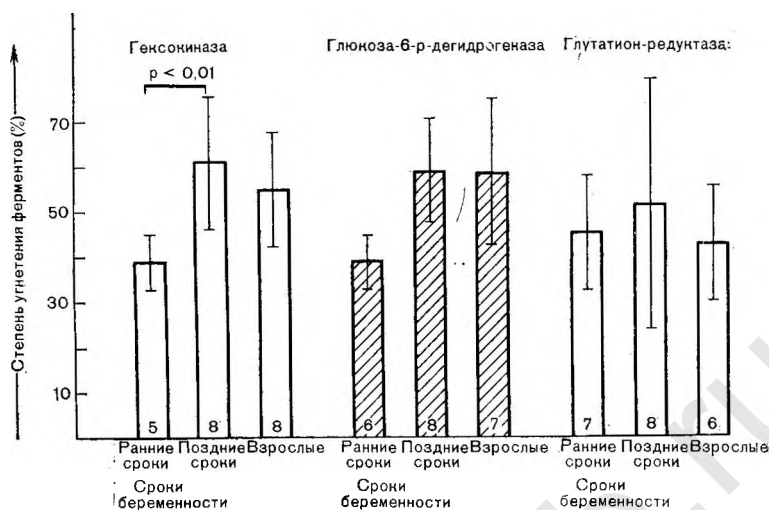


Рис. 42. Степень угнетения ферментов (в процентах) метронидазолом (0,5 ммоль/л) в зависимости от возраста доноров печени: ранний период беременности (с 9-й по 15-ю неделю); поздние сроки беременности (с 20-й по 29-ю неделю); взрослые люди. (Из: Meisel, Aton, 1980.)

стве участников реакции, индуцируемой лекарственными препаратами, следовало бы исследовать эти вещества более подробно. Ферментные системы также могут действовать как рецепторы лекарственных препаратов или подвергаться косвенному воздействию лекарственных препаратов. Показательными в этом отношении являются результаты исследований активности гликолитических ферментов в различные стадии развития (рис. 42).

Во время фетального периода необходимо различать два вида воздействий:

- непосредственные воздействия или побочные воздействия на организм плода;

- косвенные воздействия на плод главным образом посредством изменений в материнско-плацентарном взаимодействии.

Действие лекарственных препаратов на организм плода связано с функциональной зрелостью органа-мишени (т. е. функций почек, функций легких, активностью ЦНС). Таким образом, в организме плода лекарственные препараты могут оказывать такое действие, которое очень резко отличается от их действия в организме взрослых людей. Например, у плода атропин оказывает более выраженное действие на сердце, чем на ЦНС [Kivalo, Saarikoski, 1970], а пиридостигмин даже в низких концентрациях вызывает развитие миастении новорожденных [Blackhall et al., 1969]. Примеры корреляции срока развития плода с фармакодинамическими эффектами лекарственных препаратов приведены Junge (1971) и Resch и соавт. (1978). Об-

следовав реакции плодов со сроком внутриутробного развития от 8 до 40 нед и новорожденных, они обнаружили, что с увеличением возраста происходило увеличение частоты сердцебиений после введения атропина. Побочные эффекты, например мепивакаина, на плод вызываются не только нарушением кровообращения в материнско-плодном комплексе, но также и непосредственным воздействием этого вещества на сердце плода. На изолированных сердцах плодов человека со сроком внутриутробного развития от 16 до 24 нед было очевидно отрицательное инотропное и хронотропное действие мепивакаина [Anderson et al., 1971].

Наркотики, снотворные средства и антиэпилептические препараты могут вызывать нарушения проводимости по нервным путям или кровообращения у плодов. Нарушения стероидного метаболизма, вызванные гормонами и лекарственными препаратами, могут играть роль в генезе пороков развития [Telegdy, 1973]. В то время как серьезные побочные эффекты развивающиеся в эмбриональном периоде, часто ведут к появлению пороков развития, нарушения, возникшие в фетальном периоде, часто бывают незаметными (как, например, нарушение регуляции), и их причины очень трудно распознать. К примерам таких скрытых нарушений относятся индукция ферментов в печени плода; накопление липофильных лекарственных препаратов и изменение гормональной регуляции у плода. Кроме непосредственных воздействий лекарственных препаратов, следует уделить внимание также и их косвенным эффектам. Например, введение матери вазоактивных лекарственных препаратов будет воздействовать на развитие плода посредством изменений гомеостаза в материнско-плодном комплексе, а не путем непосредственного воздействия лекарственного препарата на плод. Аналогичные эффекты могут возникать и при изменениях водного и электролитного баланса в организме матери.

В перинатальный период были обнаружены значительные вариации в чувствительности к начавшимся биологическим реакциям, а также в качестве и количестве этих реакций. Исследования, проведенные Lind и соавт. (1971), показали существование различий в реакциях на фенилэфедрин гидрохлорид у недоношенных детей и у детей, рожденных в срок. Было показано, что существует положительная корреляция степени выраженности адренергической реакции со сроком беременности и массой ребенка при рождении.

У недоношенных с маленькой для данного срока беременности массой было также установлено существование положительной корреляции между развитием механизмов накопления симпатических медиаторов и сроком беременности. В постнатальном периоде фармакодинамические реакции зависят главным образом от кинетических параметров, таких, как транспорт, распределение и элиминация, но свойства и количество рецепторов также играют не меньшую роль.

Что касается широко используемых в предродовом периоде лекарственных препаратов, то здесь будут рассмотрены лишь несколько характерных сообщений. Например, общие анестезирующие средства, подобные циклопропану и закиси азота, могут вызвать развитие асфиксии у новорожденных, если концентрация закиси азота будет превышать 75%. Введение матери барбитуратов ультракороткого действия может вызвать глубокое угнетение дыхания у новорожденного.

Местные анестезирующие средства, широко используемые во время родов, также оказывают различные вредные воздействия на новорожденного [Hüter et al., 1978]. Тяжелая асфиксия может развиваться у ребенка в случаях проведения регионарной спинномозговой анестезии матери. Местные анестезирующие средства амидного типа (например, лидокаин), которые стали широко применять в последние годы, способны эффективно метаболизироваться организмом ребенка [Kuhnert et al., 1979], но полагают, что некоторые активные метаболиты лидокаина оказывают вредное воздействие.

Среди побочных эффектов анальгезирующих средств самым распространенным является угнетение дыхания у новорожденного, поэтому морфин редко используют в акушерской практике. Однако введение петидина, который все еще широко применяют, также может вызвать асфиксию у новорожденного, особенно, если его вводят роженице более чем за 1 ч до начала родов. Салицилаты, стандартные ненаркотические анальгезирующие средства могут вызывать нарушение агрегации тромбоцитов у новорожденного, даже если мать получает их в нормальных дозах, но уже за неделю до родов. Психофармакологические вещества, такие, как фенотиазины, могут вызывать развитие депрессии у новорожденных. Однако хлордиазепоксид из группы бензодиазепинов не изменяет поведенческих реакций у новорожденного [Desanq et al., 1965]. Таким образом, по-видимому, необходимы дальнейшие исследования лекарственных препаратов этой группы.

Количество лекарственных препаратов, вводимых роженице во время родов, может воздействовать на поведенческие реакции новорожденного. При этом имеют значение много различных факторов, самыми важными из которых являются доза лекарственного препарата, путь его введения и длительность промежутка времени между введением лекарственного препарата и рождением ребенка. Имелись сообщения о том, что следующие группы лекарственных препаратов оказывали вредное влияние на поведенческие реакции новорожденных: общие анестезирующие средства, анальгезирующие средства, снотворные, транквилизаторы, седативные средства, скелетно-мышечные релаксанты и противогипертензивные препараты [Thornburg, Mogue, 1976].

Условия применения того или иного лекарственного препарата в послеродовом периоде аналогичны тем, которые должны

соблюдаться во время родов. Лекарственные препараты, оказывающие влияние на ЦНС, дыхательный и температурный центры, или те препараты, для которых требуется высокая активность метаболических или транспортных процессов, следует вводить (если вообще их следует вводить) в этот период с величайшей осторожностью. Хорошо известными эффектами в случае введения таких веществ являются угнетение дыхания, вызываемое некоторыми анальгезирующими средствами и наркотиками; ядерная желтуха, вызываемая введением лекарственных препаратов, обладающих высокой скоростью связывания с белками плазмы; синдром Грея — как выдающийся пример недостаточной метаболической способности.

Передозировка некоторых лекарственных препаратов может привести к изменениям кинетики и сверх того к развитию токсических эффектов. Желательные и нежелательные эффекты у новорожденных большей частью те же, что и у детей более старшего возраста, хотя специфические условия кинетики у новорожденного способствуют возникновению некоторых небольших изменений в этом отношении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ackermann E., Richter K.* Diazepam metabolism in human fetal and adult liver. — Eur. J. Clin. Pharmacol., 1977, 11, 43.
- Amon I.* Kinetik und Metabolismus von Azetylsalicylsäure in der Schwangerschaft, Promotion B, Universität greifswald, 1975.
- Amon I., Amon K.* Placental transfer and fetal distribution of metronidazole in early human pregnancy. — Int. J. Biol. Res. Preg., 1980, 1, 60.
- Andersson K. E., Gennser G., Nilsson E.* Der Effect von Mepivacain auf das isolierte Herz des menschlichen Fetus. In: Fortschritte der perinatalen Medizin, ed. by E. Saling, K. A. Hüter, Thieme, Stuttgart, 1971, 235—238.
- Ankermann H.* Entwicklungspharmakologie. Volk und Gesundheit, Berlin, 1973, II.
- Apte S. V., Iyengar L.* Composition of the human foetus. — Br. J. Nutr., 1972, 27, 305.
- Axline S. G., Yaffe S. J., Simon H. J.* Clinical pharmacology of antimicrobials in premature infants: 2. Ampicillin, methicillin, oxacillin, neomycin and colistin. Pediatrics, 1967, 39, 97—107.
- Bengtsson G., Ullberg S., Wiqvist N., Diszfalusy E.* Autoradiographic studies on previsible human foetuses with radioactive steroids. — Acta endocrin., 1964, 46, 544.
- Blackhall M. I., Buckley G. A., Roberts D. V., Roberts J. B., Thomas B. H., Wilson A.* Drug-induced neonatal myasthenia. J. Obstet. Gynaec. Br. Cwlth., 1969, 76, 157.
- Blomquist L., Hanngren A.* Fluorescence technique applied to whole body sections for distribution studies of tetracyclines. — Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 215—219.
- Boreus L. O.* Drug-receptor interactions in the human fetus. In: Fetal Pharmacology, ed. by L. O. Boreus, Raven Press, New York, 1973, pp. 111—126.
- Bräunlich H.* Ausscheidung. In: Entwicklungspharmakologie, ed. by H. Ankermann, Volk und Gesundheit, Berlin, 1973, pp. 128—161.
- Brocklehurst G.* The development of the human cerebrospinal fluid pathway, with particular reference to the roof of the fourth ventricle. — J. Anat., 1969, 105, 467—475.
- Brumfitt W.* Trimethoprim-sulfamethoxazole: the present situation. — J. Infect. Dis., 1973, 128 (suppl.), 778.

- Decanq H. G., Bosco J. R., Townsend E. H.** Chlordiazepoxide in labor. — *J. Pediat.*, 1965, 67, 836.
- Diczfalusy E., Cassmer C., Alonso C., de Miquet M.** Oestrogen metabolism in the human foetus. III. Nature of conjugated oestrogen formed by the foetus. — *Acta Endocrinol.*, 1961, 38, 31.
- Dost F. H., Gladtko E.** Pharmakokinetik des 2-Sulfanilamido-3-methoxy-pyrazin beim Kind. *Arzneimittel-Forsch.*, 1969, 19, 1304.
- Dutton G. J.** Glucuronide synthesis in foetal liver and other tissues. — *Biochem. J.*, 1959, 71, 141.
- Dutton G. J.** Activation and induction of glucuronidating enzymes during development. — *Biochem. Soc. Trans.*, 1974, 2, 1176.
- Fabro S.** Passage of drugs and other chemicals into the uterine fluid and preimplantation blastocyst. In: *Fetal Pharmacology*, ed. by L. O. Boréus, Raven Press, New York, 1973, pp. 443—461.
- Finster M., Mark L. C.** Placental transfer of drugs and their distribution in fetal tissue. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd XXVIII/1, ed. by B. B. Brodie, J. R. Gillette, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1971, pp. 276—285.
- Garretson L. K., Procknal J. A., Levy G.** Fetal acquisition and neonatal elimination of large amounts of salicylate. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1975, 17—98.
- Geddes I. C., Mark L. C., Brand L., Finster M.** Radiobromine studies of halothane. *Proc. 4th World Congress Anaesthesiology*, Excerpta Medica Publ. London, 1968, p. 388.
- Gladtko E.** Die Reifung von Stoffwechselfunktionen beim Neugeborenen. — *Med. Welt*, 1970, 21, 1305.
- Hanngren A.** Studies on the distribution and fate of C¹⁴ and T-labelled p-aminosalicylic acid (PAS) in the body. — *Acta radiol.*, 1959, Suppl. 175, 2.
- Hirvonen T.** Foetal and postnatal development of glucuronide formation in mammalian tissue slices. *Ann. Univ. Turku, Series A, II Biologica-Geographica*, 1966, 38, 1.
- Hüller H., Amon I.** Pharmakokinetik, Arzneimittelmetabolismus und Pharmakodynamik in der Gestations- und Stillperiode. In: *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode*, ed. by H. Hüller, K. Jährig, R. Steinhoff, A. Traeger, Volk und Gesundheit, Berlin, 1980, p. 26.
- Hüter J., Meyer-Menk W., Hüter S.** Placental passage of anesthetics. — *J. Perinat. Med.*, 1978, 6, 233.
- Idänpään-Heikkilä J. E., Jouppila P. I., Puolakka J. O., Vorne M. S.** Placental transfer and fetal metabolism of diazepam in early human pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 109, 1011.
- Idänpään-Heikkilä J., Jouppila P., Akerblom H. K., Isoaho R., Kauppila E., Koivisto M.** Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus, and newborn infant. *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1972, 112, 387.
- Irjala K.** Synthesis of p-aminohippuric, hippuric, and salicyluric acids in experimental animals and man. — *Ann. Acad. Sci. Fenn. Series A, 5. Medica*, 1972, 154: 1.
- Ivankovic S., Schmaehl D., Zeller W. J.** N-demethylation of the carcinogen dimethylnitrosamine by human embryonal tissue. *Z. Krebsforsch.*, 1974, 81: 269.
- Juchau M. R.** Drug biotransformation in human fetus: Nitrogroup reduction. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1971, 194: 346.
- Juchau M. R.** Human placental hydroxylation during early gestation and at term. *Toxicol. — Appl. Pharmacol.*, 1971, 18: 665.
- Juchau M. R., Peterson M. G.** Drug biotransformation reactions in the human fetal adrenal gland. *Life Sci.*, 1973, 12: 193.
- Junge D. H.** Die Wirkung von Atropin auf die Herzfrequenz des Feten sub partu. In: *Fortschritte der perinatalen Medizin*, ed. by E. Saling, K. A. Hüter, Thieme, Stuttgart, 1971, pp. 182—194.
- Kamataki T., Kitaba M., Kitagawa H.** Difference in the substrate specificities of drug metabolizing enzymes in human term placenta and fetal liver. — *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, 21: 2329—2331.

- Karczmar A. G., Srinivasan R., Bernsohn J. Cholinergic function in the developing fetus. In: *Fetal pharmacology*, ed. by L. O. Boréus, Raven Press, New York, 1973, pp. 127—177.
- Keberle H., Schmid K., Faigle J. W., Fritz H., Loustalot P. Über die Penetration von körperfremden Stoffen in den jungen Wirbeltierkeim. *Bull. Schweiz Akad. med. Wiss.*, 1966, 22, 134—152.
- Kivalo I., Saarikoski S. Quantitative measurements of placental transfer and distribution of radioactive atropine in fetus. — *Ann. Chir. Gynaecol.*, 1970, 59, 80.
- Klinger W. Biotransformation in der Leber. In: *Entwicklungspharmakologie*, ed. by H. Ankeremann, Volk und Gesundheit, Berlin 1973, pp. 51—98.
- Kuhnert B. R., Kuhnert P. M., Tu A. L., Lin D. C. K. Meperidine and normeperidine levels following meperidine administration during labor II. Fetus and neonate. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 133, 909.
- Levy G. Salicylate pharmacokinetics in neonates and breast-fed infants. 6. Internationales Symposium über perinatale Pharmakologie, Mailand, 1974.
- Lind N., Shinebourne E., Turner P., Cotton D. Adrenergic neurone and receptor activity in the eyes of the neonate. *Pediatrics*, 1971, 47, 105.
- Loughnan P. M., Greenwald A., Purton W. W., Aranda I. V., Walters G., Neims H. Pharmacokinetic observations of phenytoin disposition in the newborn and young infant. — *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 302.
- Lutwak-Mann C. Drug and the blastocyst. In: *Fetal Pharmacology*, ed. by L. O. Boréus, Raven Press, New York, 1973, pp. 419—442.
- Meisel M., Amon I. Inhibition of some enzymes of human fetal liver by metronidazole. — *Int. J. Biol. Res. Preg.*, 1980, 1, 65—68.
- Mirkin B. L. Diphenylhydantoin: Placental transport, fetal localization, neonatal metabolism and possible teratogenic effects. *J. Pediatr.*, 1971, 78, 329—337.
- Morselli P. L., Principi N., Tognoni G., Realy E., Belvedere G., Standen S. M., Sereni F. Diazepam elimination in premature and full term infants and children. — *J. Perinat. Med.*, 1973, 1, 133.
- Nachmann R. L., Esterly N. B. Increased skin permeability in preterm infants. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 628.
- Nash M. A., Edelmann C. M. The developing kidney. Immature function or inappropriate standards? *Nephron*, 1973, 11, 71.
- Nishimura H. Comparative study maternal-embryonic transfer of drugs in man and laboratory animals. In: *Fetal Pharmacology*, ed. by L. O. Boréus, Raven Press, New York, 1973, pp. 47—53.
- Pelkonen O., Vorne M., Kärki N. T. Drug-metabolizing activity in the liver, intestine and kidney of human foetus. — *Acta Physiol. Scand.*, 77 Suppl., 1969, 330, 69.
- Pelkonen O. Drug metabolism in the human fetal liver. Relation to fetal age. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1973, 202, 281.
- Pelkonen O., Kärki N. T. 3,4-Benzopyrene and aniline are hydroxylated by human fetal liver but not by placenta at 6—7 weeks of fetal age. *Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22, 1538.
- Pikkarainen P., Rähkä N. C. R. Change in alcohol dehydrogenase isoenzyme pattern during development of human liver. *Nature*, London, 1969, 222, 563.
- Pulkkinen M. O. Sulfate conjugation during development in human, rat, and guinea pig. — *Acta Physiol. Scand.*, 1966, 66, 115.
- Rane A., Ackermann E. Metabolism of ethylmorphine and aniline in human fetal liver. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972, 13, 663.
- Rane A., Garle M., Borgå O., Sjöqvist F. Plasma disappearance of transplacentally transferred diphenylhydantoin in the newborn studied by mass fragmentography. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, 15, 39—45.
- Rane A., Bertilsson L., Palmer L. Disposition of placentally transferred carbamazepine (Tegretol^R) in the newborn. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1975, 8, 283—284.
- Reinicke C., Rogner G., Frenzel J., Maak B., Klinger W. Die Wirkung von Phenylbutazon und Phenobarbital auf die Amidopyrin-Elimination, die Bilirubin-Gesamtkonzentration im Serum und einige Blutgerinnungsfaktoren bei neugeborenen Kindern. — *Clin.*, 1970, 2, 167.

- Resch B. A., Papp J. G., Herzeg J.** Die Wirkung von Atropin auf die fetale Herzfrequenz. — Zentrabl. Gynaekol., 1978, 100, 496.
- Rohwedder H. J., Goll U.** Untersuchungen über die Pharmakokinetik von Gentamycin bei Kindern. Dtsch. Med. Wochenschr., 1970, 95, 1171.
- Sagawa N., Matsuura S., Takenaka A., Nishimura T., Ogawa M.** Development of active transport of sugars and amino acids in the human fetal intestine. I. Some of the properties of electrogenic absorption in the developing human fetus. — Int. J. Biol. Res. Preg., 1980, 1, 99—108.
- Schroeter A., Amon L.** Acetylsalicylic esterase activity in human fetal organs during development. — Int. J. Biol. Res. Preg., 1980, 1, 31.
- Sereni F.** The need for further data. — Clin. Pharmacol. Ther., 1973, 14, 662.
- Shoeman D. W., Kauffman R. E., Azarnoff D. L., Boulos B. M.** Placental transfer of diphenylhydantoin in the goat. — Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 1237.
- Silverio J., Poole J. W.** Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration. — Pediatrics, 1973, 51, 578.
- Simon C., Sievers G., Rohwedder H. J., Malerczyk V.** Zur Pharmakokinetik von Cephalixin bei Erwachsenen und Kindern. — Dtsch. Med. Wochenschr., 1970, 95, 2103.
- Telegdy G.** Possible influence of drug steroid metabolism. In: Fetal Pharmacology, ed. by L. O. Boréus, Raven Press, New York, 1973, p. 335.
- Thornburg J. E., Moore K. E.** Pharmacologically induced modifications of behavioral and neurochemical development. In: Perinatal Pharmacology and Therapeutics, ed. by B. L. Mirkin, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1976, pp. 270—354.
- Traeger A.** Untersuchungen zum Einfluss des Lebensalters, der Schwangerschaft und der eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik ausgewählter Arzneimittel bei erstmaliger und wiederholter Applikation. Promotion B, Unversität Jena, 1976.
- Tuchmann-Duplessis H.** General principles of drug-induced congenital abnormalities. — Medical Progress, 1974, 4, 55.
- Ullberg S., Lindquist N. G., Sjöstrand S. E.** Accumulation of chorioretinotoxic drugs in the foetal eye. Nature, 1970, 227, 1257—1258.
- Ullberg S.** Autoradiography in fetal pharmacology. In: Fetal Pharmacology, ed. by L. O. Boreus, Raven Press, New York, 1973, pp. 55—73.
- Waddel W. J., Mirkin B. L.** Distribution and metabolism of diphenylhydantoin-C¹⁴ in fetal and maternal tissues of the pregnant mouse. — Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 547—552.
- Waddel W. J., Marlow G. C.** Disposition of drugs in the fetus. In: Perinatal Pharmacology and Therapeutics, ed. by B. L. Mirkin, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1976, pp. 119—268.
- Wagner L., Wagner G., Guerredo J.** Effect of alcohol on premature newborn infants. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1970, 108, 308.
- Widdowson E. M., Chan H., Harrison G. E., Milner R. D. G.** Accumulation of Cu, Zn, Mn, Cr and Co in the human liver before birth. — Biol. Neonat., 1972, 20, 360.
- Zamboni L.** Electron microscopic studies of blood embryo-genesis in humans. I. The ultrastructure of the fetal liver. J. Ultrastruct. Res., 1965, 12, 590.

8. Общая клиническая фармакология диаплацентарного и параплацентарного переноса

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Kuetmerle)

Структуры плаценты и их значение для фармакодинамики и фармакокинетики

Эмбриогенез и развитие плода

В очень ранней стадии — 1-я и 2-я недели после зачатия — самые важные органы уже начали развиваться в эмбриобластах. За фазой бластогенеза следует фаза органогенеза, или эмбриогенеза, которая длится первых 3—4 мес беременности (ранняя стадия беременности). Деление клеток происходит особенно активно в различных органах в разные периоды времени в течение процесса развития. Влияние экзогенных (вредных факторов, таких, как вирусные заболевания, радиация или химические вещества) или эндогенных факторов (недостаточность плаценты, недостаточное питание) во время ранней стадии беременности может привести к возникновению пороков развития органов (рис. 43).

Созревание плода начинается с 12—14-й недели после оплодотворения (зачатия) или с 14—16-й недели после последней менструации и продолжается до момента окончания беременности. Возникновение пороков развития органов во время поздней стадии беременности маловероятно, хотя иногда в этот период могут произойти нарушения процесса развития и повреждения.

Во время первого триместра беременности практически все лекарственные препараты переносятся из крови матери к эмбриону. Следовательно, клетки плода подвергаются тем же воздействиям, что и клетки матери, хотя быстрорастущие клеточные структуры плода значительно более чувствительны к фармакологическим воздействиям, чем материнские клетки. Таким образом, ранняя стадия беременности представляет собой почти предрасполагающее к повреждению плода лекарственными препаратами состояние. Только во втором триместре беременности плацента начинает выполнять определенную функцию отбора веществ, проникающих к плоду, и к концу органогенеза клетки плода становятся более стойкими.

Диаплацентарный перенос

Подобно всем биологическим мембранам, плацентарная мембрана проницаема для липофильных (гидрофобных) веществ. Однако, поскольку гидрофильные вещества также могут проникать через плацентарную мембрану, она не является исключи-

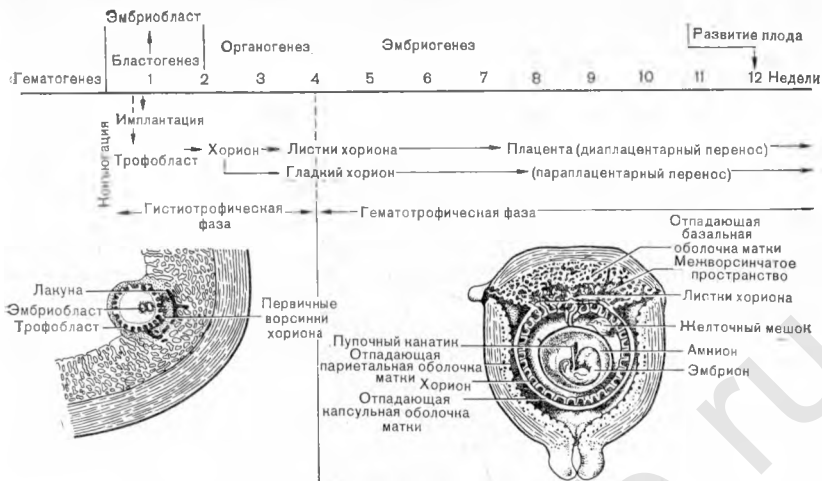


Рис. 43. Развитие плаценты и плодных оболочек.

тельно липидной мембраной. Прохождение гидрофильных молекул происходит через наполненные водой поры, тем самым осуществляется обход липидного барьера. В отличие, например, от гематоэнцефалического барьера доля пор в плацентарной мембране так велика, что гидрофильные вещества могут проходить через нее почти так же быстро, как и гидрофобные вещества. Поэтому для определения плацентарной мембраны используется термин «липидно-пористая мембрана».

В качестве органа, посредством которого осуществляется обмен веществ, плацента выполняет частично определенные функции, которые в послеродовом периоде переходят к почкам, легким, пищеварительному тракту и печени. Однако, что именно в действительности происходит на молекулярном уровне во время активного транспорта веществ, все еще остается во многом неизвестным. Диаплацентарный перенос веществ через обменную поверхность плаценты можно считать активной функцией плацентарной мембраны как в физиологических, так и в патологических условиях. Она осуществляет селективный контроль над прохождением различных веществ. Для всех практических целей можно считать, что любое вещество может переходить от матери к плоду, если только оно не будет видоизменено или разрушено. Если же это произойдет, то проницаемость плаценты для такого вещества может стать настолько незначительной, что его перенос не будет играть значительной роли в количественном отношении. Наши современные знания о количественных характеристиках диаплацентарного транспорта веществ чрезвычайно ограничены, но мы знаем несколько больше о качественной

стороне этого процесса. Имеющиеся в нашем распоряжении в настоящее время методы исследований не позволяют производить одновременную обработку всех необходимых данных.

Плодные оболочки и параплацентарный перенос

Плодные оболочки окружают плод подобно закрытому мешку с двойными стенками, образованными гладким хорионом и амнионом. Плодные оболочки не только служат «контейнерами» околоплодных вод и плода, но они также являются «облицовочными» мембранами, участвующими в пассивном и активном обмене веществ.

В дополнение к диаплацентарному обмену веществ от матери — через плаценту — к плоду, и наоборот, возможен также и параплацентарный перенос. Совместно с барьером, образуемым плодными оболочками, в абсорбции веществ участвуют пищеварительный тракт (характеризуемый также как трансмембранный, хориоамниальный или амниохориальный путь), легкие и кожа плода. Кишечник и почки участвуют в экскреции.

Эти способы транспорта веществ охватывают не только кровь матери и плода, как это происходит посредством диаплацентарного пути переноса, но также околоплодные воды и мочу плода.

Клинико-фармакологические особенности периода беременности

Не существует «барьера» между матерью и плодом во время nidации и в ранней фазе имплантации. Плацента вмещивается в обмен между матерью и плодом лишь позднее. Несомненно, что процесс старения плаценты оказывает большое влияние на проницаемость и скорость диффузии молекул, поскольку толщиной эпителиального слоя трофобласта уменьшается с увеличением срока беременности. Из области предположений является попытка ответить на вопрос о том, как увеличение срока внутриутробного развития плода влияет на трансплацентарный перенос лекарственных препаратов. Современная точка зрения сводится к тому, что в течение всего срока беременности, вплоть до ее окончания, происходит непрерывное снижение функции плаценты как активной мембраны. По мере того как истончается трофобластный эпителий, толщина плацентарной мембраны также уменьшается, что, вероятно, способствует переносу через нее диффундирующих веществ.

Биотрансформация

Биотрансформация лекарственных препаратов и других химических веществ определяет прежде всего их влияние на биологическую систему. Выполненные на животных эксперименты позволили получить довольно подробную информацию об этом

процессе; однако очень мало известно о биотрансформации лекарственных препаратов в плодно-плацентарном комплексе. Можно предположить, что метаболизм лекарственных препаратов в организме плода весьма незначителен. Находясь внутри материнского организма, эмбрион или плод представляет собой лишь одну из частей тела среди многих других по отношению к процессу биотрансформации и элиминации. Единственным исключением из этого служат реакции превращения стероидов. Биотрансформация относительно неполярных лекарственных препаратов в относительно полярные соединения, с меньшей растворимостью в жирах и с большей водорастворимостью также была бы неэффективной, т. е. более высококачественный обмен через почки не будет эффективен в организме плода, поскольку его почки не могут функционировать как орган экскреции до рождения ребенка и они только мешали бы трансплацентарному переносу. Более того, элиминация посредством почек матери была бы только замедлена.

Значительно больше известно и установлено о процессах биотрансформации, происходящих у новорожденного. Основным органом, в котором происходят реакции биотрансформации I фазы (окисление) и II фазы (глюкуронидация, сульфатирование и т. д.), является печень. До рождения ребенка активность этих реакций минимальна и частично неопределима. Постнатальное развитие всех участвующих в биотрансформации процессов, по-видимому, является генетически обусловленным процессом. Можно ожидать, что лекарственные препараты, индуцирующие активность ферментов, будут ускорять развитие этих реакций. Это привело бы к созданию специфического вида терапии в постнатальном периоде (ускорение элиминации билирубина). Результаты выполненных на животных экспериментов, безусловно, имеют большую ценность, но их нельзя переносить непосредственно на людей, а часто их даже невозможно экстраполировать на животных того же вида. Не существует прямой корреляции между животными и людьми, поскольку анатомические и физиологические характеристики разных видов различны.

Сама плацента не является инертной мембраной, через которую могут пассивно проникать микромолекулы. Ее следует рассматривать скорее как метаболически активный орган (или ткань), который обладает несколькими ферментными системами. Плацента во всех отношениях может считаться дополнением к тканям плода, метаболизирующим до какой-то степени большое число различных веществ.

Фармакокинетика (рис. 44)

Самая важная отрасль клинико-фармакологических исследований — трансплацентарная (диаплацентарная и параплацентарная) кинетика все еще находится в самой начальной стадии

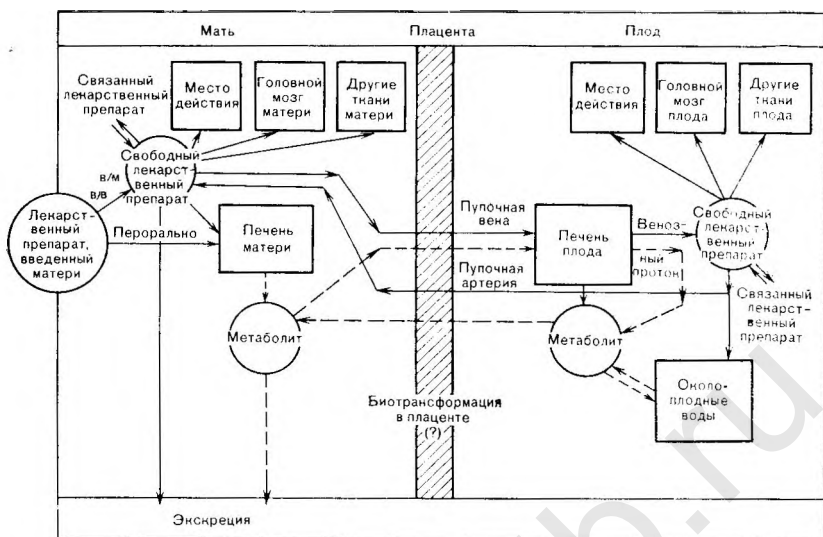


Рис. 44. Диаплацентарный и параплацентарный перенос.

своего развития и еще не устоялась. В комплексе плод — плацента — мать у человека решающее значение имеют два основных фармакокинетических процесса:

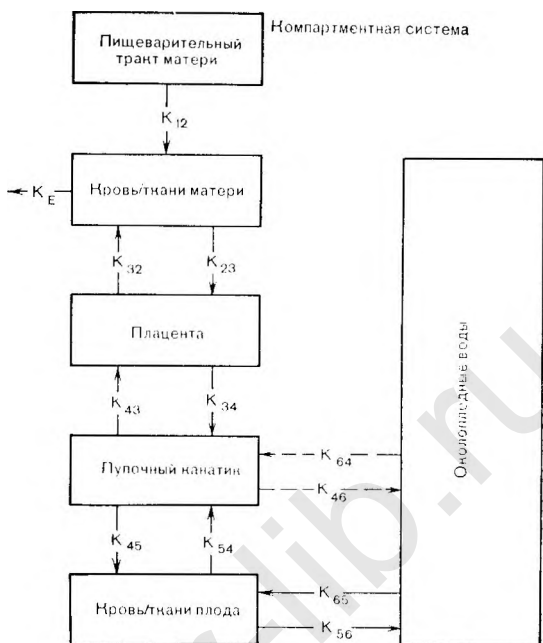
1. Диаплацентарный перенос.
2. Параплацентарный перенос.

Их следует обсуждать совместно, так как функционально их разделить нельзя. Фармакокинетические особенности в комплексе плод — плацента — мать имеются как у беременной, так и у эмбриона/плода.

Низкие концентрации веществ в плазме крови беременных обусловлены увеличенным объемом распределения этих веществ и повышенным клиренсом. У женщины, находящейся в стадии родов, также наблюдается увеличенный объем распределения, но элиминация того или иного лекарственного препарата у нее в этот период отсрочена в результате сниженного клиренса.

Околоплодные воды представляют собой великолепный резервуар для лекарственных препаратов; таким образом, можно считать, что плод непрерывно поглощает их в течение длительного времени. Другие фармакокинетические задачи, стоящие перед плодом, включают в себя транспорт лекарственных препаратов к обменным поверхностям (векторная функция) и метаболическую функцию, осуществляемую посредством ферментных систем, которые активируются в организме плода. Однако следует полагать, что метаболизм лекарственных препаратов у плода довольно незначителен. Гематоэнцефалический барьер, например, достигает своей полной эффективности только в постнатальном периоде.

Рис. 45. Компартментная система мать — плод. Структурная схема шестикомпартментной модели, предлагаемой вместо принятой в настоящее время трехкомпартментной модели (мать, плацента, эмбрион или плод), для более точной оценки фармакокинетики при беременности.



Эти особенности имеют большое значение для разработки фармакотерапевтических мероприятий, которые могут оказаться необходимыми у новорожденных, поскольку относительно высокая доля массы ЦНС в сравнении с общей массой тела также является фактором, влияющим на пространство распределения. Поэтому лекарственные препараты достигают ЦНС более быстро и в более высоких концентрациях.

Связывание с белками плазмы у новорожденного значительно менее выражено, чем у взрослого человека, т. е. несвязанная, свободно диффундирующая доля вещества у новорожденного больше. Это можно объяснить частично более низкой концентрацией альбумина у новорожденного и частично отсутствием у него специфических фракций белков, обладающих высокой способностью связываться с определенными лекарственными препаратами. Однако это не имеет существенного значения для фармакологии.

Как до, так и во время родов плод представляет собой особый компартмент организма матери, таким же образом, и околоплодные воды тоже являются важным компартментом. Диа- и параплацентарный перенос веществ в один из компартментов и из него протекает в соответствии с законами диффузии и зависит от концентрационных градиентов, жирорастворимости и молекулярной массы. Помимо пространств распределения и шести компартментов, необходимо также учитывать и срок беременности. Упомянутые шесть компартментов взаимосвязаны

процессами диа- и параплацентарного переноса, а также обменными процессами (рис. 45). Чем выше концентрационный градиент и жирорастворимость и чем меньше молекулярная масса данного лекарственного препарата, тем быстрее будет достигнуто равновесие концентраций этого препарата в организмах матери и плода.

Обычно концентрация того или иного лекарственного препарата в сыворотке крови плода составляет от 50 до 80% его концентрации в сыворотке крови матери. Это можно объяснить относительно высоким содержанием воды и относительно низким содержанием жира в организме плода так же, как и низкой концентрацией белков в плазме крови плода и их слабой связывающей способностью. Концентрации лекарственных препаратов у плода, превышающие их концентрации в сыворотке крови матери, были отмечены только в фазе элиминации, и особенно для тех лекарственных препаратов, которые обладают минимальной жирорастворимостью и, следовательно, характеризуются медленной диффузией.

Процессы диа- и параплацентарного переноса для одного лекарственного препарата отличаются от соответствующих процессов для другого лекарственного препарата, но на их протекание влияют главным образом физико-химические свойства того или иного вещества. Большое практическое значение для фармакокинетики диаплацентарного и параплацентарного переноса имеет также путь введения активных веществ (сильных анальгезирующих средств, гормонов и т. д.). Например, нарушения фармакокинетики могут возникнуть в результате неукротимой рвоты беременной, развивающейся в ранние сроки беременности и ведущей к развитию метаболических изменений, которых необходимо избегать любой ценой. В таких случаях показано только парентеральное (но не пероральное) введение лекарственных средств.

Каждое внутривенное введение (особенно быстрое) немедленно приводит к возникновению очень больших различий в процессе диффузии введенного препарата от матери к плоду в некоторых путях переноса. Одним из следствий этого явится то, что концентрации введенного препарата в организме плода будут слишком высокими; аналогично, при патофизиологических состояниях, характерных для токсикоза беременности (отек, протеинурия, гипертензия), перенос лекарственных препаратов к плоду также убыстряется.

Явные изменения в процессе диаплацентарного переноса могут быть вызваны даже незначительными молекулярными изменениями. Объем диффузии следует рассматривать как функцию многих переменных величин. Способность к переносу веществ от плода к матери зависит от величины площади интерстициального пространства и ворсинок. О результатах воздействия лекарственного препарата по другую сторону плацентарной мембраны можно сделать выводы на основании наблюдения за изменениями

ми состояния эмбриона, плода или новорожденного. В настоящее время наш опыт позволяет нам по меньшей мере делать выводы о результатах воздействия лекарственных препаратов на фармакокинетику, т. е. на процессы диа- и параплацентарного переноса (рис. 46).

На рис. 47 приведено схематическое изображение процессов диа- и параплацентарного переноса. На рис. 48 показана модель взаимодействий между организмами матери и плода. Из этих рисунков становится ясно, что при диаплацентарном переносе кровь является переносчиком веществ, а плацента служит барьером. В параплацентарный процесс вовлечено много барьеров: плодные оболочки, кожа, легкие, кишечник и почки. В этом процессе околоплодные воды функционируют не только в качестве транспортной среды, но и как резервуар лекарственных препаратов. Короткие пути переноса в обоих направлениях, т. е. из околоплодных вод в организм беременной и в организм плода возможны еще и через пуповину, которая плавает в околоплодных водах. Даже при современном уровне наших знаний точное назначение пуповины все еще остается очень неясным. В основном можно предположить, что при сравнении уровней параплацентарного и диаплацентарного переносов веществ в течение 24 ч параплацентарный перенос будет в количественном отношении представлять лишь небольшую долю общего обмена между матерью и плодом. Основной объем обмена совершается через плаценту. Параплацентарный перенос веществ заканчивается одновременно с разрывом плодных оболочек.

Согласно современному уровню наших знаний, отклонения в фармакокинетических процессах и специфических условиях, существующие в организме беременной по сравнению с организмом небеременной женщины, имеют в общем относительно небольшое значение. Однако то, что у беременных происходит увеличение пространства распределения и замедление биотрансформации, было доказано на примере многих лекарственных препаратов. В связи с этим, как только будет перерезана пуповина, должен наступить перерыв в проведении фармакотерапевтических мероприятий.

Прогресс в методологии исследований в последние годы позволил значительно расширить и углубить исследования фармакокинетики. Методы ядерной медицины, внедрение методики микролитрового анализа в клиническую химию и применение цифровых и аналоговых компьютеров значительно упростили техническую сторону медицинских исследований. Эти методики в настоящее время являются незаменимыми при исследовании изменений, происходящих в функциональных процессах и состояниях.

Распределение лекарственных препаратов в эмбрионе и в организме плода, в частности, определяется степенью проницаемости специализированных мембран, таких, как гематоэнцефалический барьер, почечные канальцы и желточный мешок.

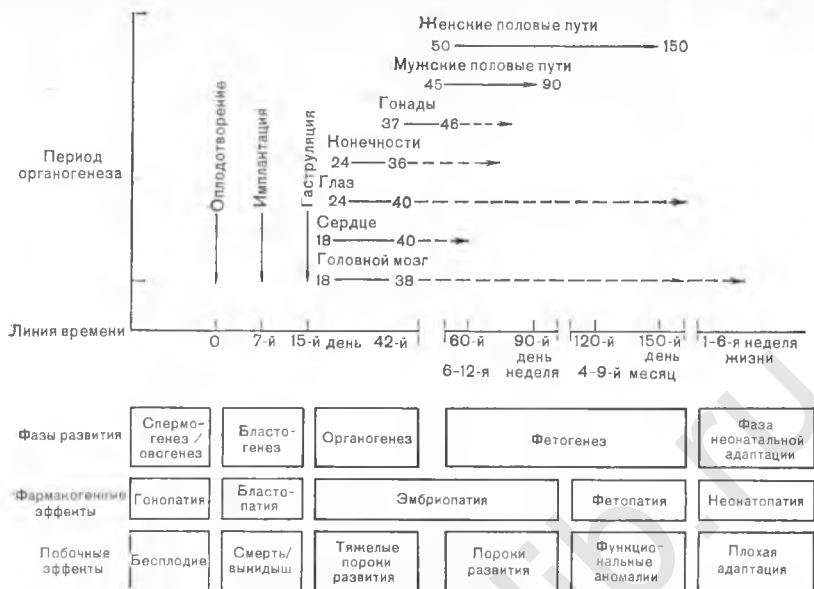


Рис. 46. Календарная схема органогенеза и схема развития фармакогенетических побочных эффектов.

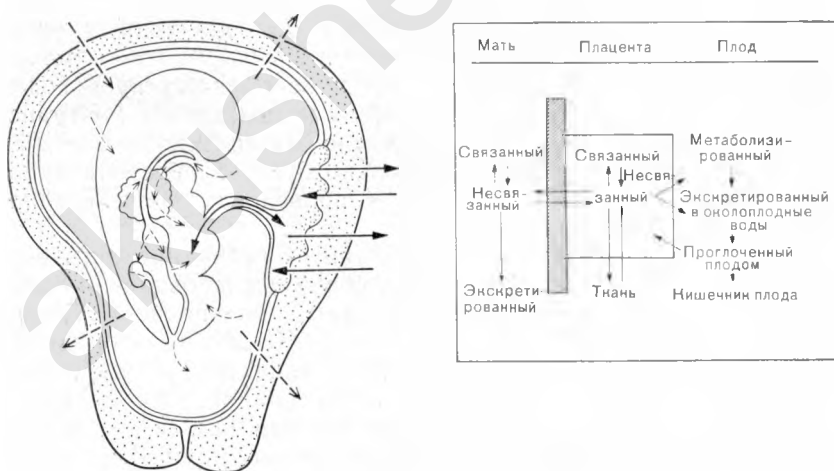


Рис. 47. Диаплацентарный и параплацентарный перенос.

Рис. 48. Модель взаимодействия между абсорбцией, распределением, метаболизмом и элиминацией лекарственных препаратов в организме матери и плода.

В ранних стадиях развития у большинства млекопитающих гематоэнцефалический барьер легко проникаем. Поскольку головной мозг плода содержит большую долю воды, в то время как содержание миелина в нем остается низким, его химическое сродство к липофильным веществам понижено. Увеличение липофильности многих тканей плода можно объяснить жирорастворимостью. На селективное увеличение липофильности также может влиять желточный мешок, полость которого выстлана энтодермой, функционально соответствующей микроворсинкам и эндоплазматической сети печени. Метаболиты лекарственных препаратов экскретируются отсюда в просвет матки, и желточный мешок играет определенную роль в их элиминации. Кровообращение плода определяет концентрацию лекарственного препарата в отдельных анатомических областях организма плода.

Как только лекарственный препарат попадает в организм плода, его дальнейший метаболизм будет зависеть от плаценты. Поскольку печень плода не может метаболизировать лекарственный препарат, он должен попадать в кровь матери, пройдя обратно через плаценту, чтобы метаболизироваться в ней. Отсюда следует, что новорожденный более чем плод чувствителен к действию лекарственных препаратов, особенно при введении матери слишком больших доз таких веществ.

Фармакодинамика

В клинической фармакологии различают четыре периода развития (Kuemmerle, Stamm) — см. рис. 46:

1. Период эмбриогенеза, т. е. образование органов.
2. Период фетогенеза, т. е. созревание органов.
3. Перинатальный период, т. е. последние дни и часы перед рождением ребенка (пренатальный период), и период, следующий непосредственно после рождения ребенка (постнатальный период).
4. Период вскармливания, во время которого между матерью и ребенком (в течение этого раннего периода его внеутробной жизни) поддерживается тесная метаболическая связь (лактация).

Фармакодинамические эффекты у плода можно считать почти исключительно побочными эффектами. С одной стороны, они не слишком серьезны и в определенных ситуациях могут быть даже желательными (например, результаты воздействия на сердце и кровообращение катехоламинов и особенно аналептических препаратов, транквилизаторов и атропина). Значительно более важными, однако, являются нежелательные побочные эффекты, такие, как повреждение внутреннего уха стрептомицином или увеличение щитовидных желез и нарушения роста, вызванные антииреодными препаратами. Комплекс проблем, касающихся возможных связей между нарушениями развития, возникающими у ребенка после рождения, и фармакотерапевтическими ме-

роприятими, предпринимавшимися во время беременности, в основе своей все еще не разрешен.

После перерезки пуповины возникают совершенно новые условия функционирования организма; новорожденный становится внезапно независимой самостоятельной системой. В отличие от этого маточно-плодно-плацентарный комплекс имеет несколько основных механизмов, которые предоставляют фармакодинамические точки для различных воздействий на плод. Даже один вредный фактор может оказать воздействие на любой единичный из этих механизмов или даже на два или более механизмов одновременно. Лекарственные препараты, вводимые матери не по жизненно важным показаниям, ложатся тяжелым грузом как на плод, так и на новорожденного, поскольку они могут прямым или косвенным образом вызвать как слабые, так и серьезные последствия. Примерами слабых последствий являются общее замедление роста плода в пренатальном периоде и гиперфункция, гипофункция и дисфункция отдельного органа или системы органов. К числу серьезных последствий относятся выкидыш, преждевременные роды, рождение мертвого плода, рождение детей с пороками развития и детей с генетическими повреждениями.

В последнее время различные группы исследователей в тех случаях, когда было известно, что плоды подвергались большой опасности повреждений, применяли фармакотерапевтические мероприятия, заключающиеся во введении лекарственных препаратов непосредственно в околоплодные воды с целью последующей их абсорбции плодом. Результаты и практические последствия этих мероприятий пока еще не поддаются оценке и предстоит еще убедиться в том, принесут эти процедуры пользу или нет.

Клиническая фармакология маточной регуляции

Регуляцию матки клинико-фармакологическими способами предпочитают применять при фармакотерапии, проводимой с целью предотвращения надвигающейся угрозы преждевременных родов или же для инициирования родов при переносенной беременности.

Для регуляции сократительной деятельности матки используют две группы лекарственных препаратов: препараты, угнетающие эту деятельность (токолитики), и средства, усиливающие ее (токоэргики). В течение долгого времени не существовало обоснованных рекомендаций относительно показаний для применения такой регуляции и лишь недавно благодаря интенсивному и многостороннему развитию соответствующей аппаратуры и методики удалось сделать это. Благодаря созданию методов наружной регистрации сокращений матки, область применения этой фармакотерапии стала расширяться. К числу таких методов относятся: наружно-внутренняя регистрация сократительной деятельности матки; использование ультразвуковых при-

боров; кардиотокография и общий непрерывный контроль частоты сердечных сокращений плода с помощью монитора во втором и третьем триместрах беременности; создание новых токолитических и токоэргических веществ для регуляции сократительной деятельности матки с помощью их внутривенного капельного вливания.

Такая отрасль медицины, как предохранительное акушерство, значительно продвинулась вперед в результате методик непрерывной регистрации сокращений матки во время родов и частоты сердечных сокращений у плода, а также методик регуляции сократительной деятельности матки с помощью внутривенного вливания роженице новых лекарственных препаратов.

В настоящее время стали возможными осуществление целей терапии и регуляция сокращений матки с помощью лекарственных препаратов.

Использование лекарственных средств и злоупотребление ими являются теми двумя факторами, которых в большинстве случаев можно избежать при условии вдумчивого и высоконравственного подхода врачей к данной проблеме. Все врачи должны считать самой важной своей задачей и долгом именно такой подход, чтобы предотвратить повреждение нарождающейся жизни. Систематическое просвещение и честный, во время данный совет могут в этом отношении совершать чудеса.

Влияние изменения эндокринного статуса при беременности на фармакодинамику

Вопрос о том, в какой степени действие лекарственных препаратов изменяется под влиянием гормональных сдвигов, происходящих во время беременности, все еще нуждается в пояснении. Результаты выполненных на животных экспериментов, а также измерения притока крови к матке, степени подвижности матки и определение концентрации гормонов в матке говорят в пользу предположения о том, что эффективность определенных лекарственных препаратов во время беременности снижается или усиливается. Это в первую очередь справедливо по отношению к их действию на матку, потому что прогестерон, который образуется в плаценте, буквально наводняет близлежащие ткани матки.

Например, концентрация прогестерона, 20- α -дигидропрогестерона и 17-эстрадиола значительно повышена в сегментах матки, соприкасающихся с плацентой. Уровень прогестерона, в частности, разительно высок. Это может иметь клиническое и физиологическое значение, поскольку преобладающее влияние адренорецепторов симпатической нервной системы в матке снижается прогестероном. Содержание норадреналина падает так же, как и содержание окситоцина. В дополнение к этому иммобилизация мускулатуры матки, и в частности адаптационный приток крови к матке во время беременности, обеспечиваются дальнейшими косвенными воздействиями прогестерона. Точный механизм процессов, обеспечивающих достаточный приток крови к матке (который увеличивается по мере увеличения срока развития

беременности пропорционально увеличению матки) и иммобилизацию мускулатуры матки, пока еще невозможно объяснить подробно. Однако предполагают, что определенную роль в этих процессах играют сенсibilизация и десенсibilизация α - и β -адренорецепторов.

Эстрогены, по-видимому, повышают чувствительность α -адренорецепторов, но уменьшают чувствительность β -адренорецепторов. Прогестерон, напротив, увеличивает чувствительность β -адренорецепторов и уменьшает чувствительность α -адренорецепторов. Если преобладает прогестерон, то в матке доминируют эффекты β -адренорецепторов, а α -адренорецепторы не отвечают на раздражение. В тех случаях, когда отсутствуют оба этих половых гормона (кастрация или менопауза), гладкая мускулатура и кровеносные сосуды матки вообще не реагируют на раздражения вегетативной нервной системы или на вещества-раздражители. Во время беременности существует выраженное преобладание прогестерона, т. е. доминируют эффекты β -адренорецепторов, в то время как α -адренорецепторы мышц матки реагируют на раздражители в меньшей степени.

Во время беременности непрерывно увеличивающееся продуцирование прогестерона (уровень которого к концу беременности может достигать 200—300 мг/сут) оказывает защитное действие, обеспечивая адекватный приток крови к матке и своевременно индуцируя родовые схватки (в нарушении течения беременности, с преждевременными родовыми схватками, наряду с другими факторами, может играть роль и сниженный уровень содержания прогестерона).

Все еще нуждается в прояснении вопрос о том, зависит или нет увеличивающееся с увеличением срока беременности продуцирование плацентой моноаминоксидазы и окситоциназы от уровней содержания прогестерона и эстрогена. Выполненные на животных эксперименты показали, что содержание норадреналина в матке и маточной трубе увеличивается под воздействием эстрогена, в то время как под воздействием прогестерона оно снижается. Многие результаты исследований, которые сначала казались парадоксальными, становятся понятными, если предположить, что чувствительность α - и β -адренорецепторов в мышцах матки и кровеносных сосудах изменяется под воздействием половых гормонов: например, расслабление матки во время беременности после введения симпатикотонических лекарственных препаратов (α -адренергическая импульсация элиминируется, а реакция β -адренорецепторов на норадреналин усиливается). Эта модель также довольно хорошо объясняет действие экзогенных вводимых лекарственных препаратов. Исследования показали, что α -адренергические лекарственные средства не оказывают какого-либо воздействия на матку во время нормально протекающей беременности.

Нормальная беременность

В принципе норадреналин оказывает такое же влияние на миоэпителий, как и на гладкие мышцы сосудов, т. е. норадреналин стимулирует α -адренорецепторы и волокна гладких мышц сокращаются. Норадреналин действует на α - и β -адренорецепторы и обладает главным образом сосудосуживающим действием (за исключением коронарных артерий). Адреналин оказывает стимулирующее влияние на α - и β -адренорецепторы и расслабляет мышечные волокна в матке. Эти противоположные воздействия норадреналина и адреналина изменяются под влиянием прогестерона и эстрогена (если оба этих половых гормона отсутствуют — в случае кастрации или менопаузы — матка совсем не реагирует на катехоламины).

В случае преобладания эстрогена увеличивается чувствительность α -адренорецепторов и снижается чувствительность β -адренорецепторов. И наоборот, преобладание прогестерона приводит к уменьшению чувствительности α -адренорецепторов и к повышению чувствительности β -адренорецепторов. При беременности существует выраженное преобладание прогестерона, т. е. превалируют эффекты β -адренорецепторов, в то время как α -адренорецепторы мышц матки и кровеносных сосудов реагируют на раздражение очень слабо. Однако это справедливо только для условий, харак-

терных для матки, поскольку прогестерон, образующийся в плаценте, непосредственно наводит матку.

Таким образом, непрерывно возрастающее продуцирование прогестерона во время развития беременности, достигающее уровня 200—300 мг/сут, оказывает защитное действие, препятствуя преждевременному началу родовых схваток и снижению притока крови к матке. Другие механизмы также обеспечивают приток крови к беременной матке и ее иммобилизацию. К числу наиболее важных результатов исследований относятся следующие:

1. Реакция матки на норадреналин и окситоцин угнетена.
2. Катехоламини угнетают образование окситоцина в надзрительном ядре и его высвобождение из задних долей гипофиза.
3. Плацента продуцирует увеличивающееся количество окситоциназы.
4. Плацента продуцирует увеличивающееся количество моноаминоксидазы.

Таким путем ингибируется действие адренергической стимуляции на беременную матку. Следовательно, можно считать, что из-за существования защитных механизмов беременной матки во время нормально развивающейся беременности α -адренергические лекарственные препараты не оказывают какого-либо влияния на матку. И, напротив, сравнительно небольшая доза β -адренергических токолитических лекарственных препаратов вызывает выраженную иммобилизацию матки и повышение притока крови к беременной матке.

При беременности с осложненным течением дефицит прогестерона может привести к преждевременному началу родовых схваток. В таком случае α -адренергические лекарственные препараты могут инициировать родовые схватки. Сомнительные успехи в достижении иммобилизации матки, полученные при экзогенном введении прогестерона, можно объяснить тем, что концентрация введенного препарата в тканях матки оказалась недостаточной.

Беременность с повышенным риском

При беременностях с осложненным течением и преждевременным началом родовых схваток чрезмерно низкие уровни содержания прогестерона могут играть роль наряду с другими факторами. Если изменить соотношение прогестерон/эстроген в сторону увеличения доли эстрогена, то возникающее при этом повышение чувствительности α -адренорецепторов в матке может привести к активации родов. Если в таком случае введению токолитического препарата сопутствует введение норадреналина (чтобы противодействовать развитию побочных эффектов), то теоретически возможно, что вследствие вызванной гормонами повышенной чувствительности α -адренорецепторов норадреналин может свести на нет токолитическое действие β -адренергического лекарственного препарата или даже инициировать роды.

В свете перечисленных выше фактов относительно влияния норадреналина на беременную матку и о важности гормональной зависимости адренорецепторов матки становится ясно, что норадреналин или любое другое α -адренергическое лекарственное средство должно применяться только с величайшей предосторожностью во время беременности с повышенным риском и (или) во время токолитической терапии. И то лишь при обеспечении непрерывного контролирования процесса родов с помощью монитора. Кроме того, во время внутривенного вливания токолитического лекарственного препарата следует избегать парентерального введения норадреналина.

Изменение физиологических и фармакологических воздействий на матку на обратные в конце беременности или во время родов объясняется фактом резкого снижения концентрации прогестерона, а также увеличением уровня содержания эстрадиола перед началом родов.

Роды

В конце беременности или в начале родов происходит внезапное резкое снижение уровня содержания прогестерона. Вследствие этого соотношение прогестерон/эстроген изменяется в сторону преобладания эстрогена. Проис-

ходящее в результате этого увеличение чувствительности α -адренорецепторов в матке (вследствие усиленного высвобождения окситоцина из задних долей гипофиза) вызывает начало родов.

Роженицам, у которых наблюдалось нарушение протекания родового процесса, вызванное первичной или вторичной вялостью матки, проводили внутривенное капельное вливание раствора норадреналина (со скоростью от 10 до 60 капель в минуту); при этом наблюдалось увеличение тонуса матки и увеличение частоты родовых схваток. Расчетная доза составляла 1 мг/500 мл декстрана или 5% раствора глюкозы. Использование окситоцина для инницирования родов является более проблематичным. Так же, как и в этой книге, нигде не появлялось сообщений о каких-либо исследованиях влияния норфенефрина на матку, ни вводимого изолированно, ни совместно с окситоцином.

Во время начала родов, в момент рождения ребенка или сразу после родоразрешения не следует вводить одновременно норфенефрин и окситоцин, поскольку норфенефрин может усиливать стимулирующее родовой процесс действия окситоцина, что создает опасность развития в некоторых случаях тетануса матки. В этой ситуации влияние α -адренергической импульсации и α -адренергических лекарственных препаратов усиливается. α - и β -адренергические лекарственные препараты (например, адреналин) также вызывают сокращение гладкой мускулатуры матки или сосудов матки.

Если применяется поверхностная анестезия и артериальное давление при этом повышено в результате симпатикотонии и высвобождения катехоламинов, то можно ожидать уменьшения притока крови к плаценте, хотя анестезиолог, который решил применить поверхностную анестезию, предполагал получить прямо противоположный эффект. Таким же образом и введение сосудосуживающих лекарственных препаратов, приводящее к гипертонии, явно ведет к статистически значимому уменьшению притока крови к плаценте. Отсюда следует, что лекарственные препараты, обладающие α -адренергическим действием, не следует применять. В случаях падения артериального давления полезно использовать заменители плазмы крови, полученные на основе декстрана. С другой стороны, понятно, что допустимые дозы чисто β -адренергических токолитических лекарственных препаратов часто не окажут никакого эффекта на рассматриваемой стадии.

Очевидно, что изменения фармакодинамики, происходящие в беременной матке, так же, как и сразу после родоразрешения, должны быть учтены во время принятия фармакотерапевтических решений с тем, чтобы избежать пагубных воздействий на организм плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Avery G. S. (ed.) Drug Treatment. Adis Press, Sydney — New York, 1981.
- Krauer B., Krauer F., Hytten F. E. Drug disposition and pharmacokinetics in the maternal-placental unit. Pharmacol. Ther., 1980, 10, 301—328.
- Kuemmerle H. P. Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Vol. V, ed. by Döderlein, Wulf, Urban und Schwarzenberg. München — Wien — Baltimore, 1978.
- Kuemmerle H. P., Stamm H. Klinische Pharmakologie der Schwangerschaft. In: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie. 3rd ed. by Kuemmerle, Garrett, Spitz, Urban und Schwarzenberg, München — Wien — Baltimore, 1976.
- Kuemmerle H. P. Clinical pharmacology of chemotherapeutic agents in pregnancy. In: Proceedings of XI International Congress of Chemotherapy, Boston, ASM — Washington, 1980.
- Richter O., Reinhardt D., Neugebauer M. The pharmacokinetics of diaplacental drug transfer: A simulation study. Biol. Res. Pregnancy, Vol. 1, Nr 3, 118—123.

- Soma H.* The role of the placental barrier in fetal pharmacology. In: *Problems of Clinical Pharmacology in Therapeutic Research*, ed. by T. K. Shibuya, H. P. Kuemmerle, E. Kimura, Düstri. Verlag Dr. K. Feistle, München, 1980.
- Wallenburg H. C. S., van Kreef B. K., van Dijk J. P.* Transfer across the Primate and Non-Primate Placenta. W. B. Saunders Company, Eastbourne U. K., 1981.
- Young M., Boyd R. D. H., Longo L. M., Telegdy G. (eds.)* Placental Transfer: Methods and Interpretation. W. B. Saunders Company Eastbourne U. K., 1981.

9. Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов

B. A. Ritschel (W. A. Ritschel)

Фармакокинетика рассматривает «участь лекарственного препарата» в организме с момента его введения до момента его выведения из организма.

Исходя из предпосылки, что фармакодинамическая реакция вызывается взаимодействием молекул лекарственного препарата с рецепторами или насыщением биофазы, становится очевидным, что молекула лекарственного препарата должна достичь органа-мишени, с которым она вступает во взаимодействие. Далее постулируется, что только лекарственный препарат, находящийся в свободном состоянии, не связанный с белком или другими структурами, способен взаимодействовать с рецептором. В состоянии равновесия при многократном введении, когда поступление и выведение лекарственного препарата уравновешены, предполагается, что концентрация лекарственного препарата, находящегося в свободном состоянии, у места локализации рецептора равна концентрации этого препарата, находящегося в свободном состоянии в плазме крови.

Поэтому именно концентрация лекарственного препарата (а не введенная доза этого препарата) в плазме крови обычно лучше всего коррелирует с фармакодинамической реакцией.

«Участь лекарственного препарата» в организме лучше всего описывается изменениями его концентрации в крови (плазме или сыворотке) — так называемым концентрационно-временным профилем лекарственного препарата. Такой профиль может быть описан математически с помощью системы компартментных моделей, где каждый компартмент математически характеризуется произведением величин объема и концентрации. Перенос данного лекарственного препарата или обмен между компартментами характеризуется рядом констант скорости. Перенос может быть однонаправленным (абсорбция, метаболизм, элиминация) или двунаправленным (распределение).

Вся эта система в целом характеризуется тем, что в ней все процессы происходят не последовательно, а одновременно. При экстраваскулярном пути введения лекарственного препарата (пероральном, внутримышечном, ректальном) каждую систему обычно можно описать следующими пятью процессами: высвобождение, абсорбция, распределение, метаболизм и элиминация, совокупность которых называют системой ВАРМЭ. При внутрисосудистом пути введения (внутривенном, внутрисердечном, внутриартериальном) первые два процесса из указанных пяти не происходят.

Высвобождение описывает освобождение данного лекарственного препарата из введенной лекарственной формы, или процесс, посредством которого его активный ингредиент, содержащийся в данной лекарственной форме (таблетка, капсула, суспензия, суппозиторий, мазь и т. д.), переходит в водный раствор в месте абсорбции, что является необходимым условием для того, чтобы могла начаться абсорбция. Абсорбция — это поступление рас-

творенного лекарственного препарата из отверстий или тканей тела в систему кровообращения. Распределение включает в себя перенос лекарственного препарата из системы кровообращения во внесосудистое пространство, ткани и клетки и связывание лекарственного препарата с белками плазмы, белками тканей и другими макромолекулярными структурами. Метаболизм — это процесс биотрансформации родительской молекулы обычно в более полярные (менее жирорастворимые) производные, которые могут быть более эффективно элиминированы посредством последнего процесса — элиминации, характеризующейся окончательным выведением лекарственного препарата из организма.

Мы упоминали о том, что все эти процессы происходят одновременно. Высвобождение может занять определенное время. Те молекулы, которые уже перешли в водный раствор, могут быть уже абсорбированы, в то время как основная часть лекарственного препарата все еще будет оставаться в составе лекарственной формы. И в то время, как последние молекулы будут высвобождаться, ранее абсорбированные молекулы уже могут завершить процессы распределения, метаболизма и элиминации. В дополнение к этому лекарственный препарат может подвергнуться повторному всасыванию из желчи или из почек. Лекарственный препарат, секретированный в желчь, может быть реабсорбирован из тонких кишок; метаболит может быть расщеплен, а родительская молекула реабсорбирована. Лекарственный препарат, отфильтрованный или секретированный в первичную мочу, может быть реабсорбирован из почечных канальцев.

Конечный результат всех этих процессов может быть представлен математически в виде концентрационно-временных профилей лекарственного препарата, часто называемых кривыми уровня содержания лекарственного препарата в крови. При внутрисосудистом введении такие кривые будут начинаться с пикового значения концентрации лекарственного препарата в нулевой временной точке (введение лекарственного препарата), а затем постепенно снижаться. При экстраваскулярном введении концентрация лекарственного препарата будет равна нулю в нулевой временной точке. В действительности концентрация может оставаться на нулевом значении в течение некоторого времени — до того момента, пока лекарственный препарат не начнет высвобождаться (дезинтеграция и растворение таблеток и капсул, расплавление суппозиториев). Затем уровень содержания лекарственного препарата в крови будет возрастать до пикового значения, с последующим постепенным его снижением.

Форма кривой концентрационно-временного профиля и ее ход зависят от: пути введения лекарственного препарата, его физико-химических параметров, вида лекарственной формы, а также от скорости и объема абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации. Последние процессы могут оказывать значительное влияние на концентрационно-временной профиль посредством ряда физиологических и патологических факторов. И вследствие того, что во время беременности изменяется целый ряд физиологических функций организма и к системе компартментов должно быть добавлено по меньшей мере еще два дополнительных компартмента (по крайней мере, в течение второй половины беременности), а именно, — плод и околоплодные воды — становится весьма вероятным, что фармакокинетика того или иного лекарственного препарата у беременной может отличаться от его фармакокинетики у небеременной женщины. Ситуация осложняется тем фактом, что беременность представляет собой не просто единичное изменение физиологического состояния организма, а ее можно рассматривать как сложный и непрерывно изменяющийся феномен.

Поскольку концентрация лекарственного препарата обычно определяет время начала, интенсивность и продолжительность реакции на введение этого препарата, можно предположить, что реакции во время беременности по крайней мере на некоторые лекарственные препараты могут быть измененными. Знать о возможности таких изменений, по-видимому, является необходимым условием рациональной лекарственной терапии беременной. К сожалению, наши действительные и практические знания в этом отношении очень ограничены. Это отсутствие информации обусловлено главным образом юридическими и этическими соображениями. Хорошо спланированные и выполненные исследования на животных могут оказать некоторую помощь для ориентировки в этом вопросе, но существование межвидовых различий препятствует экстраполяции результатов этих исследований на человека. Но даже и полученная в экспериментах на животных информация в лучшем случае недостаточна. Исходя из этого, в настоящее время мы можем руководствоваться только общими соображениями, основывающимися на физиологических изменениях и известном характере их влияния на свойства лекарственного препарата. Это может помочь клиницисту в определении дозового режима введения лекарственного препарата. Окончательное установление дозового режима, имеющего целью достижение и поддержание желательной концентрации лекарственного препарата в крови, лучше всего достигается по крайней мере в настоящее время посредством контроля уровня содержания лекарственного препарата в крови. Это предполагает определение концентраций лекарственного препарата у отдельных больных и применение принципов фармакокинетики к регулированию дозового режима.

Высвобождение и абсорбция

Высвобождение и абсорбция будут обсуждаться вместе, поскольку первый процесс представляет собой необходимое предварительное условие для второго, и высвобождение часто служит фактором, ограничивающим скорость абсорбции. Процесс абсорбции включает в себя два параметра: скорость и объем поступления лекарственного препарата в систему кровообращения.

1. Абсорбция при пероральном введении лекарственного препарата. Большинство лекарственных препаратов вводят через рот, и отсюда следует, что абсорбции при пероральном введении лекарственного препарата должно быть уделено самое большое внимание. Подавляющее большинство лекарственных препаратов абсорбируется из тонкого кишечника (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка). Что касается нескольких веществ, широко абсорбируемых из желудка, таких, как алкоголь и салицилаты, то, по-видимому, не существует никаких различий в процессе их абсорбции у беременных и небеременных женщин.

Во время беременности сократительная активность желудка и объем желудочной секреции снижаются. Вполне вероятно, что лекарственный препарат, обладающий малой растворимостью, может потребовать значительно более длительного времени для высвобождения из лекарственной формы благодаря замедленным процессам дезинтеграции и растворения таблеток и

капсул в пониженном объеме желудочного сока, содержащего большое количество слизи [Parbhoo, Johnston, 1966]. Такая задержка в высвобождении лекарственного препарата будет влиять на его концентрационно-временной профиль, поскольку замедленное высвобождение становится фактором, ограничивающим скорость абсорбции. Время достижения пиковой концентрации в крови t_{\max} является функцией константы скорости абсорбции k_a и константы скорости элиминации λ_z в двухэкспоненциальной системе, как показано в уравнении 1:

$$t_{\max} = (\ln k_a / \lambda_z) / (k_a - \lambda_z) \quad (1)$$

Чем меньше скорость абсорбции, тем позднее будет достигнуто пиковое значение концентрации лекарственного препарата в крови и тем ниже будет значение пика концентрации C_{\max} , как можно заключить из уравнения для C_{\max} :

$$C_{\max} = C_z \cdot \exp(-\lambda_z \cdot t_{\max}) - C_1 \cdot \exp(-k_a \cdot t_{\max}). \quad (2)$$

В приведенном выше случае учитывается измерение только скорости абсорбции, но не учитывается влияние объема абсорбции. Однако задержка в опорожнении желудка может также снизить объем абсорбции или биодоступность таких лекарственных препаратов, которые теряют свою стабильность в кислой среде желудочного сока, как, например, пенициллин G. Увеличенное время нахождения в желудке может инактивировать этот антибиотик.

Большинство лекарственных препаратов абсорбируются из тонкого кишечника. Замедление опорожнения желудка будет снижать скорость абсорбции за счет задержки поступления лекарственных препаратов в тонкий кишечник. Уравнение (1) применимо и в этом случае. В дополнение к этому может быть вычислено время запаздывания начала фазы абсорбции, обозначаемое $t_{\text{зап}}$, из кривой уровня содержания лекарственного препарата в крови в соответствии с уравнением (3)

$$t_{\text{зап}} = (\ln(C_1/C_z)) / (k_a - \lambda_z). \quad (3)$$

Однако величина задержки опорожнения желудка не постоянна и, видимо, зависит от того, поступил ли лекарственный препарат в желудок вместе с твердой пищей или же с жидкостью, а в последнем случае и от вида жидкости. При поступлении твердой пищи время задержки опорожнения желудка возрастает на величину от 50 мин у небеременных женщин до 80—130 мин у беременных [Hansen, 1937]. Опорожнение желудка до некоторой степени задерживается и жидкостями, но не очень значительно [Davison et al., 1970]. Жидкость с высокой осмоляльностью даже дольше задерживается в желудке [Lind, Hytten, 1969]. Задержка опорожнения желудка особенно выражена во время родов.

Но следует также учитывать и возможность того, что те лекарственные препараты, которые обычно плохо абсорбируются или абсорбируются главным образом или исключительно из двенадцатиперстной кишки, могут быть абсорбированы в большем объеме (увеличение биодоступности) в результате увеличения времени их нахождения в кишечнике, вызванного снижением двигательной активности кишечника [Parry et al., 1970].

Во время родов обычно вводят антацидные средства (главным образом трисиликат магния) [Burgess, 1976] с целью свести к минимуму опасность аспирации кислого желудочного содержимого (синдром Мендельсона) [Mendelson, 1946] после анестезии. Мы не располагаем результатами каких-либо специальных исследований, посвященных влиянию такой антацидной профилактики на абсорбцию лекарственных препаратов во время родов. Сообщалось о целом ряде обнаруженных взаимодействий между трисиликатом магния и различными лекарственными препаратами; результаты этих исследований приведены в табл. 4. Однако эти взаимодействия исследовались не во время родов. Если используются другие антацидные средства, то следует учесть хорошо известную несовместимость некоторых лекарственных препаратов с соединениями, содержащими алюминий, кальций и магний (например, адсорбция аминазина, дексаметазона, дигоксина и изониазида антацидными средствами, содержащими алюминий и магний; или связыва-

Таблица 4. Результаты исследований взаимодействий трисиликата магния с различными лекарственными препаратами

Лекарственный препарат в присутствии трисиликата магния	Результат взаимодействия	Механизм взаимодействия	Источник
p-Аминосалициловая кислота	Увеличение уровня содержания в моче, крови	Увеличение Ph, реабсорбция	Beckett, Rowland, Turner, 1965
Аспирин	Повышенная экскреция салицилатов (таблетки, покрытые специальной оболочкой для всасывания в кишечнике)	Растворение таблеток в желудке (?)	Strickland-Hodge, Thomas, Gould, Haslock, 1976
Аминазин	Пониженный уровень содержания в крови	Адсорбция	Fann, David, Janowsky, Sekerke, Schmidt, 1973
Дексаметазон	Уменьшение биодоступности	Адсорбция	Naggar, Gouda, Khali, 1977; Naggar, Khali, Gouda, 1978
Диазепам	Задержка абсорбции ($t_{зап}$), уменьшение пика концентрации в крови	Задержка растворения, задержка опорожнения желудка	Greenblatt, Allen, Mac-Laughlin, Hartz, Shader, 1978
Дигоксин	Уменьшение биодоступности	Адсорбция (?) и другие механизмы	Brown, Juhl, 1976; Binnion, 1973

ние тетрациклинов с антацидными средствами, содержащими алюминий, кальций или магний).

2. Абсорбция после внутримышечного введения. Абсорбция после внутримышечного (ВМ) введения зависит главным образом (кроме физико-химических свойств лекарственных препаратов) от скорости кровотока в мышечной ткани в месте введения. К сожалению, механизмы, контролируемые рациональное изменение кровотока во время беременности, неизвестны. Приток крови к органам, размеры которых увеличиваются во время беременности (матка и молочные железы), возрастает. Приток крови к нижним конечностям в положении лежа на спине уменьшается вследствие сдавления аорты и нижней полой вены. Отсюда можно предположить, что скорость абсорбции после ВМ введения лекарственного препарата в верхнюю часть бедра может быть пониженной, поскольку концентрационный градиент между уровнем содержания лекарственного препарата в мышце и в окружающем ее капиллярном ложе понижен из-за уменьшения притока крови. Предполагают, что никакого влияния на абсорбцию после ВМ введения лекарственного препарата в ягодицу беременность не оказывает. Это теоретическое соображение нуждается в клиническом подтверждении.

3. Абсорбция после подкожного введения. Хотя увеличение притока крови к коже во время беременности должно бы создавать благоприятные условия для абсорбции лекарственного препарата из подкожного депо, этому может противодействовать увеличение жировой прослойки в организме во время беременности в среднем на 3—4 кг [Hyttén and Leitch, 1973], а иногда на 10 кг и более (преимущественно откладывается в виде подкожного жира). Что касается зависимости от жирорастворимости того или иного лекарственного препарата, то можно предположить, что лекарст-

венные препараты с высоким кажущимся коэффициентом разделения жир/вода будут дольше задерживаться в подкожной жировой клетчатке, тем самым увеличивая время достижения пиковой концентрации в крови (см. уравнение 1), и уменьшая величину пиковой концентрации (см. уравнение 2). Эта гипотеза нуждается в клиническом подтверждении.

4. Абсорбция после ректального введения. Механическое воздействие давления матки на вены таза и нижнюю полую вену при нахождении беременной в положении лежа на спине было подтверждено документально [Scott, Kerr, 1963]. Это давление значительно снижается при положении беременной лежа на боку [Drummond et al., 1974]. Поскольку приток крови к брюшной полости во время беременности увеличен, можно ожидать, что скорость абсорбции лекарственного препарата, введенного беременной ректально при ее положении лежа на боку, останется без изменений или возрастает, но при ее нахождении в положении лежа на спине возможно снижение скорости абсорбции.

5. Абсорбция при введении в дыхательные пути. Абсорбция лекарственных препаратов из дыхательных путей при введении их в виде аэрозолей или распыленных жидкостей происходит посредством пассивной диффузии через альвеолярную мембрану. Для того чтобы частицы аэрозоля или водяные капли могли достигнуть альвеол, их размер должен быть менее 6 мкм. Во время беременности дыхательный объем значительно возрастает, что позволяет более крупным частицам достигать альвеолярных мешочков [Milne et al., 1977]. В связи с увеличением минутного объема сердца и повышенном легочном кровотоке предполагают, что действительное количество лекарственного препарата, достигающее альвеол, а также скорость увеличения концентрационного градиента и объем абсорбции должны возрасти.

Распределение

Лекарственный препарат, абсорбированный в систему кровообращения, может связываться с белками плазмы и с эритроцитами. Свободная, несвязанная фракция этого препарата распределяется между интерстициальной жидкостью, тканями и клетками. Там она частично может быть связана с белками тканей и другими макромолекулярными структурами, мигрируя в жировую ткань до тех пор, пока не установится состояние равновесия свободной фракции лекарственного препарата во всех пространствах, в которые этот лекарственный препарат мигрирует. Объем распределения — это гипотетическая величина, означающая величину объема, необходимую для поддержания той же самой концентрации всего введенного лекарственного препарата, которая определяется в плазме крови. Кажущийся объем распределения V_z может быть подсчитан по значениям общего клиренса лекарственного препарата CL и константы скорости конечного размещения препарата λ_z (уравнение 4) или же по значениям величины дозы препарата D , общей площади, расположенной под кривой изменения концентрации лекарственного препарата во времени (AUC), и константы скорости конечного размещения препарата λ_z (уравнение 5):

$$V_z = \frac{CL}{\lambda_z}. \quad (4)$$

$$V_z = \frac{D}{AUC \cdot \lambda_z} \quad (5)$$

Объем распределения может изменяться в зависимости от срока беременности вследствие изменения некоторых физиологических факторов, влияющих на скорость и эффективность распределения, а именно — гемодинамики, количества воды и жира в организме, а также содержания белков в плазме.

1. Гемодинамика. Объем крови увеличивается во время беременности на 30—40% главным образом за счет увеличения объема плазмы

крови приблизительно на 50%. Однако число эритроцитов возрастает лишь приблизительно на 18%, что подтверждается снижением уровня гемоглобина [Nyttén, Leitch, 1977; Piganí et al., 1973]. Величина минутного объема сердца также увеличивается, тем самым изменяя скорость кровотока. Однако скорость перфузии отдельных органов сильно варьирует; наибольшее увеличение притока крови происходит к матке, почкам и легким, в то время как приток крови к печени, по-видимому, не изменяется.

2. Количество воды в организме. Кроме увеличения объема плазмы, происходит также увеличение общего количества воды в организме, так что объем внеклеточной жидкости увеличивается на 5—8 л [Nyttén et al., 1966]. Объем жидкости, содержащейся в плаценте, и объем околоплодных вод также следует учитывать в качестве пространств, в которых может происходить распределение лекарственного препарата. Большая часть избыточной воды, очевидно, содержится в основном веществе и в соединительной ткани. Любое значительное увеличение объема распределения лекарственного препарата будет приводить к уменьшению его концентрации в плазме крови, поскольку концентрация лекарственного препарата в центральном компартменте $C(O)$ является функцией дозы лекарственного препарата D и объема этого компартмента V_c :

$$C(O) = \frac{D}{V_c}. \quad (6)$$

3. Количество жира в организме. Количество жира в организме во время беременности возрастает в среднем на 3—4 кг, но иногда оно может увеличиваться и на 10 кг. Это имеет особое значение для жирорастворимых лекарственных препаратов, которые физически растворяются в жире. Объем миграции лекарственного препарата в жир зависит от величины кажущегося коэффициента разделения жир/вода. Таким образом, лекарственные препараты с высокой жирорастворимостью будут временно накапливаться в жире, что приведет к снижению их концентрации после введения первой дозы. При многократном введении лекарственного препарата его концентрация в плазме крови может резко возрасти. Увеличенное количество жира в организме объясняет также феномен «похмелья» после введения барбитуратов и анестезирующих средств, возникающего в результате медленного высвобождения этих лекарственных препаратов из жировых депо.

4. Содержание белков в плазме. Большинство лекарственных препаратов находится в большей или меньшей степени в связанном с белками плазмы состоянии, особенно с альбуминами. Это связывание обратимо. Содержание альбумина в плазме крови снижается в течение беременности на 15—30%. Отсюда следует, что лекарственные препараты, обладающие высокой способностью связывания с белками, будут содержаться в плазме крови в пониженной концентрации, причем доля свободной фракции этих лекарственных препаратов будет повышенной, а доля связанной с белками фракции — пониженной. Однако эта увеличенная доля фракции свободного лекарственного препарата будет теперь доступна для распределения вне системы кровообращения и для биотрансформации и клубочковой фильтрации. В результате этого абсолютная величина свободной фракции лекарственного препарата в плазме крови может не измениться. Любое увеличение свободной фракции лекарственного препарата может увеличить интенсивность фармакологической (или токсической) реакции. Следует проявлять осторожность при использовании лекарственных препаратов, обладающих чрезвычайно высокой способностью связываться с белками плазмы, т. е. тех, у которых связываются более 90% лекарственного препарата. Использование таких лекарственных препаратов будет приводить к уменьшению средней величины равновесной концентрации свободной фракции лекарственного препарата (если его элиминация не ограничивается кровотоком), даже если концентрация свободной фракции лекарственного препарата остается неизменной. В дополнение к этому концентрационно-временной профиль свободной фракции лекарственного препарата во время промежутка между его введениями может изменяться в сторону увеличения пикового значения концентрации и снижения ее минимального значения. Для снижения таких уве-

личенных колебаний между максимальным и минимальным значениями концентрации может оказаться целесообразным уменьшить интервалы между введениями лекарственного препарата [Levy, 1976].

Метаболизм

Метаболизм — это химическая биотрансформация вещества посредством ферментных реакций, в результате которых образуются более полярные производные. Скорость и степень метаболизма зависят от нескольких факторов, таких, как приток крови к печени, наличие участвующих в метаболизме ферментных систем, гормональная регуляция и температура тела. Приток крови к печени, по-видимому, не изменяется во время беременности. Число участвующих в метаболизме ферментных систем может быть снижено вследствие снижения содержания белка при беременности. Гормональная регуляция может быть снижена, поскольку, например, уровни содержания свободного тироксина понижаются [Avruskin et al., 1976]. С другой стороны, скорость химических реакций возрастает с увеличением температуры. Температура тела в течение беременности повышается на $0,5^{\circ}\text{C}$ [Buxton, Atkinson, 1948]. Результаты отдельных исследований метаболизма лекарственных препаратов во время беременности несовместимы друг с другом и часто даже противоречат одно другому. В настоящее время, по-видимому, невозможно сделать обобщенное заключение о характере метаболизма лекарственных препаратов во время беременности или хотя бы указать его тенденции. По-видимому, метаболизм лекарственных препаратов у беременной изменяется незначительно по сравнению с метаболизмом у небеременной женщины.

Однако вопросы, касающиеся метаболизма, и особенно роли плаценты в биотрансформации, имеют важное значение для плода, и они рассматриваются в других разделах данной книги.

Элиминация

Элиминация лекарственных препаратов, т. е. их выведение из организма, происходит главным образом через почки. Родительское вещество и его полярные метаболиты экскретируются с мочой после биотрансформации. Некоторые лекарственные препараты частично выводятся в кал после их секретиции в желчь. Выведение лекарственных препаратов через легкие и кожу играет небольшую роль.

Функция почек претерпевает во время беременности наибольшие изменения из всех физиологических систем организма. Ток плазмы через почки увеличивается почти на 100% к концу беременности — с 444 до 836 мл/мин [Dunlop, 1976]. Скорость клубочковой фильтрации, или клиренс креатинина $CL_{кр}$, возрастает на 70% — со 100 до 170 мл/мин [Davison, Hytten, 1974]. Повышенное значение $CL_{кр}$ будет увеличивать количество лекарственного препарата F , фильтруемого через клубочки:

$$F = [(1 - p) \cdot C] \cdot CL_{кр}, \quad (7)$$

где p — фракция лекарственного препарата, связанная с белком. Увеличение $CL_{кр}$ на 70%, связанное со снижением связывания с белком на 20%, может привести к увеличению F приблизительно на 100%. Фильтруемая фракция FF , однако может не измениться в результате одновременного увеличения $CL_{кр}$ и тока плазмы через почки RPF:

$$FF = \frac{CL_{кр}}{RPF} \quad (8)$$

Можно также ожидать изменения количества лекарственного препарата AS , активно секретируемого в канальцах, в соответствии с уравнением 9:

$$AS = (C_M \cdot V_M) - \{CL_{кр} \cdot [(1 - p) \cdot C]\}, \quad (9)$$

где C_m и V_m — концентрация лекарственного препарата в моче и объем экскретируемой мочи, соответственно.

Время полувыведения лекарственных препаратов, которые в большей части или полностью выводятся почками в неизменной форме, должно быть меньше во время беременности.

В случае использования ампициллина внутривенно (ВВ) или перорально (ПО) было обнаружено значительное снижение уровней содержания ампициллина в плазме крови. Эти отличия не зависели ни от массы, ни от срока беременности, но были связаны со значительным увеличением объема распределения и плазматического почечного клиренса у беременных [Philipson, 1977]. При ПО введении лекарственного препарата у беременных было обнаружено снижение уровней содержания эритромицина в плазме крови, в то время как уровни содержания клиндамицина не изменялись по сравнению с уровнями содержания у небеременных женщин [Philipson et al., 1976].

Не вызывает сомнения, что для дальнейшего прояснения вопроса о влиянии измененной функции почек у беременных на время полувыведения лекарственных препаратов, необходимо провести большее число исследований. Предполагают, что во время родов время элиминации лекарственных препаратов должно возрастать вследствие угнетения диуреза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Auruskinn T. W., Mitsuma T., Shenkman L., Sau K., Hollander C. S.* Measurements of free and total serum T_3 and T_4 in pregnant subjects and in neonates. — *Am. J. Med. Sci.*, 1976, 271, 309—315.
- Beckett A. H., Rowland M., Turner P.* Influence of urinary pH on excretion of amphetamines. — *Lancet*, 1965, 1, 302.
- Binnion P. F.* Absorption of different commercial preparation of digoxin in the normal human subject, and the influence on antacid, anti diarrhoeal and ion-exchange agents. In: *Digitalis*, ed. O. Storstein, Gyldendahl Norsk Forlag Oslo, 1973, 216.
- Brown D. D., Juhl R. P.* Decreased bioavailability of digoxin due to antacids and kaolin-pectin. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 1034—1037.
- Burgess G. E.* Antacids for obstetric patients. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 57, 577—579.
- Buxton C. L., Atkinson W. B.* Hormonal factors involved in the regulation of basal body temperature during the menstrual cycle and pregnancy. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, 8, 544—549.
- Davison J. S., Davison M. C., Hay D. M.* Gastric emptying time in late pregnancy and labor. — *J. Obstet. Gynaec. Br. Comwth.*, 1970, 77, 37—41.
- Davison J. S., Hytten F. E.* Glomerular filtration rate during and after pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Comwth.*, 1974, 81, 588—595.
- Drummond G. B. S., Scott S. E. M., Lees M. M., Scott D. B.* Effects of posture on limb blood flow in late pregnancy. — *Br. Med. J.*, 1974, 2, 587—588.
- Dunlop W.* Investigations into the influence of posture on renal plasma flow and glomerular filtration rate during late pregnancy. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1976, 83, 17—23.
- Fann W. E., Davis J. M., Janowsky D. S., Sekerke D. M., Schmidt D. M.* Chlorpromazine: Effects of antacids on its gastrointestinal absorption. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1973, 13, 388—390.
- Greenblatt D. J., Allen M. D., MacLaughlin S. D., Harmatz J. S., Shader R. I.* Diazepam absorption: Effect of antacids and food. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, 24, 600—609.
- Hansen R.* Zur Physiologie des Magens in der Schwangerschaft. — *Zbl. Gynak.*, 1937, 61, 2306—2313.
- Hytten F. E., Leith I.* The Physiology of Human Pregnancy, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1971.
- Hytten F. E., Thomson A. M., Taggart N.* Total body water in normal pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Comwth.*, 1966, 73, 553—561.

- Levy G.* Clinical implications of interindividual differences in plasma protein binding of drugs and endogenous substances. In: *The Effect of Disease States on Pharmacokinetics*, ed. by L. Z. Benett, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1976, pp. 137—151.
- Lind T., Hytten F. E.* Blood glucose following oral loads of glucose, maltose and starch during pregnancy. — *Proc. Nutr. Soc.*, 1969, 28, 64A.
- Mendelson C. L.* The aspiration of stomach contents into the lung during obstetric anesthesia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1946, 52, 191—204.
- Milne J. A., Mills R. J., Howie A. D., Pack A. I.* Large airway function during pregnancy. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1977, 84, 448—451.
- Naggar V. F., Gouda M. W., Khalil S. A.* In vitro Adsorption einiger Korticoesteroiden an Antacida. *Pharmazie*, 1977, 32, 778—781.
- Naggar V. F., Khalil S. A., Gouda M. W.* Effect of concomitant administration of magnesium trisilicate on GI absorption of dexamethasone in humans. — *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67, 1029—1030.
- Parbhoo S. P., Johnston I. D. A.* Effect of oestrogens and progestogens on gastric secretion in patients with duodenal ulcer. — *Gut*, 1966, 7, 612—618.
- Parry E., Shields R., Turnbull A. C.* Transit time in the small intestine in pregnancy. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Cmnwth.*, 1970, 77, 900—901.
- Philipson A.* Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 136, 370—376.
- Philipson A., Sabath L. D., Charles D.* Erythromycin and clindamycin absorption and elimination in pregnant women. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 19, 68—77.
- Pirani B. K., Campbell D. M., MacGillivray I.* Plasma volume in normal first pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmnwth.*, 1973, 80, 884—887.
- Scott D. B., Kerr M. G.* Inferior vena cava pressure in late pregnancy. — *J. Obstet. Gynaec. Br. Cmnwth.*, 1963, 70, 1044—1049.
- Strickland-Hodge B., Thomas T. R., Gould W. A., Haslock I.* The effects of antacids on enteric-coated salicylate preparations. — *Rheumatol. Rehabil.*, 1976, 15, 148—152.

10. Зависимость доза — эффект в качестве основы для выбора лекарственных препаратов при беременности и для расчета их дозы

Ингрид Амон (Ingrid Amon), Г. Хюллер (H. Hüller)

Основная проблема при проведении лекарственной терапии во время беременности заключается в том, чтобы выбрать подходящее лекарственное средство, т. е. такое средство, которое не оказывало бы тератогенного или эмбриотоксического действия. В большинстве случаев выбор лекарственного препарата основан на том, что показано для лечения матери, а плод является лишь невольным реципиентом, но при расчете дозы необходимо принимать во внимание и плод, а также его чувствительность и реактивность, зависящие от фазы его развития.

Хотя точный расчет дозы лекарственного препарата во время беременности имеет весьма важное значение, но осуществить его очень трудно. По этическим и методологическим причинам было выполнено лишь небольшое число исследований, относящихся к фармакокинетике беременных женщин, и столь же мало было проведено фармакодинамических исследований по установлению зависимостей концентрация — эффект, доступных для

использования клиницистами при расчете дозы лекарственного препарата для беременных. В клинической практике применяют одни и те же дозовые режимы введения большинства обычно используемых лекарственных препаратов как для беременных, так и для небеременных женщин.

Однако нет никаких сомнений в том, что индуцированные беременностью изменения могут изменить эффективность лекарственного препарата или посредством изменения его фармакокинетики, или в результате изменения реактивности организма.

Поэтому в течение нескольких последних лет исследователи начали сосредотачивать свое внимание на проблеме влияния беременности на механизмы распределения лекарственных препаратов в организме и на их активность. Полученные ими данные позволяют лучше понять, как сделать лекарственные препараты более эффективными при лекарственной терапии беременных.

Зависимость доза — эффект в качестве основы для использования лекарственных препаратов во время беременности

Оценка зависимостей доза — эффект для лекарственных препаратов включает в себя несколько факторов, которые имеют отношение как к беременным, так и к небеременным женщинам. К числу основных факторов относятся:

1. Фармакокинетическая ситуация.
2. Чувствительность и реактивность организма (при беременности: организм матери и организм плода).
3. Патофизиологические состояния.
4. Стрессовые воздействия (такие, как температура, голодание и иммобилизация).

В этом комплексе факторов специфику беременности выделяет лишь один фактор, но он не может рассматриваться как изолированный, ибо повседневная практика лекарственной терапии показывает, что связанные с беременностью особенности могут модифицировать ситуацию в каждом отдельном случае. При каждом расчете зависимости доза — эффект необходимо учитывать все факторы, имеющие отношение к данной ситуации. Общие положения относительно фармакотерапии часто носят гипотетический характер и должны быть подтверждены контролем содержания лекарственного препарата в плазме крови и (или) измерением результатов его биологических воздействий.

Детальное рассмотрение количественных фармакологических зависимостей выходит за рамки настоящего раздела, но нам хотелось бы дать краткий обзор возможных влияний беременности с точки зрения клинических аспектов. В литературе имеется много прекрасных обзоров, посвященных количественной стороне этой проблемы, например работа «Кинетические аспекты действия лекарственных препаратов» [van Rossum, 1977]. Зависи-

мость доза — эффект будет при дальнейшем рассмотрении разбита на две части: зависимость доза — концентрация и зависимость концентрация — эффект.

Зависимость доза — концентрация

Krüger-Thiemer (1977) описал зависимость доза — концентрация следующими уравнениями:

$$C = F(D, t, \pi_i) = D \cdot f(t, \pi_i \dots \dots \dots) .$$

Здесь C — терапевтически необходимая концентрация лекарственного препарата в плазме крови или в других жидкостях или тканях организма; D — доза введенного лекарственного препарата; $f(t, \pi_i \dots)$ — функция времени t и одного или большего числа параметров $\pi_i \dots$, описывающих фармакокинетические свойства данного лекарственного препарата. Линейная зависимость доза — концентрация означает, что во всем рассматриваемом диапазоне концентрация данного лекарственного препарата в плазме крови в каждый данный момент времени будет прямо пропорциональна введенной дозе.

Уровни содержания лекарственного препарата в плазме крови являются результатом действия нескольких взаимосвязанных механизмов, основными из которых являются абсорбция, распределение (включая связывание лекарственного препарата с белком и его накопление в тканях), метаболизм и экскреция.

Большинство фармакокинетических исследований у беременных женщин было выполнено в виде исследований зависимости доза — эффект, при которых измерялись реакции организма на введение лекарственного препарата, т. е. уровни его содержания в сыворотке крови после введения определенной дозы этого препарата [Philipson, 1980].

Приведенный ниже материал представляет собой краткий обзор возможных влияний физиологических приспособительных изменений, имеющих место в организме во время беременности, на наиболее важные кинетические процессы, и, в частности, на зависимость доза — концентрация.

Абсорбция в пищеварительном тракте

В табл. 5 приведены возможные изменения функций пищеварительного тракта во время беременности. Изменения, например, времени опорожнения желудка и двигательной активности желудка и кишечника могут модифицировать скорость и объем абсорбции вещества, которое абсорбируется в определенном отделе пищеварительного тракта в результате процесса с ограниченной эффективностью. Эти факторы в свою очередь могут модифицировать процесс метаболизма лекарственного препарата, который подвергается биотрансформации в ходе процессов поглощения [Levy, 1976b]. Изменения желудочной секреции, а следовательно, pH желудочной среды и буферной способности могут влиять на степень ионизации и растворимость слабых кислот или щелочных лекарственных препаратов, например, салицилатов, сульфонамидов, пенициллинов и алкалоидов, и в результате — на скорость их диффузии. Однако Peiker (1981) обнаружил уменьшение и задержку абсорбции сульфонамидов и триметоприма после перорального введения беременным женщинам со сроком беременности от 21 до 32 нед. Абсорбция ампициллина была одинаковой у беременных и небеременных женщин [Philipson, 1978]. В процессе абсорбции важную роль играют и другие факторы.

Распределение лекарственных препаратов, включая их связывание с белком

Гемодинамические изменения, происходящие во время беременности, теоретически могут изменить фармакокинетический профиль некоторых лекарственных препаратов путем изменения интенсивности перфузии мест

Таблица 5. Физиологические изменения функций пищеварительного тракта при беременности и их возможное влияние на абсорбцию лекарственного препарата

[Из Gryboski, Spiro, 1956; Murray et al., 1957; Davison et al., 1970; Parry et al., 1970].

Функция	Изменение	Последствия
Время опорожнения желудка	Снижено	Изменение скорости и объема абсорбции
Двигательная активность	Снижена	
Секреция соляной кислоты	Уменьшена	Изменения диффузии слабых кислот или щелочных лекарственных препаратов вследствие изменений их — растворимости; — степени ионизации
Активность кишечного сока	Снижена	
Секреция слизи	Увеличена	
Величина pH желудочной среды	Повышена	
Буферная активность	Повышена	

распределения и элиминации этих препаратов, а также вследствие изменения биофазы. Изменения величины минутного объема сердца и функции почек соответствуют изменениям величины объема плазмы крови, которая увеличивается во время беременности приблизительно на 50%. Эти изменения начинаются к концу первого триместра беременности и достигают своего максимума между 30-й и 34-й неделями [Krauer, Krauer, 1977]. Величина минутного объема сердца вновь увеличивается во время родов, выходя на плато в момент рождения ребенка, и начинает уменьшаться через несколько часов после рождения ребенка. Во время рождения ребенка возможны также изменения в распределении лекарственных препаратов, индуцированные стрессовой реакцией.

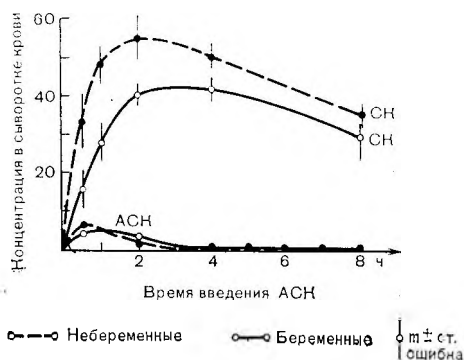
В дополнение к этому было отмечено увеличение содержания воды в организме во время беременности [Hyttén, Leitch, 1971]. Большая часть этой воды (80%) локализуется во внеклеточном пространстве и только 20% — внутри клеток. Более половины увеличения количества воды обнаруживается в организме плода, в плаценте и околоплодных водах; остальная часть этого приращения находится в тканях матери. Поэтому плодно-плацентарный компартмент (и особенно околоплодные воды) играет важную роль в качестве компартмента распределения для лекарственных препаратов [Atton, 1976].

В норме эти изменения приводят к снижению концентрации в плазме крови и увеличению объема распределения таких лекарственных препаратов, которые распределяются главным образом во внеклеточной и внутриклеточной жидкости организма и элиминируются главным образом посредством почечной экскреции. Соответствующие данные публиковались различными авторами [Eadie et al., 1977; Philipson, 1979; Peiker, 1981]. Например, было обнаружено снижение концентрации салициловой кислоты в плазме крови беременных женщин после перорального введения ацетилсалициловой кислоты (рис. 49) [Atton et al., 1977].

В результате снижения значения гематокритного числа, наблюдаемого у беременных в сроки, близкие к концу беременности, коэффициент концентрации кровь/плазма, например, для диазепама, имеет тенденцию к увеличению у беременных по сравнению с небеременными женщинами [Moore, McBride, 1978].

Во время беременности наблюдаются как качественные, так и количественные изменения белков плазмы. Хорошо известно, что во время беременности снижается концентрация альбумина в плазме крови и увели-

Рис. 49. Средние значения уровня содержания салициловой кислоты (СК) и ацетилсалициловой кислоты (АСК) в плазме крови беременных (8—12 нед беременности) и небеременных женщин после перорального введения 1 г ацетилсалициловой кислоты. (Из: Amon et al., 1977.)



чивается концентрация жирных кислот в сыворотке крови [Reboud et al., 1963; Burt, 1960]. Различные эндогенные вещества, включая жирные кислоты, уменьшают связывание лекарственных препаратов с альбумином посредством конкурентного ингибирования и они могут увеличивать равновесную концентрацию свободной фракции лекарственных препаратов [Rudman et al., 1971; Sjöholm et al., 1976; Wiegand, Ley, 1979].

Исследования, выполненные у беременных женщин [Dean et al., 1980] и у крыс [Stock et al., 1980], показали, что во время беременности значительно уменьшается связывание салициловой кислоты, сульфисоксазола, фенитоина и диазепам с белками плазмы. У людей этот эффект становится выраженным после 15-й недели беременности и сохраняется по меньшей мере до 1—5 дней после родоразрешения. Однако Ноорег и соавт. (1974) сообщали о том, что не существует заметных различий между связыванием фенитоина с белками плазмы у беременных и небеременных женщин. Во время родов у женщин наблюдалось заметное увеличение содержания в сы-

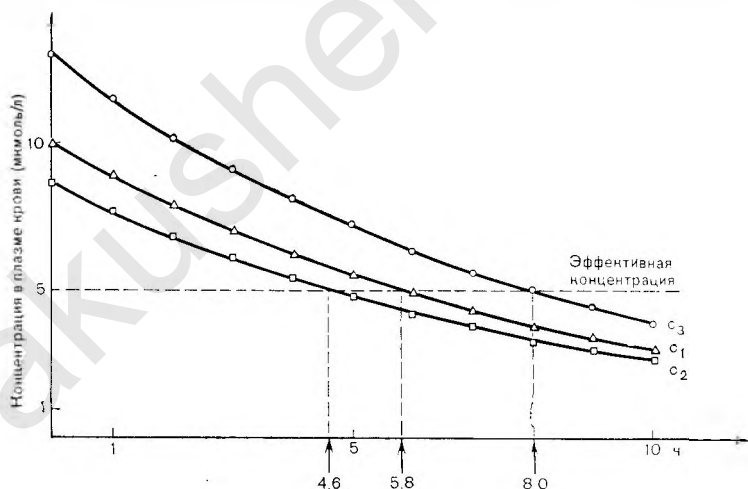


Рис. 50. Теоретическая кривая изменения концентрации в плазме крови лекарственного препарата, обладающего высокой способностью связываться с белками (около 90%) и большим объемом распределения у небеременной женщины (кривая s_1) и ее возможное изменение во время беременности (ранние сроки беременности: кривая s_2 ; поздние сроки беременности: кривая s_3).

Длительность действия лекарственного препарата варьирует от 5,8 ч у небеременной женщины до 4,6 ч в ранние сроки беременности и до 8,0 ч в третьем триместре беременности.

воротке крови не связанной с белками фракции местных анестезирующих средств — этидокаина и бупивакаина [Tucker et al., 1975; Morgan et al., 1977].

Связывание лекарственного препарата с белками плазмы и тканевыми белками влияет на его концентрацию в плазме, кажущийся объем распределения и плазматический общий клиренс [Gillette, 1971; Gibaldi, McNamara, 1978; McNamara et al., 1979].

На рис. 50 проиллюстрировано, как увеличение объема распределения в ранние сроки беременности (кривая c_2) и дополнительное уменьшение связывания с белками в поздние сроки беременности (кривая c_3) могут изменять концентрацию в плазме крови лекарственного препарата, обладающего высокой способностью к связыванию, и тем самым изменить длительность его биологического действия.

Почечная экскреция

Лекарственные препараты элиминируются главным образом почечными и печеночными механизмами, но мы имеем основания предполагать, что, за некоторыми исключениями (таким исключением будут, например, сильнодействующие при первом введении лекарственные препараты), беременность не оказывает заметного влияния на печеночный клиренс лекарственных препаратов. У женщин в конце беременности печеночный клиренс лекарственных препаратов с низкой печеночной экстракцией, например, диазепама [Mooge, McBride, 1978] и дифенилхидантоина [Lander et al., 1977], примерно такой же, а возможно даже выше, чем у небеременных здоровых женщин.

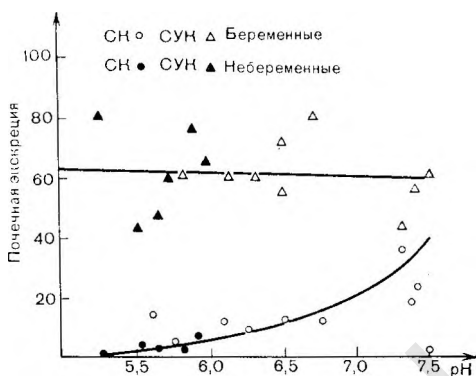
Однако почечный клиренс во время нормальной беременности увеличивается в результате увеличения объема плазмы крови. Благодаря увеличению почечного кровотока происходит также увеличение скоростей клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Во время первых недель беременности клиренс инулина возрастает приблизительно на 50%, а клиренс PAH — приблизительно на 30% по сравнению с их величинами у небеременных женщин. После 32—34 нед беременности наблюдается такая же скорость клубочковой фильтрации, как и у небеременных женщин [Friedberg, 1961; Hochuli, 1966]. Поэтому почечный клиренс тех лекарственных препаратов, которые экскрегируются главным образом через почки, обычно увеличивается во время беременности. В справедливости этого убедились, в частности, в отношении дигоксина [Rogers et al., 1972; Kellaw, Luxford, 1980] и лития [Schow et al., 1973]. Существует хорошая корреляция между уровнями содержания этих лекарственных препаратов в плазме крови и клиренсом креатинина, который также возрастает во время беременности. С началом родов почечный кровоток и диурез могут уменьшиться, что приведет к увеличению времени элиминации различных лекарственных препаратов [von Kobyletzki, 1968; Peiker, 1981].

Кроме того, изменение кислотно-щелочного равновесия во время беременности может повлиять на почечную экскрецию лекарственного препарата и, следовательно, на его концентрацию в плазме крови.

Начиная со второго месяца беременности, значение pH плазмы крови немного увеличивается, а избыток оснований и концентрация стандартного бикарбоната в крови снижаются в результате гипервентиляции, индуцированной гормонами.

Величина pH мочи также имеет тенденцию к увеличению свыше 7,0. Возможно, что все слабокислые или щелочные лекарственные препараты претерпевают изменение скорости экскреции в результате изменения степени ионизации, а, отсюда, и скорости реабсорбции в канальцах. Пример такого изменения экскреции приведен на рис. 51. Почечная экскреция свободной салициловой кислоты у беременных была вдвое выше, чем у небеременных

Рис. 51. Почечная экскреция салициловой кислоты (СК) и салицилуровой кислоты (СУК) в зависимости от величины рН (в процентах от общего количества экскретируемых кислот) у беременных и небеременных женщин.



женщин. Возможно, что этот феномен ответствен за снижение уровня содержания салициловой кислоты в плазме крови беременных. Почечная экскреция салицилуровой кислоты, являющейся главным метаболитом салициловой кислоты, не зависела от величины рН мочи [Апоп et al., 1977]. Восстановление нитрофурантоина в моче было также несколько выше у беременных, чем у небеременных женщин [Апоп et al., 1972].

Зависимость концентрация — эффект

Терапевтическое или токсическое действие лекарственного препарата может проявиться только в том случае, если в биофазе будут достигнуты эффективные уровни лекарственного препарата или его активных метаболитов. Было установлено, что для тех лекарственных препаратов, действие которых является простой функцией комплекса лекарственный препарат — рецептор, существует обратимая и линейная зависимость между концентрацией лекарственного препарата и его эффектом. В случае применения таких лекарственных препаратов с терапевтической точки зрения желательно поддерживать уровни их содержания в плазме крови выше минимальной эффективной концентрации [Krüger-Thiemer, 1977].

Для различных лекарственных препаратов установлена хорошая корреляция *in vivo* между уровнем их содержания в плазме крови и биологическим эффектом у небеременных женщин. Среди таких лекарственных препаратов можно упомянуть фуросемид и его диуретический эффект; дигоксин и его действие на сократимость миокарда; противосудорожные лекарственные препараты и их действие по предотвращению развития судорог; теофиллин и его бронхолитическое действие. Однако во время беременности эта зависимость концентрации — эффект может видоизменяться. Например, изменения гемодинамики во время беременности и в первые недели послеродового периода ведут к изменениям функции сердца [Sørensen et al., 1976]. Кроме того, во время беременности увеличивается соотношение натрий/калий и уменьшается уровень содержания кальция в плазме крови. Эти изменения могут оказывать влияние на действие

сердечных гликозидов. В дополнение к этому во время беременности снижается уровень содержания дигоксина в плазме крови [Rogers et al., 1972; Kellaway and Luxford, 1980]. Но во многих случаях наблюдается разобщение между уровнем содержания лекарственного препарата в плазме крови и его терапевтическим эффектом. Например, для таких лекарственных препаратов, как неконкурентные ингибиторы ферментов и большинство антигипертензивных препаратов, не наблюдается корреляции между фармакодинамической реакцией организма и тем, что происходит с этими препаратами *in vivo*. В таких случаях выбор режима введения лекарственного препарата, основанный только на традиционных кинетических данных, может привести к развитию серьезных токсических эффектов.

При рассмотрении вопроса о терапевтическом или токсическом действии того или иного вещества большое внимание следует уделять связыванию лекарственных препаратов с белками плазмы и тканевыми белками. Не вызывает сомнений тот факт, что фармакодинамические эффекты определяются только свободной, не связанной фракцией лекарственного препарата [Levy, 1976a; Krüger-Thiemer, 1977; Vallner, 1977].

Greenblatt и Koch-Weser обнаружили выраженное увеличение побочных эффектов диазепама при уменьшении концентрации альбумина в плазме крови. Поэтому исследователи при публикации результатов своих исследований должны сообщать, учитывали они или нет связывание данного лекарственного препарата с белками. На рис. 50 показано изменение теоретической кривой концентрации лекарственного препарата в плазме крови (кривая c_1) во время беременности. Хотя в этом случае наблюдается непрерывное снижение уровня содержания лекарственного препарата в плазме крови, но начиная приблизительно с 30-й недели беременности, может происходить увеличение его концентрации, приводящее к увеличению эффективности. Принимая, что значение 5 мкмоль/л — это эффективная концентрация данного лекарственного препарата, можно рассчитать, что в ранние сроки беременности продолжительность его действия будет короче (4, 6 ч), чем в поздние сроки беременности (8 ч). В соответствии с этими изменениями должны быть изменены интервалы между вводимыми дозами лекарственного препарата.

Расчет дозы лекарственных препаратов во время беременности

Трудности расчета дозы

Как терапевтический, так и токсический эффекты лекарственных препаратов связаны с множеством сложных взаимодействий между организмом человека и лекарственным препаратом. Врач может повлиять на эти процессы главным образом посредством изменения режима введения лекарственного препарата. Величину дозы следует рассчитывать с учетом всех существующих в каждом конкретном случае физиологических и патологических состояний. Расчет величины дозы во время беременности осложняется следующими факторами:

1. До сих пор концентрации лекарственных препаратов в слюне или плазме крови, слюне и моче в недостаточной мере

контролировались во время беременности и, в частности, при патологической беременности.

2. Существование выраженных биологических различий между отдельными индивидами.

3. Продолжительные исследования, особенно в виде перекрестных исследований с учетом рассмотрения противоположных гипотез, проводились в редких случаях [Philipson, 1978].

В настоящее время не существует общей теоретической основы для расчета величины дозы лекарственных препаратов при беременности.

Большинство пригодных для практических целей способов расчета основаны на кинетических соображениях. Расчет величины дозы на основании только биологических эффектов возможен лишь в некоторых исключительных случаях. Расчет величины дозы без измерений концентрации лекарственного препарата осуществляли, если имелось достаточное количество данных о физико-химических свойствах данного лекарственного препарата и о специфических условиях организма конкретной беременной. Например, лекарственные препараты, обладающие высокой интенсивностью распределения в водной среде организма, которые при введении во время беременности могут иметь более низкую концентрацию в плазме крови и больший объем распределения, чем у небеременных женщин. Дозу лекарственного препарата для беременной не следует рассчитывать на основе величины массы ее тела или площади поверхности тела. В выполненных на животных исследованиях введение доз лекарственных препаратов, рассчитанных на основе величины массы тела, приводило к более сильным биологическим эффектам у беременных по сравнению с их эффектом у небеременных самок.

Общие соображения о расчете режима введения лекарственного препарата

Общие соображения о расчете режима введения лекарственного препарата были опубликованы различными авторами [Curgu, 1974; Ritschel, 1975; Krüger-Thiemer, 1977; van der Kleijn, 1977].

Этот режим состоит из первоначальной дозы, рассчитанной на достижение терапевтической концентрации лекарственного препарата в месте его действия, и ряда поддерживающих доз, рассчитанных на поддержание этой концентрации в течение желательного периода времени [Curgu, 1974]. На рис. 52 приведен типовой режим введения лекарственного препарата.

Изменения кинетических параметров, индуцированные беременностью

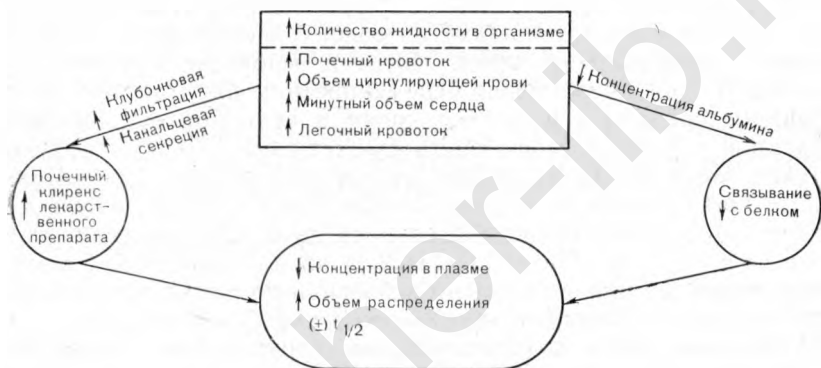
Самым распространенным способом оценки элиминации лекарственного препарата является измерение скорости его исчезновения из сыворотки циркулирующей крови. На основе изме-

Рис. 52. Рациональный режим введения лекарственного препарата.

Д — первая доза; каждая стрелка д соответствует одной поддерживающей дозе. Интервалы между введениями были равны времени полувыведения данного препарата из плазмы крови. (Из: Сиггу, 1974.)



Рис. 53. Наиболее важные физиологические изменения во время беременности и их возможные влияния на кинетику лекарственных препаратов, экскретируемых главным образом через почки и обладающих большим объемом распределения.



ренных показателей концентрации лекарственного препарата в различные отрезки времени можно рассчитать различные кинетические параметры [Dost, 1968], которые можно использовать для расчета режима введения лекарственного препарата. Зависимость между временем полувыведения лекарственного препарата, кажущимся объемом распределения и клиренсом выражается формулой:

$$t_{1/2} = \frac{V_d \cdot \ln 2}{CL}$$

Во время беременности кажущийся объем распределения (V_d) и клиренс (CL) могут варьировать в пределах:

$$V_{d\min} \leq V_d \leq V_{d\max}$$

$$CL_{\min} \leq CL \leq CL_{\max}$$

Тогда изменение времени полувыведения может быть описано следующим неравенством:

$$t_{1/2}(1,1) \cdot \frac{V_{d\min}}{CL_{\max}} \leq t_{1/2}(V_d, CL) \leq t_{1/2}(1,1) \cdot \frac{V_{d\max}}{CL_{\min}}$$

где $t_{1/2}$ (1,1) означает «нормальное» время полувыведения лекарственного препарата. Время полувыведения при нормальной беременности может изменяться на величину множителя, варьирующего между:

$$\frac{V_{dmin}}{CL_{max}} \text{ и } \frac{V_{dmax}}{CL_{min}}$$

В результате этого время полувыведения лекарственного препарата при нормальной беременности (увеличенное значение V_d ; увеличенный клиренс) изменяется лишь незначительно. Но в тех случаях, когда наблюдается слишком большое увеличение V_d и снижение почечного клиренса, время полувыведения может оказаться увеличенным, как будет видно из объяснения, приведенного ниже.

На рис. 53 рассмотрены наиболее важные физиологические изменения, происходящие во время беременности, и их возможное влияние на кинетику лекарственных препаратов (в частности, таких, которые обладают высокой способностью к связыванию с белками и экскретируются в основном через почки). Поскольку при нормальной беременности концентрация лекарственного препарата в плазме крови и величина его фракции, связанной с белком, могут быть сниженными, а время полувыведения этого препарата будет изменяться весьма незначительно, то, по-видимому, в данном случае будет уместно проводить расчет дозы лекарственного препарата на основе его концентрации в плазме крови. Интервалы между вводимыми дозами в этой связи останутся неизменными в большинстве случаев введения лекарственного препарата при нормальной беременности.

У беременных с патологическими нарушениями, например, при токсикозе беременных, сопровождающемся большой задержкой жидкости в тканях и протениурией, или у больных с почеч-

Таблица 6. Возможные влияния физиологических и патологических состояний при беременности (второй и третий триместры) на кинетику лекарственных препаратов (стрелками указано увеличение или уменьшение соответствующих параметров: при нормальной беременности — относительно небеременных женщин; при патологической беременности — относительно нормальной беременности)

Нормальная беременность	Почечный клиренс лекарственного препарата	Связывание с белками	Объем распределения	Концентрация в плазме крови	Время полувыведения
Нормальная беременность	↑	= или ↓	↑	↓	=
Патологическая беременность: почечная недостаточность	↓	= или ↓	=	↑	↑
Отек	↑↑	↓↓	↑↑	↓	= или ↑
Протениурия	↑↑	↓↓	↑↑	↓	↓

↑ увеличивается; ↓ снижается; = не изменяется.

ной недостаточностью, кинетика лекарственного препарата может совершенно отличаться от его кинетики при нормальной беременности. Поскольку пока еще имеется лишь несколько кинетических исследований этого феномена [Riva et al., 1978], мы рассчитали возможные фармакокинетические изменения, используя условие существования только одного патологического состояния одновременно (табл. 6), хотя мы полностью отдаем себе отчет в том, что у некоторых беременных наблюдается сочетание нескольких симптомов. В таких случаях абсолютно необходимо исследовать кинетические параметры используемых лекарственных препаратов. Расчет величины дозы для экскретируемых через почки лекарственных препаратов или их активных метаболитов должен выполняться, принимая во внимание таблицы расчета для беременных, страдающих заболеваниями почек, и номограммы, предназначенные для подбора дозы больных с почечной недостаточностью.

Расчет дозы лекарственных препаратов на основании происходящих во время беременности изменений их концентрации в плазме крови и (или) в моче

Используя кинетические данные и зарегистрированные изменения во время реакции на введение лекарственного препарата, можно провести компетентный расчет величины дозы.

Химиотерапевтические вещества

Дозу химиотерапевтических препаратов обычно рассчитывают на основании минимальных ингибирующих концентраций (МИК) или минимальных бактерицидных концентраций (МБК), причем МБК превышает МИК в 2—10 раз. Величина дозы антибактериальных лекарственных препаратов прямо пропорциональна МИК [Ritschel, 1977]. Если используются обратимо действующие лекарственные препараты, такие, как бактериостатики, терапевтически желательно поддерживать уровни не связанной с белками фракции этих препаратов в плазме крови выше минимально эффективной концентрации. В случае применения бактерицидных химиотерапевтических препаратов достаточно несколько раз в день иметь в плазме крови пиковые уровни, превышающие минимально эффективную концентрацию [Kügler-Thiemer, 1977]. Эмпирическое правило для расчета дозового режима введения таких препаратов гласит, что по меньшей мере в течение половины промежутка времени между введением двух доз препарата его концентрация в плазме крови должна превышать МИК.

Антибиотики. У беременных наблюдаются пониженные уровни содержания в плазме крови таких антибиотиков, как ампициллин, пивампициллин, различные цефалоспорины, эритромицин и аминогликозиды [Philipson, 1979]. Самая большая разница в величине этого показателя была установлена после

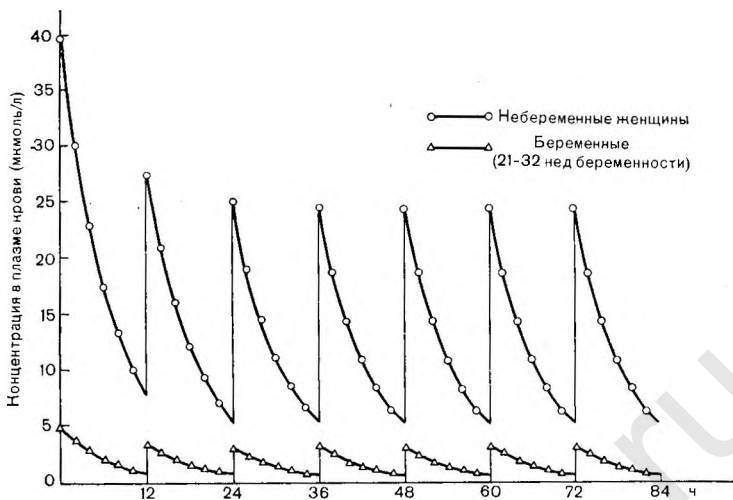


Рис. 54. Средние уровни содержания триметоприма в плазме крови беременных и небеременных женщин, полученные на основе моделирования по вычисленным кинетическим параметрам плазмы крови, после перорального сочетанного введения 240 мг сульфамеразина и 160 мг триметоприма. (По Peiker, 1981.)

перорального введения ампициллина. Уровень его содержания в плазме крови у беременных (от 9 до 36 нед беременности) был на 50% ниже, чем в плазме крови тех же женщин в тот период, когда они не были беременны. Для того чтобы достичь таких же концентраций химиотерапевтических препаратов в плазме крови, как у небеременных женщин, может оказаться целесообразным введение беременным повышенных доз этих препаратов. Например, после удвоения дозы ампициллина, вводимого беременным, его концентрация в плазме крови возросла до уровня, соответствующего концентрации в плазме крови небеременных женщин [Philipson, 1978].

Концентрация сульфонамидов и триметоприма в плазме крови во время беременности также снижена; объем распределения этих препаратов увеличен так же, как и почечный клиренс [Peiker, 1981]. Во время беременности концентрация сульфамеразина в плазме крови снижается наполовину, а триметоприма — на $\frac{2}{3}$. Поэтому соотношение концентраций в плазме крови сульфонамид/триметоприм будет выше его оптимального значения, равного 20—40 : 1, вследствие чего дозы этих лекарственных препаратов следует соответственно отрегулировать при их использовании во время беременности. Но при этом нужно учитывать тот факт, что триметоприм обычно в 20—100 раз активнее, чем сульфонамиды [Bushby, 1971]. Кинетика триметоприма после его многократного введения в сочетании с сульфамеразином может быть смоделирована так, как показано на рис. 54.

Метронидазол (лекарственный препарат, часто используемый для лечения паразитарных и анаэробных бактериальных инфекций) после однократного или многократного введения беременным также содержится в плазме крови в пониженных концентрациях по сравнению с концентрациями у небеременных женщин, но снижение это не столь значительно, чтобы стоило изменять режим введения этого препарата беременным [Aron et al., 1980].

Для фурадонина (антисептического средства, воздействующего на флору мочевых путей) характерна прямая взаимосвязь между концентрацией неизмененного лекарственного препарата в моче и его антибактериальной эффективностью. Восстановление фурадонина в моче беременных было несколько выше, чем в моче небеременных женщин. Поэтому интервалы между введениями этого препарата при лечении бактериурии во время беременности могут были увеличены [Aron et al., 1972].

Противосудорожные лекарственные препараты

Проблемы, связанные с использованием дифенилхидантоина (ДФХ) и других противосудорожных препаратов во время беременности, широко обсуждались. По-видимому, во время беременности клиренс ДФХ, фенобарбитала, карбамазепина и валпроата увеличивается, а уровни их содержания в плазме крови снижаются [Dam et al., 1975; Rane et al., 1975; Eadie et al., 1977; Schobben et al., 1980]. Для поддержания концентраций этих лекарственных препаратов в плазме крови беременных на уровне их величин у небеременных женщин следует увеличивать вводимые дозы. При этом следует учитывать, что по мере увеличения срока беременности уменьшается связывание ДФХ с белками [Dean et al., 1980]. Противосудорожное действие этого лекарственного препарата усиливается при увеличении срока беременности, т. е. ежедневную его дозу можно снижать.

Дигоксин

Во время беременности наблюдается увеличение почечного клиренса дигоксина и снижение его концентрации в плазме крови приблизительно наполовину по сравнению с концентрацией у небеременных женщин [Rogers et al., 1972; Kellaway, Luxford, 1980]. Поэтому дозу дигоксина, требующуюся для лечения матери, нужно увеличивать во время беременности и снова снижать во время послеродового периода [Eadie et al., 1977].

Литий

Кинетика лития, который элиминируется главным образом посредством выведения через почки, подобна кинетике дигоксина. Schou и соавт. (1973) отмечали увеличение клиренса лития во время беременности. Для поддержания терапевтических концентраций лития было необходимо увеличивать суточную дозу.

Заключение

Имеющаяся информация относительно распределения лекарственных препаратов у беременных значительно возросла в последние годы. Большинству беременных соответствующее лекарственное средство вводят по материнским показаниям и в тех же самых дозах, что и небеременным женщинам. Многие авторы обнаружили, что фармакокинетика различных лекарственных препаратов может оказаться измененной во время беременности, что может иметь клиническое значение; это относится к противосудорожным лекарственным препаратам, дигоксину, литию, триметоприму, некоторым антибиотикам.

Наиболее важными являются различия в процессе распределения лекарственных препаратов во время беременности, включая процесс связывания их с белками, и изменение почечной экскреции. При нормальной беременности концентрация лекарственного препарата в плазме крови и его связывание с белками могут быть снижены, а кажущийся объем распределения и почечный клиренс могут оказаться увеличенными. В таких случаях полезно увеличить вводимую дозу лекарственных препаратов. Гемодинамические изменения и изменения кислотно-щелочного равновесия, происходящие в организме во время беременности, оказывают дополнительное влияние на распределение лекарственных препаратов.

В настоящее время невозможно дать универсальной схемы расчета терапевтических доз лекарственных препаратов для беременной женщины. Самые подходящие методы расчета основаны на данных исследований кинетики лекарственных препаратов. Однако при этом следует принимать во внимание и практические соображения. Очень часто оказывается невозможным контролировать уровень содержания лекарственных препаратов на всем протяжении срока беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amon K., Amon I., Hüller H. Verteilung und Kinetik von Nitrofurantoin in der Frühschwangerschaft. — *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1972, 6, 218—222.
- Amon I., Amon K. Zum Übertritt von Arzneimitteln in das Fruchtwasser. — *Zentralbl. Gynaekol.*, 1976, 98, 961—969.
- Amon I., Amon K., Zschiesche M., Hüller H. Kinetik und Verteilung von Azetylsalizylsäure bei Schwangeren und Nichtschwangeren. — *Zentralbl. Pharm.*, 1977, 116, 385—391.
- Amon I., Amon K., Franke G., Mohr C. Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant women. *Chemotherapy*, 1980, 27, 73—79.
- Burt R. L. Plasma nonesterified fatty acids in normal pregnancy and puerperium. — *Obstet. Gynecol.*, 1960, 15, 460—464.
- Bushby S. R. M. Trimethoprim-sulfamethoxazole: In vitro microbiological aspects. — *J. Infect. Dis.*, 1973, 128, 442—462.
- Chesley L. C., Duffus G. M. Posture and apparent plasma volume in late pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.*, 1971, 78, 406—412.
- Curry S. H. *Drug Disposition and Pharmacokinetics with a Consideration of Pharmacological and Clinical Relationships*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, 1974.

- Dam M., Mygind K. I., Christiansen J.* Antiepileptic drugs. Plasma clearance during pregnancy. In: *Epileptology*, ed by D. Janz, Thieme, Stuttgart, 1975, 179.
- Davison J. S., Davison M. C., Hay D. M.* Gastric emptying time in late pregnancy and labour. — *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.* 1970, 77, 37—41.
- Davison J. M., Hytten F. E.* Glomerular filtration during and after pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.*, 1974, 81, 588—595.
- Dean M., Stock B., Patterson R. J., Levy G.* Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28, 253—261.
- Dost F. H.* Grundlagen der Pharmakokinetik. — Thieme, Stuttgart, 1968.
- Eadie M. J., Lander C. M., Tyrer J. H.* Plasma drug level monitoring in pregnancy. — *Clin. Pharmacokinet.*, 1977, 2, 427—436.
- Friedberg V.* Die Nierenfunktion in der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. — *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 1961, 21, 333.
- Gibaldi M., McNamara P. J.* Apparent volumes of distribution and drug binding to plasma proteins and tissues. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 13, 373—378.
- Gillette J. R.* Factors affecting drug metabolism. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1971, 179, 43.
- Greenblatt D. J., Koch-Weser J.* Clinical toxicity of chlordiazepoxide and diazepam in relation to serum albumin concentration. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1974, 7, 259.
- Gryboski W. A., Spiro H. M.* The effect of pregnancy on gastric secretion. — *N. Engl. J. Med.*, 1956, 255, 1131—1137.
- Hochuli E.* Niere und Schwangerschaft. Unter besonderer Berücksichtigung von Clearanceergebnissen. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1966, 96, 175—179.
- Hooper W. D., Bochner F., Eadie J. H., Tyrer J. H.* Plasma protein binding of diphenylhydantoin. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, 15, 264.
- Hytten F. E., Leitch I.* The Physiology of Pregnancy. Blackwell Oxford, 1971.
- Kellaway G. S. M., Luxford A. M. E.* Pharmacokinetics of Digoxin in Pregnancy. World Conference of Clinical Pharmacology, London, 1980.
- Kleijn E. van der:* Clinical pharmacokinetics as a hospital service. In: *Clinical Pharmacokinetics*, ed by W. A. Ritschel, Fischer, Stuttgart, 1977.
- Kobyletzki von D.* Eigene Untersuchungen über die Pharmakokinetik während der Peripartalzeit und der Stillzeit. — *Med. Welt*, 1968, 19, 2010—2019.
- Krauer B., Krauer F.* Drug kinetics in pregnancy. — *Clin. Pharmacokinet.*, 1977, 2, 167—181.
- Krüger-Thiemer E.* Pharmacokinetics. Kinetic aspects of absorption, distribution and elimination of drugs. In: *Kinetics of Drug Action*, ed by J. M. van Rossum, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1977, 63—123.
- Lander C. M., Edwards V. E., Eadie M. J., Tyrer J. H.* Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. — *Neurology*, 1977, 27, 128—131.
- Levy G.* (ed.) *Clinical Pharmacokinetics*. Symposium of the American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Sciences, Buffalo, 1974.
- Levy G.* Effect of plasma protein binding of drugs on duration and intensity of pharmacological activity. — *J. Pharm. Sci.*, 1976a, 65, 1264—1265.
- Levy G.* Pharmacokinetic approaches to the study of drug interactions. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1976b, 281, 24—39.
- McNamara P. J., Levy G., Gibaldi M.* Effect of plasma protein and tissue binding on the time course of drug concentration in plasma. — *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1979, 7, 195—206.
- Moore R. G., McBride W. G.* The disposition kinetics of diazepam in pregnant women at parturition. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 13, 275—284.
- Morgan D. J., Cousins M. J., McQuillan D., Thomas J.* Disposition and placental transfer of etidocaine in pregnancy. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1977, 12, 359—365.
- Murray F. A., Erskine J. P., Fielding J.* Gastric secretion in pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cmlth.*, 1957, 64, 373—384.

- Mygind K. J., Dam M., Christiansen J.* Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. — *Acta Neurol. Scand.*, 1976, 54, 160—166.
- Parry E., Shields R., Turnbull A. C.* Transit time in the small intestine in pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cmwth.*, 1970, 77, 900—901.
- Peiker G.* Untersuchungen zur Kinetik von Arzneimitteln in der Schwangerschaft und unter der Geburt und im Wochenbett. — *Med. Diss.*, B. Jena, 1981.
- Philipson A.* Plasma levels of ampicillin in pregnant women following administration of ampicillin and pivampicillin. — *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 1978, 130, 674—683.
- Philipson A.* Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. — *Clin. Pharmacokinet.*, 1979, 4, 297—309.
- Philipson A.* A protocol design for studying alterations of pharmacokinetic parameters due to pregnancy. — *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.*, 1980, 59, 311—313.
- Rane A., Bertilsson L., Palmer L.* Disposition of placentally-transferred carbamazepine (Tegretol[®]) in the newborn. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1975, 8, 283—284.
- Reboud P., Groulade J., Gros Lambert P., Colomb M.* Influence of normal pregnancy and the postpartum state on plasma proteins and lipids. — *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 1963, 86, 820—828.
- Ritschel G.* Aspects of minimal inhibitory concentration of antimicrobial agents and protein binding on clinical effectiveness. In: *Clinical Pharmacokinetics*, ed. by W. A. Ritschel, Fischer, Stuttgart, New York, 1977.
- Ritschel W. A.* Dose size and dosing interval determination. *Arzneim Forsch (Drug Res.)*, 1975, 25, 1442—1446.
- Riva E., Farina P., Tognoni G., Bottino S., Orrico C., Pardi G.* Pharmacokinetics of furosemide in gestosis of pregnancy. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 14, 361—366.
- Rogers M. C., Willerson J. T., Goldblatt A., Smitt T. W.* Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 1010—1013.
- Rudman D., Bixler II T. J., Del Rio A. E.* Effect of fatty acids on binding of drugs by bovine serum albumin, by human serum albumin and by rabbit serum. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1971, 176, 261—272.
- Schobben F., van der Kleijn E., Vree T. B.* Therapeutic monitoring of valproic acid. — *Ther. Drug. Monit.*, 1980, 2, 61—71.
- Schou M., Amidsen A., Steenstrup D. R.* Lithium and Pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. — *Br. Med. J.*, 1973, 2, 137—138.
- Sjoholm J., Kober I., Odar-Cederlof I., Borga O.* Protein binding of drugs in uremic and normal serum: The role of endogenous binding inhibitors. — *Biochem. Pharmacol.*, 1976, 25, 1205—1213.
- Sørensen B., Laursen K., Rasmussen J. P., Suadicani B.* Changes in cardiac function during and after pregnancy expressed by systolic time intervals. — *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.*, 1976, 55, 447—451.
- Stock B., Dean M., Levy G.* Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in rats. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, 212, 264—268.
- Tucker G. T.* Plasma binding and disposition of endogenous anesthetics. — *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1975, 13, 33—59.
- Vallner J. J.* Binding of drugs by albumin and plasma protein. — *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 447—465.
- Wiegand U. W., Levy G.* Hepatic extraction of endogenous inhibitors of plasma binding. — *J. Pharm. Sci.*, 1980, 69, 480—481.

11. Метаболизм лекарственных препаратов в организме беременной женщины

Ингрид Амон (Ingrid Amon), Г. Хюллер (H. Hüller)

Длительность и интенсивность биологического действия многих лекарственных препаратов зависит от активности ферментов, метаболизирующих эти препараты. Беременность может заметно изменять распределение лекарственных препаратов в организме женщины, но имеющаяся информация о том, какова роль биотрансформации в этом процессе, совершенно недостаточна.

До настоящего времени было выполнено лишь несколько исследований метаболизма лекарственных препаратов в организме беременных. Вместо этого широко использовались в качестве модели явления результаты экспериментов, выполненных на животных. Хотя результаты выполненных на животных исследований внесли значительный вклад в наше понимание проблем метаболизма лекарственных препаратов во время беременности, необходимо проявлять осторожность в отношении экстраполяции результатов этих исследований на человека.

В идеале клиницист должен знать кинетику любого лекарственного препарата, вводимого беременной, включая его биотрансформацию и особенности ее изменения в зависимости от стадии беременности. Любое изменение метаболизма лекарственного препарата в организме матери во время беременности может иметь серьезные последствия для безопасности терапии и для состояния развивающегося эмбриона или плода. Поскольку большинство лекарственных препаратов в организме полностью или частично превращаются в другие химические вещества, обладающие более низкой или более высокой биологической активностью, необходимо знать не только связанное с беременностью изменение ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, но также и особенности метаболизма в материнском организме.

В этой связи полученные Gabler и Hubbard (1973) и Blake с соавт. (1978) данные могут иметь важное значение с точки зрения токсикологии.

Они наблюдали при введении беременным самкам обезьян-резусов и мышей дифенилхидантоина (сильнодействующего противосудорожного средства, часто используемого для лечения страдающих эпилепсией женщин) увеличение содержания в плазме крови и моче метаболита дигидродиола, прогрессирующее по мере увеличения срока беременности.

Метаболизм лекарственного препарата у беременных можно изучать только путем исследования изменений его концентрации в плазме крови и моче после введения терапевтической дозы. При этом следует помнить, что на интенсивность биотрансформации лекарственного препарата *in vivo* могут воздействовать индуцированные гормонами изменения в процессах распределения препарата и его экскреции во время беременности [Krauer, Krauer, 1977; Vore et al., 1979; Hüller, Amon, 1980].

Влияние гормонов на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты

Угнетающие воздействия

Вещества, присутствующие в организме в нормальных условиях, такие, как стероидные гормоны или жирные кислоты, могут изменять активность ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Стероидные гормоны могут быть естественными субстратами для окислительных ферментов, содержащихся в микросомах печени [Kuntzman et al., 1964]. В исследованиях с использованием микросом клеток печени крыс было установлено, что 17β -эстрадиол, тестостерон, прогестерон, преднизолон и гидрокортизон конкурентно ингибировали окисление этилморфина и гексобарбитала [Tephley, Mannering, 1968] и гидроксилирование и деметилирование анилина и аминопирина [Wada et al., 1968]. Han и Reichard (1965) установили, что прогестерон оказывает угнетающее воздействие на систему НАДФ-цитохром-С-редуктазы.

Высокими уровнями прогестерона и его метаболитов во время беременности можно объяснить сравнительно низкие степени метаболизма лекарственных препаратов в этот период [Soyka, Long, 1972; Amon, 1979].

В нескольких выполненных на животных исследованиях было показано, что прегнанолон и метаболиты прогестерона угнетают реакции гидроксилирования и деметилирования лекарственного препарата *in vitro* [Soyka, Deckert, 1974] и *in vivo* [Feuer, Kardish, 1975] и что во время беременности снижается активность различных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты (обзор, выполненный Kato 1977). Dean и Stock (1975) предположили, что сниженные уровни активности микросомальных ферментов печени у беременных самок крыс отражают факт существования механизма биологического регулирования, который обеспечивает повышение уровней содержания прогестерона. Они не обнаружили наличия временной корреляции между картиной угнетения метаболизма и повышением уровней прогестерона в плазме крови. Установление того факта, что отсутствует разница в уровнях прогестерона в препаратах микросомальных ферментов, выделенных как от беременных, так и от небеременных самок крыс, вероятно, исключает возможность того, что непосредственное конкурентное угнетение активности ферментов прогестероном играет роль механизма, вызывающего уменьшение активности метаболизма *in vitro* во время беременности [Dean, Stok, 1975].

У женщин главным путем метаболизма прогестерона является восстановление [Kardish, Feuer, 1972]. Во время беременности наблюдается чрезвычайно большое увеличение уровней содержания восстановленных производных прогестерона [Ortel et al., 1960].

Доля прогестерона, преобразующегося в прегнандиол, составляет 10—15%, и она одинакова как при беременности, так и в отсутствие беременности [Goebelsmann, 1979], однако во время беременности концентрация прогестерона в плазме крови матери в 8—10 раз выше, чем его концентрация у небеременной [Tulchinsky, Okada, 1975]. Во время последних 5—6 нед беременности уровни содержания прогестерона в сыворотке крови быстро сни-

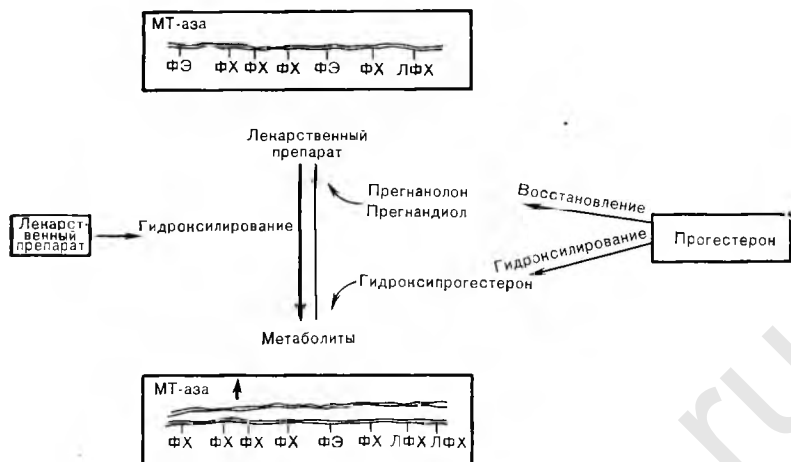


Рис. 55. Схема возможных воздействий прогестерона и его метаболитов на гидроксилирование лекарственного препарата и на микросомальный фосфолипидный синтез.

ФЭ — фосфатидилэтаноламин; ФХ — фосфатидилхолин; ЛФХ — лизофосфатидилхолин; МТ-аза — микросомальная фосфолипидная метилтрансфераза. (Из: Feuer, Kardish, 1975.)

жаются, а концентрация эстрадиола увеличивается [Turnbull et al., 1974]. В середине срока беременности концентрация гидроксированных прогестеронов не превышает их концентраций, наблюдаемых во время лютеиновой фазы яичникового цикла, но они заметно увеличиваются после 35-й недели беременности [Goebelsmann, 1979]. Feuer и Kardish (1975) исследовали (на гомогенатах и микросомах печени крыс) воздействия восстановленных и гидроксированных метаболитов прогестерона на метаболизм лекарственных препаратов. Они установили, что воздействия этих метаболитов противоположны одно другому: прегненолон и прегнандиол уменьшают скорость гидроксирования лекарственных препаратов, в то время как гидроксипрогестерон вызывает ее увеличение (рис. 55). Эти результаты сопровождаются соответствующими изменениями в процессе фосфолипидного синтеза в микросомах [Feuer, Kardish, 1975; Ohami et al., 1979a, 1979b].

Стимулирующие воздействия

В противоположность гормональному угнетению активности микросомальных окислительных ферментов, установленному в экспериментах на животных, результаты исследования беременных женщин указывают на повышенную активность микросомальных ферментов печени.

В нескольких исследованиях было выявлено увеличение почечной экскреции D-глюкоаровой кислоты, начиная приблизительно со второго триместра беременности и далее [Marsh, 1963; Davis et al, 1973; Herzberg et al., 1977]. Davis и соавт. (1973) приписывали это явление прогрессивно возрастающей интенсивности биосинтеза плацентарных стероидов и их связыванию с глюкуроновой кислотой. С другой стороны, возможно, что эстрогены и прогестерон оказывают влияние, индуцирующее активность ферментов [Copple, 1967]. Кроме того, Marsh и Сагг (1965) обнаружили повышенную активность β-глюкуролактона (микросомального фермента) во время беременности. Другими используемыми критериями определения активности микросомальной оксидазы, кроме почечной экскреции D-глюкоаровой кислоты

[Aarts, 1965], являются активностью глутамил-транспептидазы сыворотки крови [Davidson et al., 1974; Martin et al., 1975] и уровень содержания 6β -гидрокортизола в моче.

Herzberg и соавт. (1977) не обнаружили существования корреляции между скоростью почечной экскреции D-глюкоаровой кислоты и активностью глутамил-транспептидазы сыворотки крови у беременных женщин. Данные относительно активности глутамилтранспептидазы варьируют. Ее активность была пониженой при сроке беременности в 32 нед, а затем возвращалась к уровню, существовавшему до беременности, в соответствии с данными, полученными Schlebusch и соавт. (1976). Согласно другим данным, активность глутамил-транспептидазы не изменяется во время беременности [Herzberg et al., 1977; Bergstein, 1973]; по данным Cerutti и соавт. (1977), ее активность во время беременности увеличивается обычно начиная с шестого месяца беременности и далее.

Нормальная беременность сопровождается повышением уровня 6β -гидрокортизола, который еще больше возрастает при токсикозе беременности [Frantz et al., 1960]. Эти наблюдения показывают, что превращение кортизола в его 6β -производное возрастает как при токсикозе беременности, так и при нормальном протекании беременности, и что при беременности измененный метаболизм кортизола приобретает большее количественное значение [Frantz et al., 1960].

В настоящее время клиническое значение этих данных [Herzberg et al., 1977] и существование соответствия между измеренными параметрами и индукцией ферментов [Rosalki et al., 1971; Latham, 1974; Smith, Rawlins, 1974; Freundt, 1979] все еще носят дискуссионный характер.

Хорошо известно, что во время беременности может развиваться дефицит фолиевой кислоты без каких-либо патологических последствий [Kahn et al., 1970]. Поскольку у многих больных эпилепсией, проходящих длительное лечение противосудорожными препаратами, также наблюдается сниженный уровень содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови, было высказано предположение, что это происходит в результате индукции ферментов [Maxell et al., 1972]. Но недостаточность фолиевой кислоты, наблюдаемая у женщин, принимающих пероральные противозачаточные средства, вызывается нарушением абсорбции фолиевой кислоты, а не изменением метаболизма фолиевой кислоты и (или) процесса ее распределения в организме, как это бывает при беременности [Kahn et al., 1970]. Hunter (1976) предположил, что в результате увеличения количества стероидных гормонов повышенная активность многофункциональной оксидазы может привести к дефициту фолиевой кислоты при беременности, что выразится в снижении уровня цитохрома P-450. Обычно во время беременности у женщин не происходит каких-либо специфических морфологических изменений в печени [Bergstein, 1973]. Однако Perez и соавт. (1971) обнаружили пролиферацию гладких мембран гепатоцитов в третьем триместре беременности. Эти изменения, по-видимому, являются результатом процессов адаптации.

Насколько можно судить по имеющимся результатам иссле-

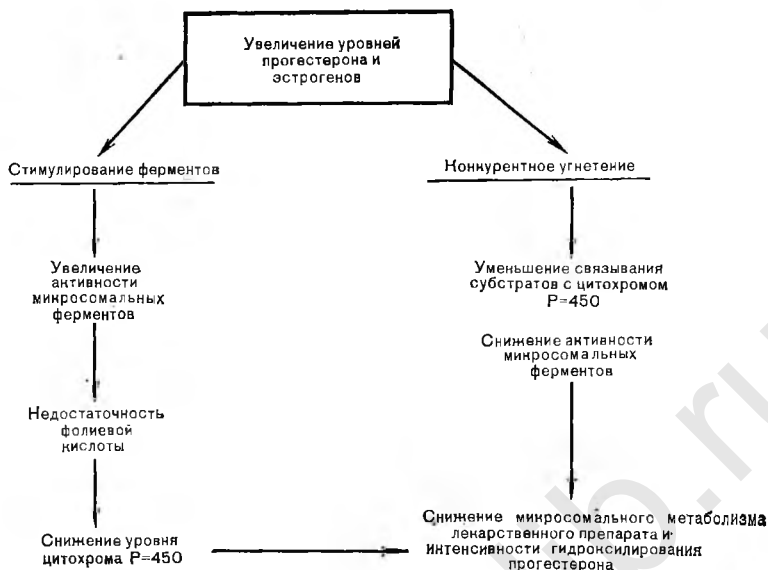


Рис. 56. Схематическое изображение индуцированных гормонами возможных изменений микросомального метаболизма лекарственного препарата во время беременности.

дований метаболизм лекарственных препаратов во время беременности у женщин претерпевает непрерывные изменения. В зависимости от стадии беременности и гормонального баланса результаты исследований показывают снижение или повышение метаболизма лекарственных препаратов, однако в результате ограниченной точности методов исследований чаще всего приходят к выводу, что метаболизм лекарственных препаратов во время беременности остается в основном неизменным. Например, Hunter (1976) установил, что в 1-ю неделю после рождения ребенка время полувыведения антипирина у матери было меньше, чем пятью неделями позже. Он предположил, что в послеродовом периоде благодаря отсутствию плаценты индуцирующий эффект беременности становится более выраженным.

На рис. 56 показаны возможные воздействия гормонов на микросомальный метаболизм лекарственных препаратов.

Общие соображения относительно метаболизма лекарственных препаратов

Общая картина метаболизма лекарственных препаратов одинакова у беременных и небеременных женщин.

Реакции биотрансформации можно подразделить на реакции окисления, восстановления, гидролиза и синтеза [Williams, 1971]. Реакции первых трех типов называются реакциями первой фазы. Их результатом может быть инактивация или активация

первоначально активного или неактивного лекарственного препарата. Продукты этих реакций обычно менее жирорастворимы, чем родительские вещества.

Реакции первой фазы, во время которых в состав молекулы лекарственного препарата включаются OH —, NH_2 —, COOH — или другие группы, предшествуют реакциям синтеза (соединения). Поэтому последние называются реакциями второй фазы [Williams, 1971; Parke, 1968]. Некоторые лекарственные препараты, которые обладают реактивными группами, могут немедленно вступать в реакции синтеза.

За некоторыми исключениями, продукты реакций соединения являются биологически неактивными, очень полярными и водорастворимыми, поэтому они легко экскретируются в мочу или желчь.

Реакции биотрансформации лекарственных препаратов катализируются ферментами, содержащимися главным образом в печени и в меньшей степени в других тканях. Большая часть этих ферментов локализуется в эндоплазматической сети клеток печени [Brodie et al., 1958]. Некоторые ферменты, катализирующие метаболизм лекарственных препаратов, встречаются также в митохондриальной и (или) в растворимых фракциях печени или других тканей. Более подробно информацию и дополнительную библиографию можно найти в прекрасных обзорах, посвященных метаболизму лекарственных препаратов, опубликованных La Du и соавт. (1971) и Brodie и Gillette (1971).

Имеющиеся данные о метаболизме лекарственных препаратов у женщины во время беременности

Микросомальное окисление

Система микросомальных ферментов, ответственных за катализ окислительных реакций, называется оксидазой смешанного действия или монооксигеназой. Цитохром P-450, представляющий собой микросомальный гемопротейн, является кислородактивирующим компонентом при реакциях гидроксирования [Omura and Sato, 1964].

Лекарственные препараты, подвергающиеся гидроксированию

Монозамещенные бензолы, такие, как дифенилхидантоин и фенобарбитал, подвергаются ароматическому гидроксированию в паразоложении.

Дифенилхидантоин (ДФХ). В противоположность данным, полученным Sherwin и соавт. (1974), в нескольких сообщениях показано, что уровни ДФХ в плазме крови могут быть снижены во время беременности [Mygind et al., 1976; Lander et al., 1977; Dam et al., 1976; Landon, Kirkley, 1979]. Повышенная скорость биотрансформации может способствовать изменению концентрации лекарственного препарата в плазме крови во время беременности [Eadie et al., 1977], поскольку прогестерон может индуцировать систему оксидаз смешанного действия в микросомах печени [Krauer, Krauer, 1977]. В своей недавней работе Landon и Kirkley (1979) высказали предположение о том, что

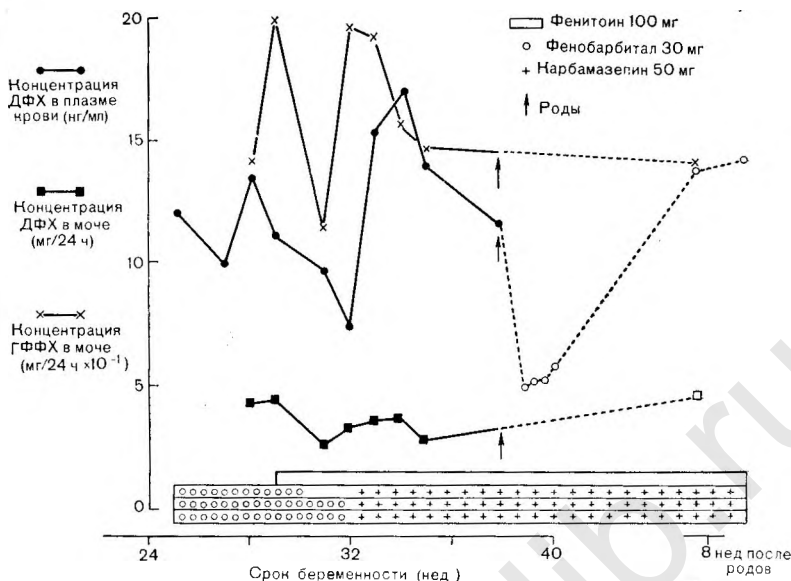


Рис. 57. Уровни содержания ДФХ в плазме крови и почечная экскреция ДФХ и ГФФХ у страдающих эпилепсией женщин во время беременности и в послеродовом периоде (Из: Landon, Kirkley, 1979.)

у некоторых женщин в ранние сроки беременности может происходить увеличение уровней содержания ДФХ в плазме крови из-за конкурентного вмешательства эндогенных стероидов в основные процессы метаболизма. Ибо в группе, состоящей из пяти страдавших эпилепсией беременных, было отмечено снижение уровней содержания ДФХ в плазме крови, начиная с 20-й недели беременности, а через 8 нед после родов содержание ДФХ оставалось на более низком уровне, чем в середине беременности. Непосредственных доказательств того, что стероидные гормоны, продуцируемые во время беременности, действительно влияют на метаболизм ДФХ, совершенно недостаточно.

Не было выявлено каких-либо определенных изменений экскреции ни ДФХ, ни 5-(p-гидроксифенил)-фенилхидантоина (ГФФХ) во время беременности (рис. 57). Если считать, что экскреция глюкуронида ГФФХ (основного метаболита фенитоина) является действительным показателем, характеризующим метаболизм ДФХ, то следует признать, что, по-видимому, не происходит каких-либо существенных изменений этого процесса во время беременности. ГФФХ экскретируется через почки и повышения функции почек, характерного для беременности, будет более чем достаточно для того, чтобы справиться с любым увеличением продуцирования ГФФХ [Landon, Kirkley, 1979]. По общему признанию, доля восстановленного до ГФФХ количества введенного ДФХ была ниже у беременных, чем ее вели-

чина, приводимая в соответствующих сообщениях об исследованиях у небеременных женщин [Glazko et al., 1969].

Результаты проведенных на животных исследований показали, что метаболизм ДФХ во время беременности снижается [Gutova et al., 1976; Vore, Bauer, 1977]; что картина метаболизма зависит от стадии беременности [Gabler, Hubbard, 1973; Blake et al., 1978]; что экскреция глюкуронида ГФХ с желчью заметно снижается [Vore et al., 1979].

Фенобарбитал. У страдающих эпилепсией беременных, получающих фенобарбитал или другие противосудорожные препараты, превращающиеся в результате биотрансформации в фенобарбитал (например, примидон или метилфенобарбитал), наблюдалось снижение концентрации фенобарбитала в плазме крови по мере увеличения срока беременности [Lander et al., 1977]. Другие исследователи обнаружили, что не происходит заметного возрастания клиренса фенобарбитала в течение всего срока беременности [Dam et al., 1976].

Peiker (1981) исследовал кинетику фенобарбитала у беременных со сроком беременности от VII до X мес. Величина среднего времени полувыведения этого лекарственного препарата была равна 53 ч (от 28 до 117 ч) у беременных и 108 ч (от 64 до 178 ч) у небеременных женщин. Скорость метаболизма была немного сниженной. В течение 84 ч после введения фенобарбитала у беременных экскретировалось через почки около 15% введенной дозы в виде неизмененного вещества, а у небеременных женщин — 8,4%. Основная часть метаболита, гидроксилированного в параположении, выводится через почки в виде глюкуронида.

Налидиксовая кислота. Налидиксовая кислота широко применяется для лечения инфекций мочевых путей, особенно, если они вызваны высокорезистентными грамотрицательными бактериями. Алифатическое гидроксилирование налидиксовой кислоты приводит к образованию гидроксиналидиксовой кислоты, которая также воздействует на бактерии в своей неглюкуронидизированной форме. После перорального введения 1 г налидиксовой кислоты не наблюдалось заметных различий в скорости метаболизма этого препарата у беременных и у небеременных женщин, что видно из рис. 58, 59 [Peiker, Träger, 1979].

Метаквалон. Метаквалон, представляющий собой слабое седативное средство, подвергается алифатическому гидроксилированию в бензольном положении; доля метаквалона, подвергающаяся биотрансформации, составляет приблизительно 90%. Глюкуронидизированные метаболиты экскретируются главным образом через почки. Peiker и соавт. (1979) исследовали кинетику метаквалона у беременных со сроком беременности IX—X мес и во время родов и сравнивали результаты с данными, полученными для небеременных женщин. Не было отмечено существенных различий в скорости биотрансформации между беременными и небеременными женщинами. Экскреция через почки моногидроксилированных метаболитов в среднем состав-

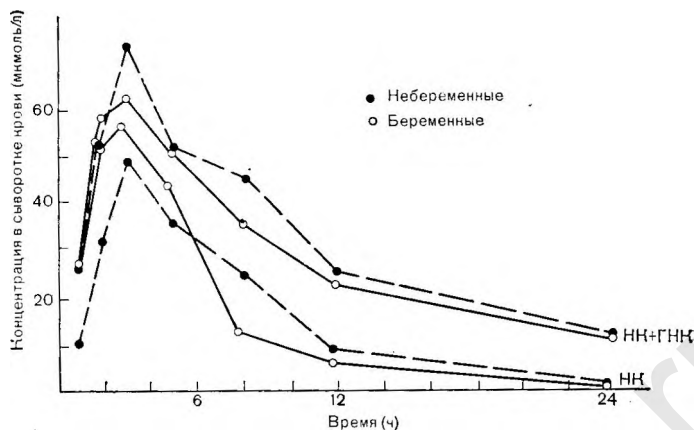


Рис. 58. Уровни содержания в сыворотке свободной налиндиксовой кислоты (НК) и суммарного содержания налиндиксовой кислоты и гидроксиналиндиксовой кислоты (НК+ГНК) у беременных и небеременных женщин после перорального введения 1 г налиндиксовой кислоты (Невиграмон®). (По: Peiker, 1981.)

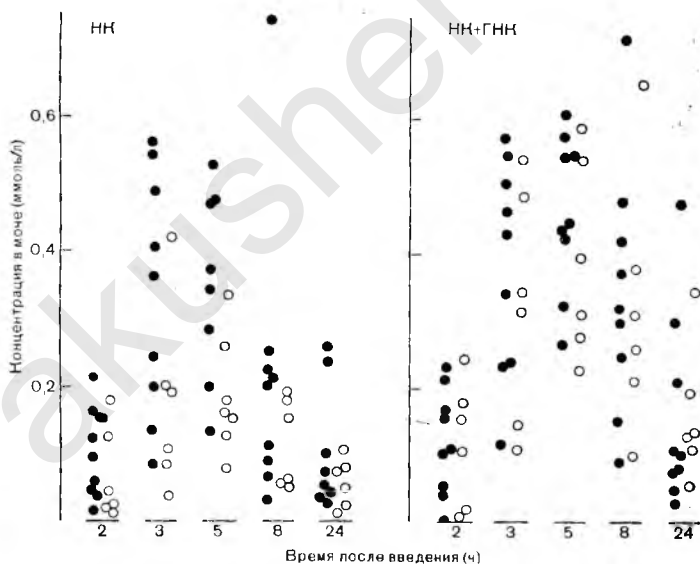


Рис. 59. Экскреция с мочой налиндиксовой кислоты (НК) и суммарная экскреция налиндиксовой кислоты и гидроксиналиндиксовой кислоты (НК+ГНК) у беременных (заштрихованный кружок) и небеременных (незаштрихованный кружок) после перорального введения 1 г налиндиксовой кислоты (Невиграмон®). (Из: Peiker, Träger, 1979.)

ляла 6% у беременных и около 4,5% у небеременных женщин через 24 ч после введения данного лекарственного препарата. Время полувыведения было значительно увеличенным только у рожавших женщин.

Лекарственные препараты, подвергающиеся деалкилированию

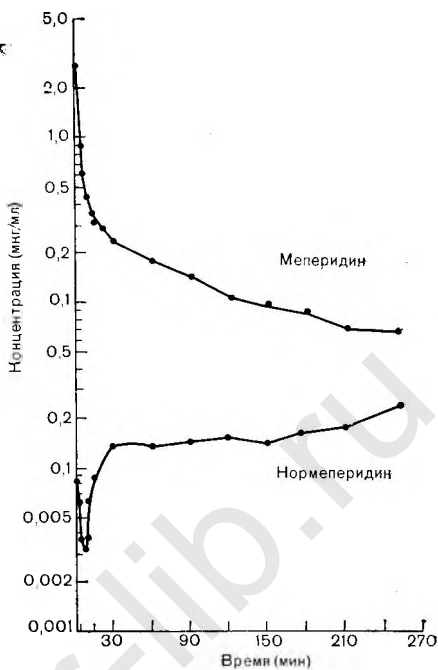
Целый ряд лекарственных препаратов и других химических веществ подвергаются N-, O-или S-деалкилированию ферментными системами микросом. N-деалкилирование, такое, как деметилирование вторичных или третичных аминов (например, аминопирина, морфина, петидина, лидокаина и диазепам), приводит к образованию вторичных или первичных аминов в качестве метаболитов. В научной литературе имеется несколько сообщений об ингибировании деметилирующей способности во время беременности у животных [Guarino et al., 1969; Feuer, Kardish, 1975; Gut et al., 1976], но пока еще недостаточно известно относительно деметилирования лекарственных препаратов во время беременности у женщин. Существующие по этому вопросу мнения варьируют от убеждения в том, что деметилирующая способность у женщин во время беременности снижается [Crawford, Rudofsky, 1966; Nöschel et al., 1980] до утверждения об отсутствии ее изменений [Kuhnert et al., 1980].

Аминопирин. Müller и Nöschel (1975) обнаружили, что при внутривенном введении аминопирина в поздние сроки беременности время его полувыведения возрастает в результате замедленного и сниженного деметилирования. У беременных выведение с мочой 4-аминоантипирина и метилрубаконовой кислоты начинается лишь через 3½ ч после введения аминопирина, т. е. на 2 ч позже, чем у контрольных небеременных женщин. Авторы рассмотрели вопрос об ингибирующем воздействии гестагенов на процесс деметилирования.

Петидин. Петидин (меперидин) превращается в организме человека посредством деметилирования в норпетидин. Оба эти вещества гидролизуются, превращаясь в биологически неактивные продукты — петидиновую и норпетидиновую кислоты. Норпетидин представляет собой активный метаболит, которому приписывается ответственность за оказание определенных заметных воздействий на поведенческие реакции и дыхательную систему новорожденного [Kuhnert et al., 1979a]. Важно выяснить, действительно ли во время беременности изменяется метаболизм петидина, поскольку этот лекарственный препарат широко применяют во время родов. Crawford и Rudofsky (1966) сообщили о том, что у беременных петидин экскретировался с мочой в основном в неизменном виде, в то время как у контрольных небеременных женщин он экскретировался в большей своей части в виде норпетидина. Но аналогичные результаты других исследований, в которых утверждалось, что у женщин,

Рис. 60. Уровень содержания петидина (меперидина) и норпетидина (норме-
меперидина) в плазме крови матери во время родов после однократного
внутривенного введения 50 мг мепе-
ридина. (Из: Kuhnert et al., 1979a.)

принимающих перорально про-
тивовозрастные средства, тоже
отмечается сниженная способ-
ность N-деметилирования пети-
дина, были перепроверены
[Stambaugh, Wainer, 1975],
в результате чего было уста-
новлено, что они ошибочны.
Kuhnert и соавт. (1979a) вы-
двинули предположение о том,
что нет различий в способно-
сти метаболизировать петидин
у беременных в предродовом
периоде и у небеременных
женщин. У женщин во время
родов происходит очень быст-
рое деметилирование петиди-
на (рис. 60).



Через 20 мин после введения петидина наблюда-
лось 5-кратное увеличение концентрации норпетидина в плазме
крови роженицы с дальнейшим ее увеличением по мере разви-
тия процесса родов. Авторы предположили, что время полу-
выведения норпетидина больше, чем время полувыведения пети-
дина. По-видимому, не происходит значительных изменений
клиренса петидина из плазмы крови во время беременности
[Kuhnert et al., 1979a; Morrison et al., 1976]. Кроме того, Pei-
ker (1981) обнаружил значительное увеличение времени полу-
выведения петидина у рожениц по сравнению с беременными,
срок беременности у которых был от VII до X мес, и небере-
менными женщинами. Это время полувыведения у рожениц
было также больше, чем то, о котором сообщали Kuhnert и
соавт. (1979a).

Не было выявлено статистически значимых различий в коли-
честве экскретируемого почками петидина и норпетидина у бе-
ременных в поздние сроки беременности [Peiker, 1981], в после-
родовом периоде [Kuhnert et al., 1980] и у небеременных жен-
щин (рис. 61).

Лидокаин. Из числа местноанестезирующих средств лидо-
каин получил особенно широкое применение во время родов
и для обезболивания родов, выполняемых хирургическим путем.
Лидокаин является сильнодействующим при первом введении
лекарственным средством. На первой стадии его метаболизма
в организме происходит моно- и дидеалкилирование лидокаина

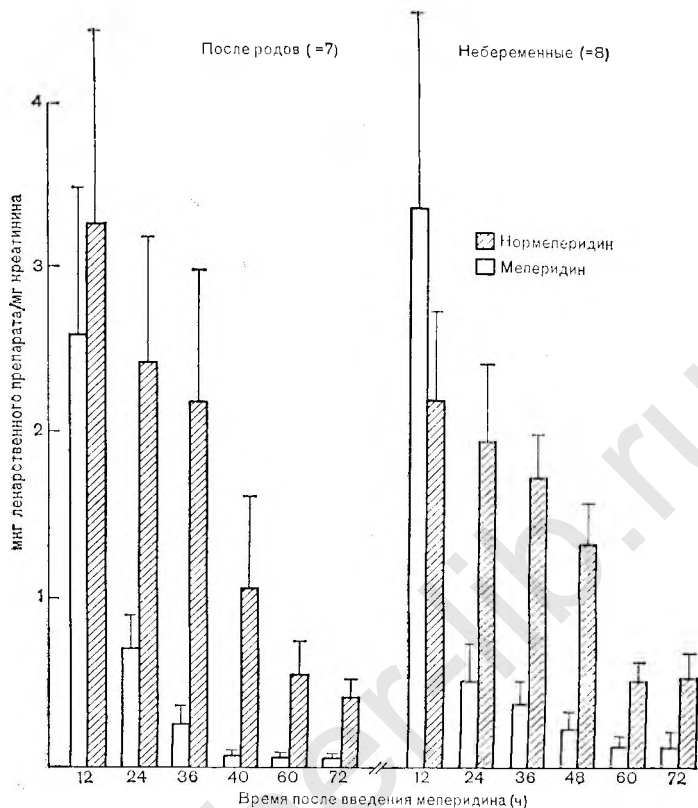


Рис. 61. Экскреция петидина (меперидина) и норпетидина (нормеperидина) с мочой у женщин в послеродовом периоде и у небеременных женщин после внутривенного введения 50 мг меperидина. (Из: Kuhnert et al., 1980.)

до соответствующих аминов (ксилидидов). Получающиеся в результате связывания с глицином вещества — моноэтилглициноксилитид (МЭГК) и глициноксилитид (ГК) представляют особый интерес, поскольку они являются биологически активными метаболитами и вызывают развитие побочных эффектов у небеременных женщин, получающих лидокаин [Blumer et al., 1973; Strong et al., 1975]. Кроме того, эти метаболиты способны проникать через плаценту и уровни их содержания в организме новорожденных сравнительно высоки [Kuhnert et al., 1979b].

По данным Kuhnert и соавт. (1979b), уровни содержания лидокаина в плазме крови рожениц, так же, как и уровни МЭГК и ГК, непрерывно возрастали после проведения эпидуральной анестезии и имели сходные значения как у рожениц, которым проводили операцию кесарева сечения, так и у тех рожениц, у которых роды протекали естественным путем. Blanken-

Бакег и соавт. (1975) обнаружили более высокие уровни содержания МЭГК после проведения эпидуральной анестезии у рожениц, которым проводили операцию кесарева сечения, однако условия проведения этих двух исследований не сравнимы.

Результаты исследования мочи показывают, что у беременных процесс метаболизма лидокаина может протекать очень быстро и с высокой скоростью.

Этидокаин. В организме человека этидокаин, представляющий собой новое длительно действующее местноанестезирующее средство амидного типа, используемое для эпидуральной анестезии, превращается в монодеалкилированные метаболиты, которые экскретируются почками в виде глюкуронидов [Thomas et al., 1976]. Morgan и соавт. (1977) не обнаружили каких-либо изменений пути метаболизма этидокаина при его введении в эпидуральное пространство позвоночного канала здоровым беременным в начале родов. Они высказали предположение о том, что во время беременности не происходит какого-либо серьезного нарушения способности печени метаболизировать амиды.

Лекарственные препараты, подвергающиеся гидролизу

Различные лекарственные препараты (прокаин, ацетилсалициловая кислота, петидин, сукцинилхолин, атропин) представляют собой сложные эфиры или амиды, которые подвергаются в организме гидролизу. Гидролитические ферменты (эстеразы) широко распределены по тканям и содержатся не только в микросомах печени и других тканей, но также и в плазме. Очень трудно идентифицировать и классифицировать различные типы эстераз. La Du и Snady (1971) рассмотрели эти проблемы в своем обширном обзоре.

Ацетилсалициловая кислота. Первым этапом метаболизма ацетилсалициловой кислоты (аспирина) является ее гидролиз для превращения в салициловую кислоту. В организме человека этот гидролиз протекает очень быстро, начинаясь во время его абсорбции в пищеварительном тракте после перорального введения и завершаясь в сыворотке крови и в печени. Во время беременности гидролитическая активность не изменяется [Aron et al., 1977]. На рис. 62 приведены результаты гидролиза ацетилсалициловой кислоты *in vitro*. У женщин, находившихся в ранней и в поздней стадиях беременности, величины K_m и V_{max} не имели значительных отличий от этих показателей у небеременных здоровых женщин. Время полувыведения *in vivo* после проглатывания 1 г ацетилсалициловой кислоты составляло соответственно 0,3 ч у беременных и 0,32 ч у небеременных женщин. По-видимому, дальнейшие исследования гидролитического метаболизма у беременных женщин лекарственных препаратов, содержащих эфирные группы, не проводились.

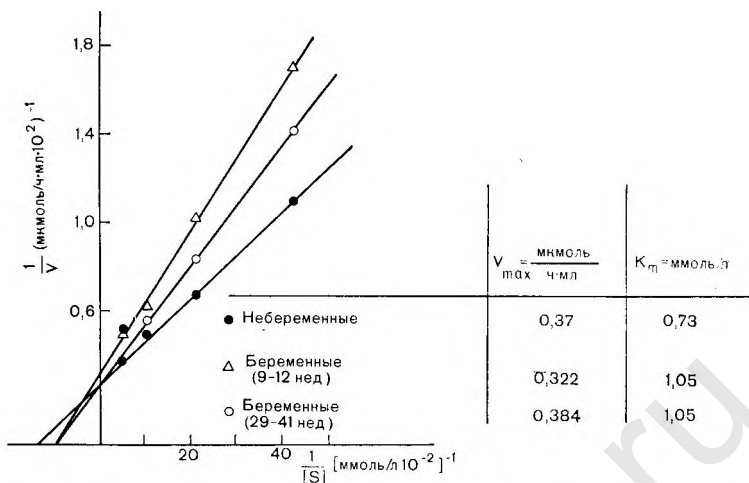


Рис. 62. Гидролиз ацетилсалициловой кислоты *in vitro* (график Lineweaver-Burk).

И наконец, следует упомянуть, что активность холинэстеразы непрерывно уменьшается с увеличением срока беременности до нижнего предела нормальных значений у небеременных женщин [Schlebusch et al., 1976].

Реакции конъюгации

Существует 10 основных реакций конъюгации, и все они, за исключением двух, могут происходить в организме человека [Williams, 1971]. Термин «конъюгация» означает, что данное химическое вещество соединяется с какой-нибудь эндогенной составляющей, такой, как глюкуроновая кислота, глицин, уксусная кислота или глутатион.

Соединение с глюкуроновой кислотой

Процесс соединения с глюкуроновой кислотой катализируется глюкуронозил-трансферазой, представляющей собой микросомальный фермент, который содержится главным образом в печени. Активность этого фермента может индуцироваться, например, фенобарбиталом. Этот эффект используется во время беременности в качестве предохранительной меры против развития гипербилирубинемии новорожденных.

По-видимому, у беременных сохраняется такая же способность глюкуронизировать лекарственные препараты, как и у небеременных женщин. Это было подтверждено результатами исследований с использованием этидокаина [Morgan et al., 1977], налидиксовой кислоты [Peiker, Träger, 1979] и ацетилсалициловой кислоты [Aton et al., 1977]. Выведение билирубина,

по-видимому, не нарушается. Течение синдрома Жильбера — Мейленграхта (аномалии метаболизма, проявляющейся желтухой с незначительным увеличением в крови содержания прямого билирубина — до 5 мг/дл) не изменяется во время беременности [Scholtes, 1979].

Schlebusch и соавт. (1976) обнаружили у беременных повышение концентрации глюкуроновой кислоты в сыворотке крови. Это, по-видимому, связано с детоксикацией метаболитов, поступающих в материнский организм в результате обменных процессов плода.

В отличие от этих результатов исследований беременных женщин различные исследования, выполненные на животных, показали, снижение активности соединения с глюкуроновой кислотой во время беременности. Это снижение может быть обусловлено повышенными уровнями прогестерона и прегнадиола [Neale, Parke, 1973; Feuer, Liscio, 1969].

Соединение с глицином

Соединение с глицином является очень важным процессом в организме человека, поскольку столь широко применяемые лекарственные препараты, как салицилаты, лидокаин, теofilлин и изониазид так же, как и желчные кислоты, экскретируются главным образом в виде соединений с глицином. Интересным результатом исследований является установление того факта, что общее содержание глицина в организме или запас активированного глицина может быть ограниченным, и поэтому после введения больших доз салицилатов или теofilлина наблюдается изменение кинетики этих лекарственных препаратов, вызванное ограничением возможности их соединения с глицином, что имеет значение для терапии.

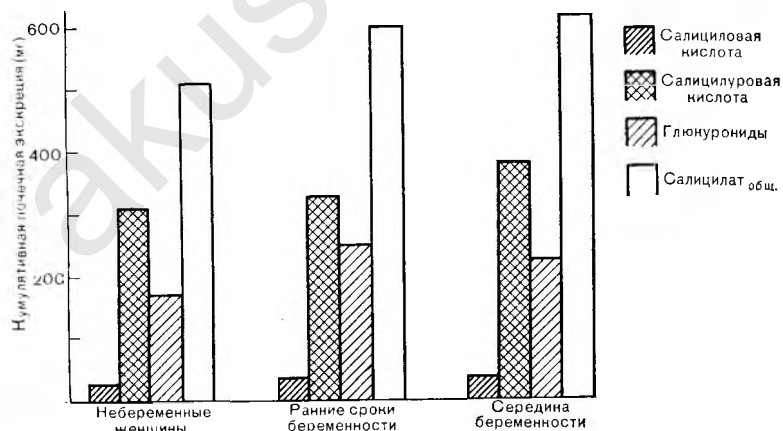


Рис. 63. Количества салициловой кислоты и ее метаболитов, экскретируемые через почки у беременных и небеременных женщин после перорального введения 1 г ацетилсалициловой кислоты (Ацесал®).

Соединение с глицином происходит главным образом в митохондриях клеток печени и почек у большинства видов животных, включая и человека [Irgala, 1972].

После перорального введения 1 г ацетилсалициловой кислоты мы обнаружили небольшое увеличение почечной экскреции салицилуровой кислоты (салицилглицина), являющейся основным метаболитом салициловой кислоты, по мере увеличения срока беременности (рис. 63) [Amop et al., 1977]. Возможно, что это связано с метаболической функцией плода. В отличие от результатов исследований на лабораторных животных, в печени, почках и кишечнике плода человека был выявлен [Irgala, 1972] значительный уровень соединений глицина с салициловой кислотой и другими субстратами.

Ацелирование

Ацелирование — это наиболее распространенная реакция соединения с эндогенными кислотами. Особый интерес представляет ацелирование сульфонамидов, гидразинов и гидразидов. Из всех этих процессов только метаболизм сульфонамидов был исследован во время беременности у женщин.

В организме человека сульфонамиды образуют как N¹- и N⁴-моноацелипроизводные, так и N¹-, N⁴-диацелипроизводные. Хотя продукты ацелирования химиотерапевтически неактивны, они не обязательно детоксицированы [Mandel, 1971].

Таблица 7. Ацелирование сульфонамидов у беременных женщин

Сульфонамид	Объект исследования	Сыворотка крови		Экскреция с мочой (%)		Источник
		степень ацелирования (%)	степень активности*	свободный	ацелированный	
Сульфизомидин	Беременные	30—35	70—65	80—85	15—20	del Monego (1955)
	После родов	25—28	72—75	80	20	
Сульфадиметилотказол	Во время родов	6	94			Breinl (1961)
	После родов	12	88			
Сульфамеразин	Беременные со сроком беременности VIII—X мес	15—20	80—85	38—44	56—62	Peiker et al., (1976)
	Беременные со сроком беременности VIII—X мес	4	96	80	20	

* Степень активности—отношению количества свободного сульфонамида к его суммарному количеству.

Реакции ацетилирования катализируются N-ацетилтрансферазой в печени.

В различных сообщениях [del Monego, 1955; Breinl, 1961; Peiker et al., 1975, 1976] было показано, что у беременных может происходить ацетилирование сульфонамидов (сульфизомидина, сульфадиметоксазола, сульфамеразина и сульфакломида) в такой же степени, в какой это происходит у небеременных женщин (табл. 7). Эти результаты противоречат результатам Gaethgens (1947), который обнаружил увеличение степени ацетилирования.

Повышенные концентрации ацетилированных сульфонамидов были обнаружены в женском молоке [del Monego, 1955; Breinl, 1961]. По-видимому, ацетилированные продукты способны быстро диффундировать в молоко, где они накапливаются благодаря какому-то неизвестному механизму.

Заключение

В то время как в экспериментах на животных получена обширная информация, подобные данные для людей очень немногочисленны. Исследования влияния беременности женщины на биотрансформацию лекарственных препаратов очень трудно выполнить и поэтому результаты таких исследований имеют различный качественный уровень, а иногда и ограниченную ценность.

Значительные различия (биологические) между отдельными индивидами осложняют интерпретацию имеющихся данных. Вообще, различные группы беременных женщин исследовались в определенные сроки их беременности, но до сих пор не было проведено таких длительных исследований метаболизма лекарственных препаратов ни у одной отдельно взятой женщины, которые были бы начаты с того времени, когда она еще не была беременна, и далее были продолжены в течение всего срока беременности и во время послеродового периода. Невозможно также проводить на беременных женщинах исследования *in vitro*, как это делается на животных, хотя они были бы полезны для понимания сложных проблем.

Несмотря на то что имеющиеся данные недостаточны и противоречивы, по-видимому, будет разумным предположить, что метаболизм лекарственных препаратов у беременных женщин не изменяется в такой степени, которая имела бы клиническое значение. Это противоречит большинству результатов, полученных в экспериментах на животных, которые заставляют предположить, что при беременности существует выраженное угнетение активности микросомальных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, что обусловлено наличием высоких уровней эстрогенов и прогестогенов. В настоящее время дать полное объяснение этого противоречия не представляется возможным, но без сомнения в число причин такого расхожде-

ния данных входят такие факторы, как межвидовые различия в биотрансформации лекарственных препаратов, большее стрессовое воздействие беременности на животных по сравнению с людьми и различия в дозах вводимых лекарственных препаратов. Большинство лекарственных препаратов, которые окисляются в микросомах, при введении их в терапевтическом диапазоне доз участвуют в кинетических процессах первого порядка. Поэтому эффект конкурентного угнетения гормонами ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, который считается действующим механизмом угнетения при беременности животных, не был до сих пор продемонстрирован у людей. Кроме того, дозы лекарственных препаратов, вводимые животным, обычно превышают дозы, вводимые людям.

При нормальной беременности у женщин печень и другие ткани, в которых происходит метаболизм, могут компенсировать передозировку, возникающую в результате биотрансформации лекарственного препарата. В настоящее время имеется лишь небольшое число данных о метаболизме лекарственных препаратов у беременных женщин, страдающих каким-либо заболеванием и подвергающихся в связи с этим длительному лечению. Этой проблеме следует уделить больше внимания в будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aarts E. M.* Evidence for function of D-glucuronic acid as an indicator for drug-induced enhanced metabolism through glucuronic pathway in man. — *Biochem. Pharmacol.*, 1965, 14, 359.
- Amon I.* Der Arzneimittelstoffwechsel in der Schwangerschaft. — *Zentralbl. Pharm.*, 1979, 118, 165—168.
- Amon I. K., Amon K., Zschiesche M., Huller H.* Kinetik und Verteilung von Azeitylsalizylsäure bei Schwangeren und Nichtschwangeren. — *Pharm.*, 1977, 116, 385—391.
- Bergstein N. A. M.* Liver and pregnancy. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1973.
- Blake D. A., Martz F., Failinger C. III., Gery-Martz A. M.* Polynuclear aromatic hydrocarbons. In: *Carcinogenesis*, Vol. III, ed. by P. W. Jones, R. I. Freudenthal. Raven Press, New York, 1978, 401—411.
- Blankenbaker W. L., DiFazio C. A., Berry F. A.* Lidocaine and its metabolites in the newborn. — *Anesthesiology*, 1975, 42, 325—330.
- Blumer J., Strong J. M., Atkinson A. J.* The convulsant potency of lidocaine and its n-dealkylated metabolites. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1973, 186, 31—36.
- Breidl H.* Klinische Untersuchungen zur Pharmakodynamik von Sulfadimethylthiazol in der Schwangerschaft und im Wochenbett. — *Chemotherapie*, 1961, 3, 436—448.
- Brodie B. B., Gillette J. R., La Du B. N.* Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1958, 27, 427—454.
- Brodie B. B., Gillette J. R.* Handbook of Experimental Pharmacology (Concepts in Biochemical Pharmacology) XXVIII/2. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1971.
- Cerutti R., Ferrari S., Crella P., Castelli G., Rizzotti P.* Behavior of serum enzymes in pregnancy. — *Clin. Exp. Obstet. Gynaecol.*, 1976, 3, 22.
- Conney A. H.* Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. — *Pharmacol. Rev.*, 1967, 19, 317.
- Crawford J. S., Rudofsky S.* Some alterations in the pattern of drug metabolism associated with pregnancy, oral contraceptives, and the newly-born. — *Brit. J. Anaesth.*, 1966, 38, 446—454.

- Dam M., Mygind K. I., Christiansen J.** Antiepileptic drugs. Plasma clearance during pregnancy. In: *Epileptology*, ed. by J. Janz. Thieme, Stuttgart, 1975, 179.
- Davidson D. C., McIntosh W. B., Ford J. A.** Assessment of plasma glutamyl transpeptidase activity and urinary D-glucaric acid excretion as indices of enzyme induction. — *Clin. Sci. Mol. Med.*, 1974, 47, 279.
- Davis M., Simmons C. J., Dordoni B.** Induction of hepatic enzyme during normal human pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwllth.*, 1973, 80, 690.
- Dean M. E., Stock B. H.** Hepatic microsomal metabolism of drugs during pregnancy in the rat. — *Drug Metabolism Disposition*, 1975, 3, 325—331.
- Dhami M. S. I., de la Iglesia F. A., Feuer C. F., Feuer G.** Phospholipids in the liver of the pregnant rat: Changes in fatty acid content and composition. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1979a, 51, 157—167.
- Dhami M. S. I., de la Iglesia F. A., Feuer C. F., Feuer G.** Fatty acid content and composition of phospholipids bound to the hepatic endoplasmic reticulum of the rat: effect of pregnancy. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1979b, 51, 167—175.
- Eadie M. J., Lander C. M., Tyrer J. H.** Plasma drug level monitoring in pregnancy. — *Clin. Pharmacokinet.*, 1977, 2, 427—436.
- Feuer G., Kardish R.** Hormonal regulation of drug metabolism during pregnancy. — *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1975, 11, 366—374.
- Feuer G., Liscio A.** Effect of drugs on hepatic drug metabolism in the fetus and newborn. — *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1970, 3, 30—33.
- Frantz A. G., Katz F. H., Jailer J. W.** 6-Betahydroxycortisol high levels in human urine in pregnancy and toxemia. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1960, 105, 41—43.
- Freundt K. J.** Production of endogenous D-glucaric acid and oxidative N-demethylation of amidopyrine in man: lack of correlation. — *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 1979, 17, 104—106.
- Gabler W. W., Hubbard G. L.** The metabolism of 5.5-diphenylhydantoin (DPH) in nonpregnant and pregnant Rhesus monkeys. — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1973, 203, 72—91.
- Gaethgens G.** Untersuchungen zur Frage des Sulfonamidstoffwechsels im Organismus der Schwangeren und Wochnerinnen. — *Z. Geburtshilfe Gynäkol.*, 1947, 128, 223—231.
- Glazko A. J., Chang T., Bankema J., Dill W. A., Goulet J. R., Buchanan R. A.** Metabolic disposition of diphenylhydantoin in normal human subjects following intravenous administration. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1969, 10, 498—513.
- Goebelsmann U.** Protein and steroid hormones in pregnancy. — *J. Reprod. Med.*, 1979, 23, 166—177.
- Guarino A. M., Gram T. E., Schroeder D. H., Call I. B., Gillette J. R.** Alteration in kinetic constants for hepatic microsomal aniline hydroxylase and ethylmorphine N-demethylase associated with pregnancy in rats. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1969, 168, 224—228.
- Gut I., Becker B. A., Gutova M.** Effect of pregnancy on hepatic microsomal drug metabolism in rabbits and rats. — *Arch. Toxicol.*, 1976, 35, 41—47.
- Gutova M., Borga O., Rane A.** Kinetics of phenytoin in pregnant and non-pregnant rats. — *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1976, 38, 254—259.
- Han M., Reichard S. M.** Progesterone inhibition of the DPNH-cytochrome-c-reductase system. — *Fed. Proc.*, 1965, 24, 544.
- Herzberg M., Tenenbaum E., Fishel B., Wiener M. H.** D-glucaric acid and gamma-glutamyltransferase as indices of hepatic enzyme induction in pregnancy. — *Clin. Chem.*, 1977, 23, 596—598.
- Hüller H., Amon I.** Pharmakokinetik, Arzneimittelmetabolismus und Pharmacodynamik in der Gestations- und Stillperiode. In: *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode*, ed. by H. Hüller, K. Jahrig, R. Steinhoff, A. Traeger. Volk und Gesundheit, Berlin, 1980, 14—41.
- Hunter J.** Enzyme induction and inhibition in human pregnancy. In: *Anticonvulsant Drugs and Enzyme Induction*, ed. by A. Riches, F. P. Woodford. Elsevier, Excerpta Medica, Amsterdam u. a., 1976, 131.

- Irjala K.* Synthesis of p-aminohippuric, hippuric, and salicyluric acid in experimental animals and man. — *Ann. Acad. Sci. Fenn.*, 1972, A5, 154.
- Kahn S. B., Fein S., Rigberg S., Brodsky I.* Correlation of folate metabolism and socioeconomic status in pregnancy and in patients taking oral contraceptives. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 108, 931—935.
- Kardish R., Feuer G.* Relationship between maternal progesterones and the delayed drug metabolism in the neonate. — *Biol. Neonate*, 1972, 20, 58—67.
- Kato R.* Drug metabolism under pathological and abnormal physiological states in animals and man. — *Xenobiotica*, 1977, 7, 25.
- Krauer B., Krauer F.* Drug kinetics in pregnancy. — *Clin. Pharmacokinet.*, 1977, 2, 167—181.
- Kuhnert B. R., Kuhnert P. M., Tu A. L., Lin D. C. K., Foltz R. L.* Meperidine and normeperidine levels following meperidine administration during labor. I. Mother. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979a, 133, 904—909.
- Kuhnert B. R., Knapp D. R., Kuhnert P. M., Prochaska A. L.* Maternal, fetal, and neonatal metabolism of lidocaine. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1979b, 26, 213—220.
- Kuhnert B. R., Kuhnert P. M., Prochaska A. L., Sokol R. J.* Meperidine disposition in mother, neonate and nonpregnant females. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 27, 486—491.
- Kuntzman R., Jacobson M., Schneidman K., Conney A. H.* Similarities between oxydative drug-metabolizing enzymes and steroid hydroxylase in liver microsomes. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1964, 146, 280.
- La Du B. N., Mandel H. G., Way E. L.* Fundamentals of drugs metabolism and drug disposition. Williams and Wilkins, Baltimore, 1971.
- La Du B. N., Snady H.* Esterases of human tissues. In: *Handbook of Experimental Pharmacology (Concepts in Biochemical Pharmacology, part 2) XXVIII/2*, ed. by B. B. Brodie, J. R. Gillette. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1971, 477—500.
- Lander C. M., Edwards V. E., Eadie M. J., Tyrer J. H.* Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. — *Neurology*, 1977, 27, 128—131.
- Landon M. J., Kirkley M.* Metabolism of diphenylhydantoin (phenytoin) during pregnancy. — *Brit. Obstet. Gynecol.*, 1979, 86, 125—132.
- Latham A. N.* D-glucaric acid as an index of hepatic enzyme induction by anti-convulsant drugs in man. — *J. Pharmacol.*, 1974, 26, 284.
- Mandel H. G.* Pathways of drug biotransformation: Biochemical conjugations. In: *Fundamentals of Drugs Metabolism and Drug Disposition*, ed. by B. N. La Du, H. C. Mandel, E. L. Way. Williams and Wilkins, Baltimore, 1971, 149—186.
- Marsh C. A.* Metabolism of D-glucarolactone in mammalian system. Identification of D-glucaric acid as a normal constituent of urine. — *Biochem. J.*, 1963, 86, 77.
- Marsh C. A., Carr A. J.* Changes in enzyme activity, related to D-glucaric acid synthesis with age, pregnancy and malignancy. — *Clin. Sci.*, 1965, 28, 209.
- Martin P. J., Martin J. V., Goldberg D. M.* Gammaglutamyltranspeptidase, triglycerides and enzyme induction. — *Brit. Med. J.*, 1975, 1, 17.
- Maxell J. D., Hunter J., Stewart P. A.* Folate deficiency after anticonvulsant drugs: an effect of hepatic enzyme induction. — *Br. Med. J.*, 1972, 1, 297.
- del Monego D. V.* Die Azetylierung von Sulfonamiden während Schwangerschaft und Wochenbett. — *Med. Klin.*, 1955, 37, 1566—1569.
- Morgan D. J., Cousins M. J., McQuillan D., Thomas J.* Disposition and placental transfer of etidocaine in pregnancy. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1977, 12, 359—365.
- Morrison J. C., Whybrew W. D., Rosser S. I., Bucovaz E. T., Wiser W. L., Fish S. A.* Metabolites of meperidine in the fetal and maternal serum. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126, 997.
- Müller B., Noschel H.* Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Biotransformation von Aminophenazon. — *Zentralbl. Gynaekol.*, 1975, 97, 601—604.
- Mygind K. J., Dam M., Christiansen J.* Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. — *Acta Neurol. Scand.*, 1976, 54, 160—166.

- Neale M. G., Parke D. V.** Effects of pregnancy of the metabolism of drugs in the rat and rabbit. — *Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22, 1451—1461.
- Nöschel H., Peiker G., Voigt R., Meihold P., Müller B., Schroder S., Bonow A.** Research on pharmacokinetics during pregnancy. — *Arch. Toxicol.*, 1980 (Suppl.) 4.
- Omura T., Sato R.** The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. — *J. Biol. Chem.*, 1964, 239, 2370—2378.
- Ortel G. W., Beckman I. N., Eik-Nes K. B.** Measurement of pregnone-3 α ,20 α -diol and its isomers in human plasma. — *Arch. Biochem.*, 1960, 86, 148.
- Parke D. V.** *Biochemistry of Foreign Compounds.* Pergamon Press, Oxford, 1968.
- Peiker G., Träger A., Nöschel H., Bonow A., Herterl V.** Untersuchungen zur Kinetik von Sulfaclomid und der Einfluss der Sulfaclomidtherapie auf die p-Aminohippursäure-Clearance in der Schwangerschaft. — *Zentralbl. Gynaekol.*, 1975, 97, 612—618.
- Peiker G., Träger A., Nöschel H.** Untersuchungen zur Kinetik von Sulfamerazin (Mebacid[®]) und der Einfluss der Sulfametazintherapie auf die p-Aminohippursäure-Clearance in der Schwangerschaft. — *Zentralbl. Gynaekol.*, 1976, 98, 970—975.
- Peiker G., Müller B., Nöschel H., Bonow A.** Untersuchungen zur Kinetik von Methaqualon in der Spätschwangerschaft. — *Pharmazie*, 1979, 34, 244—246.
- Peiker G., Träger A.** Zur Kinetik von Nalidixinsäure in der Schwangerschaft. — *Zentralbl. Pharm.*, 1979, 118, 171—177.
- Peiker G.** Untersuchungen zur Kinetik von Arzneimitteln in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett. — *Med. Diss. B.*, Jena, 1981.
- Perez V., Gorodisch F., Casavilla F., Maruffo C.** Ultrastructure of human liver at the end of normal pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 110, 428.
- Rosalki S. B., Tarlow D., Rau D.** Plasma glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. — *Lancet*, 1971, 2, 376.
- Scholtes G.** Liver function and liver diseases during pregnancy. — *J. Perinat. Med.*, 1979, 7, 55—68.
- Schlebusch H., Schander K., Sorger M., Harnack H.** Leberfunktion in der ungestörten Schwangerschaft. — *Fortschr. Med.*, 1976, 94, 1895—1899.
- Sherwin A. L., Lloyd J. S., Bock G. W., Sokolowski C. D.** Effects of age, sex, obesity, and pregnancy on plasma diphenylhydantoin levels. *Epilepsia*, 1974, 15, 507—521.
- Smith S. E., Rawlins M. D.** Prediction of drug oxidation rates in man: Lack of correlations with serum gamma-glutamyltranspeptidase and urinary excretion of D-glucuronic acid and 6- β -hydrocortisol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1974, 7, 71.
- Soyka L. F., Long R. J.** In vitro inhibition of drug metabolism by metabolites of progesterone. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972, 182, 320—327.
- Soyka L. F., Deckert F. W.** Further studies on the inhibition of drug metabolism by pregnanone and related steroids. — *Biochem. Pharmacol.*, 1974, 23, 1629—1639.
- Stambaugh J. E., Walner I. W.** Drug interactions. I. Meperidine and combination of oral contraceptives. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1975, 15, 46—51.
- Strong J. M., Mayfield D. E., Atkinson A. J., Burriss B. D., Raymon F., Webster L. T.** Pharmacological activity, metabolism and pharmacokinetics of glycinexylidide. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1975, 17, 184—194.
- Tephley T. R., Mannering G. J.** Inhibition of drug metabolism. V. Inhibition of drug metabolism by steroids. — *Molec. Pharmacol.*, 1968, 4, 10.
- Thomas J., Morgan D., Vine J.** Metabolism of etidocaine in man. — *Xenobiotica*, 1976, 6, 39—48.
- Tulchinsky D., Okada D. M.** Hormones in human pregnancy. IV. Plasma progesterone. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 121, 293—299.
- Turnbull A. C., Flint A. P. F., Jeremy J. Y., Patten P. T., Keirse M. J. N. C., Anderson A. B. M.** Significant fall in progesterone and rise in oestradiol levels in human peripheral plasma before onset of labor. — *Lancet*, 1974, 101—104.

- Vore M., Bauer J. Kinetics of diphenylhydantoin metabolism in isolated perfused liver from pregnant and nonpregnant rats. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1977, 41, 161.
- Vore M., Soliven E., Blunden M. The effect of pregnancy on the biliary excretion of ^{14}C -phenytoin in the rat. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1979, 208, 257.
- Wada F., Shimakawa H., Takasugi M., Kotake T., Sakamoto Y. Effects of steroid hormones on drug-metabolizing enzyme systems in liver microsomes. — *J. Biochem.*, 1968, 64, 109.
- Williams R. T. Introduction: Pathways of drug metabolism. In: *Handbook of Experimental Pharmacology XXVIII/2*, ed. by B. B. Brodie, J. R. Gillette. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1971, 226—242.

12. Метаболизм лекарственных препаратов в организме плода

К. Брендел (K. Brendel), Р. К. Дахэмел (R. C. Duhamel)

Общие аспекты метаболизма лекарственных препаратов

При введении в организм млекопитающих лекарственные препараты или инородные химические соединения не обязательно сохраняют свою первоначальную форму. В зависимости от их химического строения они могут претерпевать изменения, превращаясь в различные метаболиты. Некоторые из химических реакций, участвующих в этих структурных изменениях, происходят самопроизвольно, но многие из них катализируются ферментами. Многие из ферментов, участвующих в этом процессе, являются теми же самыми ферментами, которые в норме участвуют в реакциях промежуточного метаболизма, но в то же время проявляют достаточную маневренность, необходимую для того, чтобы использовать лекарственные препараты или инородные соединения в качестве субстратов. В дополнение к этому лекарственные препараты или инородные соединения могут видоизменяться под воздействием таких ферментов, которые эволюционно развивались для специфического взаимодействия с жирорастворимыми компонентами нашей диеты или физического окружения, включая физиологические метаболиты, такие как стероидные гормоны. Эти особые ферменты, которые имеются не только у высших животных и человека, но также и у многих представителей низших форм жизни, химически видоизменяют жирорастворимые молекулы, делая их более гидрофильными. Как мы увидим далее, эти химические реакции часто включают в себя замещение атома водорода гидроксильной группой, т. е. являются реакциями, во многом напоминающими гидроксилирование стероидных частиц, которое происходит в ткани надпочечников.

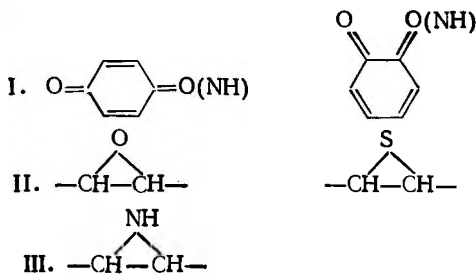
В свете процесса эволюции наличие этих ферментов и концентрации, в которых они присутствуют у животных различных видов, по-видимому, обусловлены селективным отбором. У земноводных травоядных и всеядных животных обычно имеются высокоактивные уровни этих ферментов предположительно из-

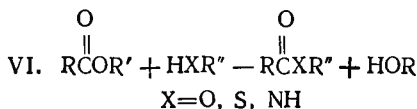
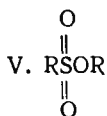
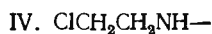
за поглощения ими большого количества ксенобиотиков, входящих в их диету. У земноводных плотоядных животных и водных животных часто отмечаются низкие уровни этих ферментов, соответствующие относительно небольшому количеству поглощаемых ими ксенобиотиков, входящих в их пищу. Некоторые из этих ферментов обнаруживают у бактерий, грибов и высших растений.

Степень метаболических превращений так же, как и спектр метаболитов, получаемых из того или иного лекарственного препарата, зависит от вида животных, их пола и возраста. Вследствие этого результаты исследований, полученные в экспериментах, выполненных на животных, нельзя некритически применять по отношению к взрослым людям, а тем более по отношению к плоду человека. И все же, поскольку возможности исследования метаболизма лекарственных препаратов непосредственно у плода человека чрезвычайно ограничены, детальное знание реакций, которые могут происходить в организме плода человека, можно получить только в результате исследований, выполненных на животных. Поэтому намерением авторов данной главы является снабдить читателя информацией о диапазоне возможных реакций, основных принципах, лежащих в основе этих реакций, о свойствах ферментов, участвующих в этих реакциях, так же, как и о том, в какой степени полученные в исследованиях на животных данные могут быть в настоящее время экстраполированы на плод человека.

Неферментные реакции

Многие лекарственные препараты находятся в нестабильном химическом состоянии *in vivo*. Некоторые из них связываются с биополимерами, обладающими большой молекулярной массой, такими, как белки и нуклеиновые кислоты, посредством самопроизвольно образующихся ковалентных связей. Другие реагируют с нуклеофильными веществами малой молекулярной массы, в избытке имеющимися *in vivo*, такими, как вода, аминокислоты и глутатион; к их числу относятся лекарственные препараты, которые имеют в своем составе следующие химические группы: хиноны (I), эпоксиды (II), эпимины (III), горчичные соединения (IV) и сульфонаты (V). В дополнение к этому лекарственные препараты, в структуре молекул которых имеются эфирные или амидные связи, подвергаются самопроизвольному гидролизу, в то время как лекарственные препараты с определенным химическим строением могут служить или донорами, или акцепторами в различных самопроизвольных реакциях трансацилирования (VI).

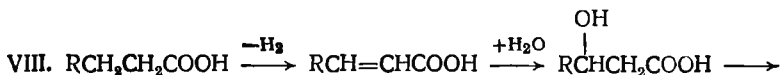
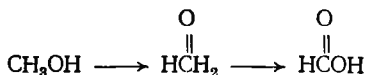
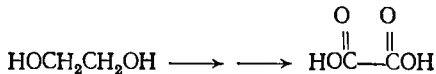
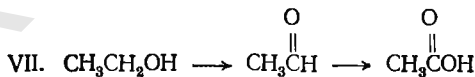


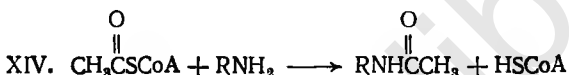
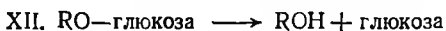
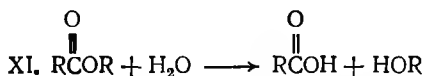
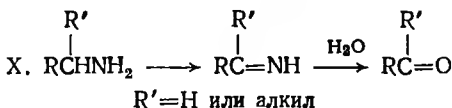
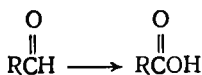
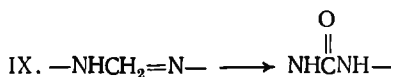


Метаболизм лекарственных препаратов, катализируемых ферментами промежуточного метаболизма

Некоторые ферменты промежуточного метаболизма не обладают исключительной специфичностью по отношению к своим естественным субстратам и могут вступать в реакцию с их структурными аналогами, включая лекарственные препараты. Одним из таких ферментов является связанная с НАД алкогольдегидраза, которая может катализировать окисление первичных или вторичных спиртов (включая этанол, этиленгликоль и метанол) в соответствующие альдегиды. Эти альдегиды затем могут окисляться в карбоксильные кислоты посредством реакции, катализируемой альдегиддегидразой (VII). Во многих случаях соответствующие кислоты затем могут участвовать в β -окислении жирных кислот (VIII).

Ксантинооксидаза, которая обычно катализирует окисление ксантина в гипоксантина, может окислять пуриновые лекарственные препараты (такие, как 6-меркаптопурин) в производные мочевои кислоты и альдегиды до кислот (IX). Моноаминоксидаза — фермент, обычно участвующий в метаболизме эндогенных катехоламинов, может также катализировать дегидрогенацию аминов в имины, которые могут затем превращаться посредством гидролиза в карбонильные соединения (X). Эстеразы плазмы крови могут катализировать гидролиз эфирсодержащих лекарственных препаратов (XI). Гликозидазы тканей могут катализировать удаление остатков сахаров путем гидролиза лекарственных препаратов гликозидного типа (XII). И наоборот, определенные активированные производные сахаров могут принимать участие в гликозилировании лекарственных препаратов, как это происходит при образовании рибонуклеотидов с аналогами пурина и пиримидинов, которые катализируются ферментами, ответственными за синтезирование нуклеотидов из существующих в естественных условиях пуринов и пиримидинов (XIII). Кофермент А-зависимые ацилтрансферазы промежуточного метаболизма способны ацетилировать соответствующие лекарственные препараты (XIV).

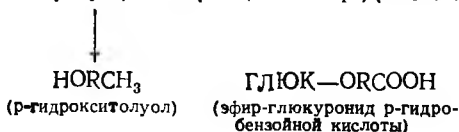
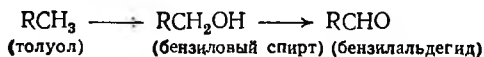
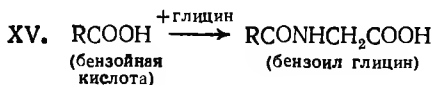




Метаболизм лекарственных препаратов, катализируемых ферментами, участвующими в метаболизме ксенобиотиков

Вообще жирорастворимые лекарственные препараты выводятся из организма медленно; они легко проникают через клеточные мембраны; накапливаются в жире и тканях; часто прочно связываются с белками и в результате этого не фильтруются в клубочках; реабсорбируются в дистальных канальцах. Ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, катализируют реакции, которые приводят к превращению жирорастворимых лекарственных препаратов в соединения более полярные и менее жирорастворимые. Реакции, которые катализируются такими ферментами, обычно подразделяются на две категории: реакции I фазы, приводящие к раскрытию полярных групп в жирорастворимых молекулах или к внедрению гидроксильных и родственных групп в эти молекулы; реакции II фазы представляют собой реакции синтеза, при которых полярные группы, участвующие в реакциях I фазы, подвергаются дальнейшему видоизменению путем добавления к ним (т. е. соединения с ними) других молекул.

Ряд лекарственных препаратов метаболизируется путем серии реакций I и II фазы. Типичную серию таких реакций можно проиллюстрировать реакциями метаболизма ксенобиотика толуола (XV).





R=фенил

Многочисленные метаболические превращения лекарственного препарата, подобные тем, которые проиллюстрированы на примере толуола, обычно увеличивают экскрецию этого лекарственного препарата. Химическое превращение, однако, не синонимично деактивации. Метаболиты активных лекарственных препаратов могут быть или активными, или неактивными, и напротив, метаболиты неактивных лекарственных препаратов также могут быть или активными, или неактивными. Примеры всех четырех логически возможных вариантов можно проиллюстрировать следующими примерами:

аспирин (активный)	— салицилат (активный)
прокаин (активный)	— p-аминобензоат (неактивный)
	+ диэтиламиноэтанол (неактивный)
пронтозил (неактивный)	— сульфаниламид (активный)
бензоат (неактивный)	— бензилглицин (неактивный)

Реакции I фазы

Многие из реакций I фазы являются реакциями гидроксилирования, катализируемыми монооксидазой смешанного действия, но было описано также несколько восстановительных реакций. Ниже мы кратко рассмотрим самые распространенные реакции I фазы, происходящие при метаболизме лекарственных препаратов.

Вероятность гидроксилирования какого-либо конкретного атома углерода определяется его пространственными особенностями и свойствами электрона. Алкильные цепи легко гидроксилируются в соответствующие спирты путем гидроксилирования всех атомов углерода в цепи, за исключением атомов, ближайших к кольцу; гидроксилирование происходит стереохимически определенным путем и часто вслед за ним происходят дальнейшие реакции, приводящие к образованию альдегидов, кетонов и карбоксильных кислот (XVI). Алициклические соединения также гидроксилируются стереоспецифически; кетоны могут образовываться из вторичных спиртов. Олефиновые молекулы (т. е. молекулы с двойной связью) не гидроксилируются, но в них может образовываться эпоксид между обоими атомами углерода, участвующими в образовании двойной связи; такие трехчленные кольца эпоксидов могут реагировать посредством разрыва кольца и присоединения воды или других нуклеотидов (XVII).

В ряде случаев эта реакция считается ответственной за превращение инертного вещества в токсичный метаболит. Считают, что ароматическое гидроксилирование также происходит путем образования промежуточного эпоксида, который превращается в фенол или подвергается различным дополнительным реакциям (XVIII). Отщепление алкильных групп от азотных, кислородных или серных функциональных групп также является распространенной реакцией; атом углерода, непосредственно соединенный с гетероатомом, гидроксилируется в первую очередь, а получающийся в результате этого карбинол превращается затем в альдегид и полярную гетерофункциональную группу. В лекарственных препаратах часто имеются N-алкильные группы, и их превращение в деалкилированные метаболиты является распространенной реакцией метаболизма лекарственных препаратов. Подобно этому обычно химически стабильная эфирная связь может быть разорвана посредством такой ферментной реакции, особенно если арильный остаток является частью эфирной молекулы. Аналогичная реакция возможна также и для тиоэфиров (XIX).

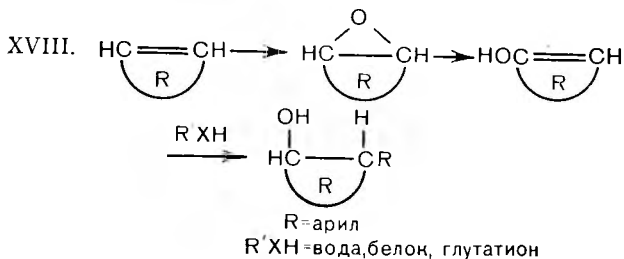
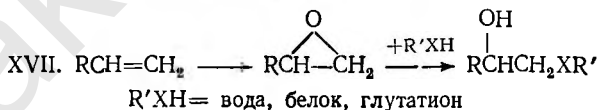
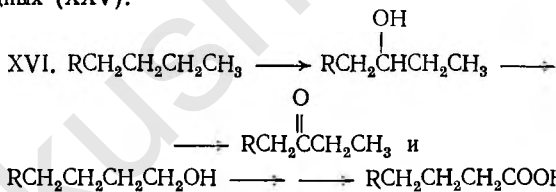
Окислительное деаминирование представляет собой реакцию, при которой аминогруппа, связанная с атомом углерода, находящимся во втором положении, превращается в соответствующий кетон. Если эта реакция катализируется оксигеназой смешанного действия, метаболизирующей ксенобактерии, то она протекает через образование альфа-карбиноламина, а кислород образуется из молекулярного кислорода; однако, если реакция катализируется моноаминоксидазой, являющейся ферментом промежуточного метаболизма, то реакция протекает путем дегидрогенации, а кислород образуется из воды (XX).

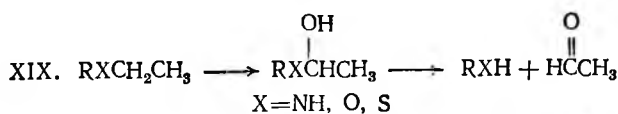
Гидроксילирование не обязательно имеет место только с атомами углерода; оно может также происходить и с атомами азота, особенно, если они являются частью амидной связи. В таких случаях полученные метаболиты представляют собой ацилированные гидроксилламины — реактивные промежуточные соединения, которые потенциально токсичны (XXI).

Третичные амины могут окисляться, превращаясь в свои соответствующие N-окислы; аналогично, тиозифры часто окисляются, превращаясь в соответствующие сульфоксиды или сульфоны (XXII). Сера также вовлекается в необычную реакцию, в процессе которой сера, связанная с углеродом или фосфором, может замещаться кислородом.

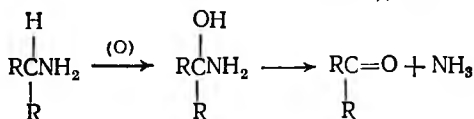
Определенные галондированные соединения могут претерпевать дегалондирование. По отношению к инсектицидам дегалондирование является дегалондирующим механизмом. Дегалондирование может происходить путем окисления, восстановления или элиминации галонидных соединений с водородом (XXIII).

В дополнение к многим только что описанным окислительным реакциям реакции I фазы включают в себя также некоторые восстановительные реакции. Например, ряд диазосоединений, таких, как имеющиеся в пищевых красителях, восстанавливаются, превращаясь в соответствующие гидразосоединения, а затем путем восстановительного расщепления переходят в два вида ароматических аминов, которые во многих случаях потенциально канцерогенны (XXIV). Аналогичные восстановительные реакции могут происходить и с нитросоединениями; такие соединения, как p-нитробензойная кислота, нитробензол и левометицин, будут восстановлены, превратившись в соответствующие первичные амины. Считают, что такая реакция восстановления происходит через образование нитрозо- и гидроксиламино-промежуточных производных (XXV).



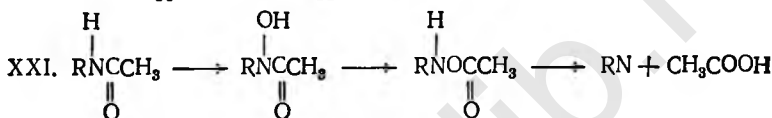
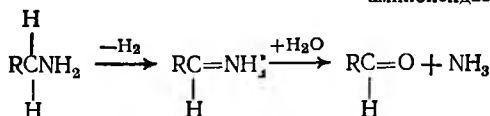


XX. Окисление, катализируемое оксигеназой смешанного действия



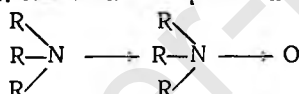
Окисление,

катализируемое моноаминоксидазой

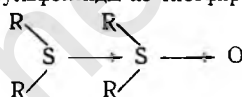


(N-ацетил-гидрокси-амин) (O-ацетил-гидрокси-амин) R=арил

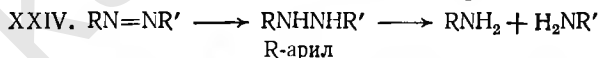
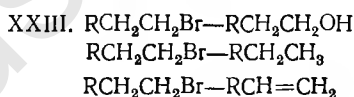
XXII. N=окислы из третичных аминов



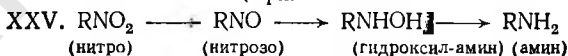
Сульфоксиды из тиоэфиров



R=алкил



R-арил



Биохимические характеристики P-450 монооксигеназной системы

Ферментная система, ответственная за гидроксилирование большинства лекарственных препаратов, нуждается в кислороде и НАДФ для проявления своей активности; эта система была впервые выявлена в гомогенатах печени. Она имеет большое сходство с митохондриальной системой переноса электронов в надпочечниках, которая участвует в синтезе стероидных гормонов. Цепь переноса электронов при гидроксилировании лекарственных препаратов, по-видимому, состоит из двух основных компонентов — флавопротеида (P-450 редуктаза), зависящего от НАДФ, и конечного гемопро- хрома, захватывающего кислород и лекарственный препарат. Этот гемопр-

теин имеет в своем составе порфириновую группу, которая в восстановленном состоянии (в виде комплекса с окисью углерода) показывает максимальную спектральную поглощательную способность при длине волны 450 нм, и поэтому она стала известна под названием порфирин 450 (P-450).

Цепь переноса электронов P-450, по-видимому, имеется во всех эпителиальных клетках млекопитающих. Наивысшая ее активность отмечается в печени, но эта система имеется также и в легких, почках, кишечнике, надпочечниках и коже. Как мы упоминали выше, этот фермент (с разной степенью активности) имеется у всех животных, а также у бактерий и растений.

В гомогенатах печени, разделенных на фракции центрифугированием, цепь транспорта электронов P-450 локализована во фракции, осаждающейся при очень высокой скорости центрифугирования, известной под названием микросомальной фракции. Микросомы — это вакуоли, которые образуются во время гомогенизации мембран эндоплазматической сети (ЭС) путем их разрыва и случайной сшивки. Наивысшие концентрации P-450 обнаруживаются в областях агранулярной ЭС, в которой отсутствуют рибосомы, расположенные в гранулярной ЭС.

P-450-редуктаза и сам P-450 являются ферментами, связанными с поверхностью мембран, и лишь недавно их смогли растворить и выделить в чистом виде. Концентрация цитохрома P-450-редуктазы намного меньше, чем концентрация самого P-450. Третьим важным фактором для проявления активности микросомальной цепи переноса электронов является лецитин, представляющий собой один из фосфолипидов.

В процессе очистки P-450 было обнаружено существование многочисленных коферментов, обладающих различной специфичностью к разным субстратам. Синтез отдельных коферментов P-450 происходит под независимым контролем, и синтез каждого из них может индуцироваться органическими молекулами определенного класса. В результате этого присутствие того или иного конкретного сигнального вещества в окружающей среде будет стимулировать увеличение способности данного организма к метаболизму не только самого этого вещества, но и других подобных ему веществ, состоящих из органических молекул того же класса. Индукции активности печени в отношении метаболизма лекарственных препаратов соответствуют увеличение размеров печени и повышенное общее содержание РНК, микросомального белка и фосфолипида. Индукция может быть ингибирована действием факторов, блокирующих транскрипцию и трансляцию. Индукция приводит к увеличению V_{\max} для той или иной реакции, но K_m при этом остается неизменным. Поскольку каждый кофермент P-450 может утилизировать в качестве субстрата специфическую группу лекарственных препаратов или органических молекул, каждое химическое соединение этой группы будет конкурировать за связывание с ферментом, что приведет к конкурентному угнетению гидроксилирования одного лекарственного препарата другим. Значение K_m для одного лекарственного препарата часто будет идентичным значению его K_i ингибирования гидроксилирования другого лекарственного препарата. Активные промежуточные соединения, образующиеся в процессе гидроксилирования определенных органических соединений, могут вызвать ковалентное связывание в месте их образования, что ведет к неконкурентному ингибированию метаболизма лекарственного препарата.

Цикл реакций, происходящих при функционировании микросомальной цепи переноса электронов, изображен на рис. 64. Связывание субстрата с конечным цитохромом (P-450) происходит тогда, когда этот гемопrotein находится в состоянии окисления трехвалентного железа гема (А на рис. 64). Были зарегистрированы различные типы спектров связывания, наблюдаемые в результате образования этого комплекса. Спектр связывания типа I, по-видимому, ассоциируется с комплексом фермент — субстрат и вызывается гидрофобным взаимодействием между субстратом и активным участком фермента. Спектральные изменения типа II, по-видимому, связаны с взаимодействием сильного лиганда непосредственно с железом гема через свободные электроны. Полагают, что эти два полученных типа спектральных изменений являются отражением соответственно состояний феррицитохрома с высоким

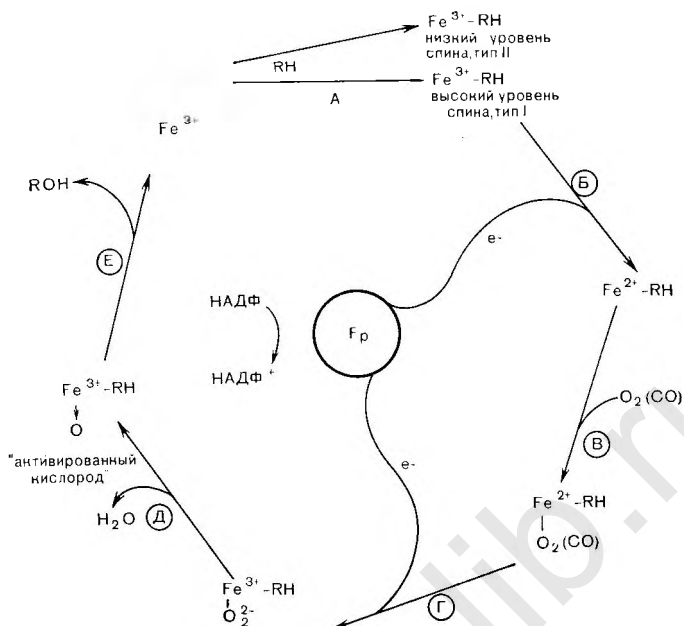


Рис. 64. Цикл реакций, участвующих в переносе кислорода к субстрату оксигеназой смешанного действия (P-450).

Fe^{2+} — железо гема (P-450) в трехвалентном состоянии; Fe^{2+} — железо гема (P-450) в двухвалентном состоянии; RH — субстрат; ROH — метаболит; F_p — флавопротеид (цитохром P-450 редуکتазы); e^- — восстановление посредством единичного электрона; $O_2(CO)$ — связь или с кислородом O_2 , или с моноокисью углерода CO . Буквы в кружочках указывают на реакции, ссылки на которые имеются в тексте.

и низким уровнем спина электронов. После связывания субстрата комплекс цитохром P-450 — субстрат восстанавливается электроном, получаемым от НАДФ и переносимым P-450-редуктазой (Б на рис. 64). Следующей стадией является включение молекулярного кислорода в комплекс фермент — субстрат — кислород. Средство комплекса цитохром P-450 — субстрат с кислородом подобно средству гемоглобина с кислородом; ферро-цитохром может связывать или кислород, или моноокись углерода, вследствие чего окись углерода является сильным конкурентным ингибитором гидроксирования лекарственных препаратов через P-450 цепь переноса электронов (В на рис. 64). Вторая стадия реакции восстановления катализируется или зависящей от НАДФ цитохром P-450-редуктазой, или, возможно, зависящей от НАДФ цитохром B_5 -редуктазой (Г на рис. 64). Это второе восстановление дает активированный кислород или ферриоксеновый комплекс после высвобождения воды (Д на рис. 64). На заключительной стадии происходит реакция лекарственного препарата (т. е. субстрата) со связанным атомарным кислородом (оксеном) или посредством прямого включения в связь углерод — водород, или путем образования дополнительной двойной углеродной связи; в результате такой реакции возникает или гидроксированное, или эпоксирированное лекарственное средство, которое затем высвобождается из ферментного комплекса (Е на рис. 64).

Реакции II фазы

После первоначального введения полярных групп в молекулы лекарственного препарата в результате реакции I фазы многие лекарственные препараты превращаются затем даже в более водорастворимые производные

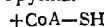
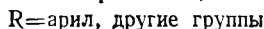
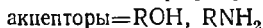
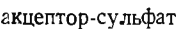
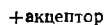
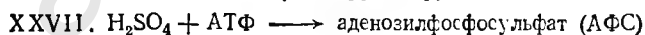
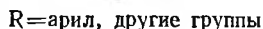
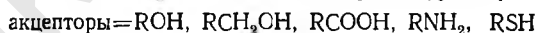
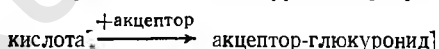
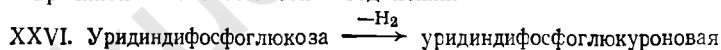
посредством реакций II фазы. Типичная реакция II фазы — это реакция конъюгации, при которой активированная группа, полученная в ходе нормальных метаболических процессов промежуточного метаболизма, соединяется с молекулой лекарственного препарата через посредство полярной группы, образовавшейся в результате реакции I фазы.

Глюкуронидация является самой распространенной реакцией II фазы; уридиндифосфоглюкуроновая кислота (УДФГК) соединяется с помощью определенных трансфераз со спиртами, фенолами, угольными кислотами, аминами и меркаптанами (XXVI). Было выявлено большое число глюкуронилтрансфераз и, по-видимому, глюкурониды эндогенных соединений (таких, как спиртовые стероиды, тироксин и билирубин) образуются посредством тех же реакций, что и глюкурониды лекарственных препаратов и других инородных соединений.

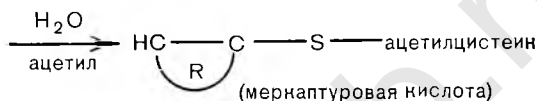
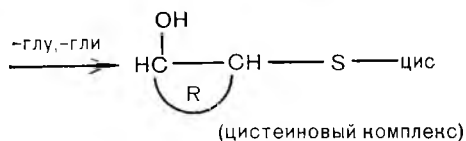
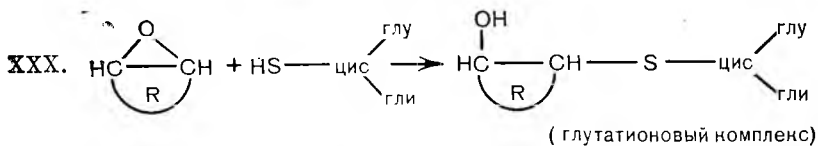
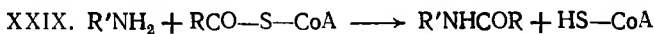
Сульфатные группы могут включаться в молекулы лекарственных препаратов через посредство 3-фосфоаденозил-5-фосфосульфата (ФАФС), являющегося той же самой активированной формой иона сульфата, которая используется для включения сульфатных групп в продукты промежуточного метаболизма. ФАФС может служить предшественником для образования сульфатов многих фенолов, фенольных стероидов, спиртовых стероидов и ароматических аминов. Существует ряд сульфокиназ, катализирующих перенос ФАФС к определенным акцепторам (XXVII).

Третья основная категория реакций II фазы включает в себя ряд реакций ацилирования. Ацетил-кофермент А является активным посредником реакций ацилирования при промежуточном метаболизме, и он играет такую же роль при ацилировании лекарственных препаратов. Кофермент А может также образовывать производные, реагируя с рядом разных кислот, помимо уксусной кислоты (XXVIII). Эти производные ацетил-кофермента А могут перемещать свои ацил-группы к подходящим акцепторам, которыми часто являются амины. Двумя аминами, которые часто соединяются с инородными карбоновыми кислотами, являются глицин и глутамин (XXIX).

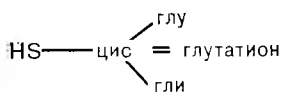
Ряд ароматических углеводородов, которые образуют эпоксиды в результате реакций I фазы, будут вступать в реакцию с глутатионом в качестве реакции II фазы, требующей участия соответствующей трансферазы. Эпоксиды очень реактивны и поэтому нет необходимости в особой активации молекулы глутатиона. Комплекс углеводород — глутатион затем видоизменяется для образования углеводородно-меркаптуровой кислоты (т. е. комплекса с N-ацетилцистеином) (XXX). Промежуточный эпоксид этой реакции настолько реактивен, что может реагировать также с водой, образуя дигидродиоли; эта последняя реакция катализируется эпоксидгидразой. Этот эпоксид может ковалентно связываться с ДНК и белком, что может послужить причиной токсичности этих соединений.



Рi — неорганический фосфат



цис=цистеин, глю=глутаминовая кислота, гли=глицин



R=система ароматических колец

Физиологические параметры, влияющие на метаболизм лекарственных препаратов

Большинство реакций метаболизма лекарственных препаратов происходит в печени, но значительный вклад в этот процесс вносят и другие ткани, включая почки, легкие, кишечник, надпочечники, гонады и кожу. Структура ферментов цитохрома Р-450 и их индуцируемость различными субстратами являются, по-видимому, органоспецифическими. Кроме того, специфичность метаболизма лекарственных препаратов, так же как и общий объем метаболизма, являются функциями большого числа параметров таких, как генетическое предрасположение, возраст, пол, патофизиологические состояния, условия питания и окружающей среды. Первичный уровень контроля осуществляется посредством регуляции превращений ферментов в ответ на действие эндогенных и экзогенных индуцирующих воздействий. Считают, что еще один уровень контроля имеется на активном участке фермента, где конкурентная активность эндогенных веществ может видоизменять активность метаболизма лекарственных препаратов. Третий уровень контроля может осуществляться посредством превращений цитохром Р-450 редуктазы или благодаря наличию восстанавливающих эквивалентов.

Метаболизм лекарственных препаратов у плода человека Аспекты развития метаболизма лекарственных препаратов

В тканях плодов многих лабораторных животных имеется большой дефицит ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, и содержания агранулярной эндоплазматиче-

ской сети (ЭС). Было установлено, что агранулярная ЭС является первичным местом локализации ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, в тканях взрослого человека. В перинатальном периоде пролиферация агранулярной ЭС совпадает с проявлением активности большинства ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, и с увеличением их концентрации до уровня содержания в тканях взрослого человека через несколько дней или недель после рождения ребенка.

Несколько сообщений, имеющих в научной литературе, указывают на то, что низкий уровень активности метаболизма ксенобиотиков у плода обусловлен по меньшей мере частично эндогенным угнетением активности ферментов, а не отсутствием ферментов или их предшественников. В тканях плода в дополнение к вполне достаточному количеству предшественников (таких, как НАДФ, ФАФС или уридиндифосфоглюкуроновая кислота) имеются ферментные белки, что обнаруживается электрофоретическими исследованиями. Ткани плода отличаются от тканей взрослого человека также и тем, что многие ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты, в них не индуцированы по меньшей мере в течение ранних стадий развития плода. Это в равной степени относится к ферментам, участвующим в реакциях II фазы, активность которых также очень низка или совсем отсутствует в тканях плода, за исключением нескольких субстратов, которые претерпевают реакции конъюгации почти в такой же степени, как и в тканях взрослых людей.

Метаболизм лекарственных препаратов в плацентарно-плодном комплексе

До недавнего времени считалось, что плод человека защищен от более гидрофильных лекарственных препаратов эффективным плацентарно-плодным барьером и что даже липофильные лекарственные препараты, которые проникают через этот барьер, будут просто экскретироваться в неизменном виде в организм матери, потому что ни в плаценте, ни в организме плода ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты, неактивны. Оба эти предположения были основаны исключительно на телеологических соображениях и уже отвергнуты. В настоящее время известно, что большинство лекарственных препаратов и ксенобиотиков проникают через плацентарно-плодный барьер и что между их содержанием в материнском и плодном компартментах устанавливается равновесие. Кроме того, было показано, что плод человека и плацента в отличие от многих исследованных лабораторных животных обладают значительной активностью в отношении метаболизма лекарственных препаратов. В результате этой активности первоначально инертные лекарственные препараты или ксенобиотики могут быть метаболизированы в промежуточные продукты, обладающие специфической токсичностью, проявляющейся летальным

влиянием на зародыш, тератогенным или канцерогенным действием. Еще больше увеличивает потенциальную опасность то обстоятельство, что возможно также накопление в организме плода метаболитов лекарственных препаратов, которые более полярны, чем их родительские молекулы, из-за существования частичного барьера между плодным и материнским компартментами для более водорастворимых веществ.

Хотя многое известно о характере метаболизма лекарственных препаратов в тканях взрослых людей, существование значительной активности метаболизма лекарственных препаратов в тканях плода человека и плаценты ясно указывает, что мы не можем позволить себе с уверенностью полагаться на наши знания о характере метаболизма в организме матери (т. е. взрослого человека) для того, чтобы надежно оценить метаболизм лекарственных препаратов в триаде мать — плацента — плод. И поскольку, как мы видели ранее, лекарственные препараты, подобно другим органическим молекулам, обладают потенциальной способностью трансформироваться в токсичные вещества, мы вряд ли можем позволить себе экстраполировать доказанное отсутствие токсичности того или иного лекарственного препарата в тканях взрослого человека на ситуацию, имеющую место во время беременности. Необходимо пополнить наши знания о метаболизме лекарственных препаратов и распространять эти знания на различные ткани плода (включая плаценту) всякий раз, когда представляется этически возможным сделать это, для того чтобы иметь возможность предвидеть как тератогенные, так и эмбрио- и фетотоксические свойства любого вещества, имеющегося в окружающей плод среде. Имея в виду эту предпосылку, мы приступим теперь к рассмотрению некоторых сведений, известных нам о метаболизме лекарственных препаратов у плода человека.

Реакции I фазы в ткани печени плода человека

Агранулярная эндоплазматическая сеть, являющаяся местом локализации монооксигеназных систем, метаболизирующих лекарственные препараты в печени взрослых людей, появляется приблизительно на третьем месяце беременности, т. е. к концу эмбриогенеза, в гепатоцитах плода. Так же, как и у экспериментальных животных, это появление агранулярной эндоплазматической сети у плода человека совпадает с регистрируемой активностью ферментов, гидроксилующих лекарственные препараты. В табл. 8 приведен ряд реакций метаболизма лекарственных препаратов, катализируемых микросомами, получаемыми из ткани печени плода человека. Спектр метаболических реакций широк и сравним со спектром этих реакций в ткани печени взрослого человека. Представлены примеры почти всех реакций, катализируемых Р-450 монооксигеназой. Большинство авторов зарегистрировали уровни содержания ферментов в печени плода, составляющие от 30 до 50% от уровня их содержания в печени взрослых людей; учитывая тот факт, что отношение массы печени плода ко всей массе тела плода вдвое больше, чем тот же показатель у взрослого человека, можно считать, что отнесенная к единице массы тела метаболическая активность у плода по отношению к лекарственным препаратам сравнима с этим показателем у взрослого человека.

Таблица 8. Примеры метаболических реакций с лекарственными препаратами в печени плода человека

Лекарственные препараты — ксенобиотики	Тип реакций
Алдрин (инсектицид)	Эпоксидирование
Аминопирин (анальгетик)	N-деметилирование
Анилин (промышленный полуфабрикат)	Гидроксилирование
Андростадион (стероид)	Образование диола
Бензпирен (компонент дегтя)	Гидроксилирование, эпоксидирование, образование дигидродиола
Карбамазепин (противосудорожное)	Эпоксидирование
Аминазин (нейролептик)	N-деметилирование, ароматическое гидроксилирование, сульфоксидирование, N-окисление
Имизин (антидепрессант)	Ароматическое гидроксилирование
Диазепам (транквилизатор)	N-деметилирование, алициклическое гидроксилирование
Дифенилхидантоин (противосудорожное)	Ароматическое гидроксилирование, эпоксидирование, образование дигидродиола, катехинов
Диметилнитрозамин (канцероген)	N-деметилирование
Этанол (промышленный растворитель)	Дегидрогенизация
Этилморфин (анальгетик)	N-деметилирование
Фторотан (средство для общей анестезии)	Окислительное дегалогенирование
Гексобарбитал (снотворное)	Алифатическое гидроксилирование
Мезапам (транквилизатор)	N-деалкилирование, алифатическое гидроксилирование
Меперидин (наркотический анальгетик)	Гидроксилирование
Метил-анилины (промышленные полуфабрикаты)	N-окисление, N-деметилирование
1,2-окись нафталина (промышленный продукт)	Образование дигидродиола
Неопротосил (сульфонамид)	Восстановление азогруппы
Нитробензойная кислота (промышленный полуфабрикат)	Восстановление нитрогруппы
Петидин (анестетик)	N-деметилирование
Празепам (транквилизатор)	N-деалкилирование, алициклическое гидроксилирование

Интересно отметить, что в печени плода отсутствует значительная метаболическая активность в отношении полициклических углеводов, но, как мы увидим далее, эта активность локализуется в другом органе плода. Связывание субстратов с ферментами вызывает сдвиги в спектре, подобные тем, что наблюдаются в печени взрослого человека со случающимися иногда отличиями, указывающими на небольшие различия в порядке расположения ферментов плода в их липидном окружении. Как стало очевидно из наблюдаемых различий в сдвигах спектра, вызываемых одним и тем же лекарственным препаратом в микросомах печени взрослого человека и в печени плода, а также из различий в величине K_m , измеренной для того же самого лекарственного препарата в двух разных микросомах, по-видимому, существуют качественные различия между этими двумя системами. Ткань печени плода обладает значительной способностью гидроксилировать молекулы эндогенных стероидов, и вполне возможно, что выведение стероидных гормонов из окружающей эмбрион среды (если рассматривать эту проблему с точки зрения целесообразности) является самой важной функцией монооксигеназы плода. Типы и относительное распределение метаболитов, образующихся в процессе гидроксилирования стероидов в печени плода, отличаются от тех, которые образуются в печени взрослых людей.

Реакции конъюгации II фазы в печени плода человека

Глюкуронидирование является количественно самой важной реакцией II фазы в печени взрослого человека. Эта реакция катализируется набором глюкуронилтрансфераз, которые отличаются по своей специфичности к разным субстратам и находятся под независимым генетическим контролем. Поэтому неудивительно, что хотя в ткани печени плода и существует активность по отношению к определенным субстратам, другие субстраты глюкуронидируются в весьма незначительной степени. Вообще, реакция глюкуронидирования недостаточно развита в ткани печени плода человека. Однако другие реакции конъюгации, такие, как реакции соединения с глицином и глутамином через кофермент А-зависимую реакцию, протекают почти столь же активно, как и в ткани печени взрослых людей. Аналогично, реакция эпоксида с глутатионом, по-видимому, хорошо развита в ткани печени плода. Стероиды, вероятно, активно глюкуронидируются и сульфатируются, что приводит к относительно высоким уровням концентрации метаболитов стероидов околоплодных водах.

Внепеченочный метаболизм лекарственных препаратов у плода человека

Вклад внепеченочных тканей в общий объем метаболизма лекарственных препаратов у плода человека значительно больше, чем соответствующий вклад внепеченочных тканей у взрослого человека. У плода человека места, где происходят реакции внепеченочного метаболизма лекарственных препаратов — это надпочечники и плацента. Системы метаболизма лекарственных препаратов в печени, надпочечниках и плаценте значительно отличаются одна от другой в нескольких отношениях, а именно: по суммарному вкладу в общий метаболизм, по их специфичности к определенным субстратам и индуцируемости. Хотя специфическая активность НАДФ-зависимой цитохром Р-450-редуктазы сходна в тканях всех этих органов, уровни содержания изоферментов цитохрома Р-450 в этих тканях совершенно различны. Надпочечники, относительная величина которых у плода значительно больше, чем у взрослого человека, обладают наивысшей активностью ферментов Р-450. Концентрация этих ферментов в печени плода, как мы видели ранее, составляет приблизительно половину их концентрации в печени взрослого человека и одну треть концентрации этих ферментов в надпочечниках плода. С другой стороны, в плаценте наблюдается наименьшая концентрация ферментов Р-450, равная приблизительно половине или одной трети концентрации этих ферментов в печени плода. Однако уникальная

субстратная специфичность и индуцируемость ферментов плаценты наряду с относительно большими размерами этого органа обуславливают важную роль этого внепеченочного места метаболизма в общей системе метаболизма лекарственных препаратов у плода. Дифференциальные спектры поглощения, полученные при исследовании с окисью углерода в восстановленных цитохромах микросом печени, надпочечников и плаценты, показывают интересные сдвиги, служащие показателем качественных различий этих трех ферментов. Микросомы надпочечников имеют максимальную поглощательную способность при длине волны 446 нм; микросомы плаценты имеют максимум поглощения при длине волны 448 нм — величина, сходная с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения для цитохрома (P-448), который в печени взрослых людей индуцируется определенными полициклическими углеводородами; микросомы, выделенные из печени плода, имеют максимум поглощения при длине волны 450 нм, близкий к известной величине максимума поглощения микросом печени взрослых людей.

Различия, полученные в спектрах связывания, индуцируемые добавлением субстратов, указывают на существование различий в физических характеристиках окружающей среды этих ферментов, а также на различия пространственной структуры их молекул. Знакомые спектры связывания, I типа, получаемые при взаимодействии с субстратами типа I в микросомах печени плода, не наблюдаются в микросомах плаценты и надпочечников, даже если эти субстраты метаболизируются в надпочечниках, но не в плаценте. Спектры связывания II типа сходны для всех этих трех тканей.

Наблюдаются бросающиеся в глаза различия в специфичности субстратов между этими тремя различными тканями. Плацента может метаболизировать лишь очень небольшое число видов субстратов; к их числу относятся главным образом стероиды и полициклические углеводороды. В надпочечниках, по-видимому, метаболизируются те же самые субстраты, которые метаболизируются и в печени, но, очевидно, имеются качественные и количественные различия в спектрах метаболитов.

Ингибирование метаболизма лекарственных препаратов у плода человека

Различные изоферменты цитохрома P-450 обладают различной специфичностью к субстратам и различаются по их чувствительности как к конкурентным, так и неконкурентным ингибиторам. Цитохром, имеющийся в клетках печени плода человека, ингибируется посредством SKF-525-A и метиралона, являющихся хорошо известными ингибиторами, которые могут ингибировать также и цитохром, имеющийся в печени взрослых людей. Однако активность плаценты в отношении метаболизма лекарственных препаратов ингибируется 7,8-бензофлавоном, что указывает на сходство с ферментами, индуцируемыми в тканях взрослых людей различными полициклическими углеводородами (P-448). Цитохром надпочечников плода, который у взрослых людей локализуется и в митохондриях, и в эндоплазматической сети, по-видимому, обладает свойствами, отличающимися от свойств цитохромов, имеющих в обоих упомянутых выше тканях. Поскольку известно, что в организме взрослого человека имеются различные эндогенные ингибиторы метаболической активности по отношению к лекарственным препаратам, было постулировано, что низкие уровни метаболизма лекарственных препаратов у плода обусловлены существованием сильнодействующего эндогенного ингибитора. Было постулировано, что гормон роста является одним из таких ингибиторов, влияющим на метаболизм лекарственных препаратов у плода, поскольку можно экспериментально продемонстрировать, что он угнетает развитие метаболизма лекарственных препаратов у крыс в постнатальном периоде. Обнаружено, что экстракты ткани печени плода или внепеченочных тканей плода крысы нейтрализуют индуцирующее действие фенобарбитала, что указывает на наличие сильного ингибирующего агента в тканях плодов крыс. Это угнетение не наблюдается при экспериментах с экстрактами тканей печени взрослых животных.

Индукцирование метаболизма лекарственных препаратов у плода человека

Метаболизм лекарственных препаратов в печени плода человека невозможно индуцировать трансплацентарно фенobarбиталом до наступления сравнительно большого срока беременности. Однако такое индуцирование возможно выполнить незадолго до родов, и лекарственная терапия матери фенobarбиталом для индуцирования активности глюкуронилтрансферазы незадолго до родоразрешения используется для профилактики гипербилирубинемии новорожденных.

Индукцирование гидроксилазы ароматических углеводов (ферментной активности цитохрома P-448), по-видимому, возможно в различных тканях плодов лабораторных животных путем трансплацентарного переноса ароматических углеводов, некоторых веществ, родственных многохлористым бифенилам, или 2,3,7,8-тетрахлордibenзодииокси́на. Однако тот же самый тип индуцирования в тканях печени плода человека таким индуктором, как сигаретный дым, вдыхаемый матерью, пока еще не был никем продемонстрирован. Пока не ясно, обладает ли ткань печени плода врожденной неспособностью быть индуцированной полициклическими углеводородами, или же количество вещества, которое достигает плода *in vivo*, слишком мало для того, чтобы вызвать какой-либо эффект. Однако другие ткани плода, такие, как плацента, индуцируются до очень высокой степени активности P-448 в результате курения матери. Возможно, также, что многие индукторы различных типов, такие, как сигаретный дым, лекарственные препараты и алкоголь, действуя сочетанно могут индуцировать метаболизм лекарственных препаратов в печени плода человека, поскольку, согласно опубликованным сообщениям, самой высокой активностью в отношении метаболизма лекарственных препаратов обладали ткани печени, выделенные из плодов после выкидышей у беременных, подвергавшихся воздействию нескольких таких агентов одновременно.

Лекарственная терапия во время беременности: практические последствия метаболизма лекарственных препаратов в организме плода

Существование системы метаболизма лекарственных препаратов в организме плода человека нацеливает нас на необходимость лучше понять, как она функционирует и как влияет на последствия лекарственной терапии матери во время беременности. Конкретная информация о метаболизме лекарственных препаратов в организме плода человека и плаценте является фрагментарной. Ясно, что необходимо иметь больше информации, которая должна быть получена как в результате экспериментов *in vitro* с использованием органов и тканей плода, так и в результате проведения разумных и этически безупречных исследований лекарственной терапии беременных женщин. Более детальная информация о метаболизме и транспортных характеристиках тканей человеческой плаценты в различные стадии беременности имела бы исключительную ценность. Много полезной информации можно получить также из результатов исследований, выполненных на приматах, поскольку у ряда таких видов метаболическая активность плодов в отношении лекарственных препаратов подобна этой активности в тканях эмбриона человека, хотя и проявляется на значительно более низких уровнях.

Из факта существования сравнительно активной системы метаболизма лекарственных препаратов у плода человека вытекает несколько практических следствий. Во-первых, даже, несмотря на то что в настоящее время имеется мало конкретных сведений о том, что воздействие лекарственных препаратов на организм матери индуцирует метаболизм в организме плода, вполне возможно, как мы уже говорили выше, что воздействие на организм матери большого числа лекарственных препаратов вызовет индуцирование метаболизма лекарственных препаратов в системе плацента — плод. Последствиями этого может быть увеличение продуцирования в тканях плода или плаценты токсических метаболитов лекарственных препаратов или ксенобиотиков, которые будут ковалентно связываться в месте их образования и в результате могут послужить причиной тератогенеза, трансплацентарного канцерогенеза, выкидыша или рождения мертвого ребенка. Другое возможное отклонение от нормального развития может быть обусловлено угнетением элиминации стероидов из организма плода в результате действия конкурентного ингибитора, транспортированного к плоду из организма матери. В-третьих, возможно, что метаболиты лекарственных препаратов, образующиеся в организме плода, станут настолько полярными, что будут препятствовать их экскреции обратно в материнский компартмент, а это приведет к накоплению этих метаболитов в околоплодных водах и тканях плода; это может происходить всякий раз, когда родительская молекула будет сравнительно жирорастворимой, а ее метаболиты окажутся очень легко водорастворимыми. Метаболизм талидомида является хорошим примером таких событий, которые будут происходить, несмотря на то что он метаболизируется посредством самопроизвольного гидролиза. Четвертый потенциальный механизм — это превращение инертной родительской молекулы в организме плода или в плаценте в реактивный метаболит, который в отсутствие сильных дезинтоксигирующих реакций может связываться с биомакромолекулами и тем самым оказывать тератогенное или эмбриолетальное действие. В заключение следует сказать, что существование значительной активности в отношении метаболизма лекарственных препаратов в тканях плаценты и плода человека создает условия, которые с теоретической точки зрения являются потенциально опасными для нормального развития. Вопрос о том, отражают ли эти теоретические соображения реально существующую ситуацию, должен быть выяснен в результате более обширных исследований, которые следует провести как на тканях плода человека, так и на тканях приматов.

Представленная здесь библиография не претендует на всеохватность; большинство приведенных работ специально посвящены вопросу о внутриутробном метаболизме лекарственных препаратов. Общие проблемы метаболизма лекарственных препаратов рассмотрены во многих главах различных учебников и обзорах, и ссылки на эти работы здесь не приводятся.

**Вопросы влияния метаболизма
лекарственных препаратов на развитие плода**

- Atlas S. A., Boobis A. R., Felton J. S., Thorgeirsson S. S., Nebert D. N.* — J. Biol. Chem., 1977, 252, 4712—4721.
- Fouts J. R., Devereux T. R.* — J. Pharmacol. Exper. Ther., 1972, 183, 458—468.
- Gillette J. R., Stripp B.* — Fed. Proc., 1975, 34, 172—179.
- Gram T. E., Guarino A. M., Schroeder D. H., Gillette J. R.* — Biochem. J., 1969, 113, 681—685.
- Jondorf W. R., Maickel R. F., Brodie B. B.* — Biochem. Pharmacol., 1959, 1, 352—354.
- Kato R., Vassanelli P., Frontino G., Ghiesara E.* — Biochem. Pharmacol., 1964, 13, 1037—1051.
- Kuenzig W., Kamm J. J., Boublik M., Jenkins F., Burns J. J.* — J. Pharmacol. Exper. Ther., 1974, 191, 32—44.
- Kuenzig W., Kamm J. J., Boublik M., Burns J. J.* In: Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology, ed. by P. L. Morselli, S. Garattini, F. Sereni, 289—300. Raven Press, New York, 1975.
- Merker H.-J.* In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 13—44, Thieme, Stuttgart, 1978.
- Merker H.-J., Neubert D., Siddall R. A.* In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman 311—322. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Merker H.-J., Zimmerman B., Liddiard C., Nau H.* In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 123—138, Thieme, Stuttgart, 1978.
- Neims A. H., Warner M., Longhnan P. M., Arande J. V.* In: Ann. Rev. Pharmacol., 1976, 16, 427—445.
- Neubert D., Tapken S.* Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 69—76. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Oesch F.* Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology, ed. by P. L. Morselli, S. Garattini, F. Sereni, 53—63, Raven Press, New York, 1975.
- Rane A., Berggren M., S. Yaffe S., Ericsson J. L. E.* — Xenobiotica, 1973, 3, 37—48.
- Rane A., Sjoqvist F., Orrenius S.* — Clin. Pharmacol. Ther., 1973, 14, 666—672.
- Schlede E., Merker H.-J.* In: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1974, 282, 59—73.
- Short C. R., Kinden D. A., Smith R.* 1976, Drug Metab. Rev., 1976, 5, 1—42.
- Uehleke H.* In: Developmental and Genetic Aspects of Drug and Environmental Toxicity, Proceedings Eur. Soc. Toxicol., 1975, 16, 11—21, Excerpta Medica, Amsterdam.
- Vainio H.* — Acta Pharmacol. Toxicol., 1975, 36, 91—96.
- Waddell W. J., Martowe G. C.* In: Perinatal Pharmacology and Therapeutics, ed. by B. L. Mirkin, 119—254. Academic Press, New York, 1976.
- Yaffe S. J., Rane A., Sjoqvist F., Boreus L. O., Orrenius S.* Life Sci. 9, Part II, 1970, 1189—1200.
- Yaffe S. J., Stern L.* In: Perinatal Pharmacology and Therapeutics, ed. by B. L. Mirkin, 355—423, Academic Press, New York, 1976.
- Yaffe S. J., Jucahu M. R.* — Ann. Rev. Pharmacol., 1974, 14, 219—239.

Метаболизм лекарственных препаратов в организме плода человека

- Ackerman E., Rane A., Ericsson J. L. E.* — Clin. Pharmacol. Ther., 1972, 13, 652—662.
- Ackermann E., Richter K.* — Eur. J. Clin. Pharmacol., 1977, 11, 43—49.
- Dvorchik B. H.* In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology

- logy, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 275—288. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Dvorchik B. H., Stenger V. C., Quattropani S. L. — Drug Metab. Disp., 1974, 2, 539—544.
- Dvorchik B. H., Stenger V. C., Quattropani S. L. — Drug Metab. Disp., 1976, 4, 423—429.
- Egger H.-J., Wittfoht W., Nau H. In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 109—122. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Idänpään-Heikkilä J. E., Jouppila P. I., Poulakka J. O., Vorne M. S. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1971, 109, 1011—1016.
- Ivankovic S., Schmahl D., Zeller W. J. Z. Krebsforsch., 1974, 81, 269—272.
- Juchau M. R., Namkung M. J., Jones A. H., Di-Giovanni J. In: Drug Metab. Disp., 1978, 6, 273—281.
- Juchau M. R., Pederson M. G., Symms K. G. In: Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 2269—2272.
- Liddiard C., Brendel K., Nau H. In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H. J. Merker, H. Nau, J. Langman, 91—108. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Nau H., Liddiard C., Brendel K., Wittfoht W., Lange J. In: Mass Spectrometry and Combined Technique in Medicine, Clinical biochemistry, ed. by M. Eggstein, H. M. Liebich, 346—358. University Press, Tubingen, 1977.
- Nau H., Liddiard C., Egger H. J., Wittfoht W. Proceedings of the 7th International Congress in Pharmacology, ed. by J. R. Boissier, P. Lechat, Pergamon Press, Paris, 1978.
- Nau H., Liddiard C., Merker H. J., Brendel K. Life Sci., 1978, 23, 2361—2372.
- Netter K. J. — Arch. Gynaekol., 1971, 211, 113—133.
- Neubert D., Siddall R. A., Tapken S., Hiddleston W. A., Higgins J. E. In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, J. H. Merker, H. Nau, J. Langman, 299—310. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Pelkonen O. — Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 2357—2364.
- Pelkonen O. In: Carcinogenesis, Vol. 1, Polynuclear Aromatic Hydrocarbons: Chemistry, Metabolism and Carcinogenesis, ed. by R. I. Freudenthal, P. W. Jones, 9—21. Raven Press, New York, 1976.
- Pelkonen O., Arvela P., Karki N. T. In: Acta Pharmacol. Toxicol., 1971, 30, 385—395.
- Pelkonen O., Kalliala E. H., Larmi T. K. I., Karki N. T. — Clin. Pharmacol. Ther., 1973, 14, 840—846.
- Pelkonen O., Karki N. T. — Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 1538—1540.
- Pelkonen O., Korhonen P. In: Microsomes and Drug Oxidations, ed. by I. Roots, A. Hildebrandt, R. W. Estabrook, A. H. Cooney, 411—417. Pergamon Press, Oxford, 1977.
- Pelkonen O., Vorne M., Jouppila P., Karki N. T. — Acta Pharmacol. Toxicol., 1971, 29, 284—294.
- Piafsky K. M., Rane A. Drug Metab. Disp., 1978, 6, 502—503.
- Quattropani S. L., Stenger V. G., Dvorchik B. H. — Anat Rec., 1975, 182, 103—121.
- Rane A. E. Ackermann. — Clin. Pharmacol. Ther., 1972, 13, 663—670.
- Rane A., Sjoqvist F. Pediatr. Clin. North Am., 1972, 19, 37—49.
- Rifkind A. B., Bennet S., Forster E. S., New M. I. Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 839—846.
- Von Bahr C. A., Rane S., Orrenius S., Sjoqvist F. Acta Pharmacol. Toxicol., 1974, 34, 58—64.

**Внепеченочный метаболизм лекарственных препаратов
в организме плода человека**

- Bergheim P., Rathgen G. H., Netter K. J. — Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 1633—1645.
- Jacobson M., Levin W., Poppers P. J., Wood A. W., Conney A. H. — Clin. Pharmacol. Ther., 1974, 16, 701—710.
- Juchau M. R., Pederson M. G. — Life Sci., 1973, 12, 193—204.

- Juchau M. R., Pederson M. G., Fantel A. G., Shepard T. H.* — Clin. Pharmacol. Ther., 1973, 4, 673—679.
- Juchau M. R., Namkung M. J.* — Drug Metab. Disp., 1974, 2, 380—385.
- Juchau M. R., Namkung M. J., Berry D. L., Zachariah P. K.* — Drug Metab. Disp., 1975, 3, 494—501.
- Juchau M. R., Zachariah P. K.* — Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 227—233.
- Juchau M. R.* In: Perinatal Pharmacology and Therapeutics, ed. by B. L. Mirkin, 71—115. Academic Press, New York, 1976.
- Juchau M. R.* — Fed. Proc., 1972, 31, 48—51.
- Juchau M. R.* — Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 18, 665—675.
- Kachole M. S., Makhija S. J., Pawar S. S., Sathe C. H.* — Ind. J. Exp. Biol., 1976, 16, 263—264.
- Kamataki T., Kitada M., Kitagawa H.* — Chem. Pharm. Bull., 1973, 21, 2329—2331.
- Kapitulkin J., Levin W., Poppers P. K.* — Clin. Pharmacol. Ther., 1976, 20, 557—564.
- Namkung M. J., Zachariah P. K., Juchau M. R.* — Drug Metab. Disp., 1977, 5, 288—294.
- Van Petten G. R., Hirsch G. H., Cherrington A. D.* — Can. J. Biochem., 1968, 46, 1057—1061.
- Wang I. Y., Rasmussen R. E., Creassey R., Crocker T. T.* — Life Sci., 1977, 20, 1265—1272.

Индукция и ингибирование метаболизма лекарственных препаратов в организме плода человека

- Bell J. U., Hansell M. M., Ecobichon D. J.* — Can. J. Physiol. Pharmacol., 1975, 53, 1147—1157.
- Chedid A., Nair V.* — Devel. Biol., 1974, 39, 49—62.
- Guenther T. M., Mannering G. J.* — Biochem. Pharmacol., 1977, 26, 567—575.
- Klinger W., Zwacka G., Ankermann H.* — Acta Biol. Med. Ger., 1968, 20, 137—145.
- Nebert D. W., Winker J., Gelboin H. V.* — Cancer Res., 1969, 29, 1763—1769.
- Pelkonen O., Jouppila P., Karki N. T.* — Toxicol. Appl. Pharmacol., 1972, 23, 399—407.
- Pelkonen O., Jouppila P., Karki N. T.* — Arch. Int. Pharmacodyn., 1973, 202, 288—297.
- Pelkonen O.* In: Role of Pharmacokinetics in Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H. J. Merker, H. Nau, J. Langman, 57—66. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Pelkonen O.* — Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 1975, 10, 293—302.
- Pelkonen O., Korhonen P., Jouppila F., Karki N. T.* — Life Sci., 1975, 16, 1403—1410.
- Pelkonen O.* — Acta Pharmacol. Toxicol., 1977, 41, 306—316.
- Sereni F., Mandelli M., Principal N., Tognoni G., Pardi G., Morselli P. L.* — Enzyme, 1973, 15, 318—329.
- Welch R. M., Harrison Y. E., Gommi B. M., Poppers P. J., Finster M., Conney A. H.* — Clin. Pharmacol. Therap., 1969, 10, 100—109.
- Yaffe S. J., Lavy G., Matuszywa T., Poliah T. N.* Engl. J. Med., 1966, 275, 1461—1466.

Последствия метаболизма лекарственных препаратов в организме плода человека для лекарственной терапии во время беременности

- Bend J. R., James M. O., Devereux T. R., Fouts J. R.* In: Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology, ed. by P. L. Morselli, S. Garattini, F. Sereni, 299—243. Raven Press, New York, 1975.
- Gillette J. R., Menard R. H., Stripp B.* — Clin. Pharmacol. Ther., 1973, 14, 680—692.
- Lampe L., Butschak G.* — Pharmazie, 1978, 33, 407—411.

- McLachan J. A., Korach K. S., Metzler M.* In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 147—156. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Matzler M., McLachan J. A.* In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 157—164. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Morselli P. L., Mandelli M., Tognoni, G., Principi N., Pardi G., Sereni F.* In: Drug Interactions, ed. by P. L. Morselli, F. Sereni, S. Garrattini, 259—270. Raven Press, New York, 1974.
- Nau H., Liddiard C., Bab R., Lange J., Haase V.* In: Embryotozische Probleme der Arzneimittelforschung, ed. by B. Schnieders, G. Stille, P. Grosdanoff, 89—96. Reimer Verlag, Berlin, 1978.
- Neibert D. W., Thorgeirsson S. S., Lambert G. H.* Environ. Health Perspect., 1976, 18, 35—45.
- Pelkonen O., Karki T.* Biochem. Pharmacol., 1975, 24, 1445—1448.
- Pelkonen O.* In: Biological Reactive Intermediates, ed. by J. Jallow, J. Kocsis, R. Snyder, H. Vainio, 148—159. Plenum Press, 1979.
- Pelkonen O.* In: Progress in Drug Metabolism, ed. by J. W. Bridges, L. J. Chausseaud, Vol. 2, 119—161. John Wiley, New York, 1977.
- Uehleke H.* In: Role of Pharmacokinetics in Prenatal and Perinatal Toxicology, ed. by D. Neubert, H.-J. Merker, H. Nau, J. Langman, 225—234. Thieme, Stuttgart, 1978.
- Wilson J. G.* — Annu. Rev. Pharmacol., 1974, 14, 205—217.

13. Трансплацентарная токсикология

К. Брендел (K. Brendel), Р. К. Дахэмел (R. C. Duhamel)

Предмет транспланцентарной токсикологии включает в себя рассмотрение тех химических, физических или биологических агентов, которые вредят нормальному развитию человеческого эмбриона и плода. Однако мы рассматриваем эмбриотоксические лекарственные препараты и соответствующие механизмы их действия в других разделах этой книги, а различные другие аспекты этой обширной темы рассматриваются в данной книге другими авторами. Поэтому в настоящем разделе мы коснемся главным образом общей проблемы выявления и оценки эмбриотоксических и фетотоксических веществ. С этой точки зрения мы обсудим общие соображения о постановке соответствующих экспериментов на животных для оценки трансплацентарных токсинов, имеющих в окружающей среде, и вопрос о трудности применения результатов этих экспериментов для предсказания возможного токсического действия таких веществ на человека. В этом контексте будут описаны примеры используемых в настоящее время тест-систем *in vivo* и *in vitro* и будут предложены гипотезы относительно будущего развития многообещающих новых тест-систем. Мы также обсудим современное состояние существующих процедур надзора для выявления не подозревавшихся ранее токсинов и вопрос о необходимости широких междисциплинарных фундаментальных исследований в области фармакологии и токсикологии в период внутриутробного развития. В заключительной части данной главы мы перечислим и дадим краткое описание самых распространенных

нефармацевтических агентов, которым в настоящее время приписывают «соучастие» в нарушениях внутриутробного развития.

Несмотря на присутствие слова «трансплацентарная» в названии этой главы, мы расширим эту тему, чтобы включить в рассмотрение и те вещества, которые могут действовать вскоре после имплантации и до того, как будет полностью сформирована функционирующая плацента. Основное внимание здесь будет уделено периоду органогенеза, и лишь изредка мы будем обращаться к периоду роста и развития плода, токсикология которого очень детально рассмотрена в других главах этой книги.

Предмет трансплацентарной токсикологии

Конечной целью всех экспериментов в области токсикологии периода внутриутробного развития является предотвращение воздействия на человека таких веществ, которые препятствуют нормальному развитию плода. Поскольку количество новых химических веществ, то и дело появляющихся в окружающей нас среде, включая наше «трансплацентарное окружение», растет поражающими темпами, предмет токсикологии призван обеспечить непосредственную программу тестирования и оценки этих веществ, несмотря на тот факт, что эта область исследований сравнительно нова и запас накопленных знаний в ней довольно скуден. Было бы в высшей степени нецелесообразно, чтобы насущные потребности в прикладных и «непосредственно» относящихся к делу исследованиях помешали развитию основательной программы фундаментальных исследований.

Как и в других областях научных исследований, на масштаб и направление исследований в области токсикологии внутриутробного развития сильно влияют, если не определяют их целиком, стремления и представления государственных и промышленных организаций, обеспечивающих финансирование исследований. Кажется не совсем разумной такая ситуация, когда те самые организации, которые регулируют проведение обычных повседневных промышленных или государственных эмбриотоксических исследовательских программ (организация и схема проведения которых должны по идее быть консервативными, для того чтобы иметь возможность получать сравнимые результаты исследований, проводимых в различных лабораториях или в разных странах), имеют право решающего голоса в определении того, какие именно фундаментальные исследовательские программы следует поддерживать. Например, соответствующие органы, принявшие принципиальное решение (хотя бы даже такое, которое базируется на самой полной информации) поддерживать исследования токсичности *in vivo* и проверку токсических веществ на ограниченном числе «непосредственно относящихся к делу» биологических видов, могут не пожелать оказать поддержку попыткам эмпирической разработки новых методов исследований *in vivo* или *in vitro* на «экзотических» биологических видах. Если провести параллель с областью исследования онкогенности, то станет очевидным, что такой тип увязания в трясины статуса-кво мог бы предотвратить возможность разработки методики теста Ames.

Сплошная программа фундаментальных исследований, направленная на усиление понимания теоретических основ фармакологии периода внутриутробного развития, должна сочетаться с программой непрерывно продолжающегося тестирования, если мы намерены достигнуть непрерывного улучшения той методологии, которая необходима для защиты еще не рожденных «нас самих» от потенциально вредных агентов, содержащихся в окружающей нас среде.

Для того чтобы извлечь максимально возможную пользу из данных, полученных при исследованиях, проведенных на модельных животных, необходимо знать количественные соотношения между фармакодинамикой и фармакокинетикой у людей и исследуемых видов животных. Поскольку большое

число веществ не являются эмбриотоксичными в своем первоначальном состоянии, но становятся таковыми только после их биоактивации или в материнском, или в плодном компартменте, было бы чрезвычайно полезно исследовать метаболизм ксенобиотиков в тканях человека и в тканях экспериментальных животных. По нашему мнению, не существует непреодолимых оснований, по которым ткани плода, полученные в результате законно выполненных аборт, нельзя было бы использовать для проведения таких исследований; но в настоящее время в ряде стран наложены труднопреодолимые запреты на проведение исследований такого рода. Кроме того, количественные аспекты трансплацентарного переноса и эмбриотоксических эффектов можно было бы изучать у тех женщин (давших на это добровольное согласие), которым собираются в скором времени произвести законный аборт.

Однако по практическим соображениям эксперименты на животных будут и далее служить главным источником получения исследовательских данных, и существенно важным является проведение обширных сравнительных исследований на животных разных видов, для того чтобы иметь под рукой такую модель, параметры протекания метаболизма у которой наиболее близки к соответствующим параметрам в организме человека, при исследовании каждого аспекта метаболизма ксенобиотиков. Например, эквивалентные уровни содержания в плазме крови того или иного ксенобиотика представляют собой важные параметры, которые можно определить только путем проведения сравнительных исследований. Однако установления эквивалентных уровней содержания вещества в плазме крови недостаточно, потому что (хотя обычно считается, что большинство межвидовых различий в отношении токсичности тех или иных конкретных веществ являются результатом различий в их фармакокинетики, обусловленных присущими разным видам различиями в поглощении, распределении, метаболизме и экскреции) имеются несколько документированных примеров межвидовых различий в фармакодинамике веществ. Понимание биохимии фармакодинамических различий между различными видами животных, несомненно, повысит точность предвидения эмбриотоксического действия того или иного вещества на человека, основанного на анализе результатов экспериментов, выполненных на животных.

Существование межвидовых различий и различий между особями одного и того же вида создает труднопреодолимые препятствия — частично из-за того, что, как общепринято считать в тератологии, на большинство эмбриотоксических эффектов влияют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, а генетическое влияние почти всегда полигенно. Человеческие популяции особенно полиморфны и поэтому можно ожидать существования идиосинкразических различий в чувствительности к токсическим веществам между отдельными индивидуумами.

Одним очевидным различием между модельными системами и человеком является природа плаценты. Например, различия в кинетике переноса между желточной плацентой грызунов и человеческой хориальной плацентой потенциально очень важны, но в настоящее время значение этих различий неизвестно и поэтому при разработке методики проведения исследований на экспериментальных животных приходится исходить из оснований на опыте догадок, а не из точных знаний.

Выяснение особенностей специфического молекулярного механизма токсичности у конкретных видов модельных животных также чрезвычайно полезно при экстраполяции результатов исследований на человека. Если объектом действия какого-либо химического вещества является один из вездесущих биохимических процессов, происходящих у обоих видов (например, синтез белка или нуклеиновой кислоты) и если биоусвояемость этого вещества одинакова у экспериментального животного и у эмбриона человека, то предсказание сходного действия этого вещества на человека будет полностью оправданным. Кроме того, в тех случаях, когда находящийся под воздействием исследуемого вещества биохимический процесс, происходящий в организме животного, не имеет аналога в организме человека, очевидно, что результаты исследования токсичности данного вещества у этого животного не могут быть использованы для того, чтобы вынести предположение о потенциальной токсичности этого вещества для человека. Например, можно предвидеть, что

некое вещество, являющееся тератогенным для крыс вследствие того, что оно угнетает ферменты, катализирующие синтез витамина С, не будет тератогенным для людей, поскольку у людей, для организма которых витамин С является необходимым витамином, отсутствуют чувствительные к этому веществу ферменты.

Затруднения, связанные с существованием межвидовых различий, вероятно, окажутся наиболее озадачивающими при оценке таких веществ, которые влияют на развитие нервной системы. Точная хронология морфологического развития ЦНС широко варьирует у животных разных видов, а поскольку ЦНС является важным объектом дисморфогенных воздействий во время эмбриогенеза (и, без сомнения, также и во время развития плода), эта область вызывает серьезную озабоченность. Конечно, некоторые элементы функции ЦНС, такие, как общий интеллект и определенные аспекты поведения, присущи только людям. Тем не менее эксперименты, выполненные на животных, позволяют проникнуть в глубь фармакологии подозреваемых в токсичности веществ и представляют собой один из аспектов новой и небесспорной области исследований в токсикологии внутриутробного развития нервной системы и поведенческих реакций.

Не только эксперименты, выполненные на животных, но и хорошо контролируемые и тщательно проводимые ретроспективные эпидемиологические исследования необходимы в этой области, если мы намерены выявить те вещества, которые при трансплацентарном воздействии могут отрицательно повлиять на рост ребенка или на его интеллектуальные способности в постнатальном периоде. Медицинское наблюдение в этой области человеческого развития, где эффекты могут быть трудно уловимыми, к сожалению, не осуществляется. При наличии непрерывного увеличения загрязнения окружающей среды во всем мире потенциально токсическими химическими веществами исследования такого рода лучше всего выполнять в международном масштабе, примером чего являются предприняемые в настоящее время усилия Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Однако пока еще (хотя уже имеются замечательные примеры таких исследований) эти исследования проводятся в сравнительно небольшом масштабе и ограничены лишь несколькими странами. Поскольку выделение в окружающую среду новых неисследованных химических веществ представляет собой разновидность эксперимента, осуществляемого на всех нас, служащих не добровольными, не дававшими на это согласия объектами исследования, то самое меньшее, что мы можем сделать в этой ситуации, это соответствующим образом оценить результаты этого «эксперимента» с тем, чтобы будущие поколения смогли извлечь пользу из этой информации. Тем временем мы должны использовать все доступные методы исследования, а именно: эксперименты на животных, а также перспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования, для того чтобы точно определить вызывающие наибольшее беспокойство вещества, имеющиеся в настоящее время в окружающей среде, и путем тщательной оценки избежать появления новых опасных веществ. Это — громадная задача, которую будет невозможно решить до тех пор, пока не будут разработаны новые тесты, дающие возможность исследовать *in vitro* параметры, эквивалентные эмбриотоксичности. Иными словами, нам необходимо иметь аналог теста Ames для оценки токсинов, содержащихся в окружающей среде.

Тесты, выполняемые *in vivo* на животных

В этом разделе мы рассмотрим цели и способы осуществления исследований *in vivo* на животных для оценки эмбриотоксичности и фетотоксичности различных веществ. Мы включили в наше рассмотрение рекомендации некоторых государственных органов, осуществляющих руководство такими исследованиями, но мы также упоминаем о новых направлениях в методах и оценках тест-систем *in vivo*.

Вообще, эксперименты *in vivo* для оценки токсичности обычно подразделяются на две категории: а) острые и хронические исследования токсичности и б) тесты для оценки мутагенного, тератогенного и онкогенного действия.

исследуемого вещества. Одним из первых требований для разработки рациональной методики исследования является глубокое знание некоторых физических, химических и биологических параметров исследуемого вещества, таких, как растворимость в различных растворителях и средах; коэффициент разделения масло/вода при физиологическом значении pH; связывание с белками плазмы; спонтанные реакции в физиологических условиях; метаболизм ксенобиотика и величина LD_{50} для самок исследуемого вида животных.

Выбор экспериментального животного будет зависеть частично от цели исследования. Однако в случаях, когда исследования выполняются по требованию руководящих учреждений, они часто бывают ограничены несколькими определенными видами животных (обычно крысами, мышами или кроликами), даже если животные, наиболее близкие к человеку в отношении фармакокинетики и фармакодинамики исследуемого вещества, относятся совсем к другим видам. В исследованиях токсичности используют многие другие виды животных, включая опоссума, броненосца, морскую свинку, хомячка, хорька, кошку, собаку, свинью, овцу и различных приматов. Инструкции государственных учреждений во многих странах требуют использования животных, как минимум, двух-трех видов, включая один вид грызунов, и по меньшей мере один вид не грызунов. Хотя часто утверждают, что приматы предпочтительнее млекопитающих, не относящихся к приматам, это положение не доказано. Напротив, существует несколько случаев, когда было доказано, что приматы в такой же степени отличаются от людей в отношении их реакций на токсичные вещества, как и наиболее часто используемые виды животных. Даже только соображения стоимости исследований заставляют воздержаться от использования приматов по меньшей мере в начальных стадиях исследований, и обычно этих дорогих животных резервируют для проведения последней стадии многоступенчатых исследований.

После того, как будет решен вопрос о выборе вида экспериментальных животных, необходимо рассмотреть проблему выбора дозы исследуемого вещества. Поскольку могут существовать выраженные различия между человеком и исследуемым животным в отношении чувствительности организма к исследуемому веществу, то обычно ставится цель найти доказательства его токсичности независимо от дозы и даже не пытаться определить эквивалент лечебной дозы для человека (в случае исследования лекарственного препарата) или эквивалент максимального уровня содержания в окружающей среде (в случае исследования вещества, находящегося в окружающей среде). В отсутствие детальных знаний относительно уровня содержания исследуемого вещества и его метаболитов в плазме крови и в тканях эмбриона попытки связать эмбриотоксическую дозу для исследуемого животного с лечебной дозой для человека или с концентрацией этого вещества в окружающей среде будут в лучшем случае легковесными.

Полезнее подбирать дозу для исследуемого животного, исходя из величины LD_{50} для матери. В большинстве случаев доза, обладающая острой токсичностью, потребует внутривидомственной перепроверки. После того, как будет определена величина LD_{50} для матери, выбирают такую долю этой дозы, при которой большинство животных-матерей выживают до конца эксперимента с проявлением у них минимальной симптоматики; часто для этого используют $1/2$ величины LD_{50} . Затем вводимую дозу последовательно уменьшают несколькими ступенями таким образом, чтобы каждая последующая доза была вдвое меньше предыдущей, для установления зависимости доза — эффект для тератогенных или других фетотоксических или эмбриотоксических эффектов. Часто бывает удобно использовать соотношение между минимальной эмбриотоксической дозой и материнской LD_{50} для исследуемого вида животных в качестве показателя селективной токсичности по отношению к эмбриону, но не существует каких-либо указаний на наличие прямой зависимости между подобными соотношениями у животных разных видов.

Режим введения является еще одной важной переменной величиной. По сравнению с однократным введением многократное введение имеет тот недостаток, что повторные введения могут или усиливать действие исследуемого вещества в результате накопления его в тканях, или ослаблять его в результате индуцирования ферментов, метаболизирующих ксенобиотика.

Однако, для того чтобы можно было положиться на результаты экспериментов с однократным введением, необходимо выполнять такие введения в каждой критической точке в течение всего эмбриогенеза; это заставит проводить слишком большое число экспериментов и приведет к слишком высокой их стоимости. По этой причине инструкции в разных странах требуют выполнения серии ежедневных введений в течение всего периода органогенеза; обычно проводят три серии введений, причем величина дозы для каждой серии различна. В качестве компромисса между большим числом однократных введений и проведением одного эксперимента с непрерывным введением Wilson (1973) предложил схему эксперимента, выполняемого тремя ступенями, состоящими из трехдневных периодов воздействия исследуемым веществом; в течение каждого из трехдневных периодов вводят 3 разных дозы этого вещества, так что общее количество экспериментов, равное 9, позволяет исследовать начальную, среднюю и заключительную стадии органогенеза у крыс, продолжительность которого равна 9 дням.

Для того чтобы обеспечить введение исследуемого вещества в нужное время, необходимо иметь точную информацию о времени оплодотворения. Для получения такой информации используют ежедневный контроль влагалищных пробок и микроскопическое исследование влагалищных мазков. Для исследования веществ, которые могут влиять на развитие ЦНС, инструкции большинства руководящих организаций предписывают введение этого вещества с момента окончания органогенеза до прекращения вскармливания грудным молоком. Изменения сроков в этих инструкциях можно ожидать лишь тогда, когда станет доступной более точная информация о временной зависимости специфических чувствительных периодов развития головного мозга у человека и их корреляции с развитием головного мозга у экспериментальных животных.

Хотя может показаться идеальным вариантом проводить введение исследуемого вещества экспериментальному животному тем же способом, которым оно вводится человеку, в этом предположении всерьез усомнились Kater (1968) и другие исследователи, которые считают, что гораздо желательнее достижение эквивалентных постпеченочных уровней исследуемого вещества или его активных метаболитов независимо от того, каким способом оно вводилось. Кроме того, важно выбрать такой путь введения, который обеспечит полное высвобождение препарата. Предпочтительными путями введения являются пероральное введение через зонд или парентеральное введение путем внутривенных, внутримышечных или подкожных инъекций. Идеальный растворитель, используемый для введения лекарственного препарата, должен быть биологически инертным, не оказывающим влияния на химические свойства и фармакокинетику лекарственного препарата, а также на потребление пищи и воды экспериментальным животным. Проведение контрольных экспериментов с введением подходящего растворителя должно быть включено в план эксперимента с контрольной группой животных, но в тех контрольных группах, которым вводится известный тератоген, этих испытаний не проводят.

Включение в эксперимент подходящей контрольной группы животных имеет первостепенное значение, и самое большое внимание следует уделить обеспечению соответствия этой группы с экспериментальной группой. Контрольная группа должна иметь такой же численный состав, как и экспериментальная группа, выбираться наугад из особей одного и того же помета и выращиваться в совершенно одинаковых условиях с экспериментальной группой. В имеющейся литературе подробно документировано и показано, что поразительно большое число параметров может повлиять на достоверность эксперимента; многие из этих параметров связаны с условиями обитания животных, включая температуру окружающей среды, длительность дневных и ночных циклов, число животных в одной клетке, качество пищи, включая отсутствие в ней бактериальных, грибковых и химических загрязнений, инертность подстилки и общее качество ухода за животными. В комнате должен находиться только один вид животных, а за контрольными и экспериментальными животными должен ухаживать одинаковый персонал, как можно меньшей численности.

В дополнение к данным, полученным из исследований включенной в эксперимент контрольной группы, из литературных данных или из данных о подобных контрольных группах в ранее проводившихся экспериментах, должны быть взяты показатели частоты врожденных пороков развития у животных данного вида. Также была бы полезна предварительная информация о распределении по органам и потенциальным накоплениям в организме плода исследуемого вещества.

Должен быть разработан точный план оценки результатов, которому нужно следовать в отношении как экспериментальных, так и контрольных животных. Любое животное, которое умирает до окончания намеченного срока эксперимента, необходимо подвергнуть тщательному патологоанатомическому исследованию. Большинство экспериментов заканчивается незадолго до родоразрешения, и проводится тщательный подсчет количества желтых тел в яичниках матери и общего числа мест имплантации, определяемого суммой количества живых и мертвых плодов, а также мест ранней и поздней резорбции. Количество желтых тел и общее количество мест имплантации должно совпадать. Летальность эмбрионов выражается в виде отношения числа невыживших оплодотворенных яиц к общему числу.

Необходимо собирать различные данные о состоянии морфологически интактных плодов. После прижигания пуповины следует определить пол и массу тела плодов. Необходимо производить точные записи о полученных результатах и помечать каждый отдельный плод для последующей идентификации (табл. 9). Морфологическая оценка для получения данных о пороках развития может включать в себя тщательное исследование срезов до выполнения фиксации или немедленную фиксацию; часто используют мягкий фиксирующий раствор Bouin. Из тканей некоторых фиксированных и декальцинированных плодов затем делают срезы и окрашивают их. Половину полученных срезов дегидратируют, очищают и окрашивают алциановым голубым и ализариновым красным S для визуализации костных (красные) и коллагеновых (голубые) частей скелета. В дополнение к этому тканевые срезы можно использовать для проведения световой микроскопии и сканирующей электронной микроскопии.

В связи с тем, что часто бывает очень трудно решить вопрос, следует ли классифицировать данный морфологический признак просто как вариант нормы или же как истинную аномалию, контрольная и экспериментальная группы животных должны оцениваться одновременно и с использованием одних и тех же критериев. Предпочтительнее также, чтобы оценка выполнялась вслепую, т. е. чтобы экспериментатор не знал, какой группе животных принадлежат данные срезы.

Стадия роста и стадия физического развития оцениваются путем наблюдения за такими признаками, как отделение ушных раковин, прорезывание резцов, развитие шерстяного покрова, открытие глаз. Масса плодов, отличающаяся от средней массы животных контрольной группы на величину, превышающую 2 или 3 стандартные ошибки, считается показателем значительного замедления роста плода.

Хотя внутриутробное воздействие на плод со стороны определенных веществ может оказывать вредное влияние, которое можно будет выявить только в постнатальном периоде, выполнение тестов для определения таких воздействий в настоящее время редко требуется инструкциями. Однако проведение таких исследований может стать очень важным в ближайшем будущем, и уже был описан ряд количественных и полуколичественных методов для оценки постнатального развития.

Системы *in vitro*

Яйца, развивающиеся вне материнского организма, представляют собой вид «естественной» системы *in vitro* для исследований эмбриотоксичности. Для этой цели использовались яйца как беспозвоночных (например, двух иглокожих — морского ежа и плоского морского ежа), так и позвоночных (например, различных рыб, амфибий, рептилий и птиц). В обладающие твердой скорлупой яйца рептилий и птиц исследуемое вещество необходимо вво-

Таблица 9. Пример протокола с описанием перинатальной оценки результатов экспериментов *in vivo* по исследованию эмбриотоксичности

Вещество: ХАД-15		Эксперимент № 17					
Мать: ID : 117-7		Вид животных: крысы SD/3	Доза: 20 мг/кг	Путь введения: через зонд			
Дозовый режим: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		Концентрация: 20 мг/мл	Растворитель: вода	ЛД ₅₀ для матери 200 мг/кг			
11 12 13 14 15 16 17 18 19 20		Дата зачатия: 13/4—79	Масса 253 г				
		Время введения первой дозы: 19/4—79	Масса 276 г				
		Время забоя: 3/5—79	Масса 331 г				
Данные о плодах		Нет пометок=норма		Внешний осмотр	Вскрытие	Окрашивание скелета	
Левый рог матки	Правый рог матки	Плод	Масса (г)				
♂ 1	♂ — самец	♂ 15	1	3,1	Полидактилия	Отсутствие других дефектов	2×6 пальцев на задних лапах
♀ 2	♀ — самка	• 14	2	3,4			
♀ 3	* — мертвый плод	♀ 13	3	3,2			
♀ 4	○ — место ранней резорбции	♀ 12	4	3,3			
○ 5	□ — место поздней резорбции	♂ 11	7	3,0			
□ 6	Обозначения плодов с последующими номерами указывают их положение в матке	♂ 10	8	2,5			
♂ 7		○ 9	10	2,9			
* 8			11	3,0			
			12	2,4			
			13	3,1			
			15	3,4			

Общее число желтых тел — 16

Общее число мест имплантации — 15

Самцы — 5, самки — 5, мертвые плоды — 2

Места ранней резорбции — 3,

Места поздней резорбции — 0

дять непосредственно в компартмент, расположенный внутри яйца, например в воздушный мешок или в желточный мешок.

Многие государственные учреждения приняли твердое решение не оказывать поддержки исследованиям с использованием развивающихся вне организма матери яиц в экспериментах, предназначенных для получения данных, которые можно использовать для оценки эмбриотоксичности у человека. Мы твердо уверены, что это решение противоречит здравому смыслу, потому что оно игнорирует фундаментальное единство биохимических процессов во всех организмах и также игнорирует уже часто повторявшийся урок, свидетельствующий о том, что многие важные достижения в методологии получения информации о фундаментальных процессах являются результатом исследований, проводимых в кажущихся отдаленными от прикладных проблем областях науки.

Развивающиеся вне материнского организма яйца, конечно, являются не типичной развивающейся системой *in vitro*, потому что здесь происходит только обмен кислородом и теплом между системой и окружающей средой. В экспериментальных системах *in vitro*, имеющих более важное значение, используются эксплантационные эмбрионы, органы эмбрионов или культуры клеток.

Идеальная система *in vitro* в соответствии с определением Wilson (1974) должна обладать такими качествами, как простота и способность выдавать количественные результаты, а это такие критерии, которые означают возможность проведения исследований на моделях большого объема при умеренной их стоимости. Эта система должна давать лишь небольшое число ошибочно-отрицательных результатов; ошибочно-положительные результаты, хотя и являющиеся нежелательными, но в этой системе они более терпимы, поскольку исследования *in vitro* служат только первым этапом многоступенчатой исследовательской программы, за которым должны последовать испытания *in vivo*. В этой системе должна обеспечиваться возможность осуществления одного или нескольких процессов развития, для того чтобы они могли послужить в качестве подходящей модели тератогенеза. В дополнение к перечисленным выше критериям Wilson (1974) также предположил, что идеальная система *in vitro* должна состоять из интактного эмбриона, способного к абсорбции, циркуляции и экскреции исследуемых веществ и их метаболитов.

По нашему мнению, последний критерий является необязательным ограничением и, возможно, чрезмерно претенциозным, хотя и были достигнуты значительные успехи при исследовании культуры эмбрионов крыс, находившихся в ранних стадиях эмбриогенеза, во время которых функция желточного мешка еще не перешла к плаценте. Скорости синтеза белка и ДНК в культивированных эмбрионах были сравнимы с соответствующими скоростями *in vivo*, а микроскопическое исследование нормальной морфологии, запись сердечных сокращений и т. д. культивированных эмбрионов могут выполняться и действительно выполнялись некоторыми исследователями при изучении токсических влияний на процесс развития.

Экспериментальные системы, состоящие из культивированных органов эмбрионов или зачатков органов, менее сложны, чем системы, в которых используются целые эмбрионы. Культуры органов были первоначально использованы эмбриологами для исследования нормального развития органов, и многие из таких культур в настоящее время оказались полезными для исследования веществ, индуцирующих ненормальное развитие. К примерам таких систем относятся эксплантационные зачатки зубов, мезенхима почек, поджелудочной железы, ткань хрусталика, половые органы, небные пластины, зачатки костей и конечностей.

Система, состоящая из зачатков конечностей мышей, является великолепным примером полезной системы для исследования токсических воздействий на процесс развития. Одинадцатидневные зачатки конечностей выделяют из эмбрионов, состоящих из 40—43 сомитов, с точным учетом времени внутриутробного развития. Зачатки конечностей затем культивируют или на миллипористых фильтрах в соответствии с методикой Trowell, или путем погружения в медленно вращающиеся сосуды, заполненные питательной средой. Эксплантаты можно поддерживать жизнеспособными в виде культур по меньшей мере 5—6 дней, в течение которых они разовьются до стадии, соответ-

ствующей стадии развития *in vivo* за тот же срок. Культивированные эксплантаты затем фиксируются, окрашиваются, просветляются и оцениваются по системе оценки, предусматривающей начисление баллов за наличие различных длинных костей и скелета лапы. Количество образовавшегося коллагена можно оценить количественно биохимически или путем микропланиметрии окрашенных срезов. Эта система широко используется для опытов с тератогенными веществами, в отношении которых уже было установлено, что они вызывают пороки развития скелета; было показано, что применение тест-системы этого вида дает возможность получать воспроизводимые зависимости доза — эффект.

Культуры зачатков конечностей мышей также можно использовать для оценки претератогенов, которые нуждаются в метаболических превращениях, для того чтобы стать эмбриотоксичными. Были успешно применены три следующих метода: а) зачатки конечностей были эксплантированы из эмбрионов, которые подвергались воздействию исследуемых веществ *in vivo*; б) на нормальные зачатки конечностей в виде культуры воздействовали сывороткой крови животных, подвергнутых воздействию исследуемых веществ; в) нормальные зачатки конечностей культивировали в присутствии системы, метаболизирующей лекарственные препараты, во время воздействия исследуемым веществом. Последний способ напоминает тест Ames для выявления промутагенов.

Использование системы с культурами клеток для оценки потенциальных тератогенов также было изучено. Клетки нервного валика в культуре оказались специфически чувствительными к действию большого числа различных тератогенов, но инертными к действию нетератогенов. Эти клетки дифференцируются в меланоциты и нейроноподобные клетки; это клетки с особой морфологической структурой и биохимическими особенностями, включающими образование меланина и холинацетилтрансферазную активность, которые чувствительны к тератогенам. Несмотря на многообещающие результаты, полученные в экспериментах с культурой клеток нервного валика, по-видимому, не проявляется особого желания изучить потенциальные возможности других типов клеток или клеточных линий в качестве тест-систем для оценки тератогенной активности. Отчасти, это является следствием преждевременного суждения, распространенного в некоторых кругах по поводу того, что только исследования на животных, стоящих на высоких ступенях эволюции, и на сложных экспериментальных системах могут дать ценные результаты. По нашему мнению, имело бы большой научный смысл развивать тест-системы клеток немлекопитающих, состоящие, например, из развивающихся вне организма матери яиц, которые можно поддерживать в жидкой среде и оболочки которых можно сделать проницаемыми для исследуемых веществ и их метаболитов. Нелогично априори исключать модели с использованием клеток немлекопитающих из нашей системы мероприятий, направленных на выявление эмбриотоксических для человека веществ.

Контроль за частотой возникновения пороков развития у людей

Вслед за экспериментами на животных наиболее мощным инструментом для выявления эмбриотоксических веществ, содержащихся в окружающей среде, является статистический контроль человеческих популяций для выявления региональных или хронологических «горячих точек» (часто называемых пространственно-временными гроздьями) в отношении возникновения пороков развития у новорожденных. Хотя основную цель легко сформулировать, создание системы контроля для достижения этой цели может оказаться сложной задачей. Первым требованием является создание солидной основы в виде точных анкетных данных, на фоне которых будут выделяться пространственно-временные гроздьи. Это предполагает вовлечение в работу по сбору данных большого количества (возможно, десятков тысяч) работников здравоохранения, являющихся первичным источником информации. Нельзя допустить, чтобы местные различия в качестве и эффективности сбора и обработки данных привели к неправильному отражению ситуации. Для того чтобы соответствующим образом подготовить сборщиков данных, особенно при любой попытке объединить полученные данные на международной основе, могут потребоваться значительные усилия.

Национальный фонд «Марш десятицентовиков» — добровольная американская организация, озабоченная проблемой возникновения врожденных пороков развития у детей, способствовала встрече представителей различных национальных систем контроля. Эти усилия привели к образованию в 1974 г. Международной расчетной палаты для систем контроля за рождаемостью детей с пороками развития. Скоро стало очевидно, что существуют огромные препятствия для осуществления стандартизированной международной системы оповещения, регистрации и анализа данных о частоте возникновения пороков развития. Эти препятствия можно преодолеть только путем адаптации стандартных медицинских определений различных категорий пороков развития, осуществления обширной образовательной программы, что требует больших финансовых затрат. В настоящее время среди работников расчетной палаты крепнет убеждение в том, что большего международного участия можно добиться переводом программы расчетной палаты на более обширную базу ВОЗ.

Выявление статистически значимых пространственно-временных очагов увеличения частоты пороков развития является только первым шагом программы контроля. Следующий шаг заключается в безотлагательном начале эпидемиологических исследований для выявления причинных агентов. Хотя общая информация в виде данных медицинской и других видов статистики о популяциях, подобных популяции, в которой прово-

Таблица 10. Выдержка из квартальных сообщений, поступающих в Международную расчетную палату для систем контроля врожденных пороков развития относительно выявления случаев расщелины губы (ICD 749,1=749,2)*

Страна и название программы	Общая численность населения X 10 ⁶	Ежегодное число рождений X 10 ³	Максимальный период наблюдения за частотой пороков развития	Естественный уровень частоты расщелины губы/10 000	Наблюдаемое число случаев расщелины губы	Число случаев расщелины губы/10 000	Отношение наблюдаемого числа случаев к предполагаемому числу
Национальные							
Англия и Уэльс: Программа контроля врожденных пороков развития	49	641	до 14 дней	9,5	118	8,0	0,88↓
Финляндия: Национальная система извещения о рождениях	4,6	60	1 год		15	9,0	
Венгрия: Программа контроля врожденных пороков развития	10,5	196	6 дней	11,1	29	6,4	0,58↓
Норвегия: Система контроля пороков развития у новорожденных	4	60	9 дней	13,7	14	10,6	0,77↓
Швеция: Национальная медицинская регистрация рождений	8	110	до 28 »				
Региональные							
Канада: Региональная система контроля врожденных пороков развития (Альберта, Мэн, Бр. Колумбия, Онтарио)	13,3	220	7 »		18	7,1	
Чехословакия: Региональная программа контроля врожденных пороков развития (Богемия, Чехия)	10	190	7 »	12,0	49	10,5	0,88↓
Франция: Региональный центр исследования пороков развития (Рона — Альпы)	4,7	80	7 »		11	6,7	
США: Муниципальная программа контроля врожденных пороков развития шт. Атланта	1,8	25	7 »	10,7	8	12,5	1,16↑
Больничные							
Израиль: Иерусалимское перинатальное исследование		8					
Израиль: Эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития		5	4 дня	10,2	3	25,4	2,5↑

Страна и название программы	Общая численность населения $\times 10^6$	Ежегодное число рождений $\times 10^3$	Максимальный период наблюдения за частотой пороков развития	Естественный уровень частоты расщелины губы/10 000	Наблюдаемое число случаев расщелины губы	Число случаев расщелины губы/10 000	Отношение наблюдаемого числа случаев к предполагаемому числу
Южная Америка: Латиноамериканское совместное исследование врожденных пороков развития (Аргентина, Чили, Эквадор, Перу, Уругвай, Бразилия)		60	3 дня		20	14,1	
Швеция: Реестр врожденных пороков развития		95	7 дней				
США: Программа контроля врожденных пороков развития		1000	7 »	10,0	155	8,9	0,89

* Данные взяты из Klingberg M. A., Wetherall J. A. C. (eds.) *Epidemiological Methods for Detection of Teratogens*. Basel: S. Karger, 1979.

дится исследование частоты пороков развития, будет, без сомнения, легко доступна, наиболее полезной для целей эпидемиологических исследований была бы личная информация об отдельных индивидах, включающая такие вопросы, как профессия, место жительства, медицинский анамнез матери и отца, прием лекарственных препаратов матерью и ее диета во время беременности. Однако во многих странах неограниченный доступ к информации такого рода вызовет вопросы о законности вторжения в частную жизнь людей. Возможно, приемлемым решением было бы разрешить провести компьютерную обработку данных таким образом, чтобы выдаваемые машиной результаты касались только статистических корреляций, но не содержали бы специфической информации об отдельных людях.

В прошлом большинство основных тератогенов было обнаружено благодаря проницательным врачам-клиницистам. Возможности этого направления следует увеличить, сделав доступными данные компьютерной обработки и эпидемиологических исследований для интересующихся этими вопросами врачей и оказав поддержку со стороны служб, занимающихся статистическими и эпидемиологическими исследованиями, врачам и ученым, заинтересованным в выявлении возможной тератогенности того или иного подозреваемого вещества.

Ряд систем контроля частоты врожденных пороков развития действует в различных странах (табл. 10) и с их помощью было выявлено несколько случаев пространственно-временного увеличения частоты этих дефектов. Например, в 1969 г. в рамках Канадской программы контроля врожденных аномалий бы-

ло сообщено о значительном увеличении частоты недоразвития конечностей; в 1971 г. в рамках муниципальной программы контроля врожденных пороков развития в штате Атланта отмечалось значительное увеличение возникновения расщелины неба, а увеличение числа случаев пороков развития мочеполовой системы было выявлено в Скандинавских странах. Несмотря на то что во всех этих случаях исследователям не удалось выявить этиологический агент при последующих исследованиях, мы должны непрерывно улучшать нашу способность выявлять внезапное увеличение частоты врожденных пороков развития в случае, если одно из непрерывно возрастающего числа химических веществ, попадающих в окружающую среду в результате современной технологии, окажется тератогенным.

Примеры эмбриотоксических факторов, имеющих в окружающей среде

Электромагнитное излучение и механическая энергия

Факторы, относящиеся к этой группе, можно в общих чертах разделить на две категории, основываясь на их физических свойствах и предполагаемом механизме действия в биологических тканях. Первая категория, которая включает в себя рентгеновские лучи, гамма-лучи и естественную радиоактивность, состоит из ионизирующих излучений высоких энергий, которые могут вызвать внутриклеточное образование высокореактивных радикалов, способных видоизменять белки и нуклеиновые кислоты. Ко второй категории относятся электромагнитные излучения низких энергий, такие, как тепло, радиолокационные волны, микроволны и радиоволны, а также механическая энергия в форме ультразвука, шума и вибраций.

Минимальная интенсивность ионизирующего излучения, необходимая для оказания эмбриотоксического действия или для замедления роста плода, по меньшей мере в 10 раз больше, чем уровень естественной радиации. Естественная радиация состоит преимущественно из космических лучей и вклада природных радиоизотопов. Вклад излучений, возникающих в результате военной или промышленной деятельности, составляет лишь несколько процентов от общей естественной радиоактивности. Рентгеновское облучение во время диагностических или терапевтических процедур должно быть сведено к абсолютному минимуму для женщин в детородном возрасте. В дополнение к крупным порокам развития и значительному замедлению роста плода, которые происходят при дозах облучения превышающих 50 рад, имеются доказательства увеличения частоты развития лейкоза у новорожденных после облучения в дозах, равных только нескольким радам. Подобные же проблемы возникают и при использовании гамма-излучающих радиоизотопов,

таких, как ^{125}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при терапевтических или диагностических процедурах.

Вообще считается, что биологические эффекты воздействия электромагнитных излучений низких энергий связаны с индуцированием гипертермии глубоких тканей. Как гипертермию, так и гипотермию связывают с повышенной частотой крупных пороков развития у людей и у экспериментальных животных. Случаи развития гипертермии у человека включают в себя лихорадочные состояния с высокой температурой у матери во время беременности и посещения ею сауны в этот период. Диатермия, проводимая экспериментальным животным, приводила к дефектам ЦНС, в то время как воздействие холодом приводило к уменьшению размеров пометов и появлению различных пороков развития.

Хроническое воздействие микроволновым облучением (т. е. радиолокационными волнами) связывают с увеличением частоты развития синдрома Дауна. Ультразвук с частотой 1—3 МГц и интенсивностью, превышающей 5 Вт/см^2 , приводил к увеличению показателя смертности эмбрионов и частоты пороков развития у экспериментальных животных. Интенсивность ультразвука, используемого для диагностических целей, находится в диапазоне нескольких мВт/см^2 , но для терапевтической диатермии используют ультразвук с интенсивностью в несколько Вт/см^2 .

Вирусы

Существуют прямые экспериментальные доказательства, указывающие на то, что буквально десятки различных вирусов могут вызывать увеличение показателя гибели плодов и частоты возникновения крупных пороков развития у домашних и экспериментальных животных. Вообще эмбриотоксические или фетолитические эффекты вирусов вызываются или непосредственно трансплацентарной инфекцией, или опосредованно — через лихорадочное заболевание матери.

Лишь сравнительно небольшое число вирусов было с полной очевидностью установлено в качестве виновников эмбриотоксического действия на человека. Первая явная взаимосвязь между возникновением врожденных пороков развития у плода человека и вирусной инфекцией, вызывающей развитие синдрома, включающего врожденные пороки сердца, глухоту и катаракты, наблюдается у новорожденных, матери которых подвергались воздействию вируса краснухи в течение первых 90 дней беременности. Цитомегаловирусная инфекция, по-видимому, ответственна за развитие синдрома, включающего микроцефалию, замедление внутриутробного роста и другие дефекты. Вирус Коксаки (представляющий собой кишечный энтеровирус), как было показано, непосредственно связан со значительным увеличением частоты возникновения расщелин губы и лица, стеноза

привратника и других аномалий пищеварительного тракта и врожденных пороков сердца.

Для ряда других вирусов нет столь же очевидных доказательств их эмбриотоксического действия на человека, но оснований для таких подозрений (вызываемых главным образом публикациями о некоторых конкретных случаях) достаточно для того, чтобы вызвать серьезное беспокойство. К числу таких случаев относятся предполагаемая взаимосвязь между: вирусом герпеса и микроцефалией; вирусом коревой оспы и дефектами конечностей и ЦНС, а также синдромом Бернера—Горнера; вирусом эпидемического паротита и субэндокардиальным фиброэластозом; вирусом гриппа и увеличением общей частоты пороков развития.

Принимая во внимание, что много различных вирусов оказывают эмбриотоксическое действие на животных и довольно большое число разных вирусов могут быть эмбриотоксичными и для людей, следует помнить, что они могут вносить значительный вклад и в фоновый уровень «спонтанных» врожденных пороков развития, а, возможно, и в сезонные вариации частоты возникновения пороков развития.

Онкогены

Большинство, если не все, мутагены и тератогены являются одновременно и эмбриотоксичными и тератогенными веществами в зависимости от времени их воздействия и величины дозы. Предположительно эффекты обоих этих типов являются результатом способности этих веществ реагировать с ДНК и видоизменять ее. К числу тех онкогенов, содержащихся в окружающей среде, трансплацентарная токсичность которых была доказана, относятся полициклические ароматические углеводороды, бензо-а-пирен, диметилбензантрацен и метилхолантрен; различные триацины; аминные и амидные группы ароматических углеводов и различные нитрозилированные мочевины и вторичные амины.

Неорганические тератогены

Хотя вещества, относящиеся к этой группе, содержатся в природной окружающей среде, большинство токсикологических проблем, связанных с ними, происходит из-за локальных повышений концентрации этих веществ, происходящих в результате проведения горнорудных работ, металлургических и металлообрабатывающих процессов. Свинец независимо от того, попадает ли он в пищеварительный тракт в виде солей или вдыхается в виде монооксида свинца, может вызвать нарушения функции ЦНС и развитие умственной отсталости у людей. В печально известном случае отравления окружающей среды в Японии возникшая при этом эпидемия врожденных пороков разви-

тия у новорожденных детей (главным образом церебральных параличей и микроцефалии) была приписана воздействию ртути. Бактерии, содержащиеся в почве и воде, превращают ртуть в ртутьметил, являющийся эмбриотоксичным веществом. По сообщению из Ирака, употребление в пищу семян пшеницы, обработанных фунгицидом, содержащим ртутьметил, повлекло за собой возникновение высокой частоты нарушений двигательной активности и умственного развития у детей, подвергшихся воздействию этого вещества в пренатальном периоде. Было доказано, что кадмий, мышьяк и соли хромовой кислоты (хроматы) являются тератогенами для экспериментальных животных, но результаты эпидемиологических исследований воздействия этих веществ на людей противоречивы и недоказательны. Например, хотя масса тела при рождении у детей, рожденных женщинами, работающими на предприятиях, связанных с производством кадмия, значительно меньше, чем у детей в контрольной группе, но не было отмечено проявления эмбриотоксического действия, связанного с заболеванием матери болезнью itai-itai (синдром, вызванный отравлением кадмием). Метиларсенат, барий, бораты и кобальт проявляли тератогенную активность в экспериментах на животных. Наблюдались гистологические изменения и пятнистость эмали на молочных зубах детей, чьи матери употребляли родниковую воду, концентрация фтора в которой была в 20 раз выше нормы.

Производные растений и грибов

Ряд тератогенов растительного происхождения уже установлены. Хотя растения, из которых они получаются, обычно не входят в состав диеты людей, эти растения могут иногда оказаться (возможно, по недосмотру) в определенных смесях трав, используемых для приготовления чая в так называемой народной медицине. Алкалоиды составляют большую категорию таких веществ. Циклопамин, представляющий собой пирилизидин, содержащийся в чемерице (*Veratrum californicum*), вызывает периодические эпидемии возникновения пороков развития у жвачных животных. Гелиотрен (еще один алкалоид пирилизидина), как было показано, вызывает возникновение дефектов позвоночника и ребер, а также гиперплазию нижней челюсти и расщелину неба у экспериментальных животных. Токсические алкалоиды соланин и α -чаконин, присутствующие в различных растениях семейства паслёновых, таких, как белладонна, и в ростках хранящегося картофеля, как было показано, оказывали тератогенное действие у ряда экспериментальных животных. Анагрин (алкалоид, присутствующий в люпинах) связывают с возникновением так называемой болезни сгорбленного теленка — врожденным синдромом у телят, который включает в себя сколиоз, артрогрипоз и расщелину неба. Похожий

синдром вызывается также конином, присутствующим в пятнистом болиголове (*Conium maculatum*).

Было доказано, что некоторые нефизиологические аминокислоты растительного происхождения также являются тератогенами; к ним относятся: мимозин, выделяемый из *Leucaena leucosephala*; бета-аминопропионитрил, выделяемый из *Lathyrus odoratus*, и гипоглицин А, выделяемый из *Blighia sapida*. Гипоглицин присутствует и в незрелых фруктах растения аскее, произрастающего в Западной Африке и на островах Карибского моря.

Множество других растений содержат тератогенные вещества, но мало что известно об их активных ингредиентах и соответствующих механизмах тератогенного действия. Сообщалось, что астрагал (*Astragalus pubertissinum*) содержит вещество, которое оказывает тератогенное действие посредством латиферогенного механизма. Считают, что активным веществом дикой черешни является амигдалин, присутствующий в ягодных косточках. К другим примерам относится папоротник-орляк (*Pteridium aquilinum*), который вызывает задержку окостенения и замедление роста плода у экспериментальных животных, а также и у жвачных животных, питающихся этим растением. Повышенная частота возникновения расщелины неба наблюдалась у плодов крыс, которых кормили экстрактами из растения *Indigo ferspicata*.

Эмбриотоксические вещества были обнаружены также в грибах, но единственное обширное исследование для выявления положительной корреляции между увеличением врожденных пороков развития у человека и употреблением в пищу плесневелых продуктов питания было проведено с грибом ранней картофельной гнили. Хотя результаты нескольких проведенных ранее исследований указывали на то, что увеличение числа случаев возникновения анэнцефалии и *spina bifida* было связано с внутриутробным воздействием вещества, присутствующего в картофеле, пораженном ранней гнилью, более поздние исследования не подтвердили наличия взаимосвязи эпидемий ранней картофельной гнили с возникновением дефектов закрытия нервной трубки.

Другое вещество, которое привлекло пристальное внимание, это — афлатоксин. Афлатоксин представляет собой продукт жизнедеятельности плесневого гриба аспергилла (*Aspergillus flavus*) и, по-видимому, оказывает онкогенное и тератогенное действия посредством ковалентного связывания с ДНК. Сообщалось, что при введении его беременным лабораторным животным увеличивалась частота дефектов закрытия нервной трубки, микроэнцефалии и расщелины неба. Цитохалазины (группа микротоксинов, влияющих на митоз) вызывают, как было показано, высокую частоту дефектов закрытия нервной трубки.

Другие тератогенные микротоксины были обнаружены во время интенсивных исследований новых антибиотиков. Токсин

Т-2, являющийся метаболитом *Fusarium tricinatum*, вызывает аномалии развития хвоста и конечностей у мышей. Охратоксин А вызывает замедление роста плода, черепно-мозговую грыжу и аномалии развития глаз, лица, пальцев и хвоста. Рубратоксин В, являющийся метаболитом плесени, как было показано, увеличивает смертность эмбрионов, частоту возникновения черепно-мозговых и пупочных грыж. Было доказано, что тератогенами являются многие противоопухолевые антибиотики, включая митомидин С, который вызывает дефекты скелета, и антимицин А, который вызывает развитие дефектов, возникающих в результате повреждения мюогистогенеза.

Промышленные тератогены, широко распространенные в окружающей среде

Оксид углерода и двуокись углерода, являющиеся продуктами сгорания углеродистых веществ, относятся к числу самых распространенных загрязнителей окружающей среды. Оксид углерода имеет высокую степень сродства с гемоглобином, связывается с ним и препятствует переносу кислорода к развивающемуся эмбриону. Сообщалось, что СО оказывает эмбриотоксическое действие на лабораторных животных даже в таких концентрациях, которые никак не влияют на организм матери. А двуокись углерода действует на плод только при концентрациях, значительно превышающих те, которые содержатся в норме в окружающей среде.

Загрязнение окружающей среды галоидированными углеводородами недавно привлекло общественное внимание. Например, многобромистые дифенилы (МБД) встроились в пищевую цепочку в штате Мичиган в результате случайного загрязнения корма домашнего скота веществом, применяемым в промышленности для замедления процесса горения. Хотя во время этого случая и произошло воздействие МБД на плоды человека, находящиеся в матке, эмбриотоксические последствия этого факта еще не ясны до конца. Хлорированные дифенилы, которые широко применяются в качестве диэлектрических жидкостей в электрических приборах, широко распространены в окружающей среде. Эти вещества чрезвычайно стойко удерживаются в окружающей среде, но их эмбриотоксический потенциал в сравнительно низких концентрациях неизвестен. Случайное загрязнение пищевого масла многохлористыми дифенилами, происшедшее в Японии, вызвало вспышку так называемого синдрома младенцев орехового цвета, представляющего собой эмбриотоксический эффект, отмечаемый при рождении, но исчезающий в течение нескольких недель.

Доказано, что ряд гербицидов оказывают тератогенное действие на животных. Считают, что эмбриотоксическим компонентом очень широко применяемого гербицида — трихлорфеноксисукусной кислоты — является тетрахлордифенилдиоксин (ТХДД), чрезвычайно сильный онкоген и тератоген, который образуется

из 2-, 4-, 5-трихлорфенола. Это вещество присутствует в качестве примеси при изготовлении данного гербицида. Было доказано, что различные хлорированные фенолы, включая три-, тетра- и пентахлорфенол, обладают эмбриотоксическим действием на лабораторных животных, возможно, из-за присутствия примесей, подобных ТХДД. Было показано, что гербицид 2,4-дихлорфеноксисукусная кислота вызывает развитие подкожного отека и отсрочку окостенения у плодов крыс. Производные динитрофенола, также применяемые в качестве гербицидов, вызывают дефекты развития скелета, расщелину неба, гидроцефалию и недоразвитие надпочечников.

Было также показано, что определенные инсектициды обладают эмбриотоксическим действием. Среди инсектицидов, представляющих собой галонидированные углеводороды, к их числу относятся многохлористые соединения «кепон» и «мирекс», которые вызывают значительную частоту гибели эмбрионов при действии в малых дозах. Однако ДДТ, одно из наиболее хорошо изученных веществ-инсектицидов этого типа, дало исследователям мало убедительных доказательств своей тератогенности для млекопитающих. Циклодионовые пестициды, в число которых входят алдрин и диелдрин, вызывали значительное увеличение частоты возникновения дефектов конечностей и расщелины неба, но только при воздействии в дозах, приближающихся к нижней границе их токсичности для матери.

Было также показано, что инсектициды, полученные на основе производных пирогликолевой кислоты, оказывают эмбриотоксическое действие на экспериментальных животных. Хотя фосфорорганические инсектициды пользуются менее дурной славой среди широкой публики, чем инсектициды, представляющие собой галонидированные углеводороды, поскольку считается, что фосфорорганические инсектициды не задерживаются надолго в окружающей среде, их локальные концентрации могут быть достаточно большими для того, чтобы они оказались эмбриотоксичными для людей. Например, паратион очень сильно влияет на постнатальное развитие крыс, подвергающихся его воздействию во внутриутробном периоде, а диптерекс вызывает развитие дефектов скелета, расщелины неба и черепно-мозговой грыжи у крыс.

Мы должны также осознавать тот факт, что, хотя общие уровни содержания тех или иных инсектицидов и пестицидов в окружающей среде могут быть недостаточно повышенными для того чтобы причинить вред человеческой популяции в целом, но сельскохозяйственные рабочие и рабочие промышленных предприятий, вырабатывающих эти вещества, могут подвергаться определенному риску.

Население в целом, конечно, подвергается воздействию пищевых добавок, и сообщения о возможности тератогенного действия таких веществ вызывают широко распространенное беспокойство. Сообщалось, что некоторые пищевые красители,

в частности, амарант, снижают плодовитость и увеличивают смертность эмбрионов. Были также исследованы ожидаемые метаболиты этого красителя, в результате чего обнаружено увеличение частоты появления различных дефектов скелета у экспериментальных животных. Предполагалось, что эмбриотоксической активностью обладают искусственные подслащающие вещества — цикламат и сахарин, но в последнее время было показано, что подозрения относительно обоих этих веществ лишены основания.

Промышленные тератогены на рабочем месте

Существуют буквально тысячи химических соединений, обладающих потенциальной тератогенностью, которые воздействуют на ограниченные группы населения, занятые производством этих веществ и вступающие в непосредственный контакт с ними. Лишь несколько из таких веществ, которые производятся в очень большом количестве, мы имеем возможность упомянуть в настоящей главе. Бензол является установленным онкогеном, и было показано, что он вызывает повышенную частоту гибели эмбрионов у мышей. Другой распространенный промышленный растворитель — диметилформамид и вещества, очень сходные с ним, как было показано в экспериментах, высокотоксичны для плодов крыс. Диметилсульфоксид вызывает развитие черепно-мозговых грыж, аномалий развития конечностей и расщелины губы и морды у большого процента плодов хомячков, даже если его вводили через неповрежденную кожу. Ряд ароматических аминов, используемых при производстве красителей, и их естественных метаболитов являются потенциальными онкогенами или тератогенами; к ним относятся, в частности, 2-нитро-1,4-диаминобензол, который вызывает возникновение расщелины неба и замедление внутриутробного роста, и 4-нитро-1,2-диаминобензол, который вызывает возникновение расщелины неба и аномалий крупных кровеносных сосудов у мышей. Однако было установлено, что оба эти вещества являются тератогенными только при введении их в сравнительно высоких дозах.

Другая группа имеющих важное значение химических соединений, обладающих потенциальной тератогенной активностью, это — мономеры, применяемые в производстве полимерных пластиков. Винилхлорид, являющийся предшественником поливинилхлорида, связывали с высокой частотой дефектов нервной системы у людей, проживающих в окрестностях заводов, производящих это вещество. Существуют данные, указывающие на то, что дефекты нервной системы у людей и повышенная частота гибели плодов у них, вызванные воздействием винилхлорида, являются результатом повреждения зародышевых клеток отца, но до настоящего времени не наблюдалось повреждающего действия винилхлорида на плоды животных. И напротив,

получены данные в исследованиях на животных, показывающие, что у экспериментальных животных акрилонитрил (предшественник акриловых волокон) может вызывать аномалии развития туловища и аорты, но случаев, подтверждающих такое воздействие этого вещества на плоды человека, не наблюдалось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Armstrong P. B.* Scanning electron microscope technique for study of internal microanatomy of embryos. — *Microscope*, 1971, 19, 281.
- Becker N. A.* The statistics of teratology. — *Teratology*, 1974, 9(3), 261—262.
- Berry C. L., Poswillo D. E.* (eds.) *Teratology: Trends and Applications*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975.
- Boylard E., Grouding R.* (eds.) *Modern Trends in Toxicology*. Butterworths, London, 1968.
- Cahen R. L.* Evaluation of the teratogenicity of drugs. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1964, 5, 480—514.
- Collaborative study by 16 laboratories.* The evaluation of drugs for fetal toxicity and teratogenicity in the rat. — *Proc. Eur. Soc. Study Drug Tox.*, 1966, 7, 216—228.
- Faherty J. F.* Surface staining of 1 mm (Wilson) slices of fetuses for internal visceral examination. — *Stain Technol.*, 1972, 47, 53—58.
- Ferngren H., Forsberg U.* The correlation of adverse effects in man with observations in animals. Evaluation in animals of teratogenic effects of drugs submitted to the Swedish Drug Control 1963—1968. — *Proc. Eur. Soc. Study Drug Tox.*, 1971, 12, 347—351.
- Forsberg U., Grant C. A.* The correlation of adverse effects in man with observations in animals. Current practices of pharmaceutical companies for detecting and reporting fetal anomalies obtained in animal tests. — *Proc. Eur. Soc. Study Drug Tox.*, 1971, 12, 352—356.
- Fraser F. C., McKusick V. A.* (eds.) *Congenital Malformations*. Excerpta Medica, North Holland Publishing, Amsterdam, 1970.
- Friedman L., Kunin C. M., Nelson N., Whittenberger J. L., Wilson J. G.* Food and Drug Administration Advisory Committee on Protocols for Safety Evaluations: Panel on Reproduction report on reproduction studies in the safety evaluation of food additives and pesticide residues. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1970, 16, 264—296.
- Hagstrom B. E., Lonning S.* The sea urchin egg as a testing object in toxicology. — *Acta Pharm. Toxicol.*, 1973, 32 (Suppl. 1), 1—49.
- Hanley T., Udall V., Weatherall M.* An industrial view of current practice in predicting drug toxicity. — *Br. Med. Bul.*, 1970, 26, 203—207.
- Hook E. B., Janerich D. T., Porter I. H.* (eds.) *Monitoring Birth Defects and Environment*. Academic Press, New York, 1971.
- Hurley L. S.* Nutritional Factors in Teratogenesis. Supplement to the Teratology Workshop Manual, Pharmaceutical Manufacturers Assn., Washington, D. C., 1965.
- Janerich D. T., Skalko G., Porter I. H.* (eds.) *Congenital Defects*. Academic Press, New York, 1974.
- Kalter H., Warkany J.* Experimental production of congenital malformations by metabolic procedures. — *Physiol. Rev.*, 1959, 39, 69—115.
- Kalter H.* *Teratology of the Central Nervous System*. University of Chicago Press, Chicago, 1968.
- Kline J., Stein Z., Strobino B., Susser M., Warburton D.* Surveillance of spontaneous abortions. — *Am. J. Epidemiol.*, 1977, 106, 345.
- Klingberg M. A., Wetheral J. A. C.* (eds.) *Epidemiological Methods for Detection of Teratogens*. S. Karger, Basel, 1979.
- Miller J. R.* Birth defect monitoring system: An overview. — *Teratology*, 1976, 14, 235.
- Neubert D., Merker H. J., Kwasigroch T. E.* (eds.) *Methods in Prenatal Toxicology*, Thieme, Stuttgart, 1977.

- New D. A. T.* Culture of Vertebrate Embryos. Academic Press, New York, 1966.
- Nishimura H., Miller J. R., Yasuda M.* (eds.) Methods for Teratological Studies in Experimental Animals and Man. Medical Examination Publishing, Flushing, N. Y., 1968.
- Nishimura H., Miller J. R., Yasuda M.* Methods for Teratological Studies in Experimental Animals and Man. Medical Examination Publishing Flushing, N. Y., 1969.
- Nishimura H.* Tanimura Clinical Aspect of the Teratogenicity of Drugs. Excerpta Medica, Amsterdam (American Elsevier Publishing, New York), 1976.
- Paget G. E.* (ed.) Methods in Toxicology, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1970.
- Saxen L., Karkinen-Joaskelainen M., Saxen I.* Organ culture in teratology. — Cur. Top. Pathol., 1976, 62, 123—143.
- Schardein J. L.* Drugs as Teratogens. CRC Press, Cleveland, 1976.
- Shepard T. H.* Catalog of Teratogenic Agents. John Hopkins University Press, Baltimore, 1980.
- Shepard T. H., Miller J. R., Marois M.* (eds.) Methods for Detection of Environmental Agents That Produce Congenital Defects. North Holland Publishing, Amsterdam, 1975.
- Stein Z., Susser M., Warburton D., Wittes J., Kline J.* Spontaneous abortion as a screening device. — Am. J. Epidemiol., 1977, 102, 275.
- Sullivan F. M.* Animal tests to screen for human teratogens. Pediatrics, 1974, 53, 822—823.
- Tuchmann-Duplessis H.* Teratogenic drug screening. Present procedures and requirements. — Teratology, 1972, 5, 271—285.
- Warkany J.* Congenital Malformations. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1971.
- Wilson J. G.* Environment and Birth Defects. Academic Press, New York, 1973.
- Wilson J. G.* Factors determining the teratogenicity of drugs. — Ann. Rev. Pharmacol., 1974, 14, 205—217.
- Wilson J. G., Fraser F. C.* Handbook of Teratology. Plenum Press, New York, 1977.
- Wilson J. G., Warkany J.* (eds.) — Teratology: Principles and Techniques. University of Chicago Press, 1965.
- World Health Organization.* Principles for the Testing of Drugs for Teratogenicity. WHO Tech. Rep. Ser. No. 364, 1967.

14. Тератогенез у человека

Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins)

Термин «тератогенез» буквально означает производство уродов из уродливых организмов. В последние годы смысл этого термина был расширен и стал включать в себя понятие о развитии функциональных аномалий у новорожденного. Это не лишено оснований; действие вредного вещества, достигающего плод в ранние сроки беременности по всей вероятности вызовет нарушение анатомического развития; в поздние сроки беременности, когда основные структуры уже полностью развиты, опасности повреждения подвергаются функции плода.

Генетические нарушения

Термин «генетические нарушения» может быть применен к разным ситуациям. Подавляющее большинство аномалий у плода являются результатом неправильного развития оплодотво-

ренного яйца, которое может начаться в любое время после зачатия. Большинство видов такого неправильного развития связано с переносом аномального генетического материала во время клеточного деления, хотя при этом не существует никаких специфических нарушений в гаметях, посредством слияния которых произошло зачатие. Подходящим термином для этой группы видов неправильного развития будет неправильное развитие после зачатия. В большинстве случаев его причина неизвестна; статистическую вероятность того, что некоторые оплодотворенные яйцеклетки не разовьются нормально, следует принимать как естественный феномен. Раннее выявление зачатия будет способствовать лучшему пониманию этого механизма.

Сагг (1977) показал, что чем раньше происходит самопроизвольный аборт, тем больше будет доля аномальных оплодотворенных яйцеклеток. При таком сроке беременности, при котором утрата оплодотворенной яйцеклетки предстает перед врачом в виде самопроизвольного аборта, приблизительно в половине случаев обнаруживается «поврежденная яйцеклетка», не способная обеспечить развитие плода [Mall, Meyer, 1921; Herting, Edmonds, 1940]. Lauritsen (1976) обнаружил aberrации хромосом у 140 из 255 спонтанно абортированных плодов.

Поэтому кажется вероятным, что почти все эти неправильно развивающиеся оплодотворенные яйцеклетки подвергнутся самопроизвольному аборту. Выживет лишь небольшое число менее тяжело пораженных яйцеклеток. В этих случаях степень поражения вполне может быть изменена под влиянием условий окружающей среды. Работа Smithells и соавт. (1980) с фолиевой кислотой и другими витаминами заставляет предположить, что эти факторы могут или защитить оплодотворенную яйцеклетку, или содействовать ее репарации. С другой стороны, такая оплодотворенная яйцеклетка может быть чрезмерно чувствительна к повреждающему действию таких веществ, как лекарственные препараты, вводимые во время беременности. В конечном итоге некоторые плоды со значительными уродствами доживут до родов и составят около 2% новорожденных. У небольшой части таких новорожденных будут обнаружены хромосомные дефекты, не присущие родителям. Незвестный процент таких плодов будет иметь мозаичные хромосомные дефекты, ограниченные определенными органами или системами органов, которые останутся необнаруженными из-за отсутствия детальных исследований соответствующих пораженных тканей.

Меньшая группа генетических нарушений, ответственных за тератогенез, представлена наследственными заболеваниями. Обзор таких заболеваний сделал Harper (1981). Dewhurst (1981) рассмотрел вопрос об исходах беременности в случаях наличия у родителей хромосомных нарушений.

Причины, связанные с аномалиями матки

Причины нарушения развития плода, связанные с аномалиями матки, встречаются редко, но мы наблюдали случай вдавненного перелома черепа плода, определяемого при антенаталь-

ном рентгеновском исследовании у женщины, полость матки которой была деформирована плотными фибромиомами. В таких случаях могут также происходить небольшие нарушения развития конечностей. Сообщалось о редких случаях развития аномалий у плода, вызываемых амниотическими перетяжками, препятствующими развитию плода [Donnai et al., 1982]. Частой причиной развития аномалий у плода был олигогидрамнион, связанный с хронической утечкой околоплодной жидкости через шейку матки и образованием амниотических перетяжек, которые могут вызывать амниотическую ампутацию. Такой феномен редко наблюдается в настоящее время и, может быть, его возникновению способствует наличие хронической внутриматочной инфекции. Хронический олигогидрамнион может также вызывать гипоплазию легких плода [Perlman et al., 1976].

Инфекции и их предупреждение

Вирусные инфекции являются основной причиной для беспокойства о возможности нарушения развития плода. При бактериальных инфекциях главной опасностью для плода является возникновение самопроизвольного аборта в связи с лихорадочным состоянием и высокой температурой, а также с инфекцией самого плода, особенно, если это сочетается с недоношенностью и преждевременным разрывом плодных оболочек.

Последствия заболевания краснухой подробно рассмотрели Hanshaw и Dudgeon (1978). Частота развития цитомегаловирусной инфекции шейки матки у матери, по различным сообщениям, колеблется от 3 до 28% [Hanshaw, Dudgeon, 1978]. Некоторые из новорожденных при таком заболевании матери экскретируют цитомегаловирус; большинство из них развиваются нормально. Врожденные аномалии, такие, как кальцификация головного мозга, микроцефалия, хориоретинит и замедление психомоторных реакций, являются редкими последствиями цитомегаловирусной инфекции. У небольшого числа новорожденных отмечалась врожденная цитомегаловирусная инфекция при рождении. Было высказано предположение, что Herpesvirus hominis или вирус ветряной оспы во время беременности редко могут служить причиной аномалий развития у плода, но основной опасностью, связанной с этими вирусами (как и с вирусами корьей оспы, оспы, гепатита В, Коксаки В и полиомиелита), является врожденная инфекция [Waterson, 1979]. Необходимо подчеркнуть, что эта опасность невелика и что почти все женщины, которые заболевают вирусной инфекцией во время беременности, рожают здоровых детей.

Существуют довольно убедительные свидетельства того, что имеется связь между заболеванием женщины гриппом во время беременности и (хотя и очень небольшой) частотой развития (4 на 1000) лейкоза и сходных состояний у новорожденного [Fedrick, Albergman, 1972; Bithell et al., 1973; Nakulinen et al., 1973].

В качестве общего правила следует избегать использования живых вирусов для вакцинации во время беременности. Не существует эффективной вакцины из убитых вирусов краснухи, поэтому во время беременности не следует выполнять вакцинацию женщины против краснухи. В связи с этим женщин с отрицательным титром антител против вируса краснухи следует им-

мунизировать до беременности или в послеродовом периоде, и в течение 3 мес после иммунизации необходимо проводить эффективное предохранение от беременности. В случае контакта беременной женщины с больным краснухой нужно безотлагательно ввести ей иммуноглобулин человека, если известно, что она не обладает иммунитетом к краснухе и если в наличии имеется препарат с высоким титром иммуноглобулина. Иммуноглобулин не очень эффективен в этом случае и может затемнить диагностическую ценность серологического исследования больной.

Не существует эффективных методов лечения цитомегаловирусной и Herpesvirus hominis инфекций, а также ветряной оспы во время беременности. Применения вакцин против эпидемического паротита и кори лучше всего избегать, так как эти инфекции не причиняют вреда плоду. Целесообразно ввести человеческий противогепатитный иммуноглобулин беременной женщине, которая заболела гепатитом в результате переливания крови или у которой развился гепатит В во время беременности. Сам по себе факт случайных контактов с больным не является достаточным показанием для вакцинации. Вакцинацию против оспы следует выполнять во время беременности только в исключительно редких случаях прямого контакта женщины с больным, и после вакцинации необходимо ввести противосспенный гаммаглобулин.

Хотя уже в течение нескольких лет широко проводится вакцинация беременных женщин против полиомиелита, никаких четких указаний на то, что это может причинить какой-либо вред плоду, не было отмечено. Беременным женщинам в тех местностях, где вирус полиомиелита продолжает оставаться эндемичным, следует вводить противополиомиелитную вакцину перорально. При эпидемиях гриппа целесообразно провести вакцинацию против гриппа тем беременным, которые не страдают аллергическим диатезом [Deinhard, Ogborn, 1981]; предпочтительнее пользоваться вакцинами из убитых вирусов.

Целесообразно проводить иммунизацию против столбняка, тифа, паратифа, холеры или желтой лихорадки во время беременности в тех случаях, когда имеются соответствующие показания; основной риск при этом будет заключаться лишь в развитии лихорадочной реакции.

Профилактика малярии

Малярия является опасным заболеванием как для матери, так и для плода. Профилактика малярии заключается в назначении бигумалия или хлоридина; оба этих лекарственных препарата относятся к антагонистам фолиевой кислоты и обладают тератогенным действием на животных при использовании их в очень больших дозах. Не существует доказательств их тератогенного действия на людей, но когда эти препараты назнача-

ются во время беременности, то будет благоразумным назначить ежедневный прием 5 мг фолиевой кислоты. В тех регионах, где распространен *P. falciparum*, резистентный к хингамину (таких, как Центральная и Южная Америка, Азия и Океания), хлоридин используется в сочетании с диафенилсульфоном или же применяют сульфадоксин. Диафенилсульфон безвреден при беременности, но прием сульфадоксина лучше всего прекратить перед самым началом родов, поскольку он может предрасполагать к развитию желтухи новорожденных. Для лечения малярии обычно рекомендуются примахин и хингамин. При использовании хингамина существует (хотя и очень небольшой) риск поражения сетчатки глаз у плода и развития самопроизвольного аборта в том случае; если дополнительно применяется хинин, но недостаточно энергичное лечение малярии влечет за собой гораздо большую опасность.

Профилактика трипаносомозов проводится пентамидином в течение 6 мес. Нет данных относительно того, чтобы этот препарат обладал эмбриотоксическим действием, но следует избегать его применения в первом триместре беременности. Диэтилкарбамазин применяется для профилактики филяриатоза; не сообщалось о каком-либо вредном действии этого препарата при беременности.

Травма

Прямая травма развивающегося плода через стенку живота является настолько редкой причиной развития аномалий у плода, что может считаться почти анекдотичным феноменом. Аномалия развития плода, возникающая в результате неудавшихся попыток вызвать выкидыш посредством влагалищных манипуляций, относится к той же категории. Если такие аномалии когда-либо и случаются, то механизм их развития, вероятно, связан с повреждением плаценты, вызвавшим преходящую гипоксию плода.

Выполнение внутриматочных процедур, таких, как амниоцентез, является редкой причиной травмы плода [Medical Research Council, 1978]. Выполнение этих процедур под контролем изображения, получаемого с помощью ультразвука, должно сводить к минимуму опасность травмирования плода. Был вполне убедительно документирован случай самотравмирования плода, который разорвал собственную пуповину [Husemeyer, Helme, 1980].

Не наблюдается повышенной частоты развития аномалий плода у женщин, у которых беременность развивается при наличии установленного в матке противозачаточного устройства. Если оно будет препятствовать развитию оплодотворенной яйцеклетки, то произойдет самопроизвольный аборт; такой исход имеет место приблизительно в половине тех случаев, когда в матке имеется противозачаточное устройство в период развития

беременности [Hawkins, Elder, 1979]. В другой половине таких случаев это устройство располагается вне амниона в нижней части матки или же врезается в плаценту, так что плод не повреждается. Как ни прискорбно указывать на это, но сообщенная покойным м-ром V. B. Green-Armytage история о рождении ребенка, у которого кольцо Grafenberg оказалось плотно охватывающей одну из лодыжек, должна быть признана недостаточной. Было высказано предположение, что ионы меди, исходящие от медного внутриматочного устройства, могли вызвать такую аномалию у плода, но в действительности этого не происходит [Snowden, 1976].

Воздействие факторов окружающей среды

На возможную роль недостаточного питания в генезе пороков развития у плода исследователи указывали неоднократно [см. Laurence et al., 1980]. О косвенных признаках того, что при этом дефицит фолиевой кислоты может играть определенную роль, было упомянуто Smithells (1976). Более поздние длительные исследования с добавлением в диету женщины фолиевой кислоты и других витаминов группы В, начатые в сроки, предшествующие зачатию, показали снижение частоты, в частности, дефектов нервной трубки [Smithells et al., 1980; Laurence et al., 1981].

Все еще нет четких доказательств того, что увядший (проспелый) картофель [Renwick, 1972] или мягкая вода влияют на частоту врожденных аномалий [см. Smithells, 1976]. Высказывалось предположение о том, что загрязнение питьевой воды (и в особенности вина) свинцом внесло свой вклад в закат и падение Римской империи не только в результате снижения плодovitости населения, но и в качестве причины самопроизвольных абортoв и мертворождаемости [Gilfillan, 1965]. Уровень содержания свинца в питьевой воде, превышающий 50 мкг/л, следует считать уже представляющим некоторую опасность для плода. Ситуация, связанная с другими тяжелыми металлами и токсичными химическими веществами, а также с веществами, загрязняющими окружающую среду, настолько затемнена вследствие закрепленных законом имущественных прав, юридических соображений, плохого документирования и отсутствия убедительных доказательств, что нельзя прийти к какому-либо определенному заключению.

Получаемая человеком доза облучения от всех естественных источников радиоактивности составляет приблизительно 0,1 рад в год [Spiers, Griffiths, 1956]. Опасность, связанная с облучением во время беременности, была подробно рассмотрена Sternberg в 1973 г. В Хиросиме облученные внутриутробно дети получили дозу от 25 до 100 рад. Не было отмечено увеличения числа случаев лейкоза среди новорожденных, но когда были проведены 20-летние наблюдения за детьми, облученными в пер-

вом триместре беременности, оказалось, что у них отмечаются значительное уменьшение средних размеров головы и ухудшение умственного развития, а также более высокий показатель смертности по сравнению с их одногодками из контрольной группы. Много лет назад облучение в дозе 350—400 рад использовалось для выполнения медицинского аборта. Sternberg делает вывод, что наименьшая доза облучения, которая может считаться имеющей связь с развитием аномалий у плода, составляет 50 рад, полученных плодом между 10-м и 40-м днями его внутриутробной жизни.

Физические агенты, используемые в медицине

В ретроспективном исследовании Stewart и соавт. (1958) сделали вывод, что вероятность того, что тот ребенок, мать которого во время беременности подвергалась диагностическому исследованию брюшной полости с помощью облучения рентгеновскими лучами, умрет от злокачественной опухоли в возрасте до 10 лет, вдвое выше, чем для ребенка, мать которого не подвергалась таким исследованиям. Эта точка зрения была подвергнута критике и никогда не была подтверждена. Фактически, никогда не было убедительно продемонстрировано, что диагностические рентгенологические исследования оказывают какое-либо повреждающее действие на плод.

Тем не менее исходя из теоретических соображений, рентгеновское облучение во время беременности должно быть сведено к минимуму. В тех случаях, когда провести рентгенологическое исследование желательно для правильного акушерского ведения беременной, оно должно быть выполнено, но число таких исследований необходимо свести к минимуму. Стало очевидным, что ультразвуковое исследование, проводимое для определения наличия многоплодной беременности, не всегда позволяет получить точный ответ, и поэтому рентгенологическое исследование брюшной полости по истечении 30 нед беременности вполне оправдано. С другой стороны, ультразвуковое исследование является предпочтительным методом для установления вида предлежания плода и степени его зрелости. Ограничение процедуры измерения размеров таза одним снимком, выполняемым в боковой проекции, убедило врачей, что этого одного снимка достаточно для ведения беременной почти во всех случаях ожидаемой диспропорции между размерами головки плода и таза матери. Общие рентгенологические исследования часто могут быть ограничены, а плод можно экранировать, или же исследование можно отложить и выполнить после родов.

Houston (1977) и другие высказали предположение, что правило «десяти дней», т. е. ограничение диагностических рентгенологических исследований только первой половиной менструального цикла у женщин, находящихся в детородном возрасте, не имеет большого смысла, так как клетки эмбриона тотипо-

тентны в течение 2 нед после зачатия и маловероятно, чтобы они смогли получить повреждение, ведущее к развитию аномалий.

Вопрос о рентгенотерапии рассмотрен в другом месте настоящей книги так же, как и вопрос о гипоксии плода.

Одно время высказывалось предположение, что диагностическое использование ультразвука может вызвать повреждение хромосом плода. Сейчас существуют довольно убедительные свидетельства того, что этого не происходит [Lucas et al., 1972; Abdulla et al., 1972]. Хотя и нет доказательств того, что ультразвук может повреждать плод, но крупномасштабные контролируемые исследования отдаленных эффектов, которые могли бы быть начаты, когда эти диагностические процедуры стали широко распространенными, по-видимому, еще не осуществляются на практике.

Лекарственные препараты и другие вещества, вызывающие развитие привыкания

Rementaria и Lotonkhum (1977), Tuchmann-Duplesiss (1977) и Bolton (1982) описали некоторые потенциальные опасности для плодов, матери которых употребляют лекарственные препараты и другие вещества, вызывающие развитие привыкания.

Алкоголь

Нет надежных доказательств того, что употребление алкоголя во время беременности в умеренных количествах (менее 30 мл этилового спирта в день) причиняет какой-либо вред плоду. На самом деле некоторые беременные могут чувствовать себя лучше, принимая алкоголь, чем используя синтетические транквилизаторы. Беременных следует по заведенному порядку предупреждать о вреде чрезмерного употребления алкоголя, но они обычно так или иначе сами уменьшают употребление алкоголя во время беременности. В одном исследовании [Wright et al., 1981] показано, что 25% женщин полностью прекратили употребление алкоголя во время беременности в дополнение к 15% тех женщин, которые не употребляли алкоголя и до беременности.

При употреблении этилового спирта в количестве 30—60 мл в день приблизительно у 10% детей происходит замедление внутриутробного роста и наблюдается небольшое число незначительных врожденных аномалий. Если ежедневное употребление этилового спирта превышает 60 мл, то такая беременная может быть с полным основанием отнесена к категории алкоголичек. В таких случаях существует определенный риск развития аномалий у плода, выражающихся главным образом в снижении массы тела ребенка при рождении и постнатальной задержке физи-

ческого и умственного развития. Однако большинство детей, рожденных алкоголичками, являются нормальными.

Полный алкогольный синдром у плода был описан Lemoine и соавт. (1968) во Франции и Jones и соавт. (1973) в США. У таких детей наблюдается замедление внутриутробного роста; характерные черты лица с широкой, низкой переносицей, наличием эпикантусов, узкими глазными щелями и (часто) гирсутизмом лица; аномальные неврологические симптомы и раздражительность. Умственное и физическое развитие таких детей замедлено. Этот синдром редко наблюдается в Великобритании, где обнаружено менее 10 таких случаев.

Причина развития алкогольного синдрома у плода может быть связана с образованием ацетальдегида в процессе метаболизма, с дефицитом витамина В, с недостаточностью питания и с общей предрасположенностью к инфекционным заболеваниям. Ведение беременных алкоголичек должно сопровождаться назначением специальных пищевых добавок к их диете, особенно фолиевой кислоты, витаминов группы В и белка.

Курение

Курение табака во время беременности может быть связано с незначительным увеличением частоты самопроизвольных абортов и дефектов нервной трубки, но эта взаимосвязь не полностью доказана. По мере увеличения срока беременности у курящих в этот период женщин происходит снижение перфузии плаценты, что приводит к гистологическим изменениям [Asmussen, 1977; Naue, 1978] и пониженному переносу кислорода к плоду. Результатом этого являются: увеличение тенденции к развитию преждевременных родов, повышенная вероятность замедления внутриутробного роста плода и небольшое увеличение перинатальной смертности [Butler et al., 1972], хотя степень риска того, что эти отклонения от нормы возникнут, невелика. Незначительно возрастает частота кровоизлияний в предродовом периоде [Butler, Alberman, 1969].

Многие исследователи обнаружили снижение частоты развития преэклампсии у курящих женщин [Piganí, 1978]. Некоторые исследователи считают, что постнатальное развитие детей, рожденных женщинами, курящими во время беременности, не отличается от развития детей, рожденных некурящими женщинами; другие считают, что дети куривших во время беременности женщин отстают в умственном и физическом развитии от детей не куривших во время беременности женщин на 3—4 мес.

Механизм действия курения беременной на плод может быть связан с развитием определенной степени карбоксигемоглобинемии, воздействием самого никотина или его метаболитов — цианида и тиоцианата.

Многие женщины уменьшают число выкуриваемых ими сигарет в первом триместре беременности, и это связывают с улучшением статистического прогноза для развития ребенка [Butler

et al., 1972]. Однако существует сомнение в том, повлияет ли нет в лучшую сторону на прогноз относительно развития ребенка такая ситуация, когда женщину усиленно уговаривают снизить во время беременности число выкуриваемых сигарет [Dobson, 1977].

Кофеин

Не существует доказательств того, что кофеин и родственные ему вещества, содержащиеся в чае или кофе, оказывают какое-либо повреждающее действие на развивающийся человеческий плод.

Наркотики

Прежде привыкание только к героину было самой распространенной формой наркомании. Впоследствии такие факторы, как непрерывно возрастающая стоимость и изменчивые качества героина, привели к тому, что наркоманы стали употреблять несколько различных наркотиков, включая морфий, кокаин, метадон, кодеин, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), каннабис (марихуана) и животный клей. Кроме того, употребление алкоголя наркоманами находится на уровне, превышающем средний. Беременные наркоманки часто получают недостаточный уход в антенатальном периоде, в их диете имеется недостаток калорийности, белков и витаминов и они часто болеют вирусными и другими инфекциями. Вследствие этого трудно выделить изолированное влияние на беременность одного лишь привыкания к наркотикам.

Общий обзор имеющейся по этой теме литературы показывает, что частота возникновения врожденных аномалий у детей наркоманок составляет 2,5—3%, что является верхней границей нормального уровня этого показателя. Отмечается повышенная частота замедления внутриутробного роста плода, которую нельзя полностью объяснить лишь пониженным питанием матери. Коэффициент мертворождаемости у наркоманок выше среднего уровня в тех случаях, когда беременная продолжает употреблять наркотики во время беременности или же пытается полностью прекратить их употребление; однако он не превышает средний уровень в тех случаях, когда наркоманка находится под наблюдением врача и ей проводят поддерживающую терапию метадонном. Основной опасностью является смерть новорожденного, связанная с полным прекращением употребления наркотиков, и дети матерей-наркоманок нуждаются в интенсивной терапии и ведении с применением диазепама.

Галлюциногены

Нет твердых доказательств того, что ЛСД является тератогеном для человека, поскольку ситуация затемняется одновременным использованием других наркотиков. У детей употребляющих

ших ЛСД женщин при рождении отмечалось большое число случаев небольших хромосомных нарушений, но эти нарушения уже не определялись при достижении детьми возраста 3—6 мес [Jacobson, Berlin, 1972]. Существует недоказанное подозрение, что ЛСД может вызывать предрасположенность к образованию дефектов нервной трубки (заращение срединной линии) и конечностей [Jacobson, Berlin, 1972; Long, 1972].

Нет свидетельств того, чтобы каннабис (марихуана) вызывал развитие врожденных аномалий у людей.

Было сообщение об одном случае рождения дисморфного ребенка с неврологическими изменениями, связанными с употреблением матерью фенциклдина («порошка ангелов») [Golden et al., 1980]. Хотя это и единичный случай, но аналогичные аномалии наблюдались и в экспериментах с этим веществом, проведенных на живогных.

Амфетамины

Не наблюдается увеличения общей частоты случаев рождения детей с дисморфными врожденными аномалиями у женщин, употребляющих амфетамины во время беременности [Milkovich, van den Berg, 1977], хотя сообщалось об относительном увеличении числа случаев расщелины губы, атрезий желчных протоков и врожденных пороков сердца. Сообщение о том, что употребление амфетамина во время беременности связано с повышением частоты недоношенности, низкой величины массы тела плода при рождении и развития преэклампсии [Eriksson et al., 1978], по-видимому, согласуется с известным влиянием этого препарата на сердечно-сосудистую систему.

Большинство врачей не одобряют использования амфетаминов в качестве средства для уменьшения массы тела. Существуют данные о том, что такое средство для снижения аппетита, как фенфлурамин, не причиняет вреда при приеме его в ранние сроки беременности; кроме того, по результатам экспериментов, выполненных на животных и в нескольких случаях в исследованиях на людях, нет оснований полагать, что на плод оказывает повреждающее действие мазиндол. Использование ингибиторов аппетита в первом триместре беременности является серьезной проблемой, требующей дальнейшего исследования, поскольку похудевшие женщины становятся более привлекательными и у них больше шансов забеременеть.

Барбитураты и бензодиазепины

Насколько нам известно, использование седативных доз барбитуратов при беременности не представляет какой-либо опасности для плода [Royal College of General Practitioners, 1975], хотя принимающие их женщины могут быть немного более предрасположены к рождению детей с небольшими аномалиями. Использование больших доз барбитуратов в качестве составной

части курса противоэпилептического лечения связано с повышением частоты возникновения врожденных аномалий [Smithells, 1976]. Не совсем ясно, могут ли одни лишь барбитураты, принимаемые постоянно, вызвать рождение дисморфных детей, но существует явная опасность развития у таких детей синдрома отмены, характеризующегося чрезмерной возбудимостью [Desmond et al., 1972]. Возникновение синдрома отмены было описано у детей, матери которых употребляли бензодиазепины, а за детьми, рожденными матерями, принимающими значительные дозы этих препаратов, необходимо вести тщательное наблюдение из-за возможности развития у них гипотонии, гипотермии и приступов остановки дыхания [Cree et al., 1973].

Лекарственные препараты, используемые при лечении заболеваний

Значительная часть этого обзора была посвящена причинам возникновения тератогенеза у человека, связанным не с лекарственными препаратами, назначаемыми врачами, а совсем с иными факторами. Это было сделано преднамеренно; роль ятрогенных факторов в тератогенезе у человека в последние годы чрезмерно выпячивалась. Тератогенный потенциал терапевтических средств для людей подробно рассмотрен в обзорах Lewis (1974), Hawkins (1976, 1981, 1982) и Tuchmann-Duplesiss (1977). Использование кортикостероидов при беременности рассмотрено Sidhu и Hawkins (1981), а применение половых гормонов при беременности рассмотрели Darling и Hawkins (1981); влияние лекарственных препаратов, принимаемых во время беременности, на возникновение желтухи новорожденных рассмотрел Lapont (1982). Использование некоторых других препаратов во время беременности рассматривается в других разделах этой книги. Здесь будут кратко рассмотрены только несколько избранных групп лекарственных препаратов.

Анестезирующие средства

Местная анестезия во время беременности обычно не создает каких-либо проблем для плода. Имелись сообщения о развитии брадикардии у плода в результате выполнения парацервикальной блокады. Это могло быть связано с воздействием на тазовые нервные сплетения, регулирующие приток крови к матке, или со случайным введением анестетика непосредственно в кожу головы плода. Использование парацервикальной блокады было вообще прекращено. Сообщалось, что прилокаин, используемый для непрерывной эпидуральной анестезии, вызывал развитие метгемоглобинемии у плода. Использование других лекарственных препаратов, таких, как бупивакаин, для эпидуральной анестезии представляет опасность для ребенка только в том слу-

чае, если не будут предприняты меры профилактики против развития тяжелой и длительной гипотензии.

При проведении общего обезболивания во время беременности вредные воздействия на плод могут произойти только в том случае, если будет допущено развитие гипоксии. При достаточной компетентности анестезиолога выполнение оксигенации перед наркозом, осуществление сдавления перстневидного хряща гортани во время интубации и тщательный контроль дыхания во время наркоза никаких трудностей не вызывают. При проведенном недавно контрольном инспектировании хирургических вмешательств, выполнявшихся под общим обезболиванием во время беременности [Brodsky et al., 1980], отмечалось небольшое увеличение частоты возникновения выкидышей, но не было отмечено какого-либо увеличения частоты врожденных аномалий. Небольшой риск развития выкидыша, о котором было сообщено, вполне мог быть отнесен на счет самого факта хирургического вмешательства и состояний, которые потребовали такого вмешательства.

Одним из аспектов, связанных с этой проблемой, вызывающим наибольший интерес в настоящее время, является возможное влияние загрязнения воздуха в операционной газовыми смесями, используемыми для выполнения наркоза, на беременных сотрудниц операционного блока. Обстоятельные сведения, связанные с этой проблемой, исходят из трех источников: экспериментов на животных с длительным воздействием на беременных самок газовыми смесями с высоким содержанием анестезирующих веществ [см. Smith, 1974; Vessey, Nunn, 1980]; эпидемиологических обследований анестезиологов [см. Vessey, Nunn, 1980] и ретроспективных исследований, заставляющих предположить, что контакт женщин с промышленными органическими растворителями во время беременности может увеличивать частоту возникновения врожденных аномалий [см., например, Holmberg, 1979]. В большинстве посвященных данной проблеме эпидемиологических обследований имеются крупные недостатки, но из проведенных контролируемых исследований можно сделать вывод, что беременные сотрудницы операционного блока подвергаются повышенной опасности возникновения у них самопроизвольного аборта. Однако нет серьезных доказательств какого-либо увеличения у детей этих сотрудниц частоты врожденных аномалий [Vessey, Nunn, 1980].

Данная проблема может быть связана с физическими и физиологическими нагрузками, которым подвергаются эти сотрудницы, но существуют некоторые свидетельства того, что женщины-анестезиологи составляют группу женщин с высоким риском развития выкидышей и врожденных аномалий, даже если они не работают в операционной во время беременности. Будет разумным посоветовать им сменить профессию на такую, которая связана с меньшей стрессовой нагрузкой, если они планируют завести ребенка [Hawkins, Love, 1978; Vessey, Nunn, 1980]. Системы очистки воздуха для снижения его загрязненности анестезирующими газами должны устанавливаться в операционных в обязательном порядке и для этого не требуется привлечения доказательств вредности данных загрязнений.

Антацидные средства

Ретроспективные исследования [Nelson, Forfar, 1971] заставили предположить, что в случае применения антацидных и сходных с ними лекарственных препаратов в первые несколько недель беременности можно ожидать увеличения частоты возникновения аномалий развития у плода. Это подозрение не было подтверждено дальнейшими исследованиями, и в частности метоклопрамид, по-видимому, не оказывает повреждающего действия. Тем не менее предпочтительнее использовать диетические ограничения и простые смеси с трисиликатом магния, которые широко применялись в течение многих лет.

Антихолинэстеразные препараты

Больные тяжелой миастенией нуждаются в тщательном наблюдении в поздние сроки беременности и во время родов. Неадекватное применение антихолинэстеразы очень опасно; передозировка может привести к развитию у новорожденного нервно-мышечной депрессии.

Антикоагулянты

«Варфариновая эмбриопатия», характеризующаяся гипоплазией носовых костей и костными дефектами конечностей, возможно связанная с точечными кровоизлияниями в эпифизальных областях и другими более системными дефектами, легко вызывается у животных большими дозами этого препарата. Были сообщения об отдельных случаях такой эмбриопатии, возникшей у плодов женщин, получающих варфарин в первом триместре беременности, но такие случаи очень редки. Гепарин не проникает через плаценту, и не было сообщений о взаимосвязи между его применением и развитием каких-либо врожденных аномалий.

Время от времени появляются публикации, подробно рассказывающие о высокой частоте развития выкидышей, предродовых кровотечений и кровоизлияний у плодов женщин, подвергающихся лечению антикоагулянтами во время беременности, а также о героических хирургических вмешательствах, предпринимаемых для предотвращения использования антикоагулянтов у женщин, подверженных риску развития эмболий легочной артерии. Такое трудно себе представить; разве только допустить, что в этих случаях достигался чрезмерно высокий уровень активности антисвертывающих систем крови или же контроль за свертываемостью крови проводился нерегулярно. Подкожное введение гепарина для профилактики повсеместно используется в настоящее время; существует мнение клиницистов, что «субтерапевтические» дозы варфарина также имеют профилактическую ценность.

Кроме тех женщин, у которых установлены искусственные пластиковые сердечные клапаны и для которых адекватные терапевтические уровни антикоагулянтов можно считать жизненно важными, тщательный контроль за состоянием свертываемости крови служит лучшей защитной мерой по отношению к плоду, для остальных беременных рекомендуется следующий подход к применению антикоагулянтов. Прежде всего следует оценить действительно ли необходимо проводить введение антикоагулянтов данной беременной; такое лечение следует обязательно проводить женщинам с повторными эмболиями легких во время беременности, женщинам, у которых имеются пластиковые протезы сосудов, и женщинам, страдающим тромбозом глубоких вен. Внутривенное введение гепарина осуществляют в острых ситуациях, возникающих в первом триместре беременности, в дозах, которые определяются временем свертывания крови, а не нечувствительными гематологическими параметрами. Когда это представляется разумным, гепарин следует вводить подкожно. Во втором триместре беременности применяют варфарин с целью поддержания протромбинового времени на уровне, в 1,5—2 раза превышающем контрольное, или результата тромботеста на уровне 15—20%. Если предполагают, что скоро начнутся роды или собираются вызывать роды, то варфарин заменяют гепарином. Введение гепарина прекращают как только роды начнутся, и рекомендуется возобновить его сразу после завершения осмотрового ведения третьей стадии родов. Если у беременной развиваются неожиданные роды, в то время когда она принимает варфарин, необходимо безотлагательно провести тромботест. Если его результат превышает 12%, то не надо предпринимать никаких мер; если он ниже 12%, то следует ввести роженице половину рекомендуемой дозы витамина К и ребенку также ввести витамин К. Руководствуясь такой тактикой, мы сталкивались лишь с единственным видом осложнений более чем у 50 матерей, заключающимся в том, что у женщин, которые сами вводили себе гепарин подкожно, возникало кровотечение, устранявшееся простым снижением дозы; лишь в одном необъяснимом случае мы столкнулись с гибелью плода от внутривенного кровоизлияния во время родов, когда его матери проводили антикоагулянтную терапию только малыми дозами варфарина.

Противоэпилептические препараты

Нет четких доказательств того, чтобы диазепам или барбитураты, используемые по отдельности в умеренных дозах, являлись тератогенами, однако за ребенком, рожденным пользующейся этими препаратами матерью, необходимо тщательное наблюдение с целью выявления возможного развития у него синдрома отмены. С другой стороны, все сочетания нескольких

лекарственных препаратов, используемые для предотвращения больших эпилептических припадков во время беременности, и в особенности те, которые содержат фенитоин, заключают в себе опасность тератогенного воздействия, оцениваемую в 6% по сравнению с аналогичной опасностью, характерной для больных эпилепсией женщин, не принимающих лекарственных препараты, оцениваемой в 1,4% [Smithells, 1976]. Starreveld-Zimmerman и соавт. (1974) предположили, что сочетания фенитоина с барбитуратами увеличивают эту опасность, а сочетания фенитоина с карбамазепином уменьшают ее; но другие исследования указывают на опасность любых сочетаний. Исходя из этого, казалось бы, можно предположить, что эпилепсия сама по себе является фактором риска. Против такого взгляда свидетельствует тот факт, что эти лекарственные препараты являются ингибиторами фолиевой кислоты, нарушающими абсорбцию и метаболизм. Различная природа таких нарушений [Smithells, 1976] делает вполне вероятным именно такой механизм. Поэтому крайне желательно проводить наблюдение за больными эпилепсией женщинами еще до зачатия, тщательно оценив нуждаются ли они в приеме лекарственных препаратов вообще и назначая им ежедневные добавки фолиевой кислоты.

Антимикробные средства

Пенициллины и цефалоспорины не представляют какой-либо опасности для плода. Аминогликозиды лучше всего избегать, поскольку существует потенциальная опасность ототоксического действия этих лекарственных препаратов на плод. В прошлом размеры этой опасности преувеличивали, и если существуют реальные показания, а альтернативные препараты менее эффективны, следует использовать стрептомицин. При этом после введения препарата необходимо регулярно определять его уровень в плазме крови беременной и в соответствии с полученными результатами изменять величину дозы препарата. В действительности были сообщения лишь об очень небольшом числе случаев глухоты у новорожденных [Robinson, Cambon, 1964], хотя стрептомицин широко применялся для лечения туберкулеза во время беременности. Conway и Birt (1965) обследовали 17 детей, матери которых подвергались такому лечению. Ни в одном случае не было отмечено никаких нарушений слуха в диапазоне частот, характерных для устной речи, хотя в диапазоне очень высоких частот у 4 детей были обнаружены небольшие дефекты. У 6 из обследованных детей были получены аномальные результаты calorических проб вестибулярной функции, но эти нарушения были компенсированными и бессимптомными. Трудно сказать, характерна ли такая ситуация и для гентамицина, и для других аминогликозидов. Эти лекарственные препараты при условии тщательного контроля их концентрации в плазме крови следует использовать в тех

случаях, когда они действительно необходимы, но следует избегать их применения, если существуют альтернативные препараты.

Предположение о том, что тетрациклины могут служить причиной развития дисморфных врожденных аномалий, основывается на результатах экспериментов на животных, на ретроспективных исследованиях сомнительной значимости и на разных сообщениях анекдотического характера. С другой стороны, всегда существуют альтернативные антибиотики, и степень опасности нарушения развития зубов при использовании тетрациклинов столь велика, что их применение во время беременности абсолютно противопоказано.

Утверждение о том, что растворимые сульфонамиды не следует использовать для лечения инфекций во время беременности, возникло из-за возможного нарушения связывания билирубина у новорожденного под влиянием этих препаратов, что приводит к развитию у него ядерной желтухи. В действительности растворимые сульфонамиды быстро экскретируются, и буквально миллионы женщин получали лечение этими препаратами во время беременности, причем не было сообщений о каких-либо случаях развития ядерной желтухи. На практике растворимые сульфонамиды не должны применяться ни в тех случаях, когда предполагают развитие преждевременных родов или родов в срок, ни во время родов, поскольку при их использовании в это время существует несколько повышенная вероятность развития желтухи новорожденного. Котримоксазол и подобные ему лекарственные препараты содержат триметоприм, который является ингибитором фолиевой кислоты, а также и сульфонамидом. Эти лекарственные препараты широко применяются во время беременности без видимого вреда, но в дополнение к ним разумно назначать фолиевую кислоту. На основании сообщений анекдотического характера было высказано предположение о том, что налидиксовая кислота, используемая для лечения инфекций мочевых путей во время беременности, может вызывать гидроцефалию у плода; несостоятельность этого предположения была доказана [Muggau, 1981]. Хлорамфеникол (левомицетин) редко применяют в настоящее время; он может служить причиной развития «серого синдрома» у новорожденного, но это не представляет опасности для плода во время беременности [Tuchmann-Duplessis, 1977].

В течение последних 7 лет предпринимались многочисленные попытки объявить метронидазол тератогеном. Управление по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в США не нашло это предположение доказательным, и имеются многочисленные свидетельства безвредности метронидазола во время беременности [например, см. Morgan, 1978]. Тем не менее необоснованные неблагоприятные утверждения продолжают появляться: «...число больных, подвергнутых системному обследованию, недостаточно для того, чтобы полно-

стью исключить...» [Goldman, 1980]. Поразительное заявление, если учесть, что, согласно опубликованным данным, число больных, леченных этим препаратом, достигает нескольких тысяч! Из общих соображений может быть разумно отложить лечение бессимптомного трихомоноза во время беременности до начала второго триместра, но когда имеются показания для применения метронидазола во время беременности, его следует применять.

Что касается противотуберкулезных средств, используемых в настоящее время, то Jentgens (1973) сделал вывод о том, что рифампицин и этамбутол не обладают тератогенным действием на человека, но только 38 женщин, описанных в этом исследовании, получали эти препараты в ранние сроки беременности. Все другие противотуберкулезные препараты ассоциируют с относительно высокой частотой развития врожденных аномалий — порядка 6%. Это может быть связано с самим заболеванием. Не было показано, чтобы изониазид являлся тератогеном для человека [Tuchmann-Duplessis, 1977], но известно, что этот препарат нарушает метаболизм пиридоксина, и в случае его применения должны назначаться инъекции пиридоксина.

Гризеофульвин оказывает тератогенное действие на крыс, но не было сообщений о таком же вредном его действии на людей. Во время беременности предпочтительнее применять местнодействующие лекарственные препараты для лечения грибковых инфекций.

Спирамицин, который не проникает через плаценту, применяется у беременных женщин с положительным титром антител, против токсоплазмоза, но не имеющих признаков активной инфекции. Если этот титр антител будет возрастать или если появятся симптомы заболевания, то безусловно будет оправданным применение котримоксазола (с одновременным введением добавок фолиевой кислоты) и дарсона, поскольку плоду угрожает опасность от самой инфекции.

Антитиреоидные препараты

Опасность развития зоба у плода или гипотиреоза новорожденного при лечении матери антитиреоидными препаратами невелика, если их применение происходит под строгим контролем. Все еще не опровергнуто предположение о том, что полезно сочетать эти препараты с небольшими количествами L-тироксина [Chahal et al., 1981].

Лекарственные препараты, влияющие на плодовитость

Частота развития двуплодных беременностей при использовании кломифена составляет 6,9%, а трехплодных беременностей — 0,5%. Сообщалось о четырехплодных и пятиплодных беременностях, но такие случаи редки. На 2369 беременностей

приходилось 58 рождений детей с дефектами, но 8 из числа рождений таких детей приходилось на 158 матерей, которые в результате недосмотра получали курс лечения кломифеном в первые 6 нед беременности [Megrell, 1980]. Поэтому эту последнюю ситуацию следует рассматривать как фактор, увеличивающий опасность развития аномалий у плода.

Менотрофин, являющийся препаратом гонадотропина, создает гораздо более высокую опасность развития многоплодной беременности, степень которой зависит от того, насколько тщательно осуществляется контроль за его применением. При его использовании вероятность развития врожденных аномалий у плода не увеличивается.

Использование бромкриптина не связано с каким-либо повышенным риском развития многоплодной беременности или аномалий у плода [Griffith et al., 1978].

Гипотензивные препараты

При выборе гипотензивных препаратов для применения во время беременности [Hawkins, 1977] необходимо иметь в виду, что, как было показано: 1) гидралазин является единственным гипотензивным препаратом, который по меньшей мере способствует увеличению кровотока через миометрий; 2) метилдофа является единственным препаратом, который улучшает прогноз для плода при эссенциальной гипертензии у матери; 3) оксипренолол по меньшей мере так же эффективен, как метилдофа, главным образом при лечении тех больных, у которых гипотензивное лечение было начато в начале третьего триместра беременности. Нет сведений о том, чтобы гидралазин оказывал вредное воздействие на плод, но может развиваться непереносимость этого препарата матерью. Его можно применять в сочетании с оксипренололом. Метилдофа может вызывать появление положительной реакции Кумбса у новорожденного, но сообщения о том, что у ребенка развилась гемолитическая анемия, не появлялись. Ежедневные дозы метилдофы, превышающие 2 г, могут вызывать развитие кишечной меконияльной непроходимости у недоношенного и незрелого новорожденного [Clark et al., 1972].

Небольшие дозы β -адреноблокаторов, особенно, если они являются частью гипотензивного лечения матери, начатого еще до зачатия, не причиняют вреда плоду. Применение больших доз β -адреноблокаторов в качестве единственного препарата для лечения тяжелой гипертензии во время беременности связывают с высокой перинатальной смертностью [Stirrat, Lieberman, 1977].

Ганглиоблокаторы вызывают развитие паралитической кишечной непроходимости у новорожденного. Резерпин вызывает угнетение жизнедеятельности новорожденного и заложенность носа. Опыт применения других гипотензивных препаратов

слишком ограничен для того, чтобы можно было оценить их действие на плод. Поэтому их применения во время беременности лучше всего избегать.

Железо

В ретроспективном исследовании Nelson и Forfar (1971) было высказано предположение о том, что прием препаратов железа через рот в первые несколько недель беременности вызывает увеличение частоты развития аномалий у плода. Перспективные исследования, проведенные после этого, не подтвердили этого предположения, но пероральные препараты железа являются основной причиной нарушений деятельности пищеварительного тракта беременной женщины в первом триместре беременности, и лучше избегать их использования в ранние сроки беременности.

Ингибиторы простагландинсинтетазы

Любые доказательства того, что салицилаты могут причинять вред плоду, неубедительны, хотя и существует вероятность того, что их применение в поздние сроки беременности может вызвать удлинение срока беременности. Следует сделать оговорку о необходимости осмотрительного использования таких ингибиторов простагландинсинтетазы, как индометацин, для предотвращения преждевременных родов, поскольку имелись сообщения о фатальных случаях преждевременного закрытия артериального протока у плода и развитии легочной гипертензии у новорожденного [Levin et al., 1978]. Такие препараты, как кетопрофен, используются для лечения тяжелых ревматических атак во время беременности и до настоящего времени пока нет сообщений о развитии в связи с этим аномалий у плода. Мы предпочитаем в качестве основного лечения использовать стероиды. Известно, что при использовании этих препаратов вероятность повреждения плода по меньшей мере очень невелика.

Транквилизаторы

Все еще нет убедительных доказательств того, что разумные дозы бензодиазепинов, фенотиазинов, ингибиторов аминоксидазы или трициклических антидепрессантов были вредны для плода. Использование таких лекарственных препаратов во время беременности лучше всего избегать; если их все же применяют, то дозы их должны быть минимальными, а за новорожденным необходимо проводить тщательное наблюдение с целью выявления возможного развития у него синдрома отмены или других осложнений.

Заклучение

Ятрогенные аномалии развития плодов вносят сравнительно небольшой вклад в тератогенез человека. Величина этого вклада может быть снижена до минимума осмотрительными и хорошо осведомленными терапевтами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abdulla V., Talbert D., Lucas M., Mullarkey M.* Effect of ultrasound on chromosomes of lymphocytic cultures. — *Br. Med. J.*, 1972, 3, 797—799.
- Asmussen I.* Ultrastructure of the human placenta at term. Observations on placentas from newborn children of smoking and non-smoking mothers. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1977, 56, 119—126.
- Bithell J. F., Draper G. J., Gorbach P. D.* Association between malignant disease in children and maternal virus infection. — *Br. Med. J.*, 1973, 1, 706—708.
- Bolton P. J.* Drugs of abuse. In: *Drugs of Pregnancy. Human Teratogenesis and Related Problems*, ed. by D. F. Hawkins. Churchill Livingstone, Edinburgh 1982, 128—154.
- Brodsky J. B., Cohen E. N., Brown B. W. Jr., Wu M. L., Whitcher C.* Surgery during pregnancy and fetal outcome. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138, 1165—1167.
- Builer N. R., Alberman E. D.* (eds.) *Perinatal Problems — The Second Report of the 1958 British Perinatal Mortality Survey*. Livingstone, Edinburgh and London, 1969.
- Butler N. R., Goldstein H., Ross E. M.* Cigarette smoking in pregnancy: Its influence on birth weight and perinatal mortality. — *Br. Med. J.*, 1972, 2, 127—130.
- Carr D. H., Gedeon M. M.* Population cytogenetics of human abortuses. In: *Population Cytogenetics*, ed. by E. B. Hook, I. H. Porter, 1—9, New York, Academic Press, 1977.
- Chahal P., Sidhu R., Joplin G. F., Hawkins D. F.* Treatment of thyrotoxicosis in pregnancy. — *J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 2, 11—19.
- Clark A. D., Sevitt L. H., Hawkins D. F.* Use of furosemide in severe toxemia of pregnancy. — *Lancet*, 1972, 1, 35—36.
- Conway N., Birt B. D.* Streptomycin in pregnancy: Effect on the foetal ear. — *Br. Med. J.*, 1965, 2, 260—263.
- Cree J. E., Meyer J., Hailey D. M.* Diazepam in labour: its metabolism and effect on the clinical condition and thermogenesis of the newborn. — *Br. Med. J.*, 1973, 4, 251—255.
- Darling M. R., Hawkins D. F.* Sex hormones in pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 8, 405—419.
- Deinard A. S., Ogburn P. Jr.* A/NJ/8/76 Influenza vaccination program: Effects on maternal health and pregnancy outcome. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 140, 240—245.
- Desmond M. M., Schwaneke R. P., Wilson G. S., Yasunaga S., Burgdorff I.* Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. — *J. Pediatr.*, 1972, 80, 190—197.
- Dewhurst Sir J.* Chromosomal aspects of reproductive failure. — *J. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 1, 235—246.
- Donnai D., Read A. P., Brandreth C., Donnai P.* Prenatal detection of aberrant tissue bands and cord abnormalities. — *J. Obstet. Gynaecol.*, 1982, 2, 203—205.
- Donovan J. W.* Randomised controlled trial of antismoking advice in pregnancy. — *Br. J. Prevent. Soc. Med.*, 1977, 31, 6—12.
- Eriksson M., Larsson G., Windladh B., Zetterstrom R.* The influence of amphetamine addiction on pregnancy and the newborn infant. — *Acta Paediatr. Scand.*, 1978, 67, 95—99.

- Fedrick J., Alberman E. D.* Reported influenza in pregnancy and subsequent cancer in the child. — *Br. Med. J.*, 1972, 2, 485—488.
- Gilfillan S. C.* Lead poisoning and the fall of Rome. — *J. Occup. Med.*, 1975, 7, 53—60.
- Golden N. L., Sokol R. J., Rubin I. L.* Angel dust: Possible effects on the fetus. — *Pediatrics*, 1980, 65, 18—20.
- Goldman P.* Metronidazole. *N. Eng. — J. Med.*, 1980, 303, 1212—1218.
- Hakulinen T., Hovi L., Karkinen-Jaaskelainen M., Penttinen K., Saxen L.* Association between influenza during pregnancy and childhood leukaemia. — *Br. Med. J.*, 1973, 4, 265—267.
- Hanshaw J. B., Dudgeon J. A.* *Viral Diseases of the Fetus and Newborn.* W. B. Saunders, Philadelphia, 1978.
- Harper P. F.* *Practical Genetic Counselling.* Wright, Bristol, 1981.
- Hawkins D. F.* Teratogens in the human: Current problems. — *J. Clin. Pathol.*, 1976, 29 (supplement 10), 150—156.
- Hawkins D. F.* Antihypertensive drugs and uterine blood flow. In: *Therapeutic Problems in Pregnancy*, by P. J. Lewis. MTP Press, Lancaster, 1977, 19—33.
- Hawkins D. F.* Effect of drugs in pregnancy and during lactation. In: *Changing Patterns of Conception and Fertility*, ed. by D. F. Roberts, R. Chester. — Academic Press, London, 1981, 135—163.
- Hawkins D. F., Elder M. G.* *Human Fertility Control Theory and Practice.* Butterworth, London, 1979, 215.
- Hawkins D. F., Love W.* Counselling on the hazards of pregnancy in operating theatre staff. *Anaesthesia*, 1978, 33, 96—97.
- Hertig A. T., Edmonds H. W.* Genesis of hydatidiform mole. — *Arch. Pathol.*, 1940, 30, 260—291.
- Holmberg P. C.* Central-nervous-system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. — *Lancet*, 1979, 2, 177—178.
- Houston C. S.* Diagnostic irradiation of women during the reproductive period. — *Can. Med. Assoc. J.*, 1977, 117, 648—651.
- Husemeyer R. P., Helme S.* Lacerations of the umbilical cord arteries, inflicted by the fetus. — *J. Obstet. Gynaecol.*, 1980, 1, 73—74.
- Jacobson C. B., Berlin C. M.* Possible reproductive detriment in L. S. D. users. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1972, 222, 1367—1373.
- Jentgens H.* Antituberculose Chemotherapie und Schwangerschaftsabbruch. — *Prax. Klin. Pneumol.*, 1973, 27, 479—488.
- Jones K. L., Smith D. W., Vileland C., Streissguth A. P.* Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. — *Lancet*, 1973, 1, 1267—1271.
- Lamont R. F.* Drugs in pregnancy and neonatal jaundice. In: *Drugs and Pregnancy; Human Teratogenesis and Related Problems*, ed. by D. F. Hawkins. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1982, 184—203.
- Laurence K. M., James N., Miller M., Campbell H.* Increased risk of recurrence of pregnancies complicated by fetal neural tube defects in mothers receiving poor diets, and possible benefit of dietary counselling. — *Br. Med. J.*, 1980, 281, 1592—1594.
- Laurence K. M., James N., Miller M. H., Tennant G. B., Campbell H.* Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. — *Br. Med. J.*, 1981, 282, 1509—1511.
- Lauritsen J. G.* Aetiology of spontaneous abortion. — *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.*, 1976 (Suppl.), 52, 1—29.
- Lemoine P., Haroussen H., Borteym J.-P., Menuet J.-C.* Les enfants de parents alcooliques, anomalies observées. A propos de 127 cas. — *Ouest. Medical*, 1969, 25, 476—482.
- Levin D. I., Fixler D. E., Moriss F. C., Tyson J.* Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 478—483.
- Lewis B. V.* The action of drugs on the uteroplacental circulation and the developing fetus. In: *Obstetric Therapeutics*, ed. by D. F. Hawkins. Bailliere Tindall, London, 1974, 71—105.

- Long S. Y.* Does L. S. D. induce chromosomal damage and malformations? — A review of the literature. *Teratology*, 1972, 6, 75—90.
- Lucas M., Mullarkey M., Abdulla U.* Study of chromosomes in the newborn after ultrasonic fetal heart monitoring in labour. — *Br. Med. J.*, 1972, 3, 795—796.
- Mall F. P., Meyer A. W.* Studies on abortuses, a survey of pathological ova in the Carnegie embryological collection. *Contrib. Embriol.*, 56, Carnegie Institute Publications, 1921, 279, 3—9.
- Medical Research Council.* An Assessment of the hazards of amniocentesis. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1978, 85 (supplement 2).
- Merrell Clomid.* In: *Data Sheet Compendium*, 1980—81. Datapharm, London, 1980, 709—710.
- Milkovich L., van den Berg B. J.* Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 637—642.
- Morgan I.* Metronidazole treatment in pregnancy. — *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1978, 15, 501—522.
- Murray E. D. S.* Nalidixic acid in pregnancy. — *Br. Med. J.*, 1981, 282, 224.
- Naeye R. L.* Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and placenta. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1978, 85, 732—737.
- Nelson M. M., Forfar J. O.* Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. — *Br. Med. J.*, 1971, 1, 523—527.
- Pertman M., Williams J., Hirsch M.* Neonatal pulmonary hypoplasia after prolonged leakage of amniotic fluid. — *Arch. Dis. Child.*, 1976, 51, 349—353.
- Pirani B. B. K.* Smoking during pregnancy. — *Obstet. Gynecol. Survey*, 1978, 33, 1—13.
- Rementaria J. L., Lotongkhum L.* Drug Abuse in Pregnancy and Neonatal effects. C. V. Mosby, St. Louis, 1977.
- Renwick J. H.* Hypothesis: anencephaly and spina bifida are usually preventable by avoidance of a specific but unidentified substance present in certain potato tubers. — *Br. J. Preventive Soc. Med.*, 1972, 26, 67—88.
- Robinson G. C., Cambon K. G.* Hearing loss in infants of tuberculosis mothers treated with streptomycin during pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 949—950.
- Royal College of General Practitioners* Morbidity and drugs in pregnancy. — *J. R. Coll. Gen. Pract.*, 1975, 25, 631—645.
- Sidhu R. K., Hawkins D. F.* Corticosteroids. — *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 8, 383—404.
- Smith B. E.* Teratology in anesthesia. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1974, 17, 145—163.
- Smithells R. W.* Environmental teratogens of man. *Br. Med. Bull.*, 1976, 32, 27—33.
- Smithells R. W., Sheppard S., Schorah C. J., Seller M. J., Nevin N. C., Harris R., Read A. P., Fielding D. W.* Possible prevention of neural-tube defects by preconceptional vitamin supplementation. — *Lancet*, 1980, 1, 339—340.
- Snowden R.* IUD and congenital malformation. — *Br. Med. J.*, 1976, 1, 770.
- Spiers F. W., Griffiths H. D.* Measurements of local gamma-ray background in Leeds and Aberdeen. — *Br. J. Radiol.*, 1956, 29, 175—176.
- Starrefeld-Zimmerman A. A. E., van der Kolk W. J., Melnardi H.* Teratogenicity of anti-epileptic drugs. — *Clin. Neurol., Neurosurg.*, 1974, 77, 81—95.
- Sternberg J.* Radiation risk in pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1973, 16, 235—278.
- Stewart A. J., Webb J., Hewitt B.* A survey of childhood malignancies. — *Br. Med. J.*, 1958, 1, 1495—1508.
- Stirrat G. M., Lieberman B. A.* Fetal outcome in pregnancies complicated by severe hypertension treated with propranolol. In: *Therapeutic Problems in Pregnancy*, ed. by P. J. Lewis. MTP Press, Lancaster, 1977, 45—51.
- Tuchmann-Duplessis H.* The effects of drugs on the embryo. In: *Scientific Foundation of Obstetrics and Gynaecology*, ed. by E. E. Philipp, J. Barnes, M. Newton. 2nd edn. Heineman Medical, London, 1977, 788—798.

- Vessey M. P., Nunn J. F. Occupational hazards of anesthesia. — Br. Med. J., 1980, 281, 696—698.
- Waterson A. P. Virus infections (other than rubella) during pregnancy. — Br. Med. J., 1979, 3, 564—566.
- Wright J. T., Barrison I. G., Morris N., Murray-Lyon I. M. Drinking habits in pregnant women — a serious problem? — J. Obstet. Gynaecol. 1981, 2, 61—62.

15. Факторы, влияющие на механизм действия лекарственного препарата во время беременности

Л. Вислицкий (L. Wislicki)

Комплекс мать — плацента — плод и изменения в характере гормональной регуляции и метаболизма в организме матери могут видоизменять действие лекарственных препаратов, которое определяется локализацией рецепторов и физико-химическими свойствами того или иного вещества, включая форму его молекулы, молекулярную массу, степень ионизации, жирорастворимость и способность связывания с белком [Mayer et al., 1980]. Обычно влияют несколько факторов одновременно. Например, салицилаты (молекулярная масса салициловой кислоты равна 138), которые при рН, равном 7,4, почти полностью ионизированы, легко проникают через плаценту, поскольку их неионизированная фракция легко жирорастворима. В противоположность этому сукцинилхолин хлорид (молекулярная масса равна 361), который также почти полностью ионизирован, вряд ли достигает плода, и поэтому полезен в качестве миорелаксанта в акушерской практике и при выполнении хирургических операций общего характера во время беременности [Wylie, Churchill-Davidson, 1960].

Хотя общий уровень метаболизма плода намного меньше общего объема метаболизма матери, комплекс мать — плацента — плод может значительно влиять на уровни содержания лекарственных препаратов посредством их задержки в организме [Fox et al., 1971]. Процессы, участвующие в распределении лекарственного препарата между организмами матери и плода, включают в себя активный перенос больших молекул, подобных альбумину, и стерооспецифическую диффузию, для осуществления которой требуется вещество-носитель, как, например, в случае переноса глюкозы. Большинство лекарственных препаратов достигают плода посредством диффузии через разделительные мембраны. Скорость диффузии зависит от разности концентраций свободной фракции лекарственного препарата в плазме крови матери и в плазме крови плода и определяется законом Фика; связывание лекарственного препарата с белком предотвращает его перенос через плаценту. Гиперальбуминемия снижает связывание лекарственного препарата. Поэтому важно, чтобы концентрация альбумина в плазме крови матери снижалась в первый месяц беременности и в конечном итоге была снижена до величины 1 г на 100 мл; содержание различных аминокислот изменяется в разной степени [Schaffer, Avery, 1977; Quilligan, 1977]. В противоположность этому концентрация альбумина в плазме крови плода возрастает по мере его развития [Rebond et al., 1963; Young, 1976], в результате чего в разные периоды беременности наблюдаются различные соотношения между концентрациями альбумина в плазме крови матери и в плазме крови плода. Способность связы-

вания с лекарственными препаратами у альбумина, содержащегося в плазме крови плода, невелика по отношению к некоторым лекарственным препаратам, включая бензилпенициллин, ампициллин и фенобарбитал [Ehrnebo et al., 1971]. Салицилаты связываются с белком в плазме крови матери в меньшей степени, чем в плазме крови, содержащейся в пуповине [Scrawford, Haoi, 1968], а для тиопентала это различие невелико [Finster et al., 1966]. Было обнаружено увеличение содержания свободных фракций сульфосоксазола, диазепам и салициловой кислоты в период с 16-й по 20-ю недели беременности, когда уровни их содержания возросли приблизительно вдвое по сравнению с первоначальными уровнями и оставались высокими в течение 1—5 дней после родоразрешения. Для дексаметазона аналогичные изменения концентрации были отмечены в период с 8-й по 15-ю и с 34-й по 37-ю недели беременности [Dean et al., 1980]. Эти результаты, возможно, отчасти обусловлены различиями в способности различных лекарственных препаратов конкурировать в борьбе за место связывания с эндогенными веществами, такими, как свободные жирные кислоты, билирубин и гормоны [Cnignell et al., 1971; Krasouer et al., 1973; Rane et al., 1971]. Высокий процент таких результатов получают при исследовании новорожденных и предполагают, что это отражает условия, существующие в организме плода. Кроме того, при сравнении концентраций лекарственного препарата в плазме крови матери и в плазме крови, содержащейся в пуповине, важно принимать во внимание то обстоятельство, что перенос лекарственного препарата от матери к плоду может снижаться во время сокращения матки. Это особенно относится к тем случаям, когда лекарственный препарат вводится незадолго до начала родов или во время родов, и поэтому результаты определения его концентрации в плазме крови новорожденного могут не дать истинного представления о степени его воздействия на плод [Nagam et al., 1978].

Связывание с белком более интенсивно происходило в сыворотке крови новорожденного, чем в сыворотке крови матери, в то время как уровни содержания билирубина были примерно одинаковыми. Это согласуется с результатами, показывающими, что концентрация диазепам выше в сыворотке крови, содержащейся в пуповине, чем в сыворотке крови матери [Hamer, Levy, 1980].

Для буйканна связывающая способность, отнесенная к 1 г белка, по-видимому, выше в плазме крови матери, чем в плазме крови, содержащейся в пупочной вене. Общая концентрация этого препарата была ниже в плазме крови матери, чем в плазме крови, содержащейся в пуповине, в то время как уровни содержания свободных фракций этого препарата не имели значительных отличий [Thomas et al., 1976]. В противоположность этому уровни содержания вальпроевой кислоты были ниже в сыворотке крови матери, чем в сыворотке крови новорожденного. Предполагают, что в этом случае перенос лекарственного препарата от плода к матери происходил медленнее, чем в обратном направлении; время полувыведения этого препарата из организма новорожденного было по меньшей мере в 3 раза больше соответствующего значения, определявшегося у взрослых людей [Dickinson et al., 1979].

Метаболизм лекарственных препаратов в организме матери подвергается изменениям во время беременности в различных отношениях. Было установлено, что уменьшается глюкуронизирование салициламида [Raunato et al., 1963]; подобные результаты были получены и для деметилирования меперидина, возможно, вследствие ингибирования активности микросомальных ферментов, вызванного высокими уровнями содержания прогестерона и прегнандиола [Davis, Fenimore, 1978; Crawford, Rudolfsky, 1966]. Однако в одном из последних исследований не было установлено заметных различий в деметилировании меперидина у беременных и небеременных женщин [Kuhpert et al., 1980]. В соответствии с результатами другого исследования элиминация меперидина в организме новорожден-

ных (предположительно также и в организме плодов) происходит в 2—7 раз медленнее, чем в организме взрослых людей, возможно, из-за снижения интенсивности деметилирования, гидролиза, связывания и клубочковой фильтрации. Нормеперидин (который, возможно, обладает большей токсичностью и лишь частично нейтрализуется налоксоном) элиминируется даже еще медленнее; этим можно объяснить длительное угнетение жизнедеятельности новорожденного при наличии у него низких концентраций меперидина в сыворотке крови [Morselli, Rovei, 1980].

На основании результатов экспериментов, выполненных на животных, было сделано предположение, что эстрогены и прогестерон конкурируют с лекарственными препаратами в борьбе за глюкуронилтрансферазу [Neale, Parke, 1973]. Таким же образом, лечение крыс гормоном роста гипофиза приводило к снижению метаболизма этилморфина, антипирина и гексобарбитала, что было выявлено при исследовании ткани печени [Wilson, 1969].

Плацентарная гидроксилаза не идентична соответствующему материнскому ферменту и локализуется главным образом в эндоплазматической сети синцития [Juchan, Smuckler, 1973]. Курение не оказывает влияния на метаболизм в печени матери. Однако метаболизм 3,4-бензпирена в плацентах курящих женщин, начиная с 9—11-й недели беременности и далее, происходит со скоростью, увеличивающейся вплоть до окончания срока беременности. Этот эффект не наблюдается в плацентах некурящих женщин [Pelkonen et al., 1972].

Было установлено, что время полувыведения амобарбитала из организма матери во время беременности варьирует в пределах от 8,4 до 19,3 ч, в то время как у небеременных женщин оно составляет 20—22 ч. Считали, что указанное снижение времени полувыведения обусловлено индуцированием активности микросомальных ферментов печени, возможно, в результате увеличения уровня содержания гормонов. В противоположность этому время полувыведения амобарбитала из организма тех новорожденных, матери которых принимали барбитураты во время беременности, составляло от 36 до 49 ч. Эти результаты породили сомнение в том, что метаболизм барбитуратов у плода индуцируется фенобарбиталом [Druffan et al., 1976]. Такое сомнение подкрепляется наблюдением относительно того, что в отличие от плацентарной монооксидазной системы активность ферментов печени плода нелегко индуцировать в средние сроки беременности [Pelkonen, 1980].

На исход беременности, возможно, влияет окситоциназа, которая присутствует в человеческой плаценте, поскольку этот фермент способен вызывать сужение сосудов пуповины. Окситоциназа синтезируется в клетках синцитиотрофобласта и высвобождается из плаценты во время родов [Mathur, Walker, 1968].

В противоположность тому, что наблюдается у многих животных, микросомальная фракция печени плода человека окисляет лекарственные препара-

раты (например, ацетаминофен) в конце первого триместра беременности, хотя и в меньшей степени, чем печень взрослого человека. Глюкуронидирование развивается слабо и частично компенсируется сульфатированием [Rape, Tomson, 1980]. Однако морфин глюкуронидируется в первом периоде беременности [Pacifci et al., в печати]. Большинство лекарственных препаратов обладают увеличенным периодом полувыведения из организма новорожденного, так как ферментные системы у него еще не полностью развиты [Rape, Tomson, 1980]. В организме новорожденного происходит недостаточное деметилирование кофеина; приблизительно лишь 15% кофеина экскретируется почками в виде метаболитов, а остальная его часть экскретируется в неизменном виде. Это соотношение между экскрецией метаболитов и неизменного кофеина постепенно меняется на обратное в течение первых 7—9 мес жизни ребенка [Aranda, Neims, 1979].

При использовании липофильных лекарственных препаратов их перенос через плаценту определяется прежде всего величиной кровотока; связывание с белком не имеет большого значения [Goldstein et al., 1968]. В то время как величина минутного объема сердца во время беременности увеличивается приблизительно на 37%, доля крови, притекающей к матке, возрастает в 16 раз. В период с 10-й по 28-ю недели беременности плацентарный кровоток оценивается величиной от 9,4 до 12,7 мл/мин/100 г [Assali et al., 1960]. В последний месяц беременности плацентарный кровоток составляет от 12,2 до 18,5 мл/мин/100 г [Assali et al., 1953]. Во время сокращений матки он снижается с величины, составляющей 4,8% от минутного объема сердца, до 2,9%, а во время расслабления матки подскакивает до 7,9% минутного объема сердца. В противоположность этому кровоток через миометрий возрастает с 0,48 до 0,64% минутного объема сердца во время сокращения матки и составляет 0,95% во время ее расслабления. Снижению плацентарного кровотока сопутствует уменьшение межворсинчатого пространства, что было выявлено посредством ангиографии [Lees et al., 1971; Borell et al., 1965]. При родах величина минутного объема сердца также возрастает во время сокращений матки на 15—30% в первой стадии родов и вплоть до 100% в последующие стадии [Lees et al., 1970; Ueland, Hansen, 1969; Lehmann et al., 1972]. В этих исследованиях сокращения матки индуцировались экспериментально выпуском околоплодных вод или введением окситоцина. Такие изменения будут приводить к заметным различиям в характере поступления лекарственных препаратов в организм плода, хотя общая доза, полученная плодом, вероятно, при этом не изменится.

Печеночный кровоток и размер печени у женщины не увеличиваются во время беременности в отличие от самок животных [Munnell, Taylor, 1974]. Однако нарушения функции печени могут развиваться во время беременности, поскольку эстрогены способны индуцировать холестаза [Janerot, 1972], в результате чего увеличивается время полувыведения некоторых лекарственных препаратов и снижается их элиминация [Harrison, Gibaldi, 1976].

Увеличение минутного объема сердца способствует абсорбции в легких, что вместе с гипервентиляцией и увеличением объема легких во время беременности будет изменять абсорбцию ингалируемых лекарственных препаратов, таких, как газообразные анестезирующие средства [Templeton, Kelman, 1976].

Почечный кровоток увеличивается на 50% к концу первого триместра беременности; это изменение влияет главным образом на клубочковую фильтрацию и соответственно на клиренс креатинина [Davison, Hytten, 1974; Young, 1972; Kegg, 1968]. Изменения положения тела беременной могут влиять на экскрецию лекарственных препаратов почками в поздние сроки беременности, когда объем мочи и клиренс инулина, вероятно, снижаются [Giacoia, Yaffe, 1975].

Время полувыведения фуросемида из плазмы крови перед родами и во время родов колеблется от 1,65 до 2,31 ч по сравнению с 1 ч у небеременных женщин. У 2 пациенток уровень содержания этого препарата в плазме крови оставался постоянным в течение 3—5 ч, указывая на то, что скорость элиминации фуросемида во время родов снижается. Это может быть частично обусловлено стазом крови в почечных венах вследствие повышенного давления в брюшной полости [Beerman et al., 1978]. Действие фуросемида может быть сниженным при гипоксии в перинатальном периоде [Wan-Ching et al., 1978].

Гемодинамические изменения, которые могут происходить во время поздних сроков беременности, особенно в нижних конечностях, могут изменить абсорбцию лекарственных препаратов, вводимых подкожно или внутримышечно [Ginsburg, Duncan, 1967].

Двигательная активность пищеварительного тракта во время беременности уменьшается. Это может задерживать абсорбцию лекарственных препаратов в желудке вследствие задержки опорожнения желудка и может благоприятствовать абсорбции их в кишечнике в результате замедления продвижения по кишечнику. Эти изменения особенно повлияют на абсорбцию тех лекарственных препаратов, которые частично метаболизируются в стенке кишки (таких, как хлорпромазин) [Parry et al., 1970; Krauer, Krauer, 1977].

Увеличение объема плазмы крови, которое достигает приблизительно 50% при сроке беременности, равном 30—34 нед, влияет на достижение лекарственными препаратами эффекторных органов [Pirani et al., 1973; Walters, Leng Ling, 1975].

Когда лекарственные препараты достигают амниона путем диффузии или почечной экскреции плодом, образующаяся при этом жидкость часто обменивается веществами, содержащимися в ней, с кровью матери, и таким образом может образоваться резервуар, из которого будет происходить реабсорбция лекарственных препаратов в организм матери.

Плацента содержит по меньшей мере 85 ферментов [Hagerman, 1969]; по крайней мере некоторые из них оказывают

влияние на действие лекарственных препаратов во время беременности. Необходимо учитывать несколько факторов и механизмов, включая связывание с белком, величину кровотока и сродство лекарственного препарата к тканям, если ставится задача проведения лекарственной терапии во время беременности на рациональной основе. Например, для того чтобы достичь приблизительно равных концентраций ампициллина в плазме крови беременных и небеременных женщин, необходимо ввести беременным женщинам удвоенную дозу этого препарата [Philipson, 1978]. Соотношение концентраций ампициллина в плазме крови матери и в плазме крови плода, которое было равно 2,0 через 30 мин после введения препарата, падает до 0,38 через 2 ч [Sereni, 1968]. Уменьшенную скорость клиренса ампициллина из плазмы крови матери относили на счет накопления этого препарата в околоплодных водах, которые действуют как резервуар, обеспечивающий медленное уравнивание концентраций ампициллина. Поскольку фармакокинетика разных лекарственных препаратов различна, и так как существует взаимодействие между системами органов матери и комплексом матка — плацента — плод, действие каждого лекарственного препарата на мать и плод будет изменяться по-разному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aranda J. V., Neims A. H.* Caffeine metabolism in the newborn. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1979, 25, 447—453.
- Assali N. S., Rauramo L., Peltonen T.* Uterine and fetal blood flow oxygen consumption in early human pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 79, 86—98.
- Assali N. S., Douglass R. A., Baird W. W., Nicholson D. B., Suyemoto R.* Measurement of uterine and fetal blood flow and uterine metabolism — Results in normal pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1953, 66, 248.
- Beerman B., Croschinsky-Grind M., Fahraeus L., Lindstrom B.* Placental transfer of furosemide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, 24, 560—562.
- Borell U., Fernstrom J., Ohlson L., Wiquist W.* Influence of uterine contractions on the uteroplacental blood flow at term. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 93, 44—57.
- Chignell G. F., Vesell E. S., Starkweather D. C., Berlin C. M.* The binding of sulfaphenazole to fetal, neonatal and adult human plasma albumin. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, 12, 879—901.
- Crawford J. S., Rudofsky S.* Some alterations in the pattern of drug metabolism associated with pregnancy, oral contraceptives, and the newborn. — *Br. J. Anaesth.*, 1966, 38, 446—454.
- Davis C. M., Fenimore D. C.* The placental transfer and materno-fetal disposition of methadone in monkeys. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1978, 205, 577—586.
- Davison J. M., Hytten F. E.* Glomerular filtration during and after pregnancy. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Cmwith.*, 1974, 81, 588—595.
- Dean M., Stock B., Patterson R. J., Levy G.* Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in human. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28, 253—261.
- Dickinson R. G., Harland R. C., Lynn R. K., Brewster W.* Transmission of valproic acid (Depakene) across the placenta: Half-life of the drug in mother and baby. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 832—835.

- Draffan G. H., Dollery C. T., Davies D. S., Krauer B., Williams F. M., Clare R. A., Trudinger B. J., Darling H., Sertel H., Hawkins D. F.* Maternal and neonatal elimination of amobarbital after treatment of the mother with barbiturates. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 19, 271—275.
- Ehrnebo M., Agurell S., Jalling B., Boreus L. O.* Age differences in binding by plasma protein. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1971, 3, 189—193.
- Finister M., Mark L. C., Morishima H. O., Moya F., Perel J. M., James L. S., Dayton P. G.* Plasma thiopental concentration in the newborn following delivery under thiopental-nitrous oxide anesthesia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 95, 621—629.
- Fox G. S., Houle G. I., Desjardine P. D., Mercier G.* Intrauterine Fetal lidocaine concentrations during continuous epidural anesthesia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 110, 896—899.
- Giacoia G. P., Yaffe S. J.* Drugs and the perinatal patients. In: *Neonatology*, ed. by G. B. Avery, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1975, 991—1021.
- Ginsburg J., Duncan S. L. B.* Peripheral blood flow in normal pregnancy. — *Cardiovasc. Res.*, 1967, 1, 132—137.
- Goldstein A., Aronow L., Kalman S. M.* The absorption of drugs. In: *Principles of Drug Action*, 2nd ed., 129—225, John Wiley, New York, 1974.
- Hagerman D. D.* Enzymology of the Placenta. In: *Fetus and Placenta*, ed. by A. Klooper and E. Diezialisusky, 413 quoted by P. Baillie, Placental function. In: *Fetal Physiology and Medicine*, ed. by W. Beard and P. Nathanielsz, W. B. Saunders, London, 1976.
- Hamer C., Levy G.* Serum protein binding of drugs and bilirubin in newborn infants and their mothers. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28, 58—63.
- Haram K., Bakke O. M., Johannessen K. H., Lund T.* Transplacental passage of diazepam during labor; influence of uterine contractions. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, 24, 590—599.
- Harrison L., Gibaldi M.* Influence of cholestasis on drug elimination. — *J. Pharm. Sci.*, 1976, 65, 1346—1349.
- Janerot J.* Intrahepatic cholestasis induced by diethylstilbestrol. — *Opusc. Med.*, 1972, 17, 79; ref. de W. E. Lange, H. Doorenbos: Sex hormones, anabolic agents and related drugs. In: *Mayler's Side Effects of Drugs*, Vol. 8, 845, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
- Juchau M. R., Smuckler E. A.* Subcellular localization of human placental aryl hydrocarbon hydroxylase. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1973, 26, 163—179.
- Kerr M. H.* Cardiovascular dynamics in pregnancy and labour. — *Br. Med. Bull.*, 1968, 24, 19—24.
- Krasner J., Giacoia G. P., Yaffe S. J.* Drug protein binding in the human newborn infant. — *N. Y. Acad. Sci.*, 1973, 226, 101—114.
- Krauer B., Krauer R.* Drug kinetics in pregnancy. — *Clin. Pharmacol.*, 1977, 2, 167—181.
- Kuhnert B. R., Kuhnert P. M., Prochaska B. S., Sokol R. J.* Mepiridine females. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 27, 487—491.
- Lees M. H., Scott D. B., Kerr H. G.* Haemodynamic changes associated with labour. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Cmwth*, 1970, 77, 29—36.
- Lees M. H., Hill J. D., Ochsner A. J. 3rd, Thomas C. L., Novy M. J.* Maternal placental and myometrial blood flow of the Rhesus monkey during uterine contractions. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 110, 68—81.
- Lehman V., Wettengel R., Hempelmann G.* Untersuchungen zur Haemodynamik unter der Geburt. — *Z. Geburtshilfe Perinatol.*, 1972, 176, 403—408.
- Mathur V. S., Walker J. R.* Oxtocinase in plasma and placenta in normal and prolonged labour. — *Br. Med. J.*, 1968, 3, 96—97.
- Mayer S. E., Melman L. K., Gilman A. G.* Interaction and dynamics of drug absorption, disposition and elimination. In: *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed. MacMillan, Toronto, 1980, 3.
- Morselli P. L., Rovei V.* Placental transfer of pethidine and norpethidine and their pharmacokinetics in the newborn. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 18, 25—30.
- Munnell E. W., Taylor E. C.* Liver blood flow in pregnancy — hepatic vein catheterization. — *J. Clin. Invest.*, 1947, 26, 952—956.

- Neale M., Parke D. V.* Effects of pregnancy on the metabolism of drugs in the rat and rabbit. — *Biochem. Pharmacol.*, 1973, 22, 1451—1461.
- Pacifici G. M. et al.* Ref. A. Rane, G. Thomson: Prenatal and neonatal metabolism. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 18, 9—15.
- Parry E., Shields R., Turnbull A. C.* Transit time the small intestine in pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmwth.*, 1970, 77, 900—901.
- Pelkonen O.* Environmental influences on human fetal and placental xenobiotic metabolism. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 18, 17—24.
- Pelkonen G., Jouppila P., Kurki N. T.* Effect of maternal cigarette smoking on 3,4-benzpyrene and N-Methylalanine metabolism in human fetal liver and placenta. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1972, 23, 399—407.
- Philipson A.* Plasma levels of ampicillin in pregnant women following administration of ampicillin and pivampicillin. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 130, 674—683.
- Pirani B. B. K., Campbell D. M., Gillivray I.* Plasma volume in normal pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Br. Cmwth.*, 1973, 80, 884—887.
- Quilligan E. I.* Maternal physiology. In: *Obstetrics and Gynecology*, 3rd ed. Ed. by D. N. Danforth, Harper and Row, Hagerstown, 1977, 271—292.
- Rana A., Lunde P. E. M., Jalling B., Yaffe S. J., Sjoquist F.* Plasma protein binding of diphenylhydantoin in normal and hyperbilirubinemic infants. — *J. Pediat.*, 1971, 78, 877—882.
- Rana A. G.* Tomson Prenatal and neonatal drug metabolism in man. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 18, 9—15.
- Rauramo I. M., Pulkiven M., Hartiala H.* Glucuronide formation in parturients. — *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.*, 1963, 41, 32.
- Rebond I., Groulade P., Gros Lambert P.* The influence of normal pregnancy and the postpartum state on plasma protein and lipids. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 86, 820—826.
- Schaffer A. J., Avery M. E.* Diseases of the Newborn. W. B. Saunders, Philadelphia, 1977, 1024.
- Scrawford J., Hooi W. Y.* Binding of salicylamide and sulphanilamide in serum from pregnant patients, cord blood and subjects taking oral contraceptives. — *Br. J. Anaesth.*, 1968, 40, 825—833.
- Sereni E., Principi N.* Developmental pharmacology. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1968, 8, 453.
- Templeton A., Kelman G. R.* Maternal blood gases, physiological shunt and VD/VT in normal pregnancy. — *Br. J. Anaesth.*, 1976, 48, 1001—1004.
- Thomas J., Long G., Moore G., Morgan D.* Plasma protein binding and placental transfer of buvicaine. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 19, 427—434.
- Ueland K., Hansen J. M.* Maternal cardiovascular dynamics: Posture and uterine contractions. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 103, 1—7; Labor and delivery under local and caudal analgesia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 103, 8—18.
- Walters W. A. W., Leng Ling Y.* Blood volume and haemodynamics in pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1975, Vol. 2(2), 301—302.
- Wan-Ching R. W., Dupont C., Collings J., Aranda J. V.* Effects of furosemide in the newborn. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978, 23, 266—271.
- Wilson J. T.* Identification of somatotropin as the hormone in a mixture of somatotropin, adenotropic hormone and prolactin, which decreased liver drug metabolism in the rat. — *Biochem. Pharmacol.*, 1969, 18, 2029—2031.
- Wylie W. D., Churchill-Davidson H. C.* A Practice of Anaesthesia. Lloyd-Luke, London, 1960, 586.
- Young I. M.* The accumulation of protein in the fetus. In: *Fetal Physiology and Medicine*, ed. by R. W. Beard, P. W. Nathaniels, W. B. Saunders, London, 1976, 59—79.
- Young J. M.* The placenta. In: *Modern Trends in Physiology*. Butterworths, London, 1972, 214—244.

16. Общие принципы лекарственной терапии во время беременности

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Kuetmerle)

Показатели заболеваемости беременных женщин в большинстве своем не отличаются от соответствующих показателей заболеваемости для всего населения. Однако лечение заболеваний общего характера во время беременности и специфических заболеваний, связанных с беременностью, с помощью лекарственных препаратов представляет собой чрезвычайно трудную и во многом неясную проблему. Необходимо строго учитывать различную чувствительность матери и эмбриона или плода, поскольку эмбрион, плод и новорожденный испытывают на себе последствия лечения матери.

Преднамеренной целью терапевтических мероприятий во время беременности редко является согласованное лечение матери и плода. Профилактика заболевания матери или плода или же такие случаи, когда необходимо нейтрализовать имеющееся заболевание (например, сифилис), являются примерами таких ситуаций, при которых существует необходимость одновременного лечения матери и плода.

В результате разработки улучшенных диагностических методов для выявления заболеваний плода такая лекарственная терапия, которая непосредственно воздействует на плод (а, возможно, и на эмбрион), приобретает все большее значение. Например, в настоящее время лекарственные препараты могут быть введены непосредственно в околоплодные воды или в ткани плода. Однако сейчас лечебное воздействие на организм плода возможно только через организм матери. Действие лекарственных препаратов, вводимых во время беременности, может сильно отличаться от их действия при введении женщине в другие периоды ее жизни или во время заболеваний общего характера. Иногда соответствующие эффекты лекарственных препаратов могут быть связаны именно с беременностью.

Лекарственные препараты переносятся от матери к эмбриону трансплацентарно (диа- и параплацентарно). Чувствительность организма самой беременной женщины к большинству лекарственных препаратов приблизительно постоянна. Однако чувствительность организма плода к этим препаратам значительно изменяется по мере развития беременности. По этой причине самое пристальное внимание следует уделять воздействию лекарственных препаратов во время первого триместра беременности и в период родов. В некоторых случаях лекарственная терапия абсолютно необходима для борьбы с заболеванием общего характера у матери или с ее заболеванием, специфически связанным с беременностью. Тем не менее и в этих случаях возможная опасность для плода должна быть сведена к абсолютному минимуму. Больше всего должно бес-

покоить то, что проводимая лекарственная терапия может вызвать повреждение плода. Степень опасности зависит от периода беременности, во время которого вводится данный лекарственный препарат.

Во время беременности лекарственные препараты, вводимые матери, назначают в дозах, принятых для взрослых людей. Существование различий между чувствительностью матери и чувствительностью плода к лекарственным препаратам вызывает следующие колебания:

1. Обычно плацентарный барьер эффективен только в том отношении, что он обеспечивает некоторую задержку прохождения через него лекарственного препарата и, следовательно, также и некоторое снижение концентрации этого препарата в организме плода или эмбриона. В этой ситуации допустимо назначать беременной обычные дозы лекарственных препаратов, принятые для взрослых людей.

2. Быстро растущие органы плода весьма уязвимы для токсических воздействий из-за множественного деления клеток. Ткани растут быстрее всего во время образования органов. Во время этой фазы фармакологическое повреждающее воздействие или вирусные заболевания часто разрушают клеточные аналоги, которые только начинают формироваться, в результате чего образуются деформации, обусловленные прекращением роста. Особенно важно подчеркнуть, что лекарственные препараты могут вызывать задержку общего или психического развития, которая может сказываться на протяжении всего периода детства. После того, как закончится период эмбриогенеза, можно более не опасаться того, что возникнет порок развития.

3. Концентрации некоторых лекарственных препаратов в плазме крови и органах матери отличаются от их концентраций в плазме крови и органах плода. Поскольку плазма крови плода обладает меньшей способностью связывания салицилата и сульфамида, то концентрации этих веществ в плазме крови плода на 10—30% ниже их концентраций в плазме крови матери. Благодаря более низкой величине рН крови плода в ней происходит накопление петидина. Биогенные амины разрушаются аминоксидазой плаценты и поэтому они редко проникают в систему кровообращения плода. Поскольку фенилбутазоны метаболизируются плацентой, они определяются в организме плода в минимальных концентрациях.

4. Липофильные лекарственные препараты накапливаются в значительных количествах в печени и подкожных тканях плода. Например, концентрация мепакрина (атебрин) в печени плода в 2200 раз выше, чем его концентрация в крови. Это обстоятельство имеет важное значение в отношении тиопентала и -ОН-масляной кислоты, так как оба эти вещества бесследно исчезают в печени и подкожном жире. Благодаря этому клетки головного мозга до некоторой степени защищены от снотворного действия этих веществ.

5. Экскреция лекарственных препаратов из крови плода соответствует их экскреции из кровообращения матери.

6. В момент рождения возможность элиминации лекарственных препаратов в плаценте исчезает. Печень новорожденного в это время обычно недостаточно зрелая для того, чтобы элиминировать лекарственные препараты. Детоксицирующие ферментные системы новорожденного также еще не полностью развиты в это время [оксидазы для петидина=долактин, имипрамин (тофранил), фенацетин, барбитурат, толбутамид=растинон и т. д.; глюкуронилтрансферазы для морфина, левомицетина и т. д.; ацетилазы для сульфамида, фенелзина=стинервал, нардил, изониазид=римифон и т. д.; псевдохолинэстераза для сукцинилхолина и т. д.]. Глюкуроновая кислота, которая, связываясь с другими веществами, делает их гидрофильными и тем самым облегчает их элиминацию, еще не присутствует в достаточном количестве (билирубин, сульфамид, левомицетин, морфин).

Процессы разложения лекарственных препаратов ферментами печени и их элиминации после гидролизации посредством химических реакций конъюгации начинаются в организме ребенка не раньше чем через 50 дней после его рождения. Следовательно, те лекарственные препараты, которые были введены матери во время родов, оказывают воздействие на новорожденного чрезвычайно долго. Например, время полувыведения толбутамида из организма взрослого человека составляет 4—8 ч, в то время как у ребенка, которому 1 мес от роду, многие лекарственные препараты могут оставаться в организме еще в течение нескольких месяцев, поскольку из-за незрелости его ферментных систем они элиминируются очень медленно.

7. Не существует никакой корреляции между концентрацией того или иного лекарственного препарата в крови матери и его концентрацией в ее грудном молоке. В грудном молоке обнаруживаются лишь следы многих барбитуратов, таких, как медомин и ноктал, в то время как эритромицин содержится в нем в концентрации, в 20 раз превышающей его концентрацию в крови матери, а сульфамиды экскретируются с грудным молоком в ограниченных количествах. Настоятельно необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

В настоящее время лекарственная терапия во время беременности обычно бывает основана на принципе: «средняя доза для обычных пациентов». Однако одного этого соображения недостаточно, поскольку необходимо учитывать и другие факторы — например, конкретные особенности действия данного лекарственного препарата в биологических системах, обладающих различными степенями зрелости, различной реактивностью и различной эффективностью метаболизма. Требования, вытекающие из последствий хорошо известных скандалов, вызванных применением некоторых лекарственных препаратов, часто бывает невозможно ни применить на практике, ни оправдать

с медицинской точки зрения, так как иногда лекарственные препараты приходится вводить в ранние сроки беременности, когда сам факт беременности еще не установлен, или же когда проведение лекарственной терапии считается настоятельно необходимым, а аборт был бы неоправданным.

Проблема разграничения фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственного препарата играет очень важную роль в фармакотерапевтических соображениях, поскольку во время беременности увеличиваются клиренс веществ и объем их распределения. Эти факторы приводят к снижению уровня содержания лекарственных препаратов в плазме крови беременных. Во время родов также происходит увеличение объема распределения лекарственных препаратов, но их элиминация замедляется при родах из-за уменьшения клиренса (на который воздействуют изменения, происходящие в минеральном и гормональном балансе).

По отношению к процессам распределения организм эмбриона или плода может быть определен, как «плоский компартмент». К концу беременности объем распределения в организме плода достигает 10% объема распределения в организме матери. Примером является влияние различных скоростей почечной элиминации на распределение лекарственных препаратов, действие которых зависит от уровня рН мочи.

Хотя эффективность метаболизма и механизмов экскреции у плода возрастает по мере развития беременности, они составляют лишь ограниченную часть аналогичных функций материнского организма.

Потенциальное повреждение, которое может вызвать лекарственный препарат, зависит от специфической чувствительности клеток плода в период его роста, сродства данного лекарственного препарата к тем или иным органам плода и от располагаемых плодом возможностей экскреции.

Каждый случай неминуемого применения показанной лекарственной терапии во время беременности требует от врача соблюдения величайшей осторожности. Поэтому каждый врач должен следовать неписанному закону — проводить фармакотерапевтические мероприятия только после тщательного взвешивания преимуществ и потенциальных опасностей данного лечения. Очевидно, что нередко окажется невозможным избежать использования лекарственных препаратов. Во многих случаях результаты терапевтических мероприятий, даже выбранных после тщательного рассмотрения ситуации, могут дать юридические основания для предъявления врачу иска с обвинением в преступной небрежности. Следовательно, каждый врач должен принимать свои собственные решения и нести за них полную ответственность.

Поскольку данных о клинической фармакологии во время беременности чрезвычайно мало, то использования лекарственных средств в этот период безусловно следует избегать, если

только не имеется абсолютных показаний к их применению. Прежде чем начать проведение радикальной лекарственной терапии любой женщины, находящейся в детородном возрасте, врач всегда должен выяснить у нее дату последней менструации. Необходимо выполнить и исследование для определения наличия беременности. Кроме того, в случае если молодая женщина должна получать лекарственную терапию по поводу серьезного заболевания, необходимо тщательно рассмотреть возможность проведения сопутствующей противозачаточной терапии, обеспечивающей прекращение овуляции. В то время как большое число исследований было посвящено выявлению побочных эффектов современных противозачаточных средств, сравнительно в небольшом числе таких исследований было уделено внимание вопросу о воздействии этих средств на эмбрион или плод. В экспериментах на животных частота пороков развития или врожденных дефектов хромосом у новорожденных не возрастала в случае беременностей, развившихся после прекращения противозачаточной терапии. Однако все эти исследования были ретроспективными. Число исследованных случаев было невелико и, следовательно, результаты этих работ можно считать недействительными из-за недостаточно представительных данных. Необходимо следовать обычным рекомендуемым предостережениям до тех пор, пока не будут получены результаты всесторонних длительных исследований.

Рациональное и эффективное применение лекарственных препаратов во время беременности предполагает соблюдение следующих практических предварительных условий:

— только лекарственные препараты с установленными особенностями метаболизма могут применяться во время беременности;

— должны назначаться только те лекарственные препараты, относительно которых было установлено, что они не оказывают повреждающего воздействия на эмбрионы приматов;

— при назначении лекарственных препаратов необходимо также принять во внимание период беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения органогенеза нельзя предсказать абсолютно точно, рекомендуется следовать хорошему эмпирическому правилу: назначать лекарственную терапию только после завершения четвертого месяца беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Avery G. S. Drug Treatment, Adis Press, Sydney — New York, 1981.*
Huller H., Jahrig K., Steinhöf R., Traeger A. (eds.) Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1980.
Huter J. Arzneimitteltransfer. In: Die Plazenta des Menschen, eds. by V. von Becker, T. H. Scheibler, F. Kubli Thieme, Stuttgart — New York, 1981.
Kuemmerle H. P. Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Vol. V., ed. by Doderlein Wulf, Urban u. Schwarzenberg, München — Wien — Baltimore, 1978.

- Kuemmerle H. P.* Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft u. Stillperiode. In: *Transparenz-Telegram* 1980/81. A. T. I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Berlin (West), 1980.
- Morselli P. L., Garattini S., Sereni F.* Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology, Raven Press, New York, 1975.

17. Общие принципы клинической фармакологии плода

В. Бэннер (W. Banner)

История говорит нам о том, что лекарственные препараты имеют свойство вызывать менее всего вероятные эффекты и побочные эффекты в тех случаях, когда мы пытаемся предсказать их поведение. Это особенно справедливо в отношении плодно-материнского комплекса. Поскольку в других разделах этой книги рассматривается тератогенное действие лекарственных препаратов, здесь мы рассмотрим некоторые особенности клинической фармакологии плода с точки зрения педиатра, уделив особое внимание клинической фармакологии плода в третьем триместре беременности.

Многие исследования были посвящены изучению факторов, влияющих на трансплацентарный перенос лекарственных препаратов. Самыми важными факторами в процессе такого переноса являются величина молекулярной массы вещества и его растворимость. Вещества с низкой молекулярной массой, находящиеся в неионизированной форме, будут достигать плода с наибольшей легкостью. Четвертичные основания с трудом переносятся через плаценту и поэтому эти немногие лекарственные препараты (например, d-тубокурарин, сукцинилхолин) сравнительно мало влияют на плод. Различия в способности связывания с белком могут изменять скорость переноса лекарственного препарата от матери к плоду и обратно. Плодно-материнские градиенты концентраций могут влиять и на скорость, и на степень переноса лекарственного препарата. Метаболизм в плаценте и в организме плода может изменять относительное соотношение метаболитов и родительского лекарственного препарата. Несмотря на последнее замечание, я предполагаю, что эти факторы имеют сравнительно небольшое значение для нашего понимания воздействия лекарственных препаратов на плод. Лекарственные препараты, которые совсем не проникают к плоду, встречаются очень редко, а те лекарственные препараты, которые предназначены для того, чтобы препятствовать трансплацентарному переносу, будут обладать определенной способностью проникать через мембраны, что также обычно будет препятствовать пероральному введению этих лекарственных препаратов или широкому распространению тканевых реакций в организме матери. Наши усилия принесут большую пользу, если они будут направлены непосредственно на изучение уникальных реакций тканей плода, а не на рассмотрение фармакокинетики.

Например, выполненные на животных исследования показали, что некоторые автономные рефлексы, хорошо развиты у взрослого человека, менее развиты у новорожденного. Эти результаты послужили основой для ошибочного предположения о том, что новорожденный менее чувствителен ко всем лекарственным препаратам. Резкие изменения сердечно-сосудистой системы, происходящие в момент рождения ребенка, заставляют предположить, что это не так. Вместо полного отсутствия автономного контроля у новорожденного такой контроль приспособлен у него только к условиям пред- и послеродового периода. Рассмотрим пример с плодным гемоглобином: он присутствует у плода, находящегося в матке, имея специфическое назначение, и постепенно исчезает после рождения с увеличением возраста новорожденного. Не происходят ли подобные явления в нервной и сердечно-сосудистой системах новорожденного? Обнаружение большого числа предполагаемых веществ-передатчиков возбуждения по нервным волокнам и эндокринных модуляторов заставляет предположить такую возможность, но только целенаправленное исследование поможет разгадать эту загадку.

Поскольку мы вообще будем придерживаться того принципа, что лекарственные препараты, вводимые матери, будут достигать плода, то мы сосредоточим особое внимание в этой главе на воздействии введенных лекарственных препаратов на плодно-материнский комплекс, включив в рассмотрение как предполагаемую, зависящую от дозы токсичность и для матери, и для плода, так и воздействие, направленное специфически на плод. Вместо того чтобы перепечатывать список ранее сообщавшихся побочных эффектов лекарственных препаратов, мы сосредоточимся в этой главе на рассмотрении трех конкретных проблем: угнетении родовой деятельности, лечении материнской гипертонии и наркомании у матери. Мы включили в эту главу как обзор литературных данных, так и размышления о направлениях будущих исследований.

Лекарственные препараты, применяемые для угнетения родовой деятельности

Т. С. — ребенок мужского пола, рожденный 22-летней женщиной, в анамнезе которой это вторая беременность (первая закончилась рождением девочки на 34-й неделе беременности). Начавшуюся у матери на 31-й неделе беременности родовую деятельность угнетали введением трех доз индометацина. Родовая деятельность прекратилась и никакой дополнительной терапии не потребовалось. 3 нед спустя, во время родов, ребенок находился в состоянии тяжелой асфиксии и его оценки по шкале Апгар составили 1 и 4 балла через 1 и 5 мин после рождения соответственно. При поступлении ребенка в отделение интенсивной терапии новорожденных рентгенологическое исследование грудной клетки заставило предположить наличие слабой степени гиалиново-мембранной болезни новорожденных, однако у ребенка наблюдалась тяжелая степень гипоксии, несмотря на искусственную вентиляцию легких. На основании этих данных и нормальных результатов эхокардиографического исследования было начато пробное введение толазолина, которое вызвало немедленное увеличение оксигенации артериальной крови. В то же самое время артериальное давление

у ребенка резко упало и было начато внутривенное введение допамина. В течение следующих 3 дней ребенку была необходима непрерывная дыхательная поддержка, ему вводили толазолин и допамин, но в конечном итоге он выжил, хотя у него отмечалась тяжелая бронхолегочная дисплазия.

Этот случай характеризует типичные проблемы, с которыми приходится сталкиваться как врачам-акушерам, так и педиатрам во время ведения такого новорожденного. Терапевтические вмешательства в таких случаях в прошлом основывались главным образом на эффективности лекарств для матери и не учитывали исхода лечения для плода. Но даже, если исходить из эффективности лекарств для матери, следует отметить поразительную непоследовательность в методе лечения таких состояний. Hemminki и Starfield (1978) рассмотрели 18 контролируемых клинических попыток прекращения родовой деятельности с помощью гормональных или лекарственных препаратов. После исключения результатов тех исследований, которые были признаны методологически несоответствующими, эти авторы обнаружили, что из 5 попыток, во время которых лекарственные препараты вводились с терапевтической целью, только в 2 случаях удалось продемонстрировать преимущественную эффективность лекарственных препаратов по сравнению с плацебо в отношении отсрочивания родов. При исследовании более важного вопроса — о возможности улучшения исхода для новорожденного с помощью такой терапии — только в 1 случае терапевтического и в 1 случае профилактического применения лекарственных препаратов для угнетения родовой деятельности из 13 рассмотренных случаев удалось отметить некоторое улучшение состояния плода. Ни в одном из этих исследований систематически не оценивалось воздействие используемых лекарственных препаратов на новорожденного. Несмотря на такое поразительное отсутствие убедительных доказательств в поддержку использования лекарственных препаратов, угнетающих родовую деятельность, некоторые продолжают горячо защищать целесообразность их применения на том основании, что любая достигнутая отсрочка времени начала родов оправдывает риск развития возможных побочных эффектов у новорожденного.

Ингибиторы простагландинсинтетазы

Наиболее показательным примером, характеризующим существо этой проблемы, служит использование ингибиторов простагландинсинтетазы для прекращения преждевременно начавшейся родовой деятельности. Сообщения, заставляющие предположить развитие тяжелых побочных эффектов при использовании лекарственных препаратов этой группы, появились в середине 70-х годов при анализе применения лекарственного препарата — индометацина. В сообщении Manchester и соавт. (1975) было указано, что у 2 новорожденных имелись выраженные изменения сердечно-сосудистой системы после рождения вслед за применением этого нестероидного противовоспалитель-

ного лекарственного препарата во время третьего триместра беременности. Из данных, полученных как в экспериментах на животных, так и из клинических результатов, следует, что ингибиторы простагландинсинтетазы — индометацин, напроксен, салицилат, фенпрофен и флуфенамовая кислота являются сильными ингибиторами маточных сокращений. Parkes и соавт. (1977) показали, что индометацин, вводимый матери, достигает больших концентраций в организме плода. Исследование отдаленных результатов на беременных овцах [Lewin et al., 1979] показало, что введение индометацина вызывает сужение артериального протока у плода.

Наблюдения за самками животных и беременными женщинами после введения им нестероидных противовоспалительных препаратов показали, что сопутствующие изменения в системе кровообращения новорожденных коррелируют с гипертрофией средней оболочки сосудов в малом круге кровообращения. Клинические наблюдения показали также, что эти самки животных и обследованные беременные женщины, по-видимому, обладают гиперактивностью легочных кровеносных сосудов. Конечным результатом такого состояния беременных является рождение ими детей, у которых асфиксия или резко ускоряется, или усиливается гиперактивностью их кровеносных сосудов, что приводит к развитию состояния, описываемого как стойкое плацентарное кровообращение. Несмотря на сообщения о случаях развития нарушений в организме новорожденных [Csaba et al., 1978; Grella, Zanor, 1978; Itskovitz et al., 1980], связанных с использованием индометацина, по-прежнему остается открытым вопрос о том: «Оправдывает ли применение данного препарата связанных с этим риск развития нарушений легочного кровообращения у плода?»

Исследования, выполненные на людях с целью ответить на этот вопрос, включают в себя одну работу [Van Kets et al., 1979], при проведении которой 51 беременная женщина получала индометацин. Несмотря на то что при этом было зарегистрировано 8 случаев гибели плодов и новорожденных в перинатальном периоде, авторы сделали вывод о том, что ни один из этих случаев не был связан с применением индометацина. В других аналогичных исследованиях тоже были получены подобные результаты. В самом последнем из них [Atad et al., 1979] были исследованы результаты введения индометацина 68 беременным женщинам, у которых начались преждевременные маточные сокращения. При проведении этого исследования удалось добиться прекращения родовой деятельности у всех 68 женщин, и, несмотря на отсутствие последующего систематического контроля за состоянием новорожденных, авторы сделали вывод о том, что индометацин безопасен и, по-видимому, является полезным препаратом для предотвращения преждевременных сокращений матки.

Лекарственный препарат флуфенамовая кислота был также исследован на 18 беременных женщинах [Schwartz et al., 1978] и был признан эффективным для использования в целях задержки начала родового процесса.

Как отмечается в этом исследовании, у 1 новорожденного из 18 наблюдалось стойкое плацентарное кровообращение. Систематических исследований

напроксена не проводилось, но в одном сообщении [Wilkinson et al., 1979] было высказано предположение о том, что возникновение легочной гипертензии и нарушений свертывания крови, функции почек и метаболизма билирубина у 3 новорожденных было связано с лечением их матери напроксеном.

Хотя это и не окончательное заключение, но указанное сообщение, несомненно, заставляет предположить, что напроксен способен вызывать эффекты, подобные тем, которые вызывает индометацин, в тех случаях, когда его применяют во время третьего триместра беременности.

Фенопрофен [Johnson et al., 1975] показал себя эффективным ингибитором маточных сокращений в опытах на приматах, и при проведении этих исследований не было отмечено никаких повреждающих воздействий этого препарата на плод; однако опубликованных данных о его действии на плод человека очень мало. Подозревают, что использование матерью салицилатов связано с развитием нарушений свертывания крови у новорожденного, и было показано, что эти лекарственные препараты проникают в организм плода, однако мало известно о том, не вызывают ли салицилаты такие нарушения у новорожденного, как стойкое плацентарное кровообращение или заращение артериального протока. До получения дополнительной информации, по-видимому, будет благоразумным отказаться от использования в третьем триместре беременности лекарственных средств, содержащих салицилаты.

Взятые в целом, эти данные убедительно свидетельствуют о том, что ингибиторы простагландинсинтетазы способны вызывать глубокие изменения в системе кровообращения новорожденного. Эти изменения, по-видимому, проявляются в условиях материнского стресса и заметно ухудшают исход беременности для новорожденного. В большом числе случаев не было получено документального подтверждения ухудшения этого исхода, но полемика по поводу использования этих веществ для угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности не прекращается. Поскольку сравнительные исследования эффективности выявили, что эта группа веществ чрезвычайно эффективна в отношении прекращения родовой деятельности, по-видимому, последующие исследования должны быть направлены на создание таких веществ, которые оказывали бы столь же сильное воздействие на простагландинсинтетазу, содержащуюся в крови матери, но при этом не влияли бы на кровообращение плода. До тех пор пока не будет убедительно доказано, что такие вещества воздействуют только на кровообращение матери, по-видимому, неразумно рекомендовать использование ингибиторов простагландинсинтетазы для угнетения родовой деятельности. Хотя, по-видимому, повреждающие воздействия на новорожденного развиваются не слишком часто, тем не менее они носят разрушительный характер. Сходство результатов этих воздействий с эффектами, вызываемыми недоношенностью, столь велико, что даже с помощью обширных

исследований бывает не всегда возможно отличить нарушения кровообращения, вызванные воздействием лекарственных препаратов, от нарушений, связанных с преждевременным рождением ребенка.

Этанол

Этанол используют в течение последних 15 лет для угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности. Хотя его эффективность в этом отношении никогда не была доказана, сообщения об использовании этанола в третьем триместре беременности продолжают появляться в печати; самое недавнее такое сообщение было опубликовано в 1979 г. [Fuchs et al., 1979].

В исследовании, проведенном Fuchs, не удалось подтвердить эффективность этанола и было показано, что новорожденные в группе детей с массой тела 1000—1500 г имели значительно более низкие оценки по шкале Апгар и у них отмечалась более высокая частота нарушений дыхания и неонатальной смертности в тех случаях, когда их матерей лечили с помощью этанола. В недавно опубликованном обзоре [Caritis et al., 1979] отмечается много случаев неблагоприятного воздействия этанола на кровообращение и эндокринный статус плода. В исследованиях на животных было показано, что деятельность миокарда новорожденного была заметно угнетена при использовании этанола в клинически оправданных концентрациях. Дополнительные исследования на животных показали, что при этом наблюдаются также изменения в электроэнцефалограмме и в уровнях содержания молочной кислоты в крови. В клинических исследованиях отмечалось, что жизнедеятельность новорожденного может быть заметно угнетена после введения этанола его матери. Еще одно исследование, выполненное более десяти лет назад [Lopez, Moptoua, 1971], показало, что у 2 новорожденных после введения этанола их матерям отмечалось выраженное изменение морфологии костного мозга, заключающееся в вакуолизации первичных клеток эритроцитарного и гранулоцитарного ростков. В одном из описанных случаев это нарушение все еще отмечалось у новорожденного спустя месяц после введения этанола его матери.

Наряду с тем, что отсутствуют какие-либо документальные доказательства эффективности этанола, указанные выше сообщения о развитии тяжелых побочных эффектов у новорожденных заставляют предположить, что этанол непригоден для фармакологического угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности.

Симпатомиметические лекарственные препараты

Лекарственными препаратами, чаще всего применяемыми в настоящее время для прекращения преждевременно начавшейся родовой деятельности, являются β -симпатомиметические вещества. Ритодрин, изоксуприн, тербуталин, орципреналин и салбутамол — все эти препараты используются для угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности. Хотя и считается, что все они представляют собой группу относительно специфических β_2 -адренергических антагонистов, очень мало известно об особенностях их воздействия на рецепторы сердечно-

сосудистой системы плода. Признано, что изокссуприн обладает способностью связываться с α -адренергическим рецептором, не вызывая при этом каких-либо непосредственных эффектов, тем самым действуя как α -адренергический антагонист. Активность α -адренергического рецептора у новорожденного недостаточно установлена, и поэтому само значение относительных α -симпатолитических эффектов изокссуприна у новорожденного не оценивалось.

Несмотря на некоторые досадные неудачи [O'Connor et al., 1979; Spellacy et al., 1979; Kristoffersen, Hansen, 1979], был приобретен достаточный опыт использования этих лекарственных препаратов, позволяющий предположить, что они эффективно прекращают преждевременно начинающуюся родовую деятельность. Меньше известно относительно результатов их использования в случаях угнетения жизнедеятельности плода во время родов в качестве способа внутриматочной реанимации. Применение тербуталина, изокссуприна и салбутамола также связывают со снижением частоты развития гиалиново-мембранной болезни новорожденных после внутриматочного лечения этими препаратами. Дальнейшие исследования в этой области могут выявить целесообразность применения этих препаратов не только в целях угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности, но и для усиления жизнеспособности плода.

Несмотря на эти положительные аспекты лечения β_2 -специфическими адренергическими антагонистами, наблюдали развитие побочных эффектов у плода. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом было развитие гипергликемии у матери, вслед за которой развивалась гипогликемия у новорожденного. Само по себе это состояние не представляет сложной проблемы, поскольку роды происходят в лечебном учреждении, где существует возможность быстро оказать помощь новорожденному с целью поддержать уровень содержания глюкозы в плазме крови в приемлемых пределах. Другим часто встречающимся побочным эффектом β_2 -симпатомиметических препаратов является увеличение частоты сердечных сокращений у плода. В нескольких исследованиях было документально подтверждено уменьшение величины рН крови и одновременное увеличение частоты сердечных сокращений у матери. Систематическими исследованиями состояния плода также удалось установить небольшие изменения величины рН с сопутствующим 5—10% увеличением частоты сердечных сокращений у плода. Само по себе это небольшое стимулирование сердечно-сосудистой системы плода не должно представлять собой какой-либо проблемы; однако пока еще не было проведено хорошо продуманных исследований влияния этих изменений на кровоток и частоту сердечных сокращений у новорожденного, страдающего тяжелой асфиксией. В одном интересном исследовании [Haddox et al., в печати], выполненном на сердце мыши, было показано, что изопротеренол активирует фермент орнитиндекарбоксилазу и увеличивает массу сердца плода. Действие этого фермента связывают с увеличением в ткани количества белка, РНК и биосинтеза полиаминов. В результате последующего наблюдения (личное сообщение) было высказано предположение, что медиатором этой гипертрофии являются β_2 -рецепторы, и было показано, что тербуталин оказывает такое действие на сердце. Было установлено, что ритодрин [Erkkola et al., 1979] также активирует систему ренин — ангиотензин у плода человека.

Таким образом, непосредственные и косвенные эффекты этих лекарственных препаратов могут вызывать изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы плода. Хотя на основании этой работы и нельзя утверждать, что острое ведение преждевременных родов связано с гипертрофией миокарда у новорожденного, ее результаты могут помочь выбрать направление будущих исследований.

Вгазу и соавт. (1981) провели подробное исследование взаимосвязи концентрации изоксуприна в сыворотке крови и симптомов, имеющих у новорожденного во время его рождения. Как и следовало ожидать, исходя из β -адренергической и α -симпатолитической природы этого препарата, частота развития гипотензии возрастала в прямой зависимости от увеличения концентрации изоксуприна. Когда его концентрация превышала 10 нг/мл, развитие гипотензии отмечалось в 89% случаев. В дополнение к этому была установлена выраженная корреляция между развитием гипокальциемии и концентрацией изоксуприна. Неожиданной находкой было увеличение случаев развития непроходимости кишечника у новорожденных в леченной группе в 13 раз, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было установлено, что введение изоксуприна матери незадолго до момента рождения ребенка было связано с высокой частотой неонатальной смертности.

Вследствие того что существуют ранее упомянутые различия в адренергической активности изоксуприна, эти данные не следует рассматривать в качестве основания для безоговорочного осуждения β_2 -адренергических препаратов. Однако полученные редультаты указывают на необходимость проведения строго контролируемых исследований влияния, оказываемого этими лекарственными препаратами на заболеваемость и смертность новорожденных.

Заключение

Как показывает первый из описанных в этой главе случаев, лекарственные препараты, эффективные в отношении предупреждения и ингибирования преждевременных родов, могут оказывать глубокие повреждающие воздействия на плод. Эти воздействия можно свести к минимуму правильным выбором соответствующих препаратов. В настоящее время полагают, что β -симпатомиметические препараты, за исключением изоксуприна, по-видимому, являются эффективными и относительно безопасными для их использования при лечении больных данной категории. Однако не следует забывать, что изоксуприн также считали безопасным до опубликования результатов последних работ. Прежде чем обрести полную уверенность в безопасности других β -симпатомиметических препаратов следует подождать результатов проведения столь же тщательных их исследований. Важно вновь подчеркнуть, что, несмотря на имеющийся в этой области прогресс, при создании нового лекарственного препарата все внимание сосредоточивают на обеспечении его эффективности для лечения заболевания матери, а воздействие его на плод при этом редко учитывают. С этой точки зрения ингибиторы простагландинсинтетазы, по-видимому, являются высокоэффективными, но они обладают высокой токсичностью. Посредством выявления факторов, влияющих на токсичность лекарственных препаратов для новорожденного, нам будет легче справиться с задачей создания таких лекарственных препаратов, которые не будут оказывать повреждающего воздействия на плод и новорожденного.

Новой группой лекарственных препаратов, о свойствах которых в настоящее время имеется очень мало сведений, являются антагонисты кальция, включая нифедипин. В недавнем сообщении [Ulmsten et al., 1980] было показано, что лекарственные препараты этой группы также можно использовать для угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности. Внедрение нифедипина для широкого клинического использования следует проводить только после получения результатов тщательно контролируемых исследований, подобно недавно проведенным исследованиям Вгазу и соавт. (1981), вместо того чтобы следовать типичному образцу, согласно которому сначала внедряют новый препарат в широкую практику, а потом уже кто-нибудь наудачу проводит его тщательное изучение. Только с помощью проведения строго продуманных перспективных исследований новых препаратов можно предотвратить их вредное воздействие на новорожденного.

Лечение гипертензии у матери во время беременности

А. Д. — рожденный в срок ребенок мужского пола, масса тела у которого мала для данного срока беременности; мать — 28-летняя первородящая женщина. Беременность была осложнена гипертензией легкой степени у матери, которую лечили пропранололом. Роды протекали без осложнений, но вскоре после рождения была отмечена частота сердечных сокращений у ребенка, равная 80. Анализ крови новорожденного, выполненный в это время, выявил концентрацию глюкозы в крови, равную 0,2 г/л. Ребенка лечили внутривенным введением глюкозы и, несмотря на то что газовый состав крови у него был в норме, частота сердечных сокращений оставалась на уровне 80—100 в течение 48 ч. Количество вводимой внутривенно глюкозы постепенно уменьшали и было начато кормление ребенка; ребенок был выписан из больницы без осложнений через 5 сут.

Гипертензия как токсемической, так и эссенциальной природы, развивающаяся во время беременности, ставит серьезные проблемы перед перинатальными клиницистами. В отличие от лечения, направленного на предотвращение преждевременных родов, соответствующее лечение гипертензии во время беременности, по-видимому, базируется на более солидных обоснованиях в виде результатов многих фундаментальных исследований.

Berkowitz (1980) в своем обзоре рассмотрел эти обоснования, базируясь главным образом на данных эпидемиологических исследований. Он отметил, что у тех женщин, у которых величина артериального давления во время беременности превышала 200/120 мм рт. ст., показатель перинатальной смертности младенцев превышал 50%. По-видимому, имеется также взаимосвязь между замедлением внутриутробного роста плода и высокой величиной артериального давления у матери. Однако наличие взаимосвязи между гипертензией у матери и плохими исходами беременности для плода не означает, что лечение любыми и всякими лекарственными препаратами является эффективным и безопасным средством предотвратить такие исходы. В исследовании, проведенном Arias (1979) (в меоидике которого были некоторые недостатки), было отмечено, что лечение гипертензии гидралазином, по-видимому, снижает способность плода противостоять стрессам в пред- и послеродовом периодах. Противоположные результаты получены в исследовании, выполненном

Redman (1976), во время которого были обследованы 242 беременные женщины. В контрольной группе в этом исследовании было зарегистрировано 9 случаев гибели плодов и только один такой случай — в группе женщин, леченных препаратом метилдофа, что представляет собой статистически значимое улучшение результатов лечения.

Эти два исследования отличаются одно от другого по многим аспектам, но, вероятно, наиболее важным различием между ними является то, что в них были использованы различные лекарственные препараты — гидралазин и метилдофа, соответственно. Попытка сравнить результаты исследований, в которых использованы различные лекарственные препараты, может только еще больше запутать проблему, поскольку именно выбор лекарственных препаратов, используемых для лечения гипертензии у матери, вполне может оказаться решающим фактором скорее для выживания плода, чем для самого снижения давления. Таким образом, по-видимому, разумно предположить, что лечение гипертензии у матери может значительно улучшить в конечном итоге как состояние матери, так и жизнеспособность плода, но для получения положительного результата лечения выбор соответствующего лекарственного препарата может оказаться самым важным фактором.

Мочегонные средства

Самым распространенным антигипертензивным препаратом, используемым для лечения обычных больных, и который наиболее целесообразно выбрать в качестве препарата для начального лечения гипертензии у матери, является какой-нибудь из тиазидовых диуретиков. Тиазидовые диуретики заслужили дурную репутацию при использовании их во время беременности из-за того, что они оказывают неблагоприятное влияние на число тромбоцитов в крови плода. Было документально подтверждено [Andersen, 1970], что тиазидовые диуретики проникают через плаценту и оказывают некоторое влияние на жидкостный и электролитный баланс в организме плода. Большое число сообщений, появившихся вскоре после внедрения тиазидовых диуретиков в практику лечения гипертензии во время беременности, содержали данные о снижении числа тромбоцитов у новорожденных.

Этот эффект был исследован [Jerkner et al., 1973] у группы, состоявшей из 200 матерей, 100 из которых лечили пероральными диуретиками в течение 3 нед, предшествовавших рождению ребенка. Частота развития преходящей тромбоцитопении была фактически снижена у матерей, получавших тиазидовые диуретики.

Таким образом, хотя, по-видимому, тиазидовые диуретики и способны снижать число тромбоцитов, частота развития этого осложнения может быть очень низкой. Предполагали также, что тиазидовые диуретики являются причиной развития гипогликемии у новорожденных; однако такие данные были полу-

чены при исследовании очень маленькой группы новорожденных. Одним из хорошо документированных эффектов тиазидов, назначаемых во время беременности, является изменение скорости плацентарного метаболического клиренса.

Клиренс дегидроизоандростерона был изучен Gant и соавт. (1975), которые установили, что величина клиренса этого вещества изменялась при одновременном введении тиазидовых диуретиков. Авторы этого исследования сделали вывод, что в основе изменения метаболизма дегидроизоандростерона лежит снижение перфузии плаценты, хотя ими не было представлено никаких данных, подтверждающих эту точку зрения.

Фуросемид — сильный диуретик, действующий в области петли нефрона, как было показано, также проникает через плаценту и влияет на реабсорбцию натрия в почках новорожденного. Использование фуросемида во время беременности, по видимому, вызывает у плода такие же побочные эффекты, как и у матери; таким образом, у плода также может наблюдаться гипокалиемия и уменьшение объема циркулирующей крови. Предполагают, что эти эффекты могут быть вызваны как фуросемидом, так и тиазидовыми диуретиками. Использовать фуросемид в перинатальном периоде не рекомендуют из-за его способности нарушать связывание билирубина с белками. По видимому, такое действие фуросемида не имеет клинических последствий при назначении его в обычных дозах. Таким образом, опасности для новорожденного, связанные с применением этих лекарственных препаратов во время беременности, как и приносимая ими польза, аналогичны опасностям и преимуществам воздействия этих препаратов на организм матери. Более трудно уловимые особенности, такие, как возможное влияние этих препаратов на массу плода при рождении, предполагаемое на основании результатов некоторых исследований тиазидовых диуретиков, требуют дальнейшего изучения.

Периферические вазодилататоры

При ведении острых гипертонических кризов во время беременности используют 3 прямых периферических вазодилататора. Нитропруссид натрия является сильным быстродействующим периферическим вазодилататором, успешно применяемым для снижения артериального давления. В исследованиях на животных наблюдали, что нитропруссид оказывает слабое влияние на маточный кровоток, но легко проникает через плаценту, и его концентрация в организме плода достигает значений, аналогичных его концентрации в организме матери. Токсические метаболиты нитропруссида — цианид и тиоционат также проникают в организм плода и могут оказывать токсическое действие. Накопленный к настоящему времени опыт применения этого препарата слишком невелик для того, чтобы можно было оправдать его использование во время беременности.

Диазоксид был исследован несколько подробнее как при беременности у животных, так и у человека с целью угнетения преждевременно начавшейся родовой деятельности, а также для снижения артериального давления у матери.

В нескольких из подобных исследований [Morishima et al., 1973; Milner, Chouksey, 1972; Newayhid et al., 1975; Morishima et al., 1976] было установлено, что диазоксид угнетает активность матки и снижает артериальное давление у плода. Отмечено также, что диазоксид может угнетать высвобождение инсулина и вызывать развитие гипергликемического состояния, подобного тому, которое наблюдается при его использовании для лечения небеременных женщин. В исследовании, выполненном Neuman и соавт. (1979), быстрое внутривенное введение диазоксида оказывало сильное влияние на кровообращение у матери и вызывало изменение частоты сердечных сокращений у плода до типа позднего замедления.

На основании опыта применения диазоксида для лечения взрослых людей, страдающих гипертонией, по-видимому, будет разумным воздержаться от быстрого внутривенного введения этого препарата. Было показано, что медленные вливания диазоксида могут вызывать постепенное снижение артериального давления без развития у пациента острых эпизодов ишемии миокарда и головного мозга, связанных с внезапным резким падением величины артериального давления. Беременные женщины не являются исключением, и быстрое внутривенное введение диазоксида им противопоказано. Учитывая влияние диазоксида на метаболизм глюкозы, этот препарат может оказывать сравнительно малоприспособленным для проведения длительной терапии.

Гидралазин также использовали в качестве периферического вазодилататора как при остром, так и при хроническом лечении гипертонии у матери. Этот препарат широко исследовался, но результаты этих исследований были противоречивыми. Гидралазин в зависимости от предшествующего состояния пациентки может или увеличивать, или снижать маточный кровоток. Сообщалось также о том, что гидралазин снижает клиренс дегидроизоандростерона предположительно вследствие уменьшения маточного кровотока. Возникает искушение предположить, что гидралазин может оказывать большее повреждающее влияние на величину маточного кровотока, чем другие вазодилататоры; однако прежде чем сделать такой вывод следует провести более детальные исследования диазоксида и нитропрусида. Следовательно, 3 упомянутых периферических вазодилататора, по-видимому, могут оказывать сильное побочное действие при их использовании во время беременности, но при разумном их применении вполне возможно, что удастся предотвратить большую часть этих осложнений. Новый периферический вазодилататор — миноксидил еще не исследован достаточно широко в плане его воздействия на комплекс мать — плод и поэтому нельзя дать никаких рекомендаций по его применению.

Симпатолитические лекарственные препараты

Применение симпатолитических лекарственных препаратов при лечении страдающих гипертензией взрослых людей получило широкое распространение; эти препараты успешно применяли также и для лечения страдающих гипертензией беременных. Клофелин, один из наиболее распространенных представителей этой группы, как сообщалось, при исследованиях, проведенных с небольшими группами беременных, хорошо переносился этими пациентками. В одном сообщении [Stoll et al., 1979] описан случай, когда после введения матери клофелина у ребенка развился синдром Robert, симптомами которого являются тетрафокомелия, расщелина губы и расщелина неба. Это единичное сообщение служит основанием для некоторого беспокойства, хотя, конечно, здесь нет доказательств четко определяемой прямой зависимости между введением препарата и осложнением. Резерпин, еще один симпатолитический препарат, как было уже давно установлено, вызывает развитие закупорки носа у новорожденного, и тем самым — закупорки его дыхательных путей. Использование резерпина также может вызвать развитие гипотермии у новорожденного. Это означает, что данный препарат мало приемлем для лечения страдающих гипертензией беременных.

Метилдофа исследована более подробно. По-видимому, этот препарат легко проникает через плаценту и накапливается в терапевтических концентрациях в организме плода человека. Несмотря на такие большие концентрации препарата в организме новорожденного, он, по-видимому, оказывает относительно небольшое воздействие на комплекс мать — плод.

При длительном исследовании большой группы беременных [Mutch et al., 1977] оказалось, что окончательный исход беременности для новорожденных, рожденных матерями, лечеными метилдофой, был лучше, чем для новорожденных, рожденных матерями с нелеченной гипертензией. Сомнительный результат — выявление меньшей величины окружности головы у тех новорожденных, матерей которых лечили метилдофой, не подтвердился при последующих длительных наблюдениях. При лечении острых ситуаций, развивающихся во время рождения ребенка, метилдофа, по-видимому, хорошо переносилась роженицами.

Накоплено мало данных о клиническом применении α -адреноблокирующих препаратов. Vanner и Ducklets (результаты неопубликованного исследования) отметили, что функция α -адренергических рецепторов в некоторых кровеносных сосудах собаки была заметно сниженной у новорожденного щенка.

Это подтверждается результатами работ Edelstone и соавт. (1980) и Rankin и Phernetton (1978), которые обнаружили, что специфическая блокада α -адренергических рецепторов сравнительно мало влияет на распределение кровотока и сосудистый тонус у новорожденного ягненка.

Знание того факта, то функция α -адренергических рецепторов не полностью развита в неонатальном периоде, позволяет предположить, что α -блокада может снижать величину артери-

ального давления у матери и при этом оказывать относительно небольшое влияние на плод. Представляет интерес предположение о том, что относительно слабое влияние α_2 -специфического вещества, метилдофы, на плод может также быть обусловлено подобным феноменом.

Накоплено мало данных относительно лекарственных препаратов, действующих на ренин-ангиотензинную систему. Отмечалось, что специфический антагонист ангиотензина саралазин [Pirkin, O'Brien, 1977] способен снижать артериальное давление у плода овцы после введения беременной овце; однако данных о действии этого препарата на плод человека нет. Недавно синтезированный препарат каптоприл оказывал некоторое повреждающее действие на плод при исследовании на животных [Pirkin et al., 1980]. Было установлено, что при введении каптоприла беременным самкам кроликов происходит заметное увеличение числа случаев мертворождений. Отмечалось также, что у беременных овец, получавших каптоприл, наблюдается высокая частота гибели плодов. Ввиду таких результатов, полученных в исследованиях на животных, затруднительно рекомендовать использование каптоприла во время беременности без проведения дополнительных всесторонних исследований.

Анаприлин стал предпочтительным лекарственным препаратом для лечения взрослых людей при гипертензии, как легкой, так и тяжелой степени. Исследованиями на новорожденных, подтвержденными результатами исследований на животных [Schoenfeld et al., 1978], было установлено, что анаприлин способен вызывать замедление внутриутробного роста плода, угнетение жизнедеятельности плода в момент рождения, увеличение продолжительности родового процесса и развитие постнатальной гипогликемии и брадикардии. Как показывает случай, представленный для рассмотрения в настоящем разделе, использование анаприлина при слабой степени гипертензии во время беременности, по-видимому, явно противопоказано. Использование анаприлина должно быть зарезервировано для тех необычных случаев, когда существует угроза жизни матери и лечение заболевания другими препаратами не дает эффекта. Применение тимолола и анаприлина также связывают с задержкой начала дыхания у новорожденного.

Также представляет интерес сравнительно недавно появившееся сообщение, касающееся применения лекарственного препарата атенолола. Потенциальным преимуществом атенолола является то, что он сравнительно слабо проникает через мембрану. Действительно, когда радиоактивный атенолол вводили беременным крысам, то в тканях плода обнаруживалось очень небольшое его количество. Вслед за этим была проведена работа Lupell и соавт. (1979), по результатам которой можно сделать вывод, что атенолол, использованный при гипертензии в третьем триместре беременности, оказывал, по-видимому, хорошее терапевтическое действие и мало влиял на плод.

Заключение

В заключение следует сказать, что способ лечения эссенциальной и предэклампсической гипертензии во время беременности продолжает оставаться дискуссионной проблемой. По-видимому, если исходить из общих интересов улучшения состояния как матери, так и плода, можно прийти к выводу, что определенные лекарственные препараты являются предпочтительными для лечения острых гипертонических кризов. Уже в течение длительного времени рекомендуют использование сульфата магния. Введение сульфата магния в сочетании с короткими, проводимыми с величайшей осторожностью курсами лечения диазоксидом, нитропруссидом или гидралазином, по-видимому, полезно при краткосрочном лечении гипертензии. Целесообразность использования тиазидовых диуретиков во время беременности все еще остается недостаточно проясненной проблемой, но, вероятно, они создают относительно небольшую опасность для плода. Применение симпатолитического препарата центрального действия — метилдофы, по-видимому, можно считать довольно безопасным, в то время как использование анаприлина может оказаться противопоказанным. После проведения дальнейших исследований может оказаться также, что такие вещества, как α -адреноблокирующие препараты или атенолол, будут признаны годными для лечения гипертензии во время беременности. В заключение следует отметить, что уже в настоящее время имеется достаточно данных, позволяющих сделать разумный выбор вида антигипертензивной терапии матери, обеспечивающий благоприятный исход беременности и для матери, и для плода.

Лечение наркомании у матери

Т.В. — новорожденный мужского пола, рожденный в срок 24-летней женщиной, в анамнезе которой это вторая беременность, а первая закончилась абортom. В ранние сроки первого триместра беременности мать была включена в программу поддерживающего применения метадона с целью лечения умеренной наркомании к героину. Ее состояние было стабилизировано при приеме 25 мг метадона в сутки и поддерживалось на этой дозе в течение всего срока беременности. Родовой процесс и рождение ребенка протекали без осложнений, а оценка состояния новорожденного по шкале Апгар составляла 9 и 10 баллов соответственно через 1 и 5 мин после рождения. Ребенок хорошо сосал и у него не возникало никаких осложнений вплоть до 4-го дня жизни, когда у него были отмечены проявления генерализованной гиперактивности. Несмотря на такое увеличение активности, сосательный рефлекс у него оказался ослабленным, и количество высасываемого ребенком молока уменьшилось. После 12 ч такого состояния повышенной

активности у ребенка развились генерализованные клонические судороги, продолжавшиеся в течение 3—4 мин. В этот период содержание сахара в его крови и концентрация кальция в сыворотке крови были в норме. Диагностические исследования с целью выявления сепсиса (включая исследование цереброспинальной жидкости) не выявили никаких отклонений. Хотя ребенку и было начато введение антибиотиков, его отменили после того, как результаты культивирования оказались отрицательными. Вскоре после развития генерализованных судорог у ребенка ему начали вводить метадон, исходя из возможности развития синдрома отмены наркотиков. После такого лечения ребенок находился в хорошем состоянии. В течение 1 мес ежедневную дозу метадона постепенно уменьшали до тех пор, пока в 6-недельном возрасте ребенок совсем перестал получать метадон. Несмотря на некоторые субъективные жалобы матери на то, что ребенок казался ей более раздражительным, чем считается нормальным, масса тела ребенка продолжала увеличиваться, и у него не отмечалось никаких отклонений от нормы в течение последующего медицинского наблюдения за ним в течение 5 мес.

Развитие синдромов отмены героина и метадона у новорожденных было убедительно доказано. Оба этих синдрома связаны с хроническим употреблением матерью этих наркотиков; аналогичные синдромы могут развиваться и при хроническом употреблении матерью любого другого наркотика. Общими симптомами синдрома отмены героина у новорожденного являются: увеличение активности, дрожание, нарушение сна, недостаточная прибавка массы тела и вялое состояние, приводящее к недостаточности питания. К числу менее выраженных симптомов относятся гипергидроз, увеличение продуцирования слизи и слабая лихорадка. Еще одним симптомом, отличающим синдром отмены у новорожденного от аналогичного синдрома у взрослого наркомана, является развитие у новорожденного судорожных припадков. В свете этих тяжелых симптомов, развивающихся у новорожденного, представляется важным рассмотреть те противоречия, которые существуют в подходе к ведению наркоманки в перинатальном периоде. Ранние эпидемиологические исследования, проведенные Remington и Lotongkhum (1977), выявили некоторые существенно неправильные представления, касающиеся матерей-наркоманок. Ожидаемое снижение частоты беременностей среди женщин-наркоманок не было подтверждено при исследовании большого контингента беременных. В дополнение к этому частота спонтанных аборт у женщин-наркоманок не отличалась от величины этого показателя в контрольной группе. Самое разительное отличие беременности у наркоманок от беременности у нормальных женщин состояло в показателе неонатальной смертности. Было установлено четырехкратное увеличение частоты неонатальной смертности детей женщин-наркоманок по срав-

нению с детьми нормальных женщин. Это, по-видимому, связано с более высокой частотой недоношенности у наркоманок. По сравнению с суммарным показателем неонатальной смертности в США в период проведения этого исследования было отмечено двукратное увеличение числа смертей новорожденных у матерей-наркоманок. В том же исследовании отмечается, что показатель смертности детей, выживших в неонатальном периоде, также был выше среди детей матерей-наркоманок. Однако было отмечено, что в случае матерей, привыкших к употреблению наркотиков еще до беременности, не удалось установить бесспорной взаимосвязи между употреблением ими наркотиков во время беременности и увеличением показателя смертности новорожденных. Это заставило авторов предположить, что в высокой частоте неонатальной смертности могут играть большую роль социально-экономические условия жизни матерей-наркоманок.

Одним общим выводом из результатов исследований употребления наркотиков (героина) во время беременности является то, что прекращение употребления наркотиков во время беременности, по-видимому, представляет собой угрозу для жизни плода. Были документально подтверждены случаи преждевременных родов, связанных с прекращением употребления наркотиков, и развития самопроизвольных аборт в этот период. Специфическая патофизиология, связанная с этой проблемой, не была описана, однако отмечалось, что у новорожденных, матери которых прекратили принимать наркотики во время беременности, часто проявлялись внутриутробные дыхательные движения, а околоплодные воды были окрашены меконием. В то время как считается общепринятым, что прекращение употребления наркотиков во время беременности является нежелательным, проблема относительной эффективности поддерживающей терапии метадонном вместо продолжения приема героина во время беременности была подтверждена тщательному изучению в 70-е годы. Проведенные сравнительные исследования матерей, продолжавших употреблять героин во время беременности, и матерей, получавших терапию метадонном в условиях клиники, сначала привели к выводу о том, что поддерживающая терапия метадонном способствует рождению детей с большей массой тела [Kandall et al., 1976; Rothstein, Gould, 1974]. Очевидное возражение против этого вывода состоит в том, что матери, получающие поддерживающую терапию метадонном в клинике, представляют собой совершенно иную психосоциальную группу, и медицинский уход за ними значительно лучше, чем тот, который предоставляется матери, продолжающей принимать героин самостоятельно. В других исследованиях выводы относительно общих исходов беременности также были противоречивыми. Суммируя результаты таких исследований, по-видимому, можно сделать вывод о том, что интенсивность пренатального ухода и общей поддержки,

оказываемой комплексу мать — плод во время беременности, лучше всего обеспечивает успешный исход независимо от вида наркотика, используемого для поддерживающей терапии матери, и независимо от того, вводился ли он в клинике, или самой наркоманкой. Так что, вероятно, наилучшим аргументом в пользу применения метадона в качестве заменителя героина является то, что беременная находится при этом в лечебном окружении, а вовсе не специфичностью действия метадона. В том случае, если будет принято решение о поддержании состояния привыкания к наркотикам во время беременности, необходимо тщательно изучить влияние такого привыкания на протекание перинатального и неонатального периодов.

Эффекты, возникающие в перинатальном периоде

Возможность положительного влияния привыкания к наркотику предположили на основании выявления снижения частоты развития синдрома нарушений дыхания у новорожденных, родившихся у матерей, страдающих привыканием к героину.

Исследования на животных [Tausch et al., 1973; Roloff et al., 1975] дали противоречивые результаты относительно того, способствует или нет внутриутробное воздействие наркотиков созреванию легких плода. Более принято считать, что внутриутробное воздействие наркотиков представляет опасность для новорожденного, особенно в связи с развитием синдрома отмены в первые дни его жизни. Одним из наиболее распространенных проявлений синдрома отмены у новорожденного является увеличение раздражительности и активности его в этот период. В сообщении Herzlinger и соавт. (1977) были описаны результаты исследования 302 новорожденных, которые подвергались внутриутробному воздействию наркотиков. Из 127 новорожденных, подвергавшихся воздействию метадона, у 10 были отмечены генерализованные судороги во время прекращения введения этого препарата. Из 83 новорожденных, подвергавшихся воздействию героина, только у одного была зарегистрирована генерализованная судорожная активность.

В связи с выявлением более высокой частоты развития судорожной активности у новорожденных из группы, подвергавшейся воздействию метадона, возникло сомнение в целесообразности использования метадона во время беременности вообще. Ни в одном другом исследовании, выполненном на животных или на людях, не удалось ни подтвердить, ни опровергнуть это кажущееся различие в эффектах метадона и героина.

В другом перспективном исследовании [Glass et al., 1971] было выявлено, что у новорожденных при прекращении введения героина наблюдается более высокое значение рН артериальной крови и меньшее парциальное давление двуокси углерода в крови. Это было связано с увеличением частоты дыханий. Такие сдвиги, по-видимому, не имели серьезных последствий. Однако в исследовании, выполненном Oleske (1977), было отмечено, что уровень содержания ионизированного кальция в сыворотке крови новорожденных после прекращения введения наркотиков несколько снижался. Хотя авторы и предположили, что гипокальциемия может способствовать возникновению симптомов синдрома отмены, она может представлять собой также и эффект гипервентиляции во время синдрома отмены, а не причину синдрома отмены. Гематологические нарушения у новорожденных с привыканием к наркотикам,

о которых сообщалось в некоторых ранних работах, вероятно, объяснялись действием хинина, используемого в качестве примеси к героину. Дальнейшие гематологические исследования показали, что у новорожденных, матери которых были наркоманками, отмечается повышенное число тромбоцитов [Birstein et al., 1979]. Значение этих данных не установлено.

На основании этих исследований нельзя сделать вывод, что метадон безопаснее для ребенка в первые несколько месяцев его жизни и фактически даже существуют доказательства того, что метадон может представлять для ребенка большую опасность в том случае, если прекратить введение ему метадона после того, как у него возникло привыкание к этому препарату во время внутриутробного развития.

Отдаленные эффекты

Возможно, большие основания для беспокойства, чем острые эффекты отмены наркотиков у новорожденных, имеют отдаленные последствия внутриутробного привыкания к наркотикам. Было установлено, что у новорожденных, подвергшихся внутриутробному привыканию к наркотикам, наблюдаются нарушения сна, с увеличенной продолжительностью фазы «быстрого сна», в течение долгого времени после рождения. Отмечалось также, что среди новорожденных, рожденных матери-наркоманками, значительно возрастает частота возникновения синдрома внезапной смерти новорожденного (СВСН). Оба этих наблюдения были сделаны при весьма неблагоприятных обстоятельствах, особенно наблюдение, касающееся частоты СВСН. В тот период, когда были зарегистрированы случаи внезапной смерти новорожденных, некоторые из них получали лечение фенотарбиталом и парегориком.

В недавней работе, выполненной Chasnoff и соавт. (1980), было тщательно исследовано влияние привыкания к метадону на увеличение длины тела новорожденных. В ходе исследования 15 рожденных в срок новорожденных находились под воздействием поддерживающих небольших хронических доз метадона во время их внутриутробного развития, и затем за ними было установлено тщательное наблюдение после рождения. Было установлено, что в тех случаях, когда новорожденные не подвергались лечению синдрома отмены, у них наблюдались стойкие нарушения поведенческих реакций, отмечавшиеся в течение 3—4 мес; в течение всего этого периода у них отмечались низкая масса тела, уменьшение величины окружности головы и длины тела. Через 3—4 мес у новорожденных улучшались поведенческие реакции и начинался ускоренный рост, в результате чего длина тела приближалась к норме. Авторы этого исследования высказали предположение, что метадон удерживается в тканях новорожденного и оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, сохраняющееся до тех пор, пока длится действие метадона. Такое предположение таит в себе опасность, поскольку в нем подразумевается, что лечение синдрома отмены у новорожденного с помощью метадона может вызывать еще большее угнетение его роста. Сложную взаимосвязь между психологическими и поведенческими факторами, а также фактором питания у этих новорожденных нельзя отнести только на счет присутствия лекарственного препарата в их организме. Отклонения, возникающие в реакциях новорожденного в результате введения ему хронических поддерживающих доз наркотического препарата, позволяют предположить, что прекращение введения препарата и развивающийся в результате этого синдром отмены оказывают более сильное влияние на недостаточность прибавки массы

тела, чем продолжающееся присутствие небольших количеств препарата в тканях новорожденного. Возможность проведения экспериментов с отменой метадона на животных должна быть использована для того, чтобы выполнить фундаментальные исследования, позволяющие определить положительные и отрицательные стороны лечения подострого синдрома отмены в целях увеличения прибавки массы тела новорожденного и восстановления нарушенных у него поведенческих реакций.

Способы лечения

Острые поведенческие и неврологические симптомы, возникающие у новорожденных при синдроме отмены наркотиков, пытались лечить самыми различными способами. В прошлом грудное вскармливание матерью-наркоманкой или окуривание опиумом лица ребенка, страдающего привыканием к наркотикам, считалось эффективным лечением. Более поздние способы терапии включали в себя использование таких вредных препаратов, как резерпин, аминазин, фенобарбитал и диазепам. Исходя из опыта лечения взрослых наркоманов, трудно оправдать использование в таких случаях ненаркотических препаратов, предназначенных главным образом для снятия симптоматики, а не для непосредственного воздействия на осложнения, вызываемые наркоманией. К числу наркотических веществ, используемых для лечения синдрома отмены у новорожденных, относятся парегорик, морфин, меперидин и метадон. Парегорик, по-видимому, получил распространение вследствие того, что педиатрам был хорошо известен этот препарат. Трудно оправдать использование камфоросодержащих веществ для лечения новорожденных до проведения дальнейших исследований по определению потенциальной токсичности камфоры для этой возрастной группы. Использование морфина или меперидина, по-видимому, является разумной альтернативой; в настоящее время, однако, находит все большее распространение использование метадона для лечения новорожденных, страдающих привыканием к метадону или героину. На основании как физиологических, так и фармакокинетических данных, этот способ лечения кажется разумным, поскольку метадон быстро смягчит симптомы отмены метадона и, кроме того, метадон обладает чрезвычайно большим периодом полувыведения, что позволяет вводить его один раз в сутки. Еще одним его преимуществом является наличие форм этого препарата для перорального употребления, которые хорошо переносятся.

Определения концентраций метадона в сыворотке крови новорожденных дают противоречивые результаты, и в настоящее время, по-видимому, следует считать, что определение концентрации этого препарата не приносит какой-либо пользы для выбора способа лечения синдрома отмены у новорожденных. Таким образом, кажется очевидным, что, несмотря на утверждения об эффективности таких препаратов, как резерпин и аминазин, о действии которых на ребенка в неонатальном периоде

почти ничего не известно, метадон, по-видимому, является хорошо переносимым веществом для лечения синдрома отмены наркотиков у новорожденных.

Заключение

Несмотря на некоторые противоречивые результаты, недавние исследования показали, что даже в случае нелеченого подострого синдрома отмены суммарный исход беременности для рожденных матерями-наркоманками детей при проведении поддерживающей терапии метадоном будет достаточно хорошим. По достижении 6-месячного возраста у таких детей, по-видимому, происходит «подравнивание» роста к норме и не наблюдается нарушения поведенческих реакций. Имея в виду исторически сложившееся убеждение в том, что для рожденных матерями-наркоманками детей неизбежен плохой исход, можно, по-видимому, отметить, что курс поддерживающего лечения матерей-наркоманок метадоном с помощью каких-то механизмов повышает вероятность благоприятного исхода для таких детей. Дальнейшие исследования в неонатальном периоде могут выявить относительные достоинства и недостатки двух методов — лечения и отказа от лечения — при подостром синдроме отмены. Метадон, по-видимому, может принести пользу для лечения острого синдрома отмены наркотиков; однако вопрос о выборе лекарственных препаратов для лечения менее острых форм синдрома отмены менее ясен в связи с получением данных о том, что метадон может вызывать задержку роста ребенка.

Выводы

Разнообразие возможных вредных воздействий на плод и новорожденного, вызванных введением матери лекарственных препаратов, привело к тому, что раздел перинатальной фармакологии носит в основном описательный характер. До некоторой степени дело всегда будет обстоять так; однако по мере того как наше понимание механизмов, участвующих в развитии реакций плода, будет возрастать, мы должны будем обрести способность предсказывать, какие лекарственные препараты окажутся неприемлемыми без того, чтобы подвергать их воздействию новорожденных. Хорошим примером такого процесса познания было бы проведение тщательных исследований на экспериментальных животных любого вновь синтезированного нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата в отношении его способности вызывать зарастание артерияльного протока. Другая задача, стоящая перед перинатальной фармакологией, состоит в том, чтобы настойчиво добиваться проведения хорошо продуманных длительных исследований результатов воздействия на новорожденного любого

лекарственного препарата прежде чем рекомендовать его для широкого использования в акушерской практике. Например, те данные, которые были накоплены при исследовании изоксуприна, диктуют необходимость поиска других более подходящих симпатомиметических препаратов, вместо того чтобы придерживаться принципа: «то, чего мы не знаем, не может нам и повредить». Уделив более пристальное внимание изучению различий в реакциях плода на различные лекарственные препараты, мы получим более веские этические основания для внедрения тех или иных новых лекарственных препаратов в перинатологию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andersen J. B.* The effect of diuretics in late pregnancy on the newborn infant. *Acta Paediatr. Scand.*, 1970, 59, 659—663.
- Arias F., Zamora J.* Antihypertensive treatment and pregnancy outcome in patients with mild hypertension. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 489—494.
- Atad J., Davis A., Moise J., Abramovici H.* Classification of threatened premature labor related to treatment with a prostaglandin inhibitor: Indomethacin. — *Biol. Neonate.*, 1980, 37, 291—296.
- Berkowitz R. L.* Antihypertensive drugs in the pregnant patient. — *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1980, 35, 191—204.
- Brazy J. E., Little V., Grim J.* Isoxsuprine in the perinatal period. II. Relationships between neonatal symptoms, drug exposure and drug concentration at the time of birth. — *J. Pediatr.*, 1981, 98, 146—151.
- Burstein Y., Giardina P. J. V., Rausen A. R., Kandall S. R., Siljestrom K., Peterson C. M.* Thrombocytosis and increased circulating platelet aggregates in newborn infants of polydrug users. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 895—899.
- Caritis S. N., Edelman D. I., Mueller-Heubach E.* Pharmacologic inhibition of preterm labor. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 133, 557.
- Chasnoff L. J., Hatcher R., Burns W. J.* Early growth patterns of methadone-addicted infants. — *Am. J. Dis. Child.*, 1980, 134, 1049—1051.
- Csaba I. F., Suluok E., Ertl T.* Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 484.
- Edelman D. I., Merick R. E., Caritis S. N., Mueller-Heubach E.* Umbilical venous blood flow and the distribution before and during autonomic blockage in fetal lambs. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138, 703.
- Erkkola R., Lammintausta R., Liukko P.* Maternal and fetal plasma renin activity during ritodrine infusion to the mother. — *Biol. Neonate*, 1979, 35, 268—272.
- Fuchs F., Fuchs A. R., Lauersen N. H., Zervoudakis I. A.* Treatment of pre-term labour with ethanol. — *Dan. Med. Bull.*, 1979, 26, 123—124.
- Gant N. F., Madden J. D., Siiteri P. K., MacDonald P. C.* The metabolic clearance rate of dehydroisoandrosterone sulfate. III. The effect of thiazide diuretics in normal and future pre-eclamptic pregnancies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 123, 159—163.
- Glass L., Rajegowda B. K., Evans H. E.* Absence of respiratory distress syndrome in premature infants of heroin-addicted mothers. — *Lancet*, 1971, 2, 685.
- Grella P., Zanor P.* Premature labor and indomethacin. — *Prostaglandins*, 1978, 16, 1007—1017.
- Haddox M. K., Womble J. R., Larson D. F., Roeske W. R., Russell D. H.* Isoproterenol stimulation of ornithine decarboxylase blocked by propranolol during ontogeny of the murine heart. — *Mol. Pharmacol.* (in press).
- Itskovitz J., Abramovici H., Brandes J. M.* Oligohydramnion, meconium and perinatal death concurrent with indomethacin treatment in human pregnancy. — *J. Reprod. Med.*, 1980, 24, 137—140.

- Hemminki E., Starfield B.* Prevention and treatment of premature labour by drugs: Review of controlled clinical trials. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1978, 85, 411—417.
- Herzlinger R. A., Kendall S. R., Vaughan H. G. Jr.* Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 638—641.
- Jerkner K., Kuttli J., Victorin L.* Platelet counts in mothers and their newborn infants with respect to ante-partum administration of diuretic. — *Acta Med. Scand.*, 1973, 194, 473—475.
- Johnson W. L., Harbert G. M., Martin C. B.* Pharmacologic control of uterine contractility. In vitro human and in vivo monkey studies. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 123, 364—375.
- Kandall S. R., Albin A., Lowinson J., Berle B., Eidelman A. I., Gartner L.* Differential effects of maternal heroin, methadone use on birth weight. — *Pediatrics*, 1976, 58, 681.
- Kristoffersen K., Hansen M. K.* The condition of the foetus and infant in cases treated with Ritodrine ®. *Dan Med. Bull.*, 1979, 26, 121—122.
- Levin D. L., Mills L. J., Parkey M. et al.* Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant ewe. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 647—650.
- Lopez R., Montoya M. F.* Abnormal bone marrow morphology in the premature infant associated with maternal alcohol infusion. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 1008—1010.
- Lunell N. O., Persson B., Aragon G., Fredhold B. B., Astrom H.* Circulatory and metabolic effects of acute beta₁ blockade in severe preeclampsia. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1979, 58, 443—445.
- Manchester D., Margolis H. S., Sheldon R. E.* Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 126, 467—469.
- Milner R. D. G., Chouksey S. K.* Effects of fetal exposure to Diazoxide in man. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 537—543.
- Morishima H. O., Caritis S. N., Yeh M. N., James L. S.* Prolonged infusion of diazoxide in the management of premature labor in the baboon. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, 48, 203—207.
- Morishima H. O., Cohen H., Brown W. V., Daniel S., Neimann W. H., James L. S.* The inhibitory action of diazoxide on uterine activity in the subhuman primate: Placental transfer and effect of the fetus. — *J. Perinat. Med.*, 1973, 1, 13—23.
- Mutch L. M. M., Moar V. A., Ounsted M. K., Redman C. W. C.* Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. — *Early Hum. Dev.*, 1977, 1, 47—57.
- Neuman J., Weiss B., Rabello Y., Cabal L., Freeman R. K.* Diazoxide for the acute control of severe hypertension complicating pregnancy: A pilot study. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 50(S)—55(S).
- Newayhid B., Brinkman C. R. III, Katchen B., Symchowicz S., Martinek H., Assali N. S.* Maternal and fetal hemodynamic effects of diazoxide. — *Obstet. Gynecol.*, 1975, 46, 197—203.
- O'Connor M. C., Murphy H., Dalrymple I. J.* Double blind trial of ritodrine and placebo in twin pregnancy. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1979, 86, 706—709.
- Oleske J. M.* Experiences with 118 infants born to narcotic-using mothers. — *Clin. Pediatr.*, 1977, 16, 418—423.
- Parks B. R., Jordan R. L., Rawson J. E. et al.* Indomethacin: Studies of absorption and placental transfer. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 464—465.
- Pipkin F. B., Turner S. R., Symonds E. M.* Possible risk with captopril in pregnancy: some animal data. — *Lancet*, 1980, 1256.
- Pipkin F. B., O'Brien P. M. S.* The effect of a specific angiotensin antagonist on blood pressure in the conscious pregnant ewe and her foetus. — *Physiol. Soc.*, 1977, 63P—64P.
- Rankin J. H. G., Phernetton T. M.* Alpha and angiotensin receptor tone in the near-term sheep fetus. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1978, 158, 166—169.

- Redman C. W. G., Beilin L. J., Bonnar J., Ounsted M. K.* Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. — *Lancet*, 1976, 2, 753—766.
- Rementeria J. L., Lotongkhum L.* The fetus of the drug-addicted woman: Conception, fetal wastage, and complications. In: *Drug Abuse in Pregnancy and Neonatal Effects*, ed. by J. L. Rementeria, St. Louis, C. V. Mosby, 1977.
- Roloff D. W., Howatt W. F., Kanto W. P., Borer R. D.* The effect of long-term maternal morphine administration on the growth and lung development of fetal rabbits. In: *Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology*, ed. by P. L. Morselli, S. Garattini, F. Sereni, Raven Press, New York, 1975.
- Rothstein P., Gould J. B.* Born with a habit: Infants of drug-addicted mothers. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1974, 21, 307.
- Schoenfeld N., Epstein O., Nemesh L., Rosen M., Atsmon A.* Effects of propranolol during pregnancy and development of rats. I. Adverse effects during pregnancy. — *Pediat. Res.*, 1978, 12, 747—750.
- Schwarz A., Brook I., Insler V., Kohen F., Zor V., Lindner H. R.* Effect of flufenamic acid on uterine contractions and plasma levels of 15-keto-13,14-dihydroprostaglandin F₂ in preterm labor. — *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1978, 9, 139—149.
- Spellacy W. N., Cruz A. C., Birk S. A., Buih W. C.* Treatment of premature labor with ritodrine: a randomized controlled study. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 54, 220—223.
- Stoll C., Levy J. M., Beshara D.* Robert's syndrome and clonidine. — *J. Med. Genet.*, 1979, 16, 486—487.
- Tausch Jr., H. W., Carson S. H., Wang N. S., Avery M. E.* Heroin introduction of lung maturation and growth retardation in fetal rabbits. — *J. Pediatr.*, 1973, 82, 869.
- Ulmsten U., Andersson K. E., Wingerup L.* Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. — *Arch. Gynecol.*, 1980, 229, 1—5.
- Van Kets H., Thiery M., Deron R., van Egmond H., Baele G.* Perinatal hazards of chronic tocolysis with indomethacin. *Prostaglandins*, 1979, 18, 893—907.
- Wilkinson A. R., Aynsley-Green A., Mitchell M. D.* Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. — *Arch. Dis. Child.*, 1979, 54, 942—945.

18. Общие принципы клинко-фармакологической оценки новых лекарственных препаратов при беременности

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Kuemmerle)

Клинические испытания не следует проводить как во время беременности, так и в тех случаях, когда можно предположить наличие беременности, ни с известными лекарственными препаратами, ни с новыми веществами, которые могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов. Это правило относится как к фазе I, так и к фазам II и III. Недавно принятые послабления в законах об абортах так же, как и дальнейшая либерализация этих законов, проводимая в настоящее время, открывают новые возможности для проведения клинических исследований непосредственно на тканях плода. Однако предстоит еще проделать долгий путь, прежде чем это станет возможным, и господствующие социополитические принципы будут определять направления, по которым будут реализованы такие возможности. Необходимо найти такие способы,

которые позволили бы проводить ответственные и строго нравственные исследования и в то же время принимали во внимание существующие в настоящее время и возможные в будущем возражения против таких исследований.

Беременность

В используемых в медицине методах исследований обычно придерживаются стандартных, хорошо известных процедур. Применяемые методики по существу являются теми же самыми, что применяются в клинической химии. Они могут быть без затруднений выполнены сотрудниками обычной лаборатории клинической химии, особенно если эти сотрудники знакомы с методикой микроанализа. Для всех практических целей эти исследования ограничиваются областью перинатологии. Повышенные значения соответствующих величин, полученные при лабораторных исследованиях во время беременности, должны тщательно рассматриваться и учитываться при принятии любых терапевтических решений. В конце беременности значения этих величин вновь приходят в норму.

Будут кратко описаны несколько специфических методов исследований, поскольку они помогают изучить уникальные особенности этого периода жизни женщины. Глубокие изменения, происшедшие в акушерской практике в течение последних лет, являются главным образом результатом новых знаний, приобретенных в области физиологии и патофизиологии плода. Эти современные методы исследований следует использовать для обеспечения оптимальной защиты матери и ребенка. Их также следует использовать с целью выявления и регистрации эффектов вводимых экзогенных лекарственных препаратов. Особенно важное значение имеют следующие три метода исследований:

1. Импульсная эхография (ультразвук).
2. Кардиотокография.
3. Электрокардиография плода.

Импульсная эхография (ультразвук)

Диагностические ультразвуковые исследования основаны на принципе отражения звуковых волн. Существуют 2 методики визуализации отраженных сигналов: А-ультразвуковое сканирование (одномерное) и В-ультразвуковое сканирование (расщепленное, двухмерное). Деятельность сердца плода можно проще всего зарегистрировать с помощью одномерного метода с использованием ультразвуковых приборов, основанных на эффекте Доплера. В отдельных случаях проведение такого исследования может оказаться возможным уже на 6—7-й неделях внутриутробного развития, а на 10—12-й неделях беременности сокращения сердца плода всегда различимы, если бере-

менность протекает нормально. Результаты этих исследований может интерпретировать только специалист, имеющий опыт работы по данной методике, и поэтому только большие клинически оборудованы такими приборами. Стоимость их довольно велика. Хотя опасность возможного повреждения тканей матери или плода, или их функций во время проведения таких исследований чрезвычайно мала, применение ультразвуковых исследований в течение длительных периодов времени не следует поощрять, особенно при клинических испытаниях эффективности лекарственных препаратов (например, токоэргических и токолитических лекарственных препаратов).

Кардиотокография

При проведении кардиотокографии можно регистрировать частоту сердечных сокращений плода одновременно с регистрацией сокращений матки. С помощью такой одновременной и непрерывной записи изменения частоты сердечных сокращений могут быть приписаны действию экзогенных влияний, таких, как родовые схватки. Деятельность сердца плода можно регистрировать разными методами; например, посредством фонокардиографии (регистрации звуковых колебаний, возникающих в результате деятельности сердца плода), внутренней или наружной электрокардиографии и ультразвуковой кардиографии. Родовую деятельность матки можно регистрировать посредством наружной и внутренней токографии.

Эти методы исследований с помощью ультразвука может применять и интерпретировать клиницист, знающий технику их проведения. Обычно наружную кардиографию сочетают с наружной токографией. Сочетание этих методов исследований может считаться достаточным для целей клинических испытаний лекарственных препаратов, а также и для общего использования. Должны использоваться только те приборы, которые позволяют проводить регистрацию исследуемых показателей всеми методами (например, приборы Hewlett—Packard, Sotometrics). Поскольку терминология, используемая при интерпретации результатов этих исследований, все еще находится в состоянии непрерывного изменения, здесь не будут обсуждаться критерии, используемые для интерпретации результатов. Их использование должно находиться в компетенции опытного исследователя.

Кардиотокография используется только в том случае, если можно отчетливо различать и считывать три характерных показателя:

1. Так называемую базисную линию уровня частоты сердечных сокращений.
2. Так называемое колебание частоты сердечных сокращений (флюктуации).

3. Так называемые, периодические изменения частоты сердечных сокращений (отклонения).

Риск для матери и плода является минимальным при всех методах, в которых используется наружное закрепление датчиков. Однако положение матери лежа на спине (синдром сдавления нижней полой вены) и требующаяся от матери неподвижность доставляют определенные неудобства. Синдром сдавления нижней полой вены регистрируется чаще на кардиотокографических лентах (в виде стойкой брадикардии), чем определяется по субъективным симптомам, наблюдаемым у женщины, или при контроле величины ее артериального давления. В случаях развития синдрома сдавления нижней полой вены плод также подвергается опасности. Точная, объективная и критическая оценка записей на кардиотокограмме должна быть доверена только эксперту. Этот метод позволяет осуществлять удовлетворительный контроль состояния плода и заблаговременно обнаружить подозреваемые внутриутробные воздействия на плод и степень опасности, угрожающей плоду.

ЭКГ плода

Все еще находящаяся в стадии эксперимента электрокардиография плода выполняется в настоящее время лишь в очень небольшом числе клиник. Она проводится исключительно с целью определения частоты сердечных сокращений плода и выявления нарушений их ритма (редко). Патогномичная оценка результатов этих исследований ненадежна, поскольку у плода возможны многочисленные вариации.

Недавно появились два новых метода, позволяющих определять степень опасности, угрожающей плоду в результате введения лекарственных препаратов матери: метод чрезкожного определения величины P_{O_2} и метод использования O_2 -кардиореспирографа Nuch. С помощью этих методов во многих случаях можно выявить повреждение плода в ранней стадии, что дает возможность провести оптимальное лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kuemmerle H. P.* Methoden der Klinischen Pharmakologie. Urban u. Schwarzenberg. München — Wien — Baltimore, 1978.
- Richter O., Reinhardt D., Neugebauer M.* The pharmacokinetics of diaplacental drug transfer: A simulation study. — Biol. Res. Pregnancy, Vol. 1, Nr. 3, 1980, 118—123.
- Wallenburg H. C. S., van Kreel B. K., Dijk J. F.* (eds.) Transfer across the Primate and Non-Primate Placenta. W. B. Saunders, Eastbourne, 1981.
- Young M., Boyd R. D. H., Longo L. M., Telegdy C.* (eds.) Placental Transfer: Methods and Interpretation. W. C. Saunders, Eastbourne, 1981.

19. Клиническая фармакология беременной матки женщины

Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins), К. Хиллиер (K. Hillier)

Миометрий

Как нормальное нахождение матки в спокойном состоянии во время беременности, так и начало сокращений матки во время родов являются результатом действия не одного механизма, а высокоинтегрированного сочетания воздействий многих различных процессов. Не удивительно, что и физиологические медиаторы, и вводимые терапевтические вещества могут оказывать как прямое, так и не прямое воздействия, когда они модулируют или усиливают активность маточных сокращений.

Промежуточные соединения

Отдельные мышечные клетки миометрия контактируют друг с другом посредством промежуточных соединений (звеньев). Эти специализированные типы межклеточных контактов были выявлены в миометрии самок крыс, морских свинок, овец и женщин при родоразрешении [Garfield et al., 1978]. Размеры и количество этих соединений резко увеличиваются во время родов, происходящих в срок, и их образование можно контролировать с помощью стероидных гормонов, простагландинов и родственных им соединений [Garfield et al., 1980]. Возможно, что повышенное образование промежуточных соединений необходимо для обеспечения синхронных мышечных сокращений, наблюдаемых во время родов. У лабораторных животных фармакологическая пролонгация беременности снижает образование этих соединений, а преждевременные роды после овариэктомии увеличивают их число. Пока еще не ясно, зависит или нет степень реакции на терапевтическое применение стимуляторов маточной деятельности или релаксантов от присутствия в миометрии промежуточных соединений.

Прогестерон и эстрогены

Прогестерон и эстрогены могут изменять деятельность матки посредством прямого или косвенного изменения многих клеточных функций. Электрофизиологические эффекты этих веществ и их воздействия на электролиты миометрия были рассмотрены Hawkins (1974a). При действии этих веществ происходят также изменения в промежуточных соединениях, стероидных рецепторах, адренорецепторах и стимуляторах, синтезе и высвобождении сократительных гормонов и в их рецепторах, циклических нуклеотидах и поступлении кальция. В основ-

Таблица 11. Некоторые эффекты прогестерона и эстрогена, которые приводят к изменению сократительной деятельности матки (↓ — снижение; ↑ — повышение). Не все эти эффекты были продемонстрированы на миометрии человека

	Прогестерон	Эстроген
Промежуточные соединения	↓	↑
Рецепторы эстрадиола	↓	
Белковый рецептор прогестерона		↑
Рецепторы окситоцина и связывание	↑	↑
Высвобождение окситоцина	↑	↑
α-Адренорецепторы	↑	↑
β-Адренорецепторы	↑	↑
Высвобождение норадrenalина	↑	↑
Синтез простагландина	↑	↑
Аденилатциклаза	↓	↑
Гуанилатциклаза	↓	↑
Поступление кальция в саркоплазматическую сеть	↑	

ном роль прогестерона заключается в подавлении, а роль эстрогена — в усилении сократимости миометрия, но их не следует рассматривать только в качестве антагонистов. Например, некоторые функции прогестерона нуждаются в предварительном действии эстрогена.

В табл. 11 приведены некоторые фармакологические эффекты эстрогена и прогестерона; их физиологическое значение менее ясно.

Образование промежуточных соединений в мускулатуре матки увеличивается под воздействием эстрогенов, в то время как прогестерон частично снижает этот эффект.

Было показано, что простагландины вызывают усиление синтеза промежуточных соединений в миометрии. Стимуляция размеров этих соединений и их количества, вызываемая эстрогеном, угнетается индометацином, а это заставляет предположить, что простагландины являются при этом промежуточными веществами [Garfield et al., 1980].

Количество некоторых типов маточных рецепторов и их связывающая способность могут изменяться под действием стероидных гормонов. Эстрогены и прогестерон взаимодействуют между собой в этом отношении.

У самок незрелых крыс [Clark et al., 1977] и у обезьян-макак [Brenner et al., 1979] прогестерон будет уменьшать пополнение цитоплазматических рецепторов эстрогена в матке. Janpe и соавт. (1975) показали при исследованиях на матке человека, что синтез белковых рецепторов прогестерона увеличивается при действии эстрадиола и что предварительное воздействие эстрадиолом может быть необходимым условием для синтеза мест связывания прогестерона и их ответной реакции. Flickinger и соавт. (1977) также показали, что число рецепторов прогестерона в миометрии женщин, находящихся в менопаузе, может быть увеличено посредством введения им эстрогена. Функциональное значение этих изменений в клеточных рецепторах стероидов

пока еще не ясно. Хотя клеточные рецепторы могут содействовать метаболическим эффектам стероидов в отношении их воздействия на миофибриллы, эти рецепторы могут и просто изолировать гормоны, а функциональные эффекты, возможно, зависят от количества свободных внутриклеточных стероидов.

Системное соотношение эстроген/прогестерон может, вероятно, изменять количество и чувствительность аднерорецепторов в матке, которые содействуют соответственно сокращению и расслаблению матки. Хотя точная взаимосвязь комплекса стероид — рецептор является сложной, она может быть важной детерминантой состояния сократительной деятельности матки. Лечение эстрогеном приводит к снижению чувствительности миометрия к действию β -адреноблокаторов, индуцирующих расслабление матки, но такому влиянию эстрогена противодействует прогестерон. Считают, что влияние эстрогена связано с преобладанием α -адренорецепторов, в то время как прогестерон, по-видимому, заметно уменьшает их количество, что приводит к повышению чувствительности противоположных по своему действию β -адренорецепторов [Roberts et al., 1977; Moawad et al., 1977]. Концентрация β -адренорецепторов в матке самки кролика в конце беременности также оказывается пониженной [Vallieres et al., 1978].

Механизм, вызывающий повышение чувствительности миометрия к стимулирующим лекарственным препаратам под влиянием эстрогена, вероятно, еще сложнее. Синтез простагландина в матке самок крыс увеличивается под влиянием эстрадиола, в то время как прогестерон угнетает это увеличение [Kuehl et al., 1976]. Tothill и соавт. (1971) обнаружили увеличение двигательной реакции миометрия на действие адреналина под влиянием эстрогена, опосредуемое через высвобождение простагландина E_2 ; подобные механизмы были обнаружены и при введении других стимуляторов миометрия, таких, как окситоцин и ангиотензин [Vane, Williams, 1973; Baudouin-Legros et al., 1974].

В матке самок некоторых животных недавно были обнаружены рецепторы окситоцина. Специфическое связывание радиоактивного окситоцина в этих рецепторах может быть повышено посредством введения эстрогена, в то время как прогестерон снижает это связывание [Nissenson et al., 1978; Soloff et al., 1979].

Это коррелирует с фактом повышенной чувствительности к окситоцину матки, находящейся под действием эстрогена. Vane и Williams (1973) сообщили, что сократительная деятельность матки, индуцированная окситоцином, может быть угнетена индометацином, в то время как реакция миометрия на действие простагландина при этом не снижается; это заставляет предположить, что окситоцин действует путем увеличения синтеза простагландина. Whalley (1978) после этого показал, что окситоцин действует непосредственно на миометрий и что только частично это его действие опосредуется простагландинами.

Аденилат- и гуанилатциклазные системы могут быть видоизменены прогестероном и эстрогенами. Beatty и соавт. (1980) показали, что прогестерон уменьшает активность гуанилатциклазы. У крыс эстрадиол увеличивает содержание циклического ГМФ и уменьшает содержание циклического АМФ в матке [Flandroy, Galand, 1978]. Направление этих изменений соответствует ожидаемому, т. е. под воздействием прогестерона матка приходит в состояние покоя.

Прогестерон может увеличить АТФ-зависимое связывание Ca^{2+} в микросомальной фракции беременной матки женщины; этот изолированный связыванием Ca^{2+} , таким образом, уже не может принять участие в сократительных процессах миометрия [Carsten, 1979].

Терапевтическое применение. Возможно добиться увеличения уровней содержания прогестерона в плазме крови небеременных женщин до 10—20 нг/мл (что соответствует фазе образования желтого тела) путем ежедневных внутримышечных инъекций его масляного раствора или введения этого раствора каждые 12 ч через прямую кишку или влагалище, или же пу-

тем перорального приема соответствующих доз этого гормона через каждые 6 ч [Nillius, Johansson, 1971; Whitehead et al., 1980].

Возможно, что внутримышечное введение прогестерона в дозах порядка 200—500 мг/сут (разделенных на несколько введений) обеспечило бы значительное увеличение уровней содержания этого гормона в плазме крови в ранние сроки беременности, достаточных для угнетения деятельности матки. Повторное введение таких больших доз может привести к развитию глюкокортикоидных эффектов, и поэтому будет разумным при использовании таких доз прогестерона назначить антациды и проверять периодически электролитный состав плазмы крови. Taubert и Haskins (1963) показали, что внутривенное введение прогестерона в дозе 35 мг/ч приводит к увеличению уровня содержания этого гормона в периферической крови до 200 нг/мл. Необходимо вводить очень большие дозы прогестерона связана с быстрым исчезновением прогестерона из плазмы крови во время беременности в результате действия ферментов и отложения в жировых депо.

Во второй половине беременности продуцирование эндогенного прогестерона увеличивается со 100 мг/сут на 20-й неделе беременности приблизительно до 300 мг/сут в третьем триместре беременности. Прогестерон выделяется в кровь, находящуюся в ретроплацентарном пространстве, в которой его концентрация составляет величину порядка 600 нг/мл. Этого хватает для поддержания концентрации прогестерона в миометрии на уровне 50—80 нг/г (для справки см. Hawkins, 1974b). Маловероятно, что столь высоких концентраций гормона в месте действия можно будет достичь терапевтическим введением прогестерона (для справок см. Darling, Hawkins, 1981).

Поэтому неудивительно, что (хотя и утверждалось, что лечение прогестероном может угнетать деятельность матки в случаях привычного выкидыша, при которых недостаточность прогестерона обнаруживается исследованием влагалищных мазков [Hochstaedt et al., 1960]) лечение прогестероном даже в очень больших дозах, по-видимому, не оказывает влияния на деятельность матки ни при преждевременных, ни при своевременных родах.

Прогестероны являются стероидами, обладающими способностью содействовать децидуальной реакции в эндометрии. Существуют две основные группы этих веществ: 19-нор стероиды, такие, как этистерон, норэтистерон и норэтинодрел, и 17 α -оксистероиды, такие, как оксипрогестерон и медроксипрогестерон. Свойства ретропрогестерона дидрогестерона сходны со свойствами веществ последней группы. Использование во время беременности 19-нор стероидов нежелательно, так как они обладают слабыми андрогенными свойствами и иногда вызывают увеличение клитора у плодов женского пола. 17 α -Оксистероиды могут угнетать деятельность миометрия в ранние сроки беременности у женщин, склонных к привычным выкидышам, у которых отмечается недостаточность эффектов прогестерона. Однако если последнее обстоятельство обусловлено нарушением зачатия, то результатом применения этих стероидов может быть несостоявшийся аборт. Не было показано, что прогестогены этой группы влияли на сокращения матки в поздние сроки беременности в такой степени, которая могла бы быть полезной для клинического применения.

Подобные проблемы возникают и при возможном терапевтическом использовании эстрогенов во время беременности. Очень большое увеличение продуцирования эндогенного эстрогена затмевает возможные эффекты терапии эстрогеном. Hawkins и Nixon (1961) не смогли отметить каких-либо изменений электролитного баланса в миометрии у беременных женщин, получавших по 50 мг эстрадиолбензоата внутримышечно через каждые 12 ч. Использование таких нестероидных эстрогенов, как стильбэстрол, при беременности противопоказано, так как было установлено, что они вызывают развитие аденоза влагалища и даже аденокарциномы у плодов женского пола при достижении ими подросткового возраста (см. Poskanzer, Herbst, 1977).

Кортизон, релаксин

Имеются некоторые доказательства (основанные главным образом на результатах исследований, выполненных на животных) того, что начало родов связано с глюкокортикоидным состоянием плода (см. для справок Sidhu, Hawkins, 1981). Mati и соавт. (1973) показали, что введение бета-метазона в полость амниона женщинам по истечении срока беременности вызывает начало родов в среднем через 79 ч, по сравнению со средней цифрой 323 ч у женщин контрольной группы, которым вводили плацебо. Механизм, с помощью которого бета-метазон может индуцировать процесс сокращений матки, не выяснен.

Релаксин обладает гормональной функцией, способствующей расслаблению тазовых связок у грызунов. Он, по-видимому, угнетает деятельность гладких мышц в миометрии у некоторых видов животных, однако матка при этом все еще будет сохранять способность реагировать на действие токотонических веществ; эта ситуация отличается от той, которая характерна для матки, находящейся под преобладающим воздействием прогестерона, когда способность реагировать на действие стимуляторов маточной деятельности угнетена. Утверждалось на основании неконтролируемых испытаний, что препараты релаксина, приготовленные из яичников свиньи, приостанавливают преждевременные роды и ускоряют нормальные своевременные роды у женщин, что является невероятным сочетанием. Poseigo и соавт. (1959) показали, что большие дозы вводимого внутривенно релаксина не оказывают заметного влияния на характер сокращений матки, длительность родов, процесс расширения шейки матки или на реакцию матки на действие окситоцина.

Стимуляторы миометрия

Лекарственные препараты, стимулирующие миометрий, подразделяют в зависимости от характера их действия на 2 различных класса.

Некоторые вещества, введенные соответствующим образом, могут стимулировать регулярные, координированные сокращения беременной матки женщины; полное расслабление, наступающее между сокращениями, происходящими с нарастающей интенсивностью, возможно, поддерживается механизмами обратной связи, такими, как рефлекс Фергюссона [Ferguson, 1941]. Такие лекарственные препараты соответственно называют окситотическими средствами в том смысле, что введенные в различных дозах они стимулируют процессы родов, в результате чего происходит постепенное расширение шейки матки без нарушения жизнедеятельности здорового плода и обеспечивается его безопасное рождение. Однако передозировка таких лекарственных препаратов может привести к гипертоническим сокращениям матки с угнетением жизнедеятельности плода и даже (при наличии диспропорции между размерами головки плода и таза матери) к закупорке родовых путей и разрыву матки, но обычно окситотические лекарственные препараты обладают достаточной терапевтической широтой.

К числу таких лекарственных препаратов относятся окситоцин и его аналоги, а также простагландины. Было показано, что внутривенное введение ацетилхолина индуцирует начало родов при своевременных родах [Sala, Fisch, 1965]. Sibils и Zuspan (1968) полагали, что этот препарат тоже может вызывать координированные сокращения матки, но его побочные мускариновые эффекты и влияние на сердечно-сосудистую систему таковы, что обычно его считают непригодным для клинического использования.

Как окситоцин, так и простагландины, вводимые корове, увеличивают высвобождение той фракции кальция, которая обнаруживает АТФ-зависимое связывание с саркоплазматической сетью гладких мышц миометрия; это приводит к усилению сократительной деятельности матки. В дополнение к этому окситоцин (но не простагландины) будет высвобождать кальций из внутреннего депо кальция, связывание которого не зависит от АТФ [Carsten, Miller, 1977; Carsten, 1976]. Таким образом, простагландин E₂ действует как ионофор кальция. При исследованиях препаратов микросом, полученных из матки беременных и небеременных коров, окситоцин обладает значительно большим угнетающим влиянием на связывание кальция во время беременности по сравнению с небеременным состоянием; это различие в эффектах было не столь выраженным для простагландинов и соответствует клиническим наблюдениям, обнаруживающим измененную чувствительность миометрия к этим токотоническим веществам во время беременности [Carsten, 1974].

Окситоцин

Механизм действия этого препарата и его прикладная фармакология были подробно рассмотрены в литературе [Berde, 1959; Caldeyro-Barcia, Heller, 1961; Hawkins, 1974a].

Чувствительность миометрия к окситоцину сильно возрастает в присутствии небольших количеств простагландинов, и сокращения миометрия, стимулированные окситоцином, сопровождаются высвобождением простагландинов [Vale, 1971; Karim, 1968]; этот эффект блокируется ингибитором простагландинсинтазы — индометацином. Отсутствие этого механизма вполне может

быть причиной нечувствительности матки к окситоцину во время беременности, а высвобождение простагландинов может быть причиной высокой чувствительности к окситоцину во время родов. Это может также объяснить значительное увеличение чувствительности к окситоцину, которое возникает при разрыве плодных оболочек [Theobald, Lundborg, 1962]. — событие, которое (как стало известно в настоящее время) сопровождается местным высвобождением простагландинов [Mitchell et al., 1977].

Терапевтическое применение. Хотя клиническое применение окситоцина должно быть уже хорошо понято, несколько отличительных особенностей нуждаются в повторении, так как они забываются в непрерывно меняющихся условиях акушерской практики.

Матка женщины в высшей степени нечувствительна к окситоцину во время беременности. Это отсутствие чувствительности, вероятно, зависит от наличия интактной плаценты, продуцирующей большие количества прогестерона, и, возможно, связано с очень низким уровнем местного синтеза простагландинов. В результате этого окситоцин бесполезен в качестве первичного вещества для вызывания аборта, а также для лечения пузырного заноса или несостоявшегося аборта. «Запальный эстроген» не помогает при внутриутробной гибели плода, происшедшей при неповрежденных плодных оболочках; окситоцин становится эффективным только через 3—4 нед после гибели плода, когда прекратится функционирование плаценты, или когда выполнен искусственный разрыв плодных оболочек, что активирует локальное высвобождение простагландина. Аналогично, окситоцин является неэффективным веществом для «созревания» шейки матки до того, как произойдет разрыв плодных оболочек. С другой стороны, окситоцин может быть эффективным для усиления действия эргометрина в отношении вызывания сокращений матки после аборта или после рождения ребенка.

Побочные сердечно-сосудистые эффекты окситоцина при внутривенном введении его в больших дозах минимальны; однако все еще наблюдаются случаи развития водной интоксикации и энцефалопатии в результате забвения того факта, что окситоцин обладает антидиуретическим действием при использовании его в больших дозах и что при его использовании необходимо проводить строгий контроль поступления жидкости в организм и электролитного баланса.

В настоящее время общепринято считать, что внутримышечный, носовой и пероральный пути введения окситоцина во время родов являются неприемлемыми и связаны с некоторым риском разрыва матки. Тот факт, что простагландины значительно увеличивают чувствительность матки к окситоцину [Clegg et al., 1966], все еще не полностью принимается во внимание в акушерской практике, и наблюдаются случаи разрыва матки у женщин, получавших полные дозы окситоцина после того, как им вводили простагландины для ускорения расширения шейки матки.

Аналоги окситоцина

Было синтезировано и испытано в экспериментах очень большое число аналогов окситоцина [Boissonas et al., 1961]. Ни один из них не показал явных преимуществ перед окситоцином в клинической практике. Некоторые аналоги окситоцина проявляют антагонистические свойства в экспериментальных ситуациях, но этот антагонизм не был подтвержден в клинических условиях.

Простагландины и миометрий беременной матки

Действие простагландинов на миометрий беременной матки используется при проведении законных аборт в втором триместре беременности, для прекращения ненормальной внутриматочной беременности и для индуцирования родов. Описание использования простагландинов было дано Hawkins и Elder (1979) и Karim (1979).

Сравнительная фармакология простагландинов и окситоцина изучалась несколькими исследователями и был выявлен ряд особенностей этих веществ [Hillier, 1978; Thiery, 1979]. Чувствительность матки к простагландинам в ранние сроки беременности составляет только $\frac{1}{10}$ или $\frac{1}{5}$ ее чувствительности к ним в конце беременности; исходя из этого, простагландины используют для прерывания нормальной беременности во втором триместре или ненормальной беременности с таким же сроком развития. Чувствительность матки к простагладинам контрастирует с чувствительностью матки к окситоцину, которая резко отличается в конце беременности от чувствительности к этому препарату в начале и середине беременности.

Встречаются отдельные случаи гиперстимуляции матки, и Thiery (1979) считает, что опасность этого осложнения больше при внутривенном введении простагландинов, чем при внутривенном введении окситоцина, хотя это еще должно быть подтверждено в условиях практики. Если произошла гиперстимуляция и введение простагландинов сокращают, то время, необходимое для восстановления нормальной деятельности матки, будет несколько больше, чем при использовании окситоцина. Хотя время полувыведения простагландинов меньше, чем у окситоцина (вследствие быстрого их метаболизма в легких), некоторые метаболиты простагладина обладают стимулирующим влиянием на деятельность матки и продолжают циркулировать в крови еще долгое время, тем самым затягивая гиперстимуляцию матки. На практике это осложнение поддается лечению обычными β -симпатомиметиками, введение которых, вероятно, целесообразно при таких обстоятельствах.

Прерывание беременности. Для проведения законных абортов должны использоваться более высокие дозы естественных простагландинов, чем те, которые применяются для индуцирования своевременных родов. Различные исследователи вводили внутривенно простагландин E_2 в дозах 0,5—12 мкг/мин. При этом могла развиваться рвота. Использовали также местное введение и аналоги простагландинов [Karim et al., 1979]. Иногда проводили дополнительное внутривенное введение окситоцина. 15(S)15-метил-простагландин $F_{2\alpha}$ вводили внутримышечно, но при этом развивались неприемлемые побочные эффекты. Аналог — метиловый эфир 2a,2b,дигомо-15(S)15-метил-

простагландин $F_{2\alpha}$ и метил-сульфопиламид (сульпростон) 16-фенокси- ω -17,18,19,20-тетранор-простагландин E_2 , вводимые внутримышечно, давали более низкую частоту побочных эффектов, из которых основными были рвота и диарея; эффективность этих аналогов высока.

Дозы естественных простагландинов, необходимые для прерывания нормальной беременности, такие же, как и для прерывания ненормальной беременности, и определяются сроком внутриутробного развития плода и путем введения простагландина. Реакция матки на простагландин при ненормальной беременности, по-видимому, сходна с реакцией матки, в которой развивается жизнеспособный плод.

Было опубликовано несколько сообщений о вагинальном введении естественных простагландинов для прерывания ненормальной беременности (см. Karim et al., 1979). При этом была высокая частота побочных эффектов, связанных с пессариями, хотя изменение рецептуры пессария может снизить частоту этих побочных эффектов. Пока еще имеется мало информации о вагинальном введении аналогов простагландина с целью прерывания ненормальной беременности.

Индукция своевременных родов. Простагландин E_2 (PGE_2) и простагландин $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) используются чаще всего и их вводят различными путями, включая внутривенный, пероральный и экстраамниотический. Недавно стали применять внутривагинальное введение, в частности для достижения «созревания шейки матки». Достаточное для стимуляции мускулатуры матки количество простагландинов может быть абсорбировано при любом пути их введения. Только экстраамниотический путь введения обеспечивает непосредственный доступ простагландинов к матке. При других путях введения простагландины транспортируются кровью и подвергаются быстрому метаболизму в печени и легких.

В общих чертах для получения эквивалентного токотонического эффекта требуется вводить в 3—10 раз большее количество $PGF_{2\alpha}$, чем PGE_2 . Если эти вещества введены в правильных дозах, то нельзя определить никаких различий в их действии на матку. Обычно вводят внутривенно 0,1—0,5 мкг/мин PGE_2 или 1—5 мкг/мин $PGF_{2\alpha}$ после амниотомии, а скорость вливания увеличивают в соответствии с реакцией матки. Эту дозу можно удваивать с интервалами в 30 мин до тех пор, пока сокращения матки не станут адекватными. Наблюдение за состоянием матери и плода с помощью монитора проводится так же, как при введении окситоцина.

Побочные эффекты простагландинов, вводимых внутривенно в количествах, необходимых для индукции своевременных родов, зависят от величины дозы простагландинов и ограничиваются тошнотой и рвотой (0—20% случаев), диареей (0—6% случаев) и венозной эритемой (0—12% случаев) [Апу, Thiery, 1979]. Простагландины не обладают антидиуретическими свойствами и их можно предпочесть окситоцину для жен-

щин, страдающих заболеваниями сердца, почек и гипертензией, если предполагают, что для стимуляции сокращений матки могут потребоваться большие дозы окситоцина. $\text{PGF}_{2\alpha}$ может вызвать развитие бронхоспазма, и женщины, больные астмой, очень чувствительны к этому препарату; на практике это осложнение развивается редко при использовании $\text{PGF}_{2\alpha}$ в дозах, применяемых для индуцирования родов. PGE_2 не обладает бронхоспастическим действием, и заболевание бронхов не является противопоказанием для использования этого препарата с целью индуцирования родов.

Аналоги простагландинов обладают большей продолжительностью действия и большей эффективностью, чем естественные простагландины. Их пока еще не применяют в клинике для внутривенного индуцирования родов.

Простагландины в отличие от пептида-окситоцина можно вводить перорально. При этом может абсорбироваться вполне достаточное количество препарата для стимуляции чрезвычайно чувствительной в конце беременности матки. Такой путь введения используется только для PGE_2 , поскольку было обнаружено, что $\text{PGF}_{2\alpha}$ вызывает нежелательные нарушения деятельности пищеварительного тракта. В качестве альтернативы внутривенному введению PGE_2 пероральный путь введения стали широко применять, так как он обеспечивает пациентке большую подвижность. Вряд ли следует ожидать снижения частоты развития побочных эффектов при этом пути введения, поскольку и в этом случае путь препарата к органу-мишени проходит через кровь. Существуют факторы, ограничивающие терапевтическую ценность перорального введения простагландинов для индуцирования родов. Первоначально дают 0,5 мг, затем эту дозу повторяют и удваивают через каждые 30—60 мин, доводя до максимального значения 3 мг; альтернативный режим введения с постоянной дозой, при котором вводят по 0,5 мг через каждые 1 или 2 ч, менее эффективен. Оптимальные результаты, полученные у рожавших женщин с благоприятным состоянием шейки матки после разрыва плодных оболочек, сравнимы с результатами, получаемыми при внутривенном введении окситоцина. Применение перорального введения простагландинов для первородящих женщин с неблагоприятным состоянием шейки матки дает значительно худшие результаты, чем лечение окситоцином [Miller et al., 1975]. Применение больших доз ограничивается развитием рвоты и диареи. Hillier (1978) указал на то, что хотя рвота и может предотвратить передозировку, но степень сократительной деятельности матки, которую можно обеспечить приемлемыми дозами простагландинов, может быть адекватной для пациентки с благоприятными перспективами индуцирования родов, однако она может оказаться совершенно недостаточной для индуцирования родов у пациентки с низким уровнем восприимчивости к стимуляции сократительной деятельности.

Таким образом, соответствующий отбор пациенток является необходимым предварительным условием для проведения индуктирования родов посредством перорального введения простагландинов. Были лишь редкие сообщения о развитии гипертонуса матки в случаях перорального применения простагландина E₂; возможно, это указывает на то, что из кишечника абсорбируется лишь небольшое количество препарата.

Для индуктирования родов был применен и экстраамниотический путь введения простагландинов [Calder et al., 1974]. На первый взгляд кажется, что этот путь (первоначально разработанный для прерывания беременности) должен создавать невероятные трудности для обеспечения точного дозового режима, необходимого для индуктирования родов. Однако этот метод оказался успешным, и он может найти применение для индуктирования родов при неблагоприятных обстоятельствах.

Другие стимуляторы миометрия (Для справки см. Hawkins, 1974a)

Ни один из того огромного перечня лекарственных препаратов, о которых сообщалось, что они обладают вызывающим развитие выкидыша действием, не был признан эффективным при использовании его в дозах, не оказывающих сильного токсического воздействия на мать, за исключением простагландинов.

Был выявлен ряд различных групп препаратов, стимулирующих «коикообразные» сокращения беременной матки женщины. К их числу относятся α -симпатомиметики, алкалоиды спорыньи и их дигидрогенированные производные, рицинолевая кислота (вводимая в виде касторового масла) и никотиновый алкалоид спартеин. Хотя здоровый плод в конце беременности и может перебороть воздействие малых доз этих веществ, от их клинического применения вообще отказались, поскольку они не только вызывают дискоординированные сокращения матки, но также ухудшают плацентарный кровоток в такой степени, которая может послужить причиной гибели плода при беременности с высоким риском. Только эргометрин и его метилированное производное удерживают свое место в акушерской практике и применяются для вызывания сокращения матки после аборта и во время ведения третьей стадии родов [Hawkins, 1974; Leeton, 1974; Dumoulin, 1981].

Лекарственные препараты, угнетающие сокращения матки

β -симпатомиметики

Механизм расслабляющего действия β -симпатомиметиков на миометрий связан с их способностью стимулировать аденилциклазную нуклеотидную систему.

Kogenman и Krall (1977) рассмотрели роль циклического АМФ в контроле сократительной деятельности матки и признали, что его стимуляция приводит к повышенному поступлению и изоляции ионов кальция, что и вызывает расслабление миометрия. Marshall и Kroeger (1973) смогли показать временную корреляцию между расслаблением миометрия и увеличением уровня содержания циклического АМФ. Недавно Scheid и соавт. (1979) показали, что β -симпатомиметическая стимуляция фосфорилирования циклического

АМФ белков увеличивает поступление K^+ внутрь клеток и выход Na^+ из клеток и, возможно, индуцирует расслабление миомерия в результате угнетения обмена ионов натрия и кальция. Действие β -симпатомиметиков можно блокировать анаприлином.

В гладких мышцах миомерия взаимодействие актина с миозином регулируется посредством ферментного фосфорилирования или дефосфорилирования легких цепей миозина [Huszag, 1980]. Принудительное фосфорилирование миозина происходит посредством действия киназы легкой цепи миозина и активируется кальцием; только фосфорилированный миозин может взаимодействовать с актином. Расслабление миомерия происходит, когда фосфатаза легкой цепи миозина отщепляет фосфатную группу от миозина. Киназа легкой цепи миозина нуждается в том, чтобы кальций и зависимый от кальция регуляторный белок калмодулин были активированы. Циклический АМФ будет фосфорилировать киназу легкой цепи миозина и тем самым угнетать ее способность фосфорилировать миозин, что приведет к расслаблению миомерия [Adelstein et al., 1978].

Beatty и соавт. (1979) показали, что повышение уровней содержания циклического АМФ в миомерии самок обезьян-резусов приводило к угнетению гидролиза циклического гуанозинмонофосфата; уровни содержания одного нуклеотида вполне могут контролировать уровни содержания другого нуклеотида. Было показано также, что вещества, вызывающие расслабление миомерия, такие, как папаверин, кофенин и индометацин, будут угнетать фосфодиэстеразу циклического АМФ в миомерии женщины [Ferre et al., 1978]. Это будет приводить к увеличению уровня содержания циклического АМФ и к расслаблению миомерия. Эстрадиол, эстрон и эстриол оказались неэффективными. Такие β -симпатомиметические вещества, как изопреналин и тербуталин, увеличивают продуцирование прогестерона клетками плаценты женщины в культуре; это могло способствовать их угнетающему влиянию на сократительную деятельность матки [Caritis, Zeleznik, 1980].

Фармакокинетика. Пероральные препараты β -симпатомиметиков абсорбируются, хотя при острых ситуациях, таких, как прекращение преждевременных родов, применяют внутривенное их введение. Когда эти препараты вводят через рот, их абсорбция замедляется в том случае, если их принимают после приема пищи. Это наилучшее время для введения с целью уменьшения побочных эффектов, но при этом для достижения терапевтических уровней содержания препаратов в крови могут потребоваться увеличенные их дозы. Лежащие пациентки, находящиеся в больнице, более толерантны к большим дозам, принимаемым перорально, чем амбулаторные пациентки, у которых чаще развиваются гипотензивные эффекты. При пероральном введении биодоступность лекарственных препаратов снижена из-за интенсивного их метаболизма во время кишечной абсорбции или при прохождении через печень — при этом легко образуются соединения серной или глюкуроновой кислот.

При использовании ритодрина в кровь попадает около $\frac{1}{3}$ дозы, введенной через рот [Barden et al., 1980]. Пиковые содержания в плазме крови достигаются в период между 20 и 80 мин после введения, а выведение носит двухфазный характер с периодами полувыведения, равными 1,2 и 14 ч соответственно [Post, 1977].

Доза изоксуприна, равная 30 мг, при введении через рот натошак начинает действовать на матку через 30—45 мин. Продолжительность действия составляет 2—3 ч [Hawkins, 1974a].

После перорального приема салбутамола пик содержания его в плазме крови наблюдается через 1—3 ч, а время полувыведения составляет приблизительно 6 ч [Martin et al., 1976]. После внутривенного введения салбутамола Evans (1973) обнаружил две фазы времени полувыведения — менее 1 ч и 12 ч.

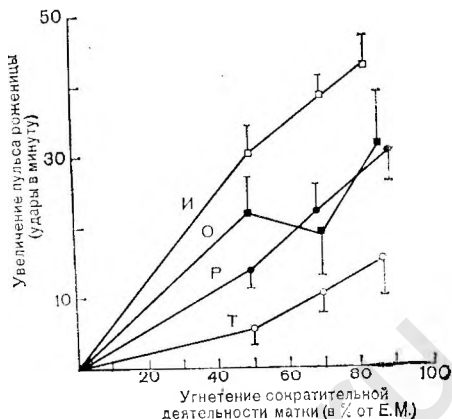
Тербуталин абсорбируется хуже — в кровь попадает, по-видимому, только $\frac{1}{20}$ часть дозы, введенной через рот. Пиковое содержание в плазме крови достигается через $1\frac{1}{2}$ —2 ч после перорального приема, а время полувыведения при этом составляет 6 ч. После подкожного введения пиковое содержание в плазме крови определяется через 20 мин, а время полувыведения равно $1\frac{1}{2}$ ч [Leferink, 1977].

Прежде чем станет возможной выработка таких пероральных режимов введения, которые могли бы обеспечить эффективное предотвращение преждевременных родов, необходимо получить большее число результатов фармакокинетических исследований.

Терапевтическое применение. β -Симпатомиметики использовались во время беременности женщин с целью: предупреждения выкидыша у пациенток с двурогой маткой или неполноценной шейкой матки; обеспечения достижения зрелости легких у незрелого плода, оцениваемой по отношению лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах [Van Iddekinge, Hughes, 1977]; предупреждения или прекращения преждевременных родов (см. Crowley, 1983, для справки); лечения замедления внутриутробного роста плода путем улучшения кровоснабжения матки; в качестве дополнительного лечения эссенциальной гипертензии, сопровождающейся тяжелым замедлением внутриутробного роста [Clark et al., 1972]; для обеспечения немедленного снижения степени угнетения жизнедеятельности плода при родах [Gamissans-Olive, 1972] во время приготовлений к рождению ребенка. Из всех этих возможных случаев применения β -симпатомиметиков общепринятым стало только использование их парентерально для прекращения преждевременных родов. Лекарственными препаратами, широко применяющимися для этой цели, являются буфенин, фенотерол, гексопреналин, изоксуприн, орципреналин, рнтодрин, салбутамола и тербуталин.

Основной трудностью при использовании β -симпатомиметиков является то, что доза этих препаратов, которую можно ввести, ограничивается их побочным действием на сердечно-сосудистую систему (тахикардия и гипотензия), а у некоторых больных — развитием тошноты и рвоты, а иногда возникновением возбуждения и тремора. Были сделаны попытки отбора таких β -симпатомиметиков, у которых преобладало бы их действие на β_2 -рецепторы (угнетение гладкой мускулатуры) над действием на β_1 -рецепторы (сердечно-сосудистые эффекты). Но эти попытки не увенчались особым успехом, возможно, потому (что отнюдь не является несомненным), что специфичность

Рис. 65. Увеличение пульса роженицы и угнетение сократительной деятельности матки (измерено в единицах Монтевидео) при нормальных родах в ответ на внутривенное вливание изокссуприна (И), орципреналина (О), ритодрина (Р) и тербуталина (Т) (Gamissans-Olive, 1978.)



действия этих препаратов зависит именно от наличия двух определенных видов рецепторов. Возможно, что определяющим фактором являются механизмы поступления этих веществ в ткани. Единственной существенной попыткой исследования этой проблемы в плане ее влияния на клиническое применение β -симпатомиметиков было исследование Gamissans-Olive (1978), в котором изучалось угнетение сократительной деятельности матки в сочетании с исследованием влияния вводимых препаратов на пульс роженицы (рис. 65). Это исследование показало, что тербуталин имеет лучший терапевтический индекс, чем орципреналин или ритодрин, и что **изокссуприн** имеет наихудший терапевтический индекс из всех 4 испытанных препаратов.

Когда эти препараты используют для прекращения преждевременных родов, благоприятным побочным эффектом может оказаться достижение зрелости легких у незрелого плода (определяемого по соотношению лецитин/сфингомиелин). Это может иметь значение для предупреждения развития синдрома нарушения дыхания у недоношенного новорожденного, хотя этот эффект препарата исчезает через 24 ч после прекращения его введения. Не говоря уж об ограничивающих величину дозы влияющих на сердечно-сосудистую систему, следует иметь в виду, что пациентка с расширенными сосудами и потенциальной гипотензией, с живым плодом в матке, находится в неблагоприятной ситуации в отношении возможного возникновения маточного кровотечения, а кровотечение обычно рассматривается как противопоказание для использования β -симпатомиметиков, за исключением тех случаев, когда пациентка находится под очень строгим наблюдением в адекватно оборудованных лечебных учреждениях. Сообщалось об отдельных случаях отека легких у пациенток при сочетании внутривенного введения β -симпатомиметиков с лечением стероидами, а также у одной пациентки, получавшей гипотензивные препараты при отсут-

ствии строгого контроля за водным балансом. Кардиомиопатия рассматривается как противопоказание для лечения β -симпатомиметиками, поскольку были летальные исходы такого лечения; необходимо проводить кардиомониторное наблюдение и оценку уровня содержания калия в плазме крови в тех случаях, когда β -симпатомиметики вводятся пациентке, страдающей заболеванием сердца. Страдающие диабетом пациентки нуждаются в строгом контроле, поскольку β -симпатомиметики увеличивают содержание сахара и инсулина в крови и снижают концентрацию калия в плазме крови. После лечения матери β -симпатомиметиками также обнаруживали гипогликемию у новорожденного. Для более детального ознакомления с возможными побочными эффектами β -симпатомиметиков см. работу Crowley (1983).

Теофиллин

Расслабление миометрия, индуцированное β -симпатомиметиками, связано с повышением содержания циклического АМФ в матке [Kroeger, Marshall, 1974]. Поэтому можно ожидать, что ингибиторы фосфодиэстеразы, такие, как теофиллин, будут оказывать угнетающее влияние на сократительную деятельность матки. Внутривенное вливание теофиллинэтилендиамина (аминофиллина) действительно оказывает такое действие [Liu, Blackwell, 1978], но побочные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы при этом были столь выраженными, что Lipshitz (1978) сделал вывод о том, что этот препарат хуже β -симпатомиметиков.

Алкоголь

Механизм угнетающего действия этилового спирта на матку рассматривали Hillier (1977) и Fuchs (1978). Этиловый спирт оказывает непосредственное подавляющее действие на гладкую мускулатуру матки, а также угнетает высвобождение окситоцина из задней доли гипофиза.

Концентрация алкоголя в крови после его внутривенного вливания, полученная при исследовании угнетения преждевременных родов, выполненном Fuchs (1976), составляла 178 ± 45 мг/дл после введения начальной дозы и 150 ± 45 мг/дл после введения поддерживающих доз. Неудивительно, что основными побочными эффектами при этом являются тошнота, рвота, возбужденное состояние, состояние опьянения и кома. Из результатов рандомизированных контролируемых испытаний, проведенных Lauerson и соавт. (1977), можно сделать вывод, что терапевтический индекс алкоголя хуже, чем этот показатель для β -симпатомиметика ритодрина. При использовании алкоголя для прекращения преждевременных родов у матери может развиваться ацидоз, вызванный накоплением молочной кислоты, а у новорожденного может наблюдаться угнетение центральной нервной системы.

Ингибиторы простагландинсинтетазы

Поскольку вполне вероятно, что синтез простагландина и его высвобождение оказывают влияние на сократительную деятельность матки во время родов, было высказано предположение, что ингибиторы простагландинсинтетазы могут оказаться пригодными для предотвращения или прекращения преждевременных родов. Wiquist и соавт. (1975) установили, что индометацин уменьшает амплитуду зарегистрированных сокращений матки; Zuckerman и соавт. (1974) в своем неконтролируемом исследовании высказали предположение, что этот препарат имеет тенденцию угнетать сократительную деятельность матки при введении его во время ожидаемых преждевременных родов. В строго контролируемом исследовании индометацина, выполненном Niebyl (1980), было установлено, что 24-часовое введение препарата более эффективно, чем введение плацебо в целях прекращения преждевременных родов. Через 24 ч после прекращения лечения в обеих группах наблюдалось то же количественное соотношение неродившихся пациенток.

Авторы последнего цитированного исследования и авторы других работ, посвященных изучению ингибиторов простагландинсинтетазы, справедливо противились дальнейшему проведению такого лечения. Простагландины играют важную роль в регуляции тонуса артериального протока у плода [Sharpe, Larsson, 1975]. Преждевременное закрытие артериального протока у плода в матке может вызвать развитие летальной легочной гипертензии у новорожденного, и действительно были сообщения о таких случаях при длительном лечении матери салицилатами или индометацином во время беременности и по меньшей мере об одном таком случае, когда для предотвращения преждевременных родов матери были введены всего лишь 3 дозы индометацина [Levin et al., 1978].

Магний

Парентеральное введение сульфата магния может угнетать сократительную деятельность миометрия посредством влияния на высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах [Hubbard, 1973]. В 1977 г. Steer и Petrie показали, что магний можно использовать для прекращения преждевременных родов.

При введении больших доз магния необходимо проводить оценку возможного развития гипотонии путем проверки коленного рефлекса, а также тщательного контроля концентрации магния в плазме крови, которую следует поддерживать на уровне менее 3,5 ммоль/л. Если происходит угнетение дыхания, то антагонистом является внутривенное введение глюконата кальция. Сообщалось о двух случаях развития отека легких у пациенток, которые получали во время преждевременно начавшихся родов магний в сочетании со стероидами [Elliot et al.,

1979] Магний проникает через плаценту; гипермагниемия и гипокальциемия у новорожденного редко принимают тяжелую форму [Cruikshank et al., 1979], но они могут быть причиной развития гипотонии и угнетения дыхания у новорожденного.

Антагонисты кальция

Новый класс веществ, типичными представителями которых являются верапамил и нифедипин, оказывает свое основное влияние посредством противодействия кальцию, возможно, путем угнетения его проникновения внутрь клеток миомерия [Abe, 1971]. *In vitro* и *in vivo* нифедипин уменьшает сократительную деятельность матки; он не влияет на содержание циклического АМФ [Ulmsten et al., 1978].

Верапамил при введении его в обычных дозах не угнетает активность миомерия. Нифедипин, который менее активен в отношении изменения атриовентрикулярной проводимости, угнетает сокращения матки и, по-видимому, предотвращает преждевременные роды [Anderson, 1977].

Диазоксид

Этот сильнодействующий гипотензивный препарат угнетает сокращения матки [Landesman, Wilson, 1968]. При его введении развивается обратимая гипергликемия у матери и реактивная гипогликемия у новорожденного, которая может плохо поддаваться лечению [Boulos et al., 1971; Milner, Chouksey, 1972].

Другие вещества, угнетающие активность миомерия

Прикладная фармакология ряда других лекарственных препаратов, угнетающих сократительную деятельность миомерия, рассмотрена в других работах [Hawkins, 1974a].

Шейка матки

Тяжи миомерия простираются вниз к шейке матки. Они являются функциональным продолжением миомерия дна матки. Их значение обусловлено их анатомическим расположением, которое позволяет начавшимся в дне матки сокращениям распространяться далее вниз по телу матки, что приводит к укорочению и расширению шейки матки.

Эти механизмы были рассмотрены Hawkins (1974a). Шейка матки содержит небольшое число внутренних мышечных волокон, распределенных среди матрикса фибрилл коллагена в основном веществе. Во время беременности происходит гипертрофия этих внутренних мышечных волокон; возможно, что они активны во время расширения шейки матки. Они могут принимать участие в анатомическом восстановлении шейки матки во время ее обратного развития, происходящего после родов.

Способность шейки матки расширяться в ответ на сократительную деятельность миомерия зависит от увеличения пластичности соединительной тка-

ни, из которой шейка матки в основном и состоит. Это изменение, сопровождающееся одновременным уменьшением упругой отдачи и последовательным снижением тягучести — «созревание» шейки матки — происходит медленно и постепенно в течение нескольких последних недель беременности, а затем быстро — в течение 1—2 дней перед спонтанным началом своевременных родов. Этот процесс сопровождается аналогичным размягчением соединительной ткани нижнего сегмента тела матки, которое ведет к утончению этой области в ответ на сокращения миометрия (сокращения Брекстона — Гикса).

Механизмы действия лекарственных препаратов, воздействующих на шейку матки

Механизмы, с помощью которых лекарственные препараты могут изменять строение шейки матки, изучены пока еще не достаточно. Danforth и соавт. (1960) обрисовали в общих чертах некоторые изменения соединительной ткани в шейке матки, происходящие перед родами, но лишь недавно были предприняты попытки выполнить детальные биохимические исследования этих изменений. Основными изменениями, которые происходят при этом, являются уменьшение содержания или изменение типа структурного коллагена в шейке матки и изменение состава гликозаминогликанов, способствующее структурной целостности ткани.

Соотнесение клинически наблюдаемых эффектов с конкретными механизмами действия является трудной задачей из-за того, что сократимость матки обычно не оценивалась одновременно с изменениями шейки матки, а она может вносить свой вклад в развитие изменений в тканях шейки матки. Шейка матки женщины по своей природе является преимущественно волокнистой; ее структурные изменения должны быть объяснены исходя из соответствующих изменений, происходящих в соединительной ткани. Несмотря на свою природу, шейка матки женщины может синтезировать простагландины [Hillier, Wallis, неопубликованные данные], и уровни содержания релаксина в ткани возрастают к концу беременности [Maillof et al., 1977].

Имеется поразительно мало данных относительно прямого влияния гормонов на биохимию шейки матки. Wallis и Hillier (1981) показали, что как эстрадиол, так и прогестерон будут угнетать распад коллагена в культуре тканей шейки матки женщины. Простагландины E_2 и $F_{2\alpha}$ не оказывают такого действия, но предшественник простагландинов — арахидоновая кислота ускоряла распад коллагена даже при введении ее в столь малых дозах, как 10^{-11} М. Пока еще не ясно, действует ли арахидоновая кислота на коллаген непосредственно или через какой-либо метаболит.

Эстрогены, релаксин и шейка матки

Эстрогены использовали клинически с целью размягчения шейки матки, но результаты этих исследований сомнительны. Gordon и Calder (1977) сообщили о достижении размягчения шейки матки под действием эстрадиола, хотя другие исследователи сообщили о том, что эстрадиол дает лишь незначительный эффект [Thiery et al., 1978], или же указывали на то, что эффективное размягчение шейки матки достигается только при использовании таких доз эстрадиола, которые также индуцируют сокращения матки [Craft, Yovich, 1978].

MacLennan и соавт. (1980) недавно выполнили двойным слепым методом рандомизированное исследование внутривагинального введения релаксина. Из 30 леченых пациенток у 10 начались роды, а у 25 в целом улучшилась оценка состояния шейки матки. Авторы пришли к выводу, что релаксин столь же эффективен, как и простагландин, если их вводить одинаковым путем. Механизм такого действия не ясен.

Простагландины и шейка матки

Первое сообщение о действии простагландинов на шейку матки женщины появилось в 1970 г. Najak и соавт. наблюдали, что простагландин E_2 вызывает расслабление наружного сегмента в большинстве образцов, взятых из шейки матки, исследуемых *in vitro*, в то время как $PGF_{2\alpha}$ имел тенденцию вызывать их сокращение. Не все исследованные образцы реагировали на действие простагландинов. С момента опубликования этой работы и на основе довольно неопределенных научных данных в широких научных кругах стали считать, что простагландин E_2 оказывает дискретное размягчающее действие на шейку матки, которого не производит окситоцин; все большую поддержку получает эта точка зрения, главным образом на основе результатов клинических испытаний. Первоначально целью лечения, направленного на обеспечение созревания шейки матки, было достижение селективного улучшения тех характеристик шейки матки, которые связывали с облегчением индуцирования родов, а именно: ее размягчения и сглаживания. Когда этого удавалось достигнуть, можно было приступить к обычному способу индуцирования родов [Calder et al., 1976]. Позднее индуцированное простагландинами созревание шейки матки стали воспринимать как собственно индуцирование своевременных родов, не разделяя эти процессы (см. Calder, 1979).

Широко использовались экстраамниотический и внутривагинальный пути введения, но и внутривенное введение является эффективным [Calder, 1979; Liggins, 1978]. Обычно локальное введение одной дозы простагландина выполняют за день до запланированного срока индуцирования родов; таким образом, в большинстве исследований пытались ускорить процесс «созревания» шейки матки (который физиологически может длиться в течение многих дней) и вместить его в 18—24 ч.

Обычно при этом у значительной части пациенток развиваются роды без дальнейшего лечения и при интактных плодных оболочках. У большинства тех пациенток, у которых не удалось вызвать роды, наблюдается значительное улучшение степени «готовности к стимулированию» шейки матки, и после введения окситоцина значительно сокращается интервал времени между проведением индуцирования и рождением ребенка [Wilson, 1978].

Во многих исследованиях было выявлено, что экстраамниотический путь введения простагландинов приводит к более существенному улучшению соответствующих характеристик шейки матки, чем другие пути введения. Возможно, что это различие обусловлено манипуляциями на шейке матки и плодных оболочках в то время, когда простагландины вводятся через катетер в экстраамниотическое пространство. В исследовании, выполненном Wilson (1978), хотя фактическое различие в состоянии матки было небольшим, но все же отмечается, что внутривагинальное и экстраамниотическое введение PGE₂ приводило к более выраженному улучшению состояния шейки матки, по сравнению с тем, которое наблюдалось после перорального приема простагландина E₂ или внутривенного введения окситоцина.

Сокращения матки, если они продолжаются в течение нескольких часов, несомненно, вызывают изменения в состоянии шейки матки у большинства беременных женщин. Во многих исследованиях, в которых для «созревания» шейки матки использовался простагландин E₂, вклад индуцированных сокращений матки в этот процесс остается неясным, хотя многие все еще полагают, что «созревание» шейки матки может происходить и при весьма незначительной стимуляции матки.

Исследование, выполненное Wilson (1978), может проиллюстрировать эту точку зрения. 15 пациенткам внутривенно вводили окситоцин в дозах 1—128 МЕ/мин в течение 8 ч, что вызывало сокращения матки через каждые 2—3 мин. Ни у одной из этих пациенток не развились роды и у них были отмечены лишь небольшие изменения в состоянии шейки матки при оценке ее состояния через 15 ч после прекращения введения окситоцина.

В аналогичной группе пациенток экстраамниотическое введение простагландина E₂ (0,4 мг в геле) вызывало заметное увеличение «созревания» шейки матки в течение приблизительно такого же периода времени. Хотя у пациенток, получавших простагландин, были отмечены сокращения матки, их не учитывали количественно; не было проведено никакой оценки сокращений матки небольшой интенсивности, вызывавших лишь небольшой дискомфорт у пациентки, и эти сокращения в значительной степени игнорировались. У 5 из 15 пациенток, получавших простагландин E₂, начались роды, а это заставляет предположить, что степень интенсивности (или «качество») сокращений матки, вызванных введением простагландина, могла быть существенным фактором, и, возможно, эти сокращения матки превосходили по эффективности те, которые вызывались введением окситоцина. Хотя пероральный и внутривагинальный способы введения простагландина E₂ были менее эффективными, чем экстраамниотический путь, не было проведено сравнения относительного развития сократительной деятельности матки у каждой группы пациенток.

В большинстве исследований сообщалось, что побочные эффекты при местном введении простагландинов с целью индуцирования «созревания» шейки матки встречаются редко.

Простагландины использовались также для предоперационной дилатации шейки матки перед удалением содержимого матки хирургическим путем в первом триместре беременности (см. Karim, Prasad, 1979). Адекватная дилатация достигалась в большом числе случаев через 3—17½ ч после введения простагландинов. Для этих целей был исследован ряд различных естественных простагландинов и их аналогов, а также пути введения и дозы, причем широко применялось внутривагинальное введение. Оказалось, что в этих случаях требуется введение более высоких доз, чем для вызывания своевременных родов. При внутривагинальном введении простагландинов E₂ и

$F_{2\alpha}$ в терапевтических дозах часто происходит развитие побочных эффектов, хотя изменение состава пессариев может снижать частоту возникновения этих эффектов.

Некоторые аналоги (такие, как 16,16-диметил- PGE_2 , 16-фенокси- ω -17,18,19,20-тетранор- PGE_2 метил-сульфониламид и 16,16-диметилтранс- Δ^2 - PGE_1 метиловый эфир) при внутримышечном и внутривагинальном введении обладают достаточной эффективностью и редко вызывают развитие побочных эффектов. Как утверждают Кагит и Prasad (1979), не существует конкретных данных, позволяющих выдвинуть предположение о том, что расширение, индуцируемое простагландином, менее травматично для шейки матки, чем механическая дилатация; необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abe Y.* Effects of changing the ionic environment on passive and active membrane properties of pregnant rat uterus. — *J. Physiol.*, 1971, 214, 173—190.
- Adelstein R. S., Conti M. A., Hathaway D. R., Klee C. B.* Phosphorylation of smooth muscle myosin in light chain kinase by the catalytic subunit adenosine 3'5' monophosphate-dependent protein kinase. — *J. Biol. Chem.*, 1978, 253, 8347—8350.
- Amy J. J., Thiery M.* Induction of labour with prostaglandins. In: *Practical Applications of Prostaglandins and Their Synthesis Inhibitors*, ed. by S. M. M. Karim, MTP Press, Lancaster, 1979, 437—446.
- Anderson A.* Epidemiology. In: *Preterm Labour Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, ed. by A. Anderson, R. Beard, M. Brudenell, P. Dunn, R. C. O. G., London, 1977, 48—49.
- Barden T. P., Peter J. B., Merkatz J. R.* Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in pre-term labour. I. Pharmacology, Clinical history, administration, side-effects and safety. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 56, 1—6.
- Baudoin-Legros M., Meyer P., Worcel M.* Effects of prostaglandin inhibitors on angiotensins, oxytocin and prostaglandin $F_{2\alpha}$ contractile effects on the rat uterus during the oestrous cycle. — *Br. J. Pharmacol.*, 1974, 52, 393—399.
- Beatty C. H., Bocek R. M., Herrington P. T.* Regulation of cyclic nucleotide, phosphodiesterase activity in myometrium from pregnant and spayed rhesus monkeys. — *J. Reprod. Fertil.*, 1979, 55, 391—400.
- Beatty C. H., Bocek R. M., Herrington P. T., Young M. K., Brenner R. M.* Estradiol-17 and progesterone: effects on guanylate cyclase activity in macaques. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1980, 164, 292—298.
- Berde B.* Recent progress in oxytocin research. — *American Lecture Series No. 360*, ed. by W. Bladergroen, C. Thomas, Springfield, Ill., 1959.
- Boissonas R. A., Gultmann S., Berde B., Konzett H.* Relationships between the chemical structure and the biological properties of the posterior pituitary hormones and their synthetic analogues. *Experientia*, 1961, 17, 377—390.
- Boulos B. M., Davis L. E., Almond C. H., Jackson R. L.* Placental transfer of diazoxide and its hazardous effects on the newborn. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1971, 11, 206—210.
- Brenner R. M., West N. B., Norman R. L., Sandow B. A., Verhage H. G.* Progesterone suppression of the estradiol receptor in the reproductive tract of macaques, cats and hamsters. — *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1979, 117, 173—196.

- Calder A. A.* Prostaglandins for preinduction cervical ripening. In: *Practical Applications of Prostaglandins and Their Synthesis Inhibitors*, ed. by S. M. M. Karim. MTP Press, Lancaster, 1979, 301—318.
- Calder A. A., Embrey M. P., Hillier K.* Extraamniotic prostaglandin E₂ for the induction of labour at term. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmnwlth.*, 1974, 81, 39—46.
- Calder A. A., Hillier K., Embrey M. P.* Prostaglandin therapy for cervical ripening prior to induction of labour. — *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.*, 1976, 2, 993—994.
- Caldeyro-Barcia R., Heller H.* (eds.) Oxytocin. Proceedings of an international symposium held in Montevideo, 1959. — New York, 1961.
- Caritis S. N., Zeleznik A. J.* Effect of adrenergic agonists on progesterone production by human placental cells in culture. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138, 677—680.
- Carsten M. E.* Prostaglandins and oxytocin: Their effects on uterine smooth muscle. — *Prostaglandins*, 1974, 5, 33—40.
- Carsten M. E.* How does calcium control uterine contraction? — *Contem. Ob/Gyn.*, 1976, 8, 61—67.
- Carsten M. E.* Calcium accumulation by human uterine microsomal preparation. Effects of progesterone and oxytocin. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 133, 598—601.
- Carsten M. E., Miller J. D.* Effects of prostaglandins and oxytocin on calcium release from a uterine microsomal fraction. Hypothesis for ionophoretic action of prostaglandins. — *J. Biol. Chem.*, 1977, 252, 1576—1581.
- Cibils L. A., Zuspan F. P.* Pharmacology of the uterus. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1968, 11, 34—68.
- Clark A. D., Seviitt L. H., Hawkins D. F.* Use of furosemide in severe toxæmia of pregnancy. — *Lancet*, 1972, 36, 35—36.
- Clark J. H., Hsueh J. W., Peck E. J.* Regulation of estrogen receptor replenishment by progesterone. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1977, 286, 161—179.
- Clegg P. C., Hall W. J., Pickles V. R.* The action of ketonic prostaglandins on the guinea-pig myometrium. — *J. Physiol.*, 1966, 183, 123—144.
- Craft I., Yovich J.* Oestradiol and induction of labour. — *Lancet*, 1978, 2, 208.
- Crowley P.* Premature labour. In: *Drugs and Pregnancy: Human Teratogenesis and Related Problems*, ed. by D. F. Hawkins. Churchill-Livingstone, London, 1983, 155—183.
- Cruikshank D. P., Pitkin R. M., Reynolds W. A. P., Williams G. A., Hargis F. K.* Effects of magnesium sulfate treatment on perinatal calcium metabolism. I. Maternal and fetal responses. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134, 243—247.
- Danjforth D. N., Buckingham J., Roddick J. W.* Connective tissue changes incident to cervical effacement. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 80, 939—944.
- Darling M. R., Hawkins D. F.* Sex hormones in pregnancy. — *Clinics in Obstet. Gynecol.* 1981, 8, 405—419.
- Dumoulin J. G.* A reappraisal of the use of ergometrine. — *J. Obstet. Gynaecol.* 1981, 1, 178—181.
- Elliot H. R., Abdullah V., Hayes P. J.* Pulmonary oedema associated with ritodrine infusion and betamethasone. — *Br. Med. J.*, 1979, 11, 799—800.
- Evans M. E.* The metabolism of sulbutamol in man. — *Xenobiotica*, 1973, 3, 113—120.
- Ferguson J. K. W.* A study of the motility of the intact uterus at term. — *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1941, 73, 359—366.
- Ferre F., De Pariente D., Breuille M., Cedard L.* Inhibition of human cyclic AMP phosphodiesterase by uterine relaxant drugs — *Biochem. Pharmacol.*, 1978, 27, 1292—1294.
- Flandroy L., Galand P. J.* Changes in cGMP and cAMP content in the estrogen-stimulated rat uterus: Temporal relationship with other parameters of hormonal stimulation. *J. Cyclic Nucleotide Res.*, 1978, 4, 145—158.
- Flickinger G. L., Elsner C., Illingworth D. Y., Muechler E. K., Mikhail G.* Estrogen and progesterone receptors in the female genital tract of humans and monkeys. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1977, 286, 180—181.

- Fuchs A. R.* Hormonal control of myometrial function during pregnancy and parturition. — *Acta Endocrinol.*, 1978, 89 Suppl. 221, 1—70.
- Fuchs F.* Prevention of prematurity. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126—809—820.
- Gamissans-Olive O. M., Carreras M., Duran P., Cararach J., Calaj J., Abril V., Esteban-Altirriba J.* Treatment of fetal acidosis with beta-mimetic drugs. Studies on acid-base balance, blood glucose levels and uterine motility. In: *Proceedings of the International Symposium on the Treatment of Fetal Risks*, ed. by K. Baumgarten and A. Wessalius de Casparis, University of Vienna, 1972, 145—148.
- Gamissans-Olive O.* Beta adrenergic agonists. In: *Preterm Labour. Proceedings of the Fifth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, R. C. O. G., London, 1978, 171—182.
- Garfield R. E., Kannan M. S., Daniel E. E.* Gap junction formation in myometrium control by estrogens, progesterone and prostaglandins. — *Am. J. Physiol.*, 1980, C81—C89.
- Garfield R. E., Sims S., Kannan M. S., Daniel E. E.* Possible role of gap junctions in activation of myometrium during parturition. — *Am. J. Physiol.*, 1978, 235, C168—C179.
- Gordon A. J., Calder A. A.* Oestradiol applied locally to ripen the unfavourable cervix. — *Lancet*, 2, 1319—1321.
- Hawkins D. F.* The pharmacology of the pregnant human uterus. In: *Obstetric Therapeutics*, ed. by D. F. Hawkins, Balliere Tindall, London, 1974a, 1—70.
- Hawkins D. F.* Sex hormone in pregnancy. In: *Obstetric Therapeutics*, ed. by D. F. Hawkins, Beilliere Tindall, London, 1974b, 106—150.
- Hawkins D. F., Elder M. G.* Human fertility control. Butterworths, London, 1979.
- Hawkins D. F., Nixon W. C. W.* The influence of oestrogen and progesterone on the electrolytes of the human uterus. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmwth.*, 1961, 68, 62—67.
- Hillier K.* Uterine contractility. — *Brit. J. Hosp. Med.*, 1977, 17, 206—218.
- Hillier K.* Prostaglandins and labour — problems and benefits. — *Contemp. Obstet. Gynecol.*, 1978, 12, 91—95.
- Hochstaedt B., Lange W., Spira H.* Vaginal cytology as a guide to treatment of habitual abortion. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmwth.*, 1960, 67, 102—109.
- Hubbard J. I.* Microphysiology of vertebrate neuromuscular transmission. — *Physiol. Rev.*, 1973, 53, 674—723.
- Huszar G.* Current concepts of myometrial control. In: *Proceedings of Symposium on Tocolytic Therapy*, New Orleans, May 2, 1980.
- Janne O., Kontula K., Luukkairien T., Vohko R.* Oestrogen-induced progesterone receptor in human uterus. — *J. Steroid. Biochem.*, 1975, 6, 501—509.
- Karim S. M. M.* Appearance of prostaglandin F_{2a} in human blood during labour. — *Br. Med. J.*, 1968, 4, 618—621.
- Karim S. M. M.* Practical applications of prostaglandins and their synthesis inhibitors. MTP Press, Lancaster, 1979.
- Karim S. M. M., Ng S. C., Ratham S. S.* Termination of abnormal intrauterine pregnancy with prostaglandins. In: *Practical Applications of Prostaglandins and Their Synthesis Inhibitors*, ed. by S. M. M. Karim, MTP Press, Lancaster, 1979, 319—374.
- Karim S. M. M., Prasad R. N. V.* Preoperative cervical dilation with prostaglandins. In: *Practical Applications of Prostaglandins and Their Synthesis Inhibitors*, ed. by S. M. M. Karim. MTP Press, Lancaster, 1979, 283—299.
- Korenman S. G., Krall J. F.* The role of cyclic AMP in the regulation of smooth muscle cell contraction in the uterus. — *Biol. Reprod.*, 1977, 16, 1—17.
- Kroeger E. A., Marshall J. M.* Beta-adrenergic effects on rat myometrium: Role of cAMP. — *Am. J. Physiol.*, 1974, 226, 1298—1303.
- Kuehl F. A., Cirillo V. J., Zanetti M. E., Beveridge G. C., Ham E. A.* The effect of estrogen upon cyclic nucleotide and prostaglandin levels in the rat uterus. *Advances in Prostaglandin and Thromboxin Research*, vol. 1, ed. by B. Samuelsson, R. Paoletti, Raven Press, New York, 1976, 313—323.

- Landesman R., de Souza J. A., Continko E. M., Wilson K. H., Souza M. B.** The inhibitory effect of diazoxide in normal term labor. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 103, 430—433.
- Lauersen N., Merkatz I., Tejani N., Wilson K., Robertson A., Mann L., Fuchs F.** Inhibition of premature labour. A multicentre comparison of ritodrine and ethanol. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 837—845.
- Leeton J. F.** Emergency complications of the third stage of labour and early purpuration. In: *Obstetric Therapeutics*, ed. by D. F. Hawkins. Bailliere Tindall, London, 1974, 442—477.
- Leferink J. G.** Quantitative analysis of terbutaline in serum and urine at therapeutic levels using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatography*, 1977, 143, 299—305.
- Levin D. L., Fixler D. E., Morriss F. C., Tyson J.** Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 478—483.
- Liggins G. C.** Ripening of the cervix. *Seminars in Perinatology*, 1978, 11, 261—271.
- Lipschitz J.** Uterine and cardiovascular effects of aminophylline. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 131, 716—718.
- Liu D. T., Blackwell R. J.** The value of a scoring system in predicting outcome of pre-term labour and comparing efficacy of treatment with aminophylline and salbutamol. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1978, 85, 418—424.
- MacLennan A. H., Green R. C., Bryant-Greenwood G. D., Greenwood F. C., Seamark R. F.** Ripening of the human cervix and induction of labour with purified porcine relaxin. — *Lancet*, 1980, 1, 220—223.
- von Maillot K., Weiss M., Nagelschmidt M., Struck H.** Muttermundseröffnung und Relaxin. — *Arch. Gynaek.*, 1977, 223, 323—331.
- Marshall J. M.** Effects of catecholamines on the smooth muscle of the female reproductive tract. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1973, 13, 19—32.
- Marshall J. M., Kroeger E. A.** Adrenergic influence on uterine smooth muscle. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.*, 1973, 265, 135—148.
- Martin L. E., Rees J., Tanner R. J.** Quantitative determination of salbutamol in plasma as either trimethylsilyl or t-butylidimethylsilyl ether, using a stable isotope multiple ion recording technique. — *Biomed. Mass Spectrom.*, 1976, 3, 184—190.
- Mati J. K. G., Horrobin D. F., Bramly P. S.** Induction of labor in sheep and in humans by single doses of corticosteroids. — *Br. Med. J.*, 1973, 2, 149—151.
- Miller J. F., Welply G. A., Elstein M.** Prostaglandin E₂ tablets compared with intravenous oxytocin in induction of labour. — *Br. Med. J.*, 1975, 1, 14.
- Milner R. D. G., Chouksey S. K.** Effects of fetal exposure to diazoxide in man. — *Arch. Dis. Child.*, 1972, 47, 537—543.
- Mitchell M. D., Flint A. F. P., Bibby J., Brunt J., Arnold J. M., Anderson A. B. M., Turnbull A. C.** Rapid increases in plasma prostaglandin concentrations after vaginal examination and amniotomy. — *Brit. Med. J.*, 1977, 2, 1183—1185.
- Moawad A. H., Moon K. H., Zuspan F. P., Chagrasulis Pishotta F. T., Zuspan K. J.** Effects of progesterone on the adrenergic mechanisms of the genital tract. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1977, 286, 287—303.
- Najak Z., Hillier K., Karim M. M.** The action of prostaglandins on the human isolated non-pregnant cervix. — *J. Obstet. Gynecol. Br. Cmnwlth.*, 1970, 77, 701—709.
- Niebel J. R., Blake D. A., White R. D., Kumor K. M., Dubin N. H., Robinson J. C., Egner P. G.** The inhibition of premature labour with indomethacin. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 136, 1014—1019.
- Nillius S. J., Johansson E. D. B.** Plasma levels of progesterone after vaginal, rectal or intramuscular administration of progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 110, 470—477.
- Nissenson R., Fluoret G., Hechter O.** Opposing effects of estradiol and progesterone on oxytocin receptors in rabbit uterus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1978, 75, 2044—2048.

- Poseiro J. J., Sica-Blanco Y., Cibils L. A., Negreiros C. de Paiva, Burnhill M. S.* Effects of relaxin on uterine contractility, response to oxytocin and cervical dilatability. Proc. XXI Internat. Congr. Physiol. Sci., 1959, 218. In: A. L. Cibils, F. P. Zuspan, Clin. Obstet. Gynec., 1968, 11, 34—68.
- Poskanzer D. C., Herbst A. L.* Epidemiology of vaginal adenosis and adenocarcinoma associated with exposure to stilbestrol in utero. — Cancer, 1977, 39, 1892—1895.
- Post L. C.* Pharmacokinetics of beta-adrenergic agonists. In: Preterm Labour. Proceedings of the Fifth Society Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, ed. by A. Anderson, R. Beard, J. Brudenell, P. Dunn, R. C. O. G., London, 1977, 134—147.
- Rinard G. A.* Uterine cyclic AMP formation: Biphasic effect of estrogen on catecholamine sensitivity. — Life Sci., 1978, 22, 2043—2049.
- Roberts J. M., Insel P., Goldfien R. D., Goldfien A.* α -adrenoreceptors but not β -adrenoreceptors increase in rabbit uterus with oestrogen. — Nature, 1977, 624—625.
- Sala N. L., Fisch L.* Effect of acetylcholine and atropine upon uterine contractibility in pregnant women. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1965, 91, 1069—1075.
- Scheid C. R., Honeyman T. W., Fay F. S.* Mechanism of β -adrenergic relaxation of smooth muscle. — Nature, 1979, 277, 32—36.
- Sharpe G. L., Larsson K. S.* Studies on closure of the ductus arteriosus. X. In vivo effect of prostaglandin. — Prostaglandins, 1975, 9, 703—719.
- Sidhu R. K., Hawkins D. F.* Corticosteroids. — Clin. Obstet. Gynaecol., 1981, 8, 383—404.
- Soloff M. S., Alexandrova M., Ferstrom M. J.* Oxytocin receptors: Triggers for parturition and lactation. — Science, 1979, 204, 1313—1315.
- Steer C. M., Petrie R. H.* A comparison of magnesium sulphate and alcohol for the prevention of premature labor. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1977, 129, 1—4.
- Taubert H. D., Haskins A. L.* Intravenous infusion of progesterone in human females: blood levels obtained and effect on labor. — Obstet. Gynecol., 1963, 22, 405—408.
- Theobald G. W., Lundborg R. A.* Changes in myometrial sensitivity to oxytocin provoked in different ways. — J. Obstet. Gynecol. Br. Cmnwth., 1962, 69, 417—427.
- Thiery M.* Induction of labor with prostaglandins. In: Human Parturition, ed. by M. J. N. C. Keirse Martirius Nijhoff, The Hague, 1979, 155.
- Thiery M., De Gezelle H., Vankets H., Voorhoot K., Verheugen C., Smis B., Grieris J., Martens G.* Extra-amniotic oestrogens for the unfavourable cervix. — Lancet, 1978, 2, 835—836.
- Tothill A., Rathbone L., Willman E.* Relation between prostaglandin E₂ and adrenaline reversal in the rat uterus. — Nature, 1971, 233, 56—57.
- Ulmsten U., Anderson K.-E., Forman A.* Relaxing effect of nifedipine on the non-pregnant human uterus in vitro and in vivo. — Obstet. Gynecol., 1978, 52, 436—441.
- Vallieres J., Fortier M., Bukowiecki L.* Alpha and beta adrenergic receptors in isolated rabbit uterine membranes: Study of receptor alterations by pregnancy. — Biol. Reprod., 1978, 19, 318—325.
- Vane J. R.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. — Nature New Biol., 1971, 231, 232—235.
- Vane J. R., Williams K. I.* The contribution of prostaglandin production to contractions of the isolated uterus of the rat. — Brit. J. Pharmacol., 1973, 48, 629—639.
- Van Iddekinge B., Hughes E. A.* The effect of intrauterine fetal transfusion and a beta-sympathomimetic substance on the lecithin-sphingomyelin ratio in human amniotic fluid. — Br. J. Obstet. Gynaecol., 1977, 84, 669—673.
- Wallis R. M., Hillier K.* Regulation of collagen dissolution in the human cervix by oestradiol-17- β and progesterone. — J. Reprod. Fertill., 1981.
- Whalley E. T.* The action of bradykinin and oxytocin on the isolated whole uterus and myometrium of the rat oestrus. — Br. J. Pharmac., 1978, 64, 21—28.

- Whitehead M. L., Townsend P. T., Gill D. K., Collins W. P., Campbell S. Absorption and metabolism of oral progesterone. — Br. Med. J., 1980, 280, 825—827.
- Wilson P. D. A comparison of four methods of ripening the unfavourable cervix. — Brit. J. Obstet. Gynaecol., 1978, 85, 941—944.
- Wiquist N. Premature labour and indomethacin. — Prostaglandins, 1975, 10, 515—526.
- Zuckerman H., Reiss V., Rubinstein I. Inhibition of human premature labour by indomethacin. — Obstet. Gynecol., 1974, 44, 787—792.

20. Эпидемиология индуцируемых лекарственными препаратами воздействий на эмбрион и плод

Т. Маццеу (Т. Mazzei)

Предположение о том, что факторы окружающей среды могут быть причиной пороков развития и других дефектов, развивающихся у человеческого эмбриона и плода, до 1941 г. казалось весьма сомнительной теорией. Однако доказательства того, что это вполне возможно, были представлены в различных исследованиях. Например, Greg продемонстрировал 40 лет назад, что заболевание матери краснухой является тератогенным фактором для плода. 25 лет назад в Японии возникла болезнь Минамата (отравление ртутью). Известное бедствие, вызванное талидомидом, произошло 21 год назад, а за последние 11 лет мы узнали, что применение во время беременности диэтилстильбэстрола может быть причиной развития светлоклеточного рака влагалища у плодов женского пола.

Тем не менее причины 65% всех пороков развития все еще остаются неизвестными и только 25% пороков развития могут быть обусловлены генетическими и хромосомными факторами, а приблизительно 10% вызвано действием известных или проверенных испытаниями веществ, содержащихся в окружающей среде. Постепенно мы осознали факт существования все увеличивающегося числа потенциальных опасностей, угрожающих еще не родившемуся ребенку, главным источником которых является окружающая среда. На данной стадии мы можем прийти к единому мнению относительно того, что человеческий эмбрион подвержен воздействию многих внешних факторов и что материнский организм не обеспечивает полной защиты его от вредных влияний.

Эпидемиологическая стратегия

Необходим практический подход к разработке и увеличению объема программ эпидемиологических и стратегических исследований, направленных на защиту эмбриона и плода от тех воздействий, которые берут свое начало в химических факторах окружающей среды. Самым очевидным источником новых тератогенов является все возрастающее число химических веществ и лекарственных препаратов, являющееся неизбежным следст-

вием современной технологии. Все эти вещества образуют часть окружающей среды, в которой мы живем, однако мы все еще недостаточно занимаемся проблемой хорошо установленной опасности развития повреждающих воздействий на эмбрион и плод, вызванных химическими веществами или лекарственными препаратами.

Существуют различные, достаточно тонкие методы, обеспечивающие самое раннее распознавание тератогенов человека, но они, к сожалению, недостаточно всеобъемлющи для того, чтобы обеспечить адекватный контроль за здоровьем населения в отношении потенциальной тератогенной опасности.

Несомненно, экспериментальная тератология играет чрезвычайно важную роль в идентификации химических и фармацевтических тератогенов, но, с другой стороны, существует явная необходимость в исследованиях человеческих популяций, подвергающихся различным вредным воздействиям. Очевидно также, что обычные методы эпидемиологических исследований для выявления этиологических факторов следует применять и в области тератологии.

Для повышения эффективности этой важной области исследований необходима поддержка со стороны государства, кроме того, потребуется и помощь частных фондов, промышленности и медицинской общественности.

Посредством эпидемиологического исследования этиологии заболевания может быть установлено, что тот или иной лекарственный препарат является возможной причиной выкидыша или врожденных аномалий у новорожденного.

Описательные исследования могут выявить частоту развития аномалий у лиц с различными демографическими характеристиками; проведенные затем коррелятивные исследования групп и отдельных лиц могли бы дать возможность установить ту степень воздействия лекарственного препарата, которая может послужить причиной развития данного заболевания. Каждый из этих типов исследований очень важен для того, чтобы выявить такое лекарственное средство, которое в противном случае может не оказаться в числе подозреваемых тератогенов и возможной причины развития аномалий.

Последующее интервенционное исследование может подтвердить наличие зависимости причина — эффект между соответствующими лекарственными препаратами и пороками развития. Введение подозреваемого лекарственного препарата может быть прекращено при всех беременностях с повышенным риском, и исходы этих беременностей можно сравнить с исходами беременностей с повышенным риском, зарегистрированных ранее (до прекращения введения этого препарата). Затем можно выявить число детей с повреждениями, рожденных после прекращения введения этого лекарственного препарата.

В качестве прекрасного примера важного эпидемиологического исследования, проведенного с целью изучения частоты

развития группы ранее редко встречавшихся врожденных дефектов, можно привести известные изыскательские исследования, с помощью которых 21 год назад удалось установить, что талидомид является причиной амелии, фокомелии и недоразвития лучевых костей [Leck, 1977; Slone et al., 1980].

Регистрация и надзор за случаями рождения детей с пороками развития

В условиях кризисного состояния окружающей среды, с которым мы столкнулись в сфере здоровья населения, очевидно, что эмбриотоксичность и тератоксикология ясно указывают на наличие различных химических веществ, находящихся в нашем микроокружении, включая лекарственные препараты, которые могут оказывать повреждающее действие на эмбрион и плод. Даже с учетом исследований и систем, направленных на изучение пороков развития у новорожденных, мы, даже после трагедии с талидомидом, все еще находимся во власти эпидемий, вызываемых химическими веществами. Нам повезло в том отношении, что в последние несколько лет не произошло новых больших бедствий отчасти благодаря нашим элементарным знаниям основных механизмов тератологии, и возможно, в большей степени благодаря официальным системам эпидемиологического контроля для распознавания ранних признаков вызванных лекарственными препаратами дефектов эмбриона и плода. Полной защиты плода от опасных для него лекарственных препаратов, вероятно, нельзя будет достичь быстро или без значительных затрат.

Исследования случаев рождения детей с пороками развития с целью установления взаимосвязи между воздействием лекарственных препаратов и появлением пороков развития у людей проводятся сравнительно редко, а результаты существующих программ регистрации таких случаев и эпидемиологических исследований не используются в полном объеме. Эти программы в целом предусматривали регистрацию случаев видимых серьезных пороков развития у новорожденных и проводились в течение последних 20 лет; но в этих программах было уделено мало внимания такой важной проблеме, как развитие самопроизвольных абортов. Системы регистрации и надзора за случаями самопроизвольных абортов являются чрезвычайно эффективным путем выявления тератогенных лекарственных препаратов

Наблюдали, что химическое вещество, вызывающее развитие врожденных аномалий, будет, как правило, вызывать повышенную частоту развития самопроизвольных абортов, а также более высокую частоту плодов с врожденными аномалиями среди абортированных плодов.

На популяциях людей было выполнено очень мало таких исследований, которые основной своей целью ставили бы вы-

явление лекарственных препаратов, являющихся тератогенами. Еще меньшее число исследований соответствует официальному эпидемиологическому замыслу. Наиболее распространенные пороки развития являются результатом ошибок в ходе процессов развития, в которые входят несколько компонентов, причем каждый из них может определяться действием многих факторов, таких, как особенности интеллекта, масса тела новорожденного. Недавно выполненная работа в области описательной эпидемиологии распространенных пороков развития у людей создает впечатление, что не имеет смысла проводить дополнительные работы с целью поиска негенетических причин, если только тератогены не получают более широкого распространения в окружающей среде, как это произошло в драматических случаях с талидомидом.

Результаты описательных исследований заставляют предположить, во-первых, необходимость увеличения числа регистрирующих систем, предусматривающих выявление каждого случая, постоянную регистрацию всех случаев, последующее наблюдение и статистическую обработку выявленных данных, касающихся как самопроизвольных, так и индуцированных аборт. Во-вторых, необходимо уделить более пристальное внимание частому проведению сравнений групп новорожденных с высокой и низкой частотой определенных пороков развития, а также групп женщин с поврежденными и неповрежденными беременностями в отношении воздействия на них лекарственных препаратов в качестве возможных этиологических факторов [Goldman, 1980; Leck, 1977; Slone et al., 1980].

Эпидемии токсического воздействия на эмбрион и плод человека, вызванные лекарственными препаратами

Использование термина «эпидемия» для обозначения таких случаев, когда тератогенное вещество оказывает повреждающее действие на эмбрион или плод, исходит из классической эпидемиологической стратегии исследований, направленных на выявление часто возникающих случаев пороков развития или внутриутробной гибели плодов у женщин, подвергшихся воздействию определенного лекарственного препарата, по сравнению с плодами женщин, не подвергавшихся такому воздействию.

Самым известным, а также самым первым примером эпидемической вспышки пороков развития, обусловленной действием тератогенного лекарственного препарата, является уже упоминавшийся случай с использованием талидомида. Между 1959 и 1962 гг., особенно в ФРГ, этот лекарственный препарат был ответствен за большое число разнообразных пороков развития некоторых систем, среди которых самым явным пороком была фокомелия [Mellin, Katzenstein, 1962].

Введение антифолиевого вещества аминоптерина, назначаемого женщинам в качестве средства, вызывающего аборт, приводит к появлению у плода характерного синдрома пороков развития [Wilson, 1973].

В некоторых других странах пороки развития возникали после введения андрогенов, эстрогенов и прогестинов, оказывающих сильное влияние на половую дифференцировку. Наблюдалось, что стилибэстрол вызывает пороки развития половых органов у плодов как мужского, так и женского пола, если его применяют во время критического плодного периода, длящегося с 4-й по 12-ю недели беременности; стилибэстрол также вызывает развитие светлоклеточного рака влагалища [Schardien, 1976].

Недавно несколько плодных синдромов были приписаны действию других тератогенов, включая один синдром, обусловленный применением дифенилхидантоина [Hanson, Smith, 1975], и другой, обусловленный действием триметадона [Zackai et al., 1975]. Сообщалось о довольно большом числе новорожденных, страдающих гипоплазией носового хряща и зернистостью костей, вызванных введением матери варфарина [Warkany, 1975].

Были также сообщения о нескольких случаях различных пороков развития после использования алкилирующих агентов и препаратов, предназначенных для лечения заболеваний щитовидной железы [Schardien, 1976].

Исходя из большого числа описанных случаев или результатов обширных эпидемиологических исследований, можно сделать вывод, что предполагаемое действие этих лекарственных препаратов приводит к заметному увеличению пороков развития или числа летальных случаев среди тех новорожденных, матери которых подвергались воздействию этих препаратов. Такое подозрение часто подтверждается демонстрацией явного эмбриотоксического действия данного лекарственного препарата на отдельных видах животных, особенно при использовании его в больших дозах. Здесь мы имеем несколько классов лекарственных препаратов, относительно которых существуют эпидемиологические данные, свидетельствующие об их причастности к развитию самопроизвольных абортов и появлению пороков развития. Обзоры и исследования, выполненные в различных странах, указывают на салицилаты, диазепам, и антигистаминные препараты, которые вызывают развитие очень сходных дефектов у крыс, мышей и обезьян-резусов. Однако последующие контролируемые и перспективные клинические исследования не подтвердили этого вывода.

В некоторых ретроспективных исследованиях, а затем и в обширных перспективных исследованиях указывалось, что лечение противозачаточными лекарственными препаратами является возможной причиной тератогенеза с образованием пороков сердца и конечностей. Однако этому противоречат резуль-

таты других исследований, в которых не было обнаружено никакого тератогенного действия этих препаратов. Поэтому следует считать противозачаточные лекарственные препараты лишь возможными тератогенами. Прежние сообщения о повышенной опасности развития аномалий у плодов человека при использовании различных антибиотиков впоследствии не подтвердились.

Были сообщения о случаях развития глухоты у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию стрептомицина, ди-гидрострептомицина или хинина [Robinson, Cambon, 1964; Schardien, 1976]. Имеются некоторые данные относительно того, что соли лития, используемые для психотерапии, являются тератогенами, а также, что кортикостероиды являются веществами, вызывающими расщелину неба.

Тетрациклины, введенные матери приблизительно на 8—9-й неделях беременности, откладываются в костях плода и угнетают рост костей у плода и новорожденного; они также могут вызывать изменение цвета зубов и развитие врожденной катаракты. Применение салицилатов связывали с самопроизвольным абортom, недоношенностью и геморрагической пневмонией у плода. Сообщалось также, что лекарственные препараты, используемые для лечения заболеваний щитовидной железы у матери, могут вызывать развитие зоба с гипо- или гипертиреозом у ребенка [Schardien, 1976].

В последние 20 лет стало очевидным, что лекарственные препараты могут оказывать повреждающее действие на плод без вызывания анатомических дефектов — заторможенные или поврежденные функции или поведенческие реакции могут стать явными только в постнатальном периоде, а кровонезлияния в головной мозг могли произойти во время плодного периода. Андрогены, эстрогены и прогестины вызывают некоторые изменения в функциях головного мозга, сопровождающиеся обычно субанатомическими изменениями сексуального поведения у мужчин и женщин [Goldman, 1980; Serment, Ruf, 1968].

Сравнительная оценка на модельных животных и на людях на основании установленной или предполагаемой этиологии

Имеющиеся данные указывают на то, что лишь очень небольшую долю известных причин повреждающих воздействий на человеческий эмбрион и плод можно в настоящее время отнести на счет лекарственных препаратов; по приблизительной оценке только 1—5% врожденных дефектов у человека связаны с действием лекарственных препаратов.

На том основании, что до настоящего времени относительно небольшое число лекарственных препаратов определено в качестве тератогенов человека, нельзя утверждать, что терапевтические средства представляют собой ис-

точник опасности для беременной женщины как фактор окружающей среды. Кажется вполне вероятным, что для некоторого небольшого числа новорожденных с врожденными аномалиями никогда не удастся установить какую-нибудь единственную категорию из известных причин. В конечном счете многие врожденные аномалии, причины которых пока еще неизвестны, могут быть следствием сочетанного действия или взаимодействия двух или более веществ, а возможно, и результатом действия таких факторов, о которых мы в настоящее время и не подозреваем. Однако есть основания считать, что лекарственные препараты будут важным компонентом в этом списке взаимодействующих веществ.

Как это ни неприятно, но мы вынуждены признать, что современное общество становится все более зависимым от употребления лекарственных препаратов. Каждый год около 7% всех новорожденных имеют врожденные аномалии. Мы снова должны подчеркнуть этиологическую роль, которую играют лекарственные препараты в тератотоксичности, хотя гибель плода и врожденные аномалии у человека все еще остаются нечетко определяемыми понятиями. Огромность стоящей перед нами проблемы может быть полностью осознана только, если принять во внимание такие факторы, как огромное число назначаемых лекарственных препаратов за год; неограниченное употребление патентованных лекарственных препаратов, выдаваемых без рецепта; ежегодно поступающие в продажу сотни новых фармацевтических препаратов и огромное количество лекарственных препаратов, употребляемых беременными женщинами [Doering, Stewart, 1978; Forfar, Nelson, 1973; Schar- dien, 1976].

В множестве случаев лекарственные препараты вводят для симптоматического облегчения неопасных самодиагностируемых проблем беременной, не задумываясь о том, какое действие эти препараты могут оказать на эмбрион или плод.

Поскольку распознавание причинных факторов в группе пороков развития с неизвестной этиологией необходимо для их профилактики, то самой важной проблемой тератологии человека становится поэтому выявление лекарственного препарата, ответственного за появление пороков развития этой группы.

Поскольку тератология человека имеет различные аспекты, ссылка на результаты исследований, выполненных на животных, может иногда привести к неправильной интерпретации действия лекарственных препаратов. Было установлено, что некоторые лекарственные препараты, признанные тератогенными по их действию на экспериментальных животных, близки к ряду тех веществ, которые могут вызвать самопроизвольный аборт или резорбцию некоторых эмбрионов в помете. Однако часто лекарственный препарат, не проявляющий тератогенного действия на модельных животных, может оказаться тератогенным для человека и наоборот. Из этого можно заключить, что

окончательное подтверждение того, является ли данный лекарственный препарат тератогенным или нет, следует искать при исследовании его действия на человека.

Большинство наших современных данных о тератогенном действии лекарственных препаратов на человека являются ретроспективными, поскольку существуют многочисленные практические препятствия на пути организации эффективных исследовательских программ, позволяющих определить действие новых лекарственных препаратов на эмбрион и плод.

Мы считаем, что следует прибегать к помощи тестирования на животных, чтобы устранить непрактичность тестирования тератогенного действия на людях без предварительного скрининга, и поэтому мы пытаемся разработать самые точные методы таких исследований на животных, несмотря на трудности и ограничения, связанные с ними.

Здесь возникают практические трудности: какой вид животных использовать? Сколько животных необходимо иметь? Какое число из них необходимо исследовать? Какие лекарственные препараты следует испытать? Каким способом следует вводить данный лекарственный препарат? Если окажется, что лекарственный препарат является тератогеном для низших животных, будет ли он обязательно тератогенным и для человека? И не следует ли увеличить объем исследований в таких случаях?

Даже в том случае, если лекарственный препарат окажется нетератогенным при его использовании в дозах, значительно превышающих терапевтические, и проверке на большом числе модельных животных, мы не можем утверждать, что этот лекарственный препарат окажется нетератогенным и при действии его на человека; поэтому будут все еще необходимы обширные исследования.

До трагических событий двадцатилетней давности, связанных с талидомидом, тестирование лекарственных препаратов в соответствии с государственными рекомендациями проводилось на основе обычных испытаний хронической токсичности на самцах и самках грызунов с последующим наблюдением за исходами 2 беременностей. При этих испытаниях основным критерием оценки была выживаемость плодов, измеряемая как «тест помета». В 1963 г. (после трагедии с талидомидом) Комиссия по обеспечению безопасности лекарственных препаратов провела конференцию в США для обсуждения проблемы повреждающего действия лекарственных препаратов в пренатальном периоде. После этой конференции было рекомендовано значительно расширить программы оценки лекарственных препаратов сверх обычных испытаний на грызунах. Три года спустя Министерство пищевых продуктов и лекарственных средств США и эксперты в области размножения и тератологии опубликовали документ под названием «Руководство по проведению исследований репродуктивной функции с целью

оценки безопасности лекарственных препаратов при их использовании человеком». Это руководство в настоящее время является мировым стандартом для оценки действия лекарственных препаратов на репродуктивную функцию и для получения разрешения на применение лекарственных препаратов женщинами, находящимися в детородном возрасте [Goldman, 1980; Serment, Ruf, 1968]

Модельные животные играют особенно важную роль при тестировании тератогенности в двух отношениях. Во-первых, мы можем исследовать на них постнатальные эффекты пренатальных воздействий и, во-вторых, мы можем преодолеть межвидовые различия в тератогенности, вызванные некоторыми фармакокинетическими особенностями, используя специальные тесты с тем, чтобы действие какого-либо вещества могло быть исследовано на специфических органах, а не на всем комплексе мать — плод. Кроме того, может оказаться возможным, используя соответствующие лекарственные тератогенные препараты и модельных животных, вызывать определенные пороки развития у всех подвергнутых воздействию препарата эмбрионов. Это позволило бы получить благоприятную возможность исследовать эмбрионы в период между воздействием тератогена и появлением данного порока развития, принимая, что у данного эмбриона должна была бы развиться эта аномалия, если бы ему была предоставлена возможность дальнейшего развития. При таких контролируемых условиях можно оценить, как развивается данная аномалия на структурном и биохимическом уровнях.

Хотя в настоящее время мы распознаем большое число пороков развития, вызванных лекарственными препаратами, к сожалению, лишь весьма небольшое число из них было исследовано с точки зрения патогенеза, а еще меньшее число было соотнесено с развитием аномалий у человека. Есть много примеров того, когда пороки развития, обнаруженные у экспериментальных животных, соответствуют порокам развития у человека. Однако следует подчеркнуть, что если какой-то специфический порок развития вызван у лабораторного животного каким-либо лекарственным препаратом, то из этого не обязательно следует, что у человека этот же самый порок развития будет иметь ту же самую этиологию. Кроме того, сложный характер тератогенности легко не заметить; результаты будут зависеть от методологии и техники проведения эксперимента. Может также случиться, что какой-либо лекарственный препарат будет несправедливо заподозрен в качестве главного тератогена, фактически не являясь таковым.

В экспериментальной тератологии необходимо добиваться, чтобы тератогенный эффект строго зависел от введения специфического лекарственного препарата в определенной дозе животному генетически восприимчивого вида в то время, когда эмбрионы находятся в чувствительной стадии своего развития.

Доза препарата, при которой отмечается его тератогенное действие, лежит внутри ограниченной области — более высокие дозы будут вызывать спонтанный аборт, а более низкие дозы не будут оказывать видимого действия. Фактически смерть и ненормальное развитие являются разными реакциями на одно и то же воздействие; число летальных случаев и степень тяжести пороков развития возрастают при увеличении дозы. Так как воздействия на плод опосредуются в основном через организм матери, то лекарственный препарат может быть более токсичным для беременных, чем для небеременных самок животных. Эта конкретная особенность может ввести в заблуждение при попытке определения уровней экспериментальных доз. Фактически на практике обычно используют дозы, находящиеся в диапазоне толерантных хронических доз, или же используют дозы, составляющие долю тех доз, которые применяют в острых экспериментах.

В принципе, хотя указанных ограничений не следует придерживаться, большинство потенциальных тератогенов возможно выявить посредством проведения соответствующей программы тестирования лекарственных препаратов при подходящих субтоксических дозах.

И наконец, взаимодействие лекарственных препаратов при тестировании нескольких препаратов одновременно может повлиять на уровни доз, которые следует использовать в этих экспериментах.

Взаимодействие лекарственных препаратов в эксперименте может вызвать аддитивные эффекты, потенцирование эффектов или не оказать никакого влияния. Клиницисты иногда сталкиваются со случаями ненормального протекания беременности при проведении терапии большим числом лекарственных препаратов. В этом случае какое-то сочетание лекарственных препаратов может оказать тератогенное действие, даже если ни один из применяемых препаратов при изолированном его применении не обладает тератогенностью. Многие пороки развития вызываются тератогенами, действие которых зависит от пути введения, схемы лечения и межвидовых различий экспериментальных животных.

В последние два десятилетия было дано более широкое определение термину «врожденная аномалия», чем просто «структурное нарушение, имеющееся при рождении». В соответствии с современными представлениями тератоген является таким веществом, которое склонно вызывать развитие структурных нарушений, метаболическую или физиологическую дисфункцию, изменения психологических или поведенческих реакций у новорожденного в момент его рождения или в постнатальном периоде. В настоящее время мы также отдаем себе отчет в том, что эмбриотоксические лекарственные препараты могут влиять на эмбрион также и в тех случаях, когда их вводят матери или отцу до зачатия. Тот же самый токсический фактор может или

вызвать врожденный дефект, или просто повредить определенный орган. Иногда он может нарушить биологическую организацию на каком-либо уровне и вызвать биохимические, физиологические или поведенческие нарушения, которые неразличимы при рождении ребенка или даже в ранние сроки постнатального периода.

Определение токсических эффектов, вызванных лекарственным препаратом, так же, как и определение времени начала его токсического действия, является основным принципом тератогенеза. Очевидно, что если токсическое вещество будет действовать на предварительной стадии развития, то структурное повреждение будет более полным. Лекарственный препарат вполне может быть вредным для эмбриона, но безвредным для матери. Здесь чувствительность к эмбриотоксическому действию зависит во многом от генотипа эмбриона. До очень недавнего времени считалось, что плод по крайней мере в первые 3 нед беременности относительно нечувствителен к эмбриотоксическим влияниям, главным образом потому, что большинство исследуемых в эксперименте факторов не влияют на раннюю стадию развития эмбриона, когда токсическое вещество вводится беременным самкам животных. Повреждение и гибель эмбриона с абортom в конечном итоге является наиболее вероятным исходом. Позднее мы наблюдали повышенное число дефектов в абортированных эмбрионах и плодах. Поэтому мы можем только предполагать, что этот период эмбриональной жизни также является критическим. В действительности некоторые лекарственные препараты являются активными тератогенами в этот период подобно трипаранолу (вещество, снижающее содержание холестерина в крови), который в настоящее время изъят из употребления. Мы можем также упомянуть в этой связи дактиномицин, циклофосфамид и эстрогены. Самым критическим периодом для индуцирования врожденных дефектов у человека является эмбриональный период, длящийся между 4-й и 9-й неделями беременности.

Третьим критическим периодом развития для человека является плодный период, простирающийся от 8-й или 9-й недели беременности до рождения ребенка. В этот период роста плода мы можем вызвать недоношенность, самопроизвольный аборт, повреждение тканей или их дефекты и заторможенные или нарушенные постнатальные функции или поведенческие реакции, которые не проявляются в видимых анатомических пороках развития.

В плане оценки потенциального тератогенного риска мы придавали важное значение периоду органогенеза. Были исследованы фазы развития каждой системы органов; это дает нам возможность сравнивать экспериментальные результаты, полученные на обычных лабораторных млекопитающих, приматах и людях. Большинство особенностей органогенеза и дру-

гих стадий развития сходны у филогенетически родственных видов животных, но фактические сроки наступления тех или иных событий варьируют от одного вида животных к другому почти независимо от продолжительности беременности. Некоторые морфогенетические события, которые происходят у человека в пренатальном периоде (такие, как открытие век, открытие наружного слухового прохода, формирование просвета влагалища и опущение яичек), у мышей, крыс и кроликов происходят после рождения. Наступление биологической зрелости различных тканей в конце беременности также варьирует у разных видов животных. У плодов человека полностью законченная пролиферация нейронов и начало миелинизации в некоторых проводящих путях головного мозга наблюдаются в пренатальном периоде, но те же события у кроликов, мышей и крыс происходят в постнатальном периоде. В настоящее время мы знаем, что лекарственные препараты, вводимые на протяжении периода развития, могут вызвать различные типы дефектов развития, такие, как пренатальная и постнатальная смерть, пороки развития, пренатальное или постнатальное замедление роста, постнатальные нарушения функций и врожденные опухоли.

В результате опытов, проведенных на одном или нескольких модельных животных, определенные типы лекарственных препаратов были признаны тератогенными только при использовании их в очень больших дозах. Если после тестирования на модельных животных тот или иной лекарственный препарат будет утвержден для общего употребления, то в дальнейшем следует руководствоваться приведенными ниже 4 критериями, с помощью которых можно выявить потенциальный тератоген человека при условии его широкого применения [Wilson, 1977]. Эти критерии следующие.

1. Резкое увеличение частоты возникновения какого-либо специфического дефекта или порока развития.
2. Совпадение по срокам этого увеличения с широким использованием нового лекарственного препарата.
3. Ассоциативная связь между назначением беременным лекарственного препарата в ранние сроки беременности и рождением детей с характерными дефектами.
4. Отсутствие других факторов, общих для всех беременностей, заканчивающихся рождением детей с характерными дефектами или синдромами.

Однако такой подход является ограниченным в связи с необходимостью продемонстрировать явную связь причины и следствия между воздействием лекарственного препарата и последующими дефектами в адекватном числе случаев. Такой метод выявления тератогена требует наличия достаточно большого числа случаев воздействия лекарственного препарата и сравнительно высокой тератогенной активности препарата. Кроме того, из публикаций о случаях применения лекарственного пре-

Таблица 12. Классификация лекарственных препаратов в соответствии с их способностью оказывать повреждающее действие на человеческий эмбрион и плод

Лекарственные препараты, эмбриотоксичное действие которых на человека установлено или же имеются серьезные основания предполагать их эмбриотоксичность	Лекарственные препараты, обладающие возможным или противоречивым эмбриотоксическим действием на человека	Лекарственные препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия на человека
<p>Андрогены</p> <p>Анестетики (только для персонала, работающего в операционных)</p> <p>Анорексигенные препараты</p> <p>Противоопухолевые препараты</p> <p>Противосудорожные препараты</p> <p>Антиэстрогены</p> <p>Противомаларийные препараты</p> <p>Антитиреоидные препараты</p> <p>Эстрогены</p> <p>Пероральные антикоагулянты</p> <p>Пероральные противозачаточные препараты (принимаемые во время беременности)</p> <p>Пероральные противодиабетические препараты</p> <p>Прогестогены</p> <p>Стрептомицин</p> <p>Тетрациклины</p> <p>Талидомид</p>	<p>Кортикостероиды</p> <p>Транквилизаторы</p> <p>Антидепрессанты</p> <p>Антиэметики</p> <p>Нейролептики</p> <p>Противотуберкулезные препараты</p> <p>Психогенные средства</p> <p>Салицилаты</p> <p>Гормоны щитовидной железы</p>	<p>Противоглистные препараты</p> <p>Антидоты</p> <p>Противогрибковые препараты</p> <p>Антигистаминные препараты</p> <p>Вещества, снижающие уровень липидов в крови</p> <p>Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты</p> <p>Спазмолитики</p> <p>Противовирусные препараты*</p> <p>Барбитураты</p> <p>Кофеин</p> <p>Кардиоактивные препараты</p> <p>Желчегонные препараты</p> <p>Противозастойные препараты</p> <p>Мочегонные препараты</p> <p>Гепарин</p> <p>Наркотические анальгетики</p> <p>Пенициллин</p> <p>Гормоны гипофиза</p> <p>Сульфонамиды</p> <p>Витамины</p>

* Только для местного применения.

парата трудно получить надежные данные относительно уровней применявшихся доз и длительности введения препарата.

При попытках найти причинно-следственную связь в тех случаях, когда пороки развития являются результатом возможного взаимодействия двух или более факторов, мы сталкиваемся с целым рядом трудностей. На самом деле, надзор за случаями рождения детей с пороками развития и сообщения о таких случаях недостаточны; часто отсутствуют контрольные группы; все эти факторы ограничивают возможность лучшего распознавания факторов, представляющих опасность для человеческого эмбриона, плода или ребенка в постнатальном периоде.

Классификация лекарственных препаратов, приведенная в табл. 12, может быть полезна для определения групп лекарственных препаратов, потенциально опасных в этом отношении для человека. Эта классификация была выполнена с учетом всех доступных данных о внутриутробной и перинатальной гибели плодов, замедлении роста и функциональных нарушениях, а также о структурных нарушениях, о которых имеется больше сообщений.

Классификация лекарственных препаратов, приведенных в табл. 12:

1. Лекарственные препараты, эмбриотоксическое действие которых на человека установлено или же имеются серьезные основания предполагать их эмбриотоксичность.

2. Лекарственные препараты, обладающие вероятным или противоречивым эмбриотоксическим действием при ненормальных условиях их введения или в сочетании с другими неидентифицированными этиологическими факторами.

3. Лекарственные препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия на человека при любых известных способах их применения.

1-я группа лекарственных препаратов была исследована в эпидемиологических обзорах и по сообщенным случаям. На основании этих исследований установлено, что некоторые лекарственные препараты несомненно вызывают высокую частоту развития уродств или внутриутробной гибели детей у женщин, подвергшихся воздействию этих препаратов, в то время как в контрольных группах не наблюдается случаев возникновения подобных пороков развития. Эти сообщения о конкретных случаях и ретроспективные исследования характеризуются анамнестическим уклоном и в них имеются элементы неуверенности. Перспективные исследования могут иметь большее значение, но в таких исследованиях общее число рассмотренных случаев часто бывает сравнительно небольшим.

2-я группа лекарственных препаратов выделена на основании большого числа эпидемиологических обзоров и исследований, выполненных на людях или на модельных животных. Имеются серьезные основания предполагать, что лекарственные препараты этой группы обладают эмбриотоксическим потенциалом, особенно при использовании их в больших дозах.

К 3-й группе относятся лекарственные препараты, которые, по-видимому, безопасны для человека при любых известных способах их применения, поскольку не наблюдалось увеличения числа пороков развития или гибели плодов у женщин, подвергавшихся их воздействию. Эти лекарственные препараты используются беременными женщинами в течение многих лет и при этом не наблюдалось каких-либо повреждающих воздействий этих препаратов на новорожденных.

К сожалению, доклинические испытания лекарственных препаратов на модельных животных дают лишь весьма приближенное представление об их возможном влиянии на человеческий плод, даже в тех случаях, когда фармакологические параметры лекарственного препарата те же самые. Кроме того, эмбриотоксичность лекарственного препарата нелегко выявить на основании сообщений об отдельных случаях или эпидемиологических обзорных исследований. На самом деле тератогенная опасность осложняется возможностью случайной передозировки, особенностями индивидуальной чувствительности и взаимодействиями лекарственного препарата с химическими веществами или патологическими состояниями. Ряд лекарственных препаратов подозревают в том, что они обладают высокой тератогенной активностью, поскольку отмечается взаимосвязь между их применением и частым появлением пороков развития у плодов женщин, лечившихся этими препаратами в ранние сроки беременности. Однако эти данные и отдельные сообщения касаются лишь только очень небольшой доли из огромного числа женщин, принимавших эти препараты, и поэтому их можно интерпретировать по-разному. Возможно, что зарегистрированный порок развития возник спонтанно и лишь случайно совпал по срокам с лечением матери определенным лекарственным препаратом, или же он может быть обусловлен тем заболеванием, для лечения которого вводили этот препарат.

Методы, базирующиеся на результатах единичных наблюдений (известные также под названием метода «бдительного практикующего врача»), очень редко заслуживают доверия. Даже в тех случаях, когда можно выявить причинно-следственную взаимосвязь, никогда нельзя знать, насколько часто и до какой степени может появиться тот или иной порок развития, и всегда существует определенная возможность ошибочно-положительных ассоциаций. Плодный алкогольный синдром является классическим примером обратной ситуации, когда эти методы контроля единичных случаев приводят к ошибочно-отрицательным выводам.

Хотя теоретически более основательным выглядит подход к выявлению причинно-следственных связей в тератологии человека, базирующийся на «химических испытаниях», он тоже оказался не очень эффективным, поскольку возможные эмбриотоксические для человека лекарственные препараты при этом часто не замечают, а объем модельного испытания ограничен. На самом деле нескольких сотен беременностей явно недостаточно для того, чтобы безошибочно установить, есть или нет действительное увеличение числа нарушений у новорожденных, которые происходят не столь часто даже после воздействия заранее известным тератогеном.

При эпидемиологической оценке лекарственных препаратов как тератогенных веществ для человека выполняется совершен-

но иное систематическое исследование, при котором выявляют группы женщин, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию исследуемых препаратов. Возникновение повреждений учитывается в обеих группах без произвольной трактовки результатов, которая вполне вероятна при проведении химических испытаний препарата. Такие эпидемиологические исследования очень редко играли важную роль в выявлении тератогенов человека, поскольку число наблюдений невелико. Кроме того, эти исследования имеют резко акцентированный характер, и их проводят лишь с целью проверки гипотезы о причинно-следственных связях для конкретных лекарственных препаратов, которые представляют собой потенциальную проблему. Самые распространенные методы, используемые в эпидемиологии, основаны на контроле зарегистрированных случаев, т. е. таких исследованиях, в которых число новорожденных, получивших повреждение, сравнивается с числом новорожденных в другой группе, у которых не отмечается такого повреждения; таким образом можно оценить относительную степень риска воздействия лекарственного препарата, обладающего предполагаемой тератогенностью.

Другой эпидемиологический подход основан на контроле частоты возникновения повреждения плода или эмбриона за определенный период времени. При этом типе исследования необходимо проводить более пунктуальный контроль отдаленных результатов — частоты развития повреждения и его распространенности, принимая во внимание регистрируемые изменения в историях болезни за весь период исследования и диагностические склонности врачей.

В табл. 13 приведен ряд токсических эффектов, полученных в опытах на животных, и воздействий на развитие человеческого эмбриона и плода; эти сведения основаны на имеющихся в настоящее время данных [Golbus, 1980; Hanson, Smith, 1975; Mellin, Katzenstein, 1962; Milkovich, Van den Berg, 1977; Robinson, Cambon, 1964; Schardien, 1976; Serment, Ruf, 1968; Warkany, 1975; Wilson, 1973; Zackai et al., 1975]. Анализ, на котором основана эта таблица, включает в себя лекарственные препараты, вызывающие более высокую частоту появления пороков развития или внутриутробной гибели плода у женщин, подвергшихся их воздействию, чем у тех женщин, которые не подвергались воздействию этих препаратов. Эта таблица также включает в себя лекарственные препараты, которые являются гипотетически эмбриотоксичными для человека. Такое предположение базируется на ретроспективном исследовании, выявившем определенные доказательства тератогенности этих препаратов. Было проведено большое число исследований на животных почти всех терапевтических препаратов, применяемых во время беременности, и в этой таблице показана связь результатов исследований на животных с проблемой появления дефектов развития у человека.

Таблица 13. Описание распространенных пороков развития у животных и людей, вызванных лекарственными препаратами

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Кортикостероиды	Расщелина неба, дефекты позвоночника и ребер	Расщелина неба (кортизон, вводимый в ранние сроки беременности)
Андрогены	Вирилизация плодов женского пола	Вирилизация со сращением половых губ (раннее лечение) или гипертрофией клитора (позднее лечение) (тестостерон и его дериваты)
Анестетики	Дефекты скелета	Аборт и множественные пороки развития (только для персонала, работающего в операционных) (хлороформ, фторотан, метоксифлуран и др.)
Анорексигенные препараты	Пороки развития глаз, сердца и скелета	Пороки развития сердечно-сосудистой системы и другие аномалии (дексамфетамин, метафетамин и фенметразин)
Противоглистные препараты	Пороки развития скелета, лицевой части черепа, ЦНС и глаз	Отсутствуют
Транквилизаторы	Расщелина неба, микрогелия и пороки развития пальцев	Множественные пороки развития (диазепам, хлордиазепоксид, мепобрамат)
Противоопухолевые препараты	Пороки развития ЦНС, глаз, сердца и скелета; расщелина неба	Множественные пороки развития (алкилирующие вещества и антагонисты фолиевой кислоты)
Противосудорожные препараты	Феминизация плодов мужского пола и вирилизация плодов женского пола (аминоглутетимид); расщелина губы и неба; пороки развития внутренних органов и скелета	Плодный хидантоиновый синдром и триметадноновый синдром; вирилизация плодов женского пола (аминоглутетимид)
Антидепрессанты	Пороки развития скелета	Пороки развития конечностей (нимипранин и амитриптилин. Противоречивые данные)
Антидоты	Расщелина неба и пороки развития скелета	Отсутствуют
Антиэметики	Отсутствуют	Расщелина неба и другие пороки развития (меклазин, циклизин, пипамазин)

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Антиэстрогены	Расщелина неба, ненормальное развитие костей и дисгенез яичников	Синдром Дауна и пороки развития нервной системы (кломифен)
Противогрибковые препараты	Расщелина неба и множественные пороки развития	Отсутствуют
Антигистаминные препараты	Расщелина неба	Отсутствуют
Препараты, снижающие содержание липидов в крови	Множественные пороки развития	Отсутствуют
Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты	Катаракты; пороки развития конечностей, хвоста и скелета	Отсутствуют
Противомалярийные препараты	Пороки развития глаз и глухота	Глухота (гипоплазия слухового нерва); пороки развития внутренних органов и конечностей; умственная отсталость; ложный гермафродитизм (хинин)
Нейролептики	Расщелина неба и анэнцефалия	Аборт, энтрометрия, катаракты, пороки развития сердца (трифенозин, галоперидол, прохлорперазин, карбонат лития)
Спазмолитики	Пороки развития скелета и гидроцефалия	Отсутствуют
Антитиреоидные препараты	Увеличение щитовидной железы; косопласть; пороки развития глаз и слуха	Зоб с гипо- или гипертиреозом; умственная отсталость (производные тиомочевины, ¹³¹ I и др.)
Противотуберкулезные препараты	Пороки развития ребер, расщепление неба и spina bifida	Энцефалопатия и различные небольшие аномалии (p-аминосалициловая кислота, изониазид, фиразинамид)
Противовирусные препараты	Множественные пороки развития	Отсутствуют
Кофеин	Расщелина неба и пороки развития пальцев	Отсутствуют
Кардиоактивные препараты	—	Отсутствуют
Желчегонные препараты	Пороки развития скелета	Отсутствуют
Противозастойные препараты	Множественные пороки развития	Отсутствуют
Мочегонные препараты	Пороки развития конечностей и пальцев; гипертрофия почек	Отсутствуют

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Эстрогены	Гермафродитизм; пороки развития сердца и молочных желез; расщелина неба	Вирилизация; пороки развития ЦНС и внутренних органов; рак влагалища (диэтилстильбэстрол, диэстролидиацетат)
Гепарин	—	Отсутствуют
Пероральные антикоагулянты	Аборт, кровоизлияние; гибель плода и расщелина неба	Гипоплазия носа; зернистость костей; брахидактилия и умственная отсталость (варфарин, другие производные кумарина)
Пероральные противозачаточные препараты (принимаемые во время беременности)	Расщелина неба	Пороки развития конечностей, позвоночника и внутренних органов (прогестоген-эстроген)
Пероральные противодиабетические препараты	Расщелина неба; пороки развития глаз, сердца и скелета	Пороки развития сердца, ушей и пальцев (сульфонил-мочевина)
Пенициллин	Пороки развития конечностей и пальцев	Отсутствуют
Гормоны гипофиза	Расщелина неба; пороки развития скелета, глаз и ЦНС	Отсутствуют
Прогестогены	Вирилизация; структурные дефекты; расщелина неба; косоплоскость; пороки развития головы и хвоста	Вирилизация наружных половых органов (прогестерон и его производные)
Психогенные средства	Пороки развития ЦНС	Пороки развития ЦНС, конечностей, глаз (ЛСД, марихуана) (противоречивые данные)
Салицилаты	Пороки развития скелета	Пониженная масса тела новорожденных; повышенная смертность и другие эффекты (ацетилсалициловая кислота и другие) (противоречивые данные)
Седативные-снотворные:		
Талидомид	Пороки развития скелета (приматы)	Пороки развития глаз, сердца и почек; фокомелия (руки и ноги), атрезия двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря; стеноз прямой кишки; трифалангизм; пороки развития большого пальца руки

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Барбитал-натрий	Множественные пороки развития	Отсутствуют
Стрептомицин	—	Ухудшение слуха
Сульфонамиды	Пороки развития скелета	Отсутствуют
Тетрациклины	Пороки развития внутренних органов и скелета	Катаракты; изменение цвета зубов и накопление препарата в костях
Гормоны щитовидной железы	Высокая смертность плодов, косолопость, катаракты и развитие зоба у плода	Множественные пороки развития (тироксин, трийодтиронин)
Витамины	Множественные пороки развития, в том числе аномалии головы, пальцев, челюстей, глаз и языка. Микромелия и пороки развития сердца	Отсутствуют

Выводы

Эпидемиологические исследования результатов воздействия лекарственных препаратов на зачатие человека проводят в различных направлениях, что позволяет разделить их на 2 класса: 1-й — это исследования таких физических, химических и биологических характеристик лекарственных препаратов, которые могут вызвать повреждающие воздействия на плод; 2-й — включает в себя оценку связей между демографическими показателями и частотой возникновения того или иного порока развития. Исследования, которые позволили выявить тератогенность талидомида, ясно продемонстрировали важность таких связей для выявления лекарственного препарата как этиологической причины пороков развития. Талидомид и не попал бы под подозрение в качестве тератогена, если бы в поле зрения исследователей не попала одна демографическая группа, в которой устойчиво появлялся определенный порок развития. Из описательных исследований стало очевидно, что в некоторых странах стали гораздо чаще встречаться некоторые специфические пороки развития. Несколько клиницистов провели сравнение своих наблюдений на основе рассмотрения объединенных данных между группами лиц, обследованных в разные периоды времени и в разных регионах; провели коррелятивное исследование данных, относящихся к лицам, у которых наблюдалось развитие аномалий или их отсутствие, с уровнями доз талидомида или с частотой этих пороков развития при беременностях, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию

талидомида, с целью проверки гипотезы о том, что эти ставшие столь распространенными пороки развития вызываются одним и тем же фармацевтическим препаратом. Прекращение продажи талидомида в большинстве стран после 1961 г. представляло собой осознанное вмешательство с целью защиты человеческих эмбрионов от воздействия этого препарата; в результате вскоре после этого число детей с такими пороками развития сократилось, что и подтвердило тератогенность талидомида.

Относительно некоторых лекарственных препаратов установлено или же они подозреваются в том, что обладают эмбриотоксическим действием на человека, так как их применение оказалось связанным с возникновением (с определенной частотой) пороков развития у плодов женщин, леченных этими препаратами в ранние сроки беременности (см. табл. 12). Исследования, посредством которых оказалось возможным выявить, что такие лекарственные препараты, как например, андрогены, противосудорожные препараты, анорексигенные препараты, антикоагулянты, противодиабетические препараты, женские половые гормоны, транквилизаторы и салицилаты, являются опасными для человеческого эмбриона или плода, представляют собой другие примеры эпидемиологической стратегии, начатые не академическими эпидемиологами, а клиницистами; такие исследования могут быть описательными, корреляционными, а иногда и острыми (интервенционистскими).

Проведенные в прошлом году перспективные исследования не выявили каких-либо новых лекарственных препаратов, которые вызывали бы возникновение пороков развития. Имеющаяся в настоящее время информация, полученная из организаций, регистрирующих пороки развития новорожденных, и из систем надзора, указывает на то, что употребление лекарственных препаратов во время беременности не обязательно ведет к увеличению частоты возникновения пороков развития эмбриона и плода у женщин, подвергавшихся воздействию этих препаратов. Существуют данные, указывающие на то, что матери детей, родившихся с пороками развития, не принимали лекарственных препаратов в больших дозах или сильно отличающихся от тех препаратов, которые принимали женщины в контрольных группах, и что употребление лекарственных препаратов во время беременности не вызывало предрасположения к развитию аномалий у новорожденных.

Можно заключить, что, за исключением лекарственных препаратов, перечисленных в табл. 12, лекарственные препараты обычно не оказывают существенного повреждающего воздействия на человеческий плод и что те химические вещества, относительно которых установлено, что они обладают некоторым тератогенным потенциалом в отношении плода человека, составляют лишь небольшую долю лекарственных препаратов, назначаемых врачами во время беременности, и ими вызывается лишь небольшая часть известных дефектов развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Doering P. L., Stewart R. B.* The extent and character of drug consumption during pregnancy. — *J. A. M. A.*, 1978, 239, 843—846.
- Food and Drug Administration*, Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use. Washington, U. S. Government Printing Office, 1966.
- Forjar J. O., Nelson M. M.* Epidemiology of drugs taken by pregnant women: Drug that may affect the fetus adversely. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 632—642.
- Golbus M. S.* Teratology for the obstetrician: current status. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 269—277.
- Goldman A. S.* Critical periods of prenatal toxic insults. In: *Drugs and Chemical Risks to the Fetus and Newborn*, Vol. 36, ed. by R. H. Schwarz, S. J. Jaffe, Progress in Clinical and Biological Research. Alan R. Liss, New York, 1980, 1—8.
- Hanson J. W., Smith D. W.* The fetal hydantoin syndrome. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 285—290.
- Leck I.* Correlations of malformation frequency with environmental and genetic attributes in man. In: *Handbook of Teratology*, Vol. 3, ed. by J. G. Wilson, F. C. Fraser, Academic Press, New York, 1977, 243—324.
- Mellin G. W., Katzenstein M.* The saga of thalidomide. — *N. Engl. J. Med.*, 1962, 267, 1184—1244.
- Milkovich L., Van Den Berg B. J.* Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 637—642.
- Robinson G. E., Cambon K. G.* Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 949—951.
- Schardien J. L.* Drugs as Teratogens. CRC Press Cleveland, Ohio, 1976.
- Serment H., Ruf H.* Le danger pour le produit de conception de médicament administrés a la femme enceinte. *Bull. Fed. Soc. — Gynecol. Obstet. Lang. Fr.*, 1968, 20, 69—76.
- Slone D., Shapiro S., Mitchell A. A.* Strategy for studying the effects of the antenatal chemical environment on the fetus. In: *Drug and Chemical Risks to the Fetus and Newborn*, Vol. 36, ed. by R. H. Schwarz, S. J. Jaffe, Progress in Clinical and Biological Research. Alan R. Liss, New York, 1980, 1—8.
- Warkany J.* A warfarin embryopathy. — *Am. J. Dis. Child.*, 1975, 129, 287—288.
- Wilson J. G.* Embryotoxicity of drugs in man. In: *Handbook of Teratology*, vol. 1, ed. by J. G. Wilson, F. C. Fraser, Academic Press, New York, 1977, 309—355.
- Wilson J. G.* Present status of drugs as teratogens in man. — *Teratology*, 1973, 7, 3—16.
- Zackai E. H., Mellman W. J., Neiderer B., Hanson J. W.* The fetal trimetadione syndrome. — *J. Pediatr.*, 1975, 87, 280—284.

21. Лекарственные препараты и материнская смертность

Ш. Шинагава (S. Shinagawa), С. Кагагипу (S. Katagiri)

Нам неизвестна какая-либо определенная причина того, почему так мало сведений в специальной литературе относительно лекарственной терапии, применяемой акушерами. В большинстве стандартных учебников как по акушерству, так и по фармакологии, чрезвычайно трудно или совсем невозможно найти какое-либо детальное описание, относящееся к акушерской

практике, помимо нудных и привычных предостережений относительно тератогенности лекарственных препаратов и переноса их от матери к плоду и в молоко матери. Более того, не существует ни одной относящейся к этой проблеме монографии по фармакологии, в которой можно было бы найти ответ даже на такой простой вопрос: можно ли общий принцип, гласящий «чем тяжелее состояние больного, тем больше доза лекарственного препарата», применять в условиях беременности и родов.

С другой стороны, известно, что немало акушеров имели в своей практике случаи анафилактического шока или, к несчастью, даже случаи смерти в результате обычного использования таких распространенных препаратов, как анестетики, анальгетики, антибиотики и стимуляторы сокращений матки.

Материалы и методы

Этот обзор основан на нашем собственном клиническом опыте и на результатах трех исследований, проведенных в Японии.

1. Акушерское и патологоанатомическое исследование 263 случаев смерти матери в ведущих акушерских центрах и патологоанатомических институтах, преимущественно в восточной части Японии за период с 1968 по 1979 г.

2. Ежегодные статистические доклады, относящиеся к состоянию здоровья матери и ребенка в Японии, а также статистические данные о рождениях и смертях по Японии, опубликованные японским Министерством здравоохранения и благосостояния.

3. Акушерское исследование 455 случаев смерти матери в Японии в 1968—1969 гг., выполненное Японской ассоциацией акушеров.

Классификация случаев материнской смертности с точки зрения клинической фармакологии

Традиционно случаи материнской смертности подразделяют на 3 категории: непосредственно связанные с применением лекарственных препаратов; косвенно связанные с их применением и, наконец, не связанные с действием лекарственных препаратов. Несмотря на то что такая фармакологическая классификация допускает иногда двойное истолкование причин смерти матери, мы полагаем возможным использование этих 3 категорий.

1. Случаи смерти матери, непосредственно связанные с действием лекарственных препаратов. К этой категории относится большинство случаев внезапной смерти матери, наступающей вскоре после проведения спинномозговой анестезии, внутривенной анестезии, парацервикальной блокады, внутривенных инъекций и т. д. Как мы поясним далее, немало случаев смерти, происшедших после спинномозговой анестезии, могут быть объяснены как летальные результаты гипотензивного синдрома в положении лежа на спине. Изменение положения тела роженицы из положения лежа на спине в положение лежа на левом боку или смещение матки от среднего положения в левую сторону может предотвратить развитие этого синдрома. Однако действительно существуют и непредсказуемые, и непредвиденные случаи анафилактического

лекарственного шока; она, вероятно, более высока у беременных, чем у небеременных женщин.

2. Случаи смерти матери, косвенно связанные с действием лекарственных препаратов. К этой категории можно отнести многие случаи смерти матери, вызванные разрывом матки, обусловленным передозировкой стимуляторов сокращений матки, особенно у тех женщин, у которых ранее выполнялась операция кесарева сечения или миомэктомия. В большинстве этих случаев непосредственной причиной смерти можно считать кровотечение, а разрыв матки — ее косвенной причиной.

Еще одним примером случаев смерти матери, косвенно связанной с действием лекарственных препаратов, служит смерть матери после внутриматочной инъекции гипертонического солевого раствора (с добавлением или без добавления препаратов, вызывающих сокращение матки) с целью индуцировать роды для прерывания беременности во втором триместре. Этот метод появился в Японии в 1947 г., и, возможно, был заимствован из Западной Европы; однако в связи с тем, что случаи внезапной смерти, напоминающей по характеру развитие синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, нередко происходили в Японии, большинство японских акушеров отказались от этого метода в начале 50-х годов.

3. Случаи смерти матери, не связанные с действием лекарственных препаратов. Остальные случаи смерти матери, которые не могут быть отнесены ни к непосредственно, ни к косвенно связанным с действием лекарственных препаратов, относятся к этой категории. Часто бывает затруднительно установить точную причину смерти, особенно в тех случаях, когда не проведено патологоанатомическое исследование. Поскольку в большинстве трудных акушерских случаев выполняют переливания крови, внутривенные вливания и вводят большое число сложных лекарственных препаратов, всегда возможно, что эти мероприятия имели прямое или косвенное отношение к смерти матери. Особенно трудно бывает установить, являются ли переливания крови, инъекции и лекарственные препараты косвенными причинами смерти.

Патологоанатомические исследования случаев смерти матери

Недавно нами были собраны данные о 263 случаях патологоанатомического исследования случаев смерти матери из ведущих акушерских центров и патологоанатомических институтов, расположенных главным образом в восточной части Японии; на основе этих данных нами изучались причины смерти с клинической и патологоанатомической точек зрения. Мы пришли к выводу, что 201 случай (76,4 %) относился к случаям смерти матери, непосредственно связанным с действием лекарственных препаратов, 38 случаев (14,4 %) относились к случаям смерти,

Таблица 14. Патологоанатомический диагноз 263 случаев смерти матери

Патологоанатомический диагноз	Число случаев	% случаев
Смерть матери, непосредственно связанная с действием лекарственных препаратов:	201	76,4
кровозлияние	(62)	
токсемия	(35)	
послеродовой сепсис	(27)	
внематочная беременность	(26)	
внезапная смерть неизвестной этиологии	(25)	
острая атрофия печени	(14)	
амниотическая эмболия	(9)	
другие	(3)	
Смерть матери, косвенно связанная с действием лекарственных препаратов	38	14,4
Смерть матери, не связанная с действием лекарственных препаратов	24	9,1
Всего . . .	263	99,9

косвенно связанным с таким действием, и 24 случая (9,1 %) были случаями, не связанными с действием лекарственных препаратов. Как видно из табл. 14, самой распространенной причиной смерти матери, связанной с действием лекарственных препаратов, было кровотечение, а второй по частоте причиной была токсемия. С 3-й по 7-ю причинами таких случаев смерти матери были (в порядке уменьшающейся частоты): послеродовой сепсис, внематочная беременность, внезапная смерть неизвестной этиологии, острая атрофия печени и амниотическая эмболия.

Здесь необходимо подчеркнуть, что в серию из 263 случаев были включены 73 случая (27,8 %) «внезапной смерти». Диагноз внезапной смерти ставился главным образом в случаях смерти, наступившей в пределах 6 ч после того, как общее состояние женщины стало ухудшаться.

Основные диагнозы для случаев внезапной смерти, поставленные после патологоанатомического исследования, приведены в табл. 15. К сожалению, в число 73 случаев внезапной смерти были включены и 11 случаев, вероятно, связанные с действием лекарственных препаратов. Названия применявшихся при этом препаратов и основные данные о клиническом течении этих 11 случаев приведены в табл. 16.

Как видно из табл. 16, этими препаратами были: окситоцин (в 4 случаях), окситоцин и деливерин* (в 2 случаях), деливерин (в 1 случае), спартеин-сульфат (в 1 случае) и трасилол (в 1 случае). В 6 из этих 11 случаев при патологоанатомическом исследовании установлены возможные причины смерти. Ими бы-

* См. сноску к табл. 16.

Т а б л и ц а 15. Патологоанатомический диагноз 73 случаев внезапной смерти матери

Патологоанатомический диагноз	Число случаев	% случаев
Акушерское кровотечение, обусловленное:	29	40
разрывом матки	(9)	
атонией матки или коагулопатией	(6)	
разрывом тканей шейки матки	(5)	
отрывом плаценты	(3)	
предлежанием плаценты	(3)	
задержкой отделения плаценты	(3)	
Внематочная беременность	10	14
Амниотическая эмболия	6	8
Токсикоз беременности	4	5
Послеродовая горячка/сепсис	4	5
Деструктурирующий пузырный занос	1	1
Неизвестная этиология	12	16
Косвенные причины	7	10
Всего . . .	73	100

ли: амниотическая эмболия (4 случая), разрыв матки (1 случай) и глубокие разрывы тканей шейки матки (1 случай). В остальных 5 случаях, однако, причина смерти осталась неясной.

В этих 11 случаях смерть матери наступала: на II месяце беременности (1 случай), на IX месяце беременности (1 случай), во время родов (5 случаев), после родов (2 случая) и в послеродовом периоде (2 случая). Промежуток времени между введением лекарственного препарата и смертью матери колебался от почти нулевого («немедленно») до 36 ч. Более точно, смерть наступала: «немедленно» — в 2 случаях; через 2 ч — в 4 случаях; в пределах 2—4 ч — в 2 случаях; в пределах 4—8 ч — в 1 случае и в пределах от 8 до 36 ч — в 2 случаях.

Здесь мы хотели бы поподробнее представить данные о клиническом течении и результатах патологоанатомического исследования для двух случаев «немедленной смерти» (случаи 10 и 11 в табл. 16).

Случай 10. Женщина 41 года, рожавшая 4 раза. Дата последней менструации не отмечена. 1 сентября 1974 г. она обратилась к гинекологу с жалобами на атипичные кровотечения из влагалища, длящиеся с 16 августа. Поскольку при мануальном обследовании было обнаружено, что канал шейки матки уже расширен, гинеколог диагностировал «угрожающий аборт на третьем месяце беременности» и рекомендовал эвакуацию содержимого полости матки. Под внутривенной анестезией была выполнена эвакуация содержимого полости матки с помощью внутривенного введения спартеина-суль-

* Спартеин-сульфат представляет собой алкалоид, получаемый из растения скополии. В период с 1950 по 1974 г. он широко использовался японскими гинекологами в качестве эффективного лекарственного средства, стимулирующего сокращения матки во время опорожнения полости матки. Однако в связи с тем, что в Японии стали происходить аналогичные случаи внезапной смерти, в 1974 г. японским Министерством здравоохранения и благополучия были запрещены внутривенные инъекции этого препарата.

Таблица 16. 11 случаев смерти матери, возможно, связанных с действием лекарственных препаратов (зарегистрированные в Японии с 1968 г.)

№ случая (год)	Возраст	Беременности	Роды	Когда наступила смерть	Причины смерти (основные результаты патологоанатомического исследования)	Лекарственный препарат	Промежуток времени (от момента введения лекарственного препарата до смерти матери)	Возможная связь с действием лекарственного препарата
1. (1971)	29	1	1	После родов	Неизвестна	Окситоцин	3 ч 15 мин	Косвенная или не посредственная
2. (1971)	20	0	0	На 2-й день послеродового периода (вакуум-экстракция)	Неизвестна	Окситоцин	32 ч	Косвенная
3. (1974)	42	0	0	Во время родов	Разрыв матки	Окситоцин	1 ч	Косвенная
4. (1975)	28	2	2	Во время родов	Амниотическая эмболия	Окситоцин	8 ч	Косвенная
5. (1968)	34	0	0	Во время родов	Неизвестна	Окситоцин+деливерин*	2 ч	Непосредственная
6. (1970)	31	0	0	Во время родов	Амниотическая эмболия	Окситоцин+деливерин	10 мин	Непосредственная или косвенная
7. (1975)	39	2	2	Во время родов	Амниотическая эмболия+легочный туберкулез	Окситоцин+простагландин	3 ч	Косвенная
8. (1976)	31	?	2	На 2-й день послеродового периода	Амниотическая эмболия+диссеминированная внутрисосудистая коагуляция	Окситоцин+простагландин	36 ч	Косвенная
9. (1971)	31	?	2	Немедленно после родов	Разрывы тканей шейки матки	Деливерин	2 ч	Косвенная
10. (1974)	41	?	4	На II месяце беременности	Неизвестна	Спартеин-сульфат**	Немедленно	Непосредственная
11. (1974)	30	2	2	На IX месяце беременности	Неизвестна	Трасилол	Немедленно	Непосредственная

* Деливерин (фирменное название в Японии): эргометрин малаат 0,02 мг, хинин гидрохлорид 25 мг, папаверин гидрохлорид 10 мг.
 ** Спартеин-сульфат: алкалоид, получаемый из скополии; помимо использования в качестве стимулятора сердечной деятельности, широко использовался в Японии в период с 1950 по 1974 г. как стимулятор миометрия во время опорожнения полости матки.

фата — стимулятора миомерия в количестве 50 мг*. Однако немедленно после внутривенной инъекции спартеин-сульфата произошла внезапная остановка дыхания и прекратилась сердечная деятельность. Немедленно было начато искусственное дыхание и массаж сердца, но больная умерла.

Было проведено патологоанатомическое исследование и обнаружены описанные ниже 4 изменения; не ясно, какое из них было действительным фактором, приведшим к смерти больной.

1. Застойная гиперемия легких, печени, почек, поджелудочной железы и селезенки.

2. Атрофия миокарда и дегенерация и некроз волокон миокарда.

3. Гиперплазия вилочковой железы ($8 \times 6,5 \times 0,5$ см), хотя больной был уже 41 год.

4. Атрофия надпочечников, особенно коркового вещества.

Случай 11. 30-летняя женщина, рожавшая 2 раза. У нее в анамнезе была гематурия неизвестной этиологии как во время первой, так и во время второй беременности, но роды в обоих случаях у нее протекали без осложнений. В июле 1974 г. она обратилась к акушеру с жалобами на гематурию и во время третьей ее беременности. Поскольку течение беременности у больной было осложненным, акушер предположил, что гематурия, возможно, связана с патологическим состоянием системы свертывания крови, и решил использовать антиплазминемическое средство — трасилол. Первое введение трасилола было выполнено внутривенно 27 июля без каких-либо побочных эффектов. Однако, поскольку гематурия и осложненное течение беременности у больной продолжались, 3 августа было выполнено второе внутривенное введение трасилола (без каких-либо побочных эффектов). Суммарная использованная доза трасилола составляла 25 000 кининогенин-ингибирующих единиц (5 мл).

Так как гематурия не прекращалась, акушер попытался выполнить третье введение трасилола 13 августа. Когда было введено внутривенно приблизительно 3 мл трасилола, произошли неожиданные изменения в состоянии больной. Она пожаловалась на боли в области грудной клетки, у нее произошла внезапная остановка дыхания и перестал прощупываться пульс на лучевой артерии. И через несколько минут у нее прекратилась сердечная деятельность. Акушер назначил кислород, сердечные стимуляторы и т. д., а также искусственное дыхание и массаж сердца, без какого-либо результата. Больная умерла 13 августа в 12 ч 45 мин.

Немедленно было проведено патологоанатомическое исследование, но ни микро-, ни макроскопические исследования не выявили какой-либо объяснимой патологии. Был поставлен патологоанатомический диагноз «анафилактический шок».

Частота материнской смертности в Японии

В Японии статистика рождений и смертей публикуется ежегодно с 1900 г. Министерством здравоохранения и благосостояния, так что данные о числе случаев смерти матери за этот период (исключая промежуток времени с 1944 по 1946 г.) доступны. Ежегодные статистические данные, относящиеся к охране здоровья матери и ребенка, публикуются в Японии с 1949 г. В соответствии с этими данными частота материнской смертности в Японии в 1900, 1915, 1930 и 1940 гг. составляла соответственно 43,6; 35,9; 27,3 и 24,0 на 10 000 рождений живых детей. Эти цифры были несколько ниже, чем соответствующие показатели в странах Запада. Например, в США частота материнской смертности в 1915, 1930 и 1940 гг. составляла соответственно 61,0; 67,0 и 37,6 на 10 000 рождений живых детей. Относительно низкая частота материнской смертности в предвоенной Японии была, возможно, обусловлена тем фактом, что еще в 20-е годы

достаточно большое количество японских акушеров получили специальное «европеизированное» образование. Во-вторых, в предвоенной Японии была необычайно низкая частота развития послеродового сепсиса и тромбозомболических осложнений по сравнению с большинством западных стран.

Эта ситуация изменилась на обратную во время второй мировой войны и после нее. Иными словами, частота материнской смертности в большинстве западных стран стала ниже, чем в Японии. В 1977 г. число случаев смерти матери в Японии составляло приблизительно 2,3 на 10 000 рождений живых детей, а это значит, что приблизительно 400 женщин умирали каждый год от причин, имеющих прямое отношение к беременности, родам и послеродовому периоду.

Основные причины материнской смертности в Японии

В соответствии со статистикой рождений и смертей Японского государства 4 самыми частыми причинами смерти матери в Японии, непосредственно связанными с беременностью и родами, на сегодня являются токсикоз беременных (0,7 на 10 000 рождений живых детей в 1977 г.), кровотечение (0,6/10 000), внематочная беременность (0,2/10 000) и инфекция или сепсис (0,2/10 000).

Однако немало акушеров в Японии считают, что главной причиной смерти матери в Японии сегодня является не токсикоз беременных, а кровотечение, потому что о многих случаях смерти матери, обусловленных кровотечением, вероятно, сообщают (умышленно или неумышленно), как о случаях смерти, вызванной токсикозом беременных, когда у пациентки проявляются симптомы токсикоза, независимо от степени его тяжести.

С другой стороны, в соответствии с исследованием, проведенным Японской ассоциацией «Акушеры за благополучие матерей», было подтверждено, что кровотечение являлось основной непосредственной причиной смерти матери в 212 случаях (48%) из 455.

В то же время, если мы учтем тот факт, что большинство случаев развития фатальных послеродовых инфекций являются вторичными по отношению к сублетальному массивному кровотечению и ослаблению сопротивляемости организма к инфекциям, то важная роль кровотечения как самой главной причины смерти матери в Японии станет более очевидной.

Обсуждение

Прежде чем перейти к обсуждению проблемы влияния лекарственных препаратов на частоту материнской смертности, мы хотели бы упомянуть наш собственный клинический опыт в этом отношении.

Мы обеспокоены проблемой взаимосвязи между воздействи-

ем лекарственных препаратов и частотой материнской смертности с тех самых пор, как случайно столкнулись с одним трагическим случаем в 1957 г. В то время наиболее жгучей темой, обсуждавшейся среди акушеров Японии, являлась взаимосвязь между токсикозом беременных и нарушением функции печени; тогда проводились обширные и самые разнообразные исследования печени у больных, страдающих токсикозом беременных. Проводя подобные исследования, один из наших коллег не только исследовал функцию печени у больной, страдающей токсикозом беременных (используя для этой цели исследование ее мочи), но также и наблюдал за эффектом внутривенных инъекций бромсульфалена. В одном из случаев он ввел беременной 3 мл 5% раствора бромсульфалена, выполнив эту процедуру с обычной небольшой скоростью. Однако как только он закончил введение у больной внезапно наступила остановка дыхания и быстро развился цианоз. Вскоре после этого у нее прекратилась сердечная деятельность. Лечащий врач проводил массаж сердца и искусственное дыхание, но, к несчастью, больная умерла. Поскольку не удалось получить разрешение от ее мужа на проведение патологоанатомических исследований, вскрытия не проводили. Следовательно, оказалось невозможным определить действительную причину смерти. Больной было всего 27 лет, а степень тяжести токсикоза беременных у нее была слишком тяжелой.

Нам самим не приходилось иметь дела со случаями смерти матери, вызванными непосредственным воздействием лекарственных препаратов. Но в практике других наших коллег имели место отдельные несчастные случаи. Некоторые из этих случаев выглядели как внезапная смерть, вызванная анестезией (включая спинномозговую анестезию, внутривенную анестезию и парацервикальную блокаду). Такие случаи происходят поразительно часто. Действительная причина внезапной смерти, обусловленной разнообразными видами анестезии, весьма неясна. Совершенно определенно известно лишь то, что некоторые больные задохнулись в результате случайного попадания рвотных масс в бронхи и легкие, потому что анестезия проводилась вскоре после приема пищи. За исключением таких случаев, мы не представляем себе полностью характер взаимосвязи между анестезией и внезапной смертью беременных.

В случае применения спинномозговой анестезии у беременной выдвигают следующие 4 возможных объяснения тенденции к падению артериального давления, развитию внезапного шока и смерти.

1. Убежденность в том, что беременные по самой сути их состояния «плохо переносят анестезию» и «легко подвергаются воздействию лекарственных препаратов». Однако причины этого пока еще недостаточно исследованы. Возможно, к числу этих причин относятся характерные для беременных особенности гемодинамики, например:

а) плетора, обусловленная гидремией беременности;
б) вероятность нарушения адекватного притока крови к жизненно важным органам беременной, таким, как сердце и головной мозг, вследствие накопления крови в сосудах таза.

2. Предположение о том, что кое-где анестезия может быть выполнена неправильно и анестезирующее вещество иногда может быть ошибочно введено в кровеносные сосуды.

3. Предположение о том, что поскольку спинной мозг беременной принимает выпуклую форму, то введенное анестезирующее вещество может воздействовать не только на поясничные нервы спинного мозга, но также и на нервы грудного отдела спинного мозга, восходящие к черепу.

4. Предположение о том, что низкое артериальное давление может быть связано с гипотензивным синдромом, развивающимся у лежащей на спине беременной в результате сдавления нижней полой вены тяжелой маткой.

С другой стороны, нам известны 2 случая смерти, наступившей в результате проведения парацервикальной блокады. Местноанестезирующим средством, применявшимся в этих случаях, был 0,5% раствор прокаина гидрохлорида, вводимый с целью обезболивания при выполнении искусственного аборта в ранние сроки беременности. В этих случаях действительная причина смерти была не ясна. Возможно, что ее причиной было введение прокаина гидрохлорида в парацервикальные вены.

В период между 1950 и 1960 гг. применение инъекций прокаина гидрохлорида женщинам, страдающим климактерическими нарушениями, было довольно широко распространено в Японии. Однако нам не известны примеры случаев смерти в результате таких инъекций. Когда мы используем прокаина гидрохлорид, мы медленно (в течение 3—5 мин) вводим в вену 10 мл 5% раствора этого вещества.

Следующими за анестетиками лекарственными препаратами по частоте случаев смерти матери в результате их применения являются вещества, усиливающие сокращения матки, в частности окситоцин. Следует отметить, что существуют различные противопоказания для использования окситоцина. Например, в тех случаях, когда у женщины ранее выполнялись кесарево сечение или миомэктомия, противопоказано неосторожное использование окситоцина; однако это противопоказание не всегда учитывают. Нам известно слишком много случаев смерти матери в Японии, вызванных разрывом матки, вероятно обусловленным передозировкой окситоцина. Мы полагаем, что подобные достойные сожаления случаи могли происходить и в других странах. Сообщалось также, что у некоторых беременных во время введения окситоцина и простагладина происходила амниотическая эмболия, приводившая к смерти, как это видно из табл. 16.

В деле избежания неожиданных побочных эффектов от использования лекарственных препаратов для лечения беремен-

ных существенной проблемой является их дозировка; эта проблема заслуживает того, чтобы были проведены дополнительные исследования. У большинства беременных масса тела к концу срока беременности возрастает приблизительно на 10 кг или более; однако это увеличение массы тела следует рассматривать с фармакологической точки зрения как «ложное», или «неактивное». Иными словами, «истинная», или «активная» масса тела беременных не увеличивается, а иногда даже уменьшается. Поэтому мы полагаем, что общий принцип «чем тяжелее пациент, тем больше доза» не следует применять во время беременности и родов.

Еще одним обстоятельством, которое нам хотелось бы подчеркнуть, является то, что беременность может быть названа подготовительным состоянием по отношению к развитию генерализованной реакции Шварцмана. Например, широко известно, что у беременных самок животных генерализованная реакция Шварцмана может быть вызвана однократной инъекцией эндотоксина. Механизм «подготовки» к развитию генерализованной реакции Шварцмана не ясен; однако значительную роль в этом, по-видимому, играют как гиперкоагулемия, так и угнетенное состояние системы фибринолиза во время беременности.

Выводы

Основываясь главным образом на нашем собственном почти 30-летнем клиническом опыте в Японии и исследовании 263 случаев смерти матери, мы подразделили случаи материнской смерти на 3 категории с точки зрения клинической фармакологии: случаи смерти матери, непосредственно связанные с использованием лекарственных препаратов; косвенно связанные с использованием лекарственных препаратов, и не связанные с использованием лекарственных препаратов.

Из рассмотренных 263 случаев 11 (4,2%) были случаями смерти матери, вероятно, так или иначе связанными с действием лекарственных препаратов (или непосредственно, или косвенно); названия находящихся под подозрением лекарственных препаратов и важнейшие особенности клинического течения в этих 11 случаях были представлены в табл. 16 и обсуждены в данном разделе.

Мы хотели бы еще раз подчеркнуть наше мнение о том, что создание четко разработанной акушерской фармакологии является неотложной необходимостью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Japanese Association of Obstetricians for Maternal Welfare: An Investigation of Maternal Deaths in Japan (1968—69), 1970 (japanese literature).*
McKay D. G. Disseminated Intravascular Coagulation. Hoeber Medical Division, Harper and Row, New York, Evanston and London, 1965.

- Ministry of Health and Welfare of the Japanese Government Annual Report on Statistics Relating to Maternal and Child Health (and Vital Statistics) in Japan. 1980 (Japanese literature).*
- Mueller-Berghaus G., Schmidt-Ehry B. The role of pregnancy in the induction of the generalized Schwartzman reaction. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1972, 114, 847.*
- Shinagawa S., Katagiri S. Maternal and perinatal mortality, and their background in Japan. Asia-Oceania. — J. Obstet. Gynaecol., 1980, 6, 117.*

22. Этические и медицинские соображения относительно использования лекарственных препаратов во время беременности

Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins)

Целью медицинского ведения беременности является обеспечение здоровья матери и здоровья ребенка. Логично, что обеспечение здоровья матери является первостепенной задачей, поскольку ясно, что если не удастся сохранить его, то ребенок подвергнется опасности. Следовательно, проблема сводится к задаче поддержания здоровья матери с обеспечением минимального риска для ребенка от побочных эффектов лечения. Если лечение заболеваний матери включает в себе известный риск для плода, то прежде чем проводить его, нужно выполнить 2 условия. Прежде всего врач должен установить, какая именно опасность угрожает ребенку, и высказать свою точку зрения о том, насколько велика эта опасность, одновременно объяснив пациентке, является ли предлагаемое лечение общепринятым, обоснованным и лучше всего соответствующим интересам больной. После этого пациентка должна принять продуманное решение относительно того, находит ли она совет врача приемлемым или нет.

Решение вопроса о том, насколько глубоко следует обсуждать с пациенткой указанную проблему, зависит от двух обстоятельств — действительной степени риска и от того, насколько широкую гласность приобрел этот риск.

Простым ориентиром является статистическое значение риска развития крупных врожденных аномалий, равное 2%, которому подвержены все беременные. При рекомендации перорального употребления такого вещества, как железо, для лечения анемии после 10-недельного срока беременности (т. е. такого препарата, который широко применялся в течение многих лет) будет вполне достаточно простого утверждения о том, что этот препарат безвреден для ребенка. Такие лекарственные вещества, как антиэметики, были разрекламированы средствами массовой информации. Хотя можно считать, что не существует опасности, связанной с их употреблением, или по меньшей мере она настолько мала, что ее невозможно выявить в серьезных исследованиях, все же может оказаться разумным подчеркнуть при их назначении пациентке, что опасность для плода, связанная с развитием у матери неконтролируемой рвоты, вероятно, больше, чем любая не поддающаяся определению небольшая опасность, связанная с употреблением антиэметиков. При решении вопроса об использовании таких препаратов, как кортикостероиды, относитель-

но которых известно, что при их употреблении существует вероятность развития расщелины неба у 1 ребенка из 100 [Sidhu, Hawkins, 1981], или противоэпилептические средства, при употреблении которых существует вероятность развития аномалий у 1 плода из 20 [Smithells, 1976], больную следует проинформировать об этом, но жизненно важно, чтобы она восприняла полученные сведения в правильной перспективе. С ее точки зрения, у нее имеются шансы 100 : 1 и 20 : 1 соответственно, что ее ребенок совершенно не будет иметь повреждений от применения этих лекарственных средств. В дополнение к этому следует иметь в виду, что если по медицинским соображениям требуется применение кортикостероидов во время беременности, то имеется значительная вероятность того, что отмена этих препаратов окажет вредное действие на плод. При использовании противозипилептических препаратов шансы в пользу рождения здорового ребенка могут, вероятно, значительно возрасти при тщательном подборе дозы препарата и назначении добавок фолиевой кислоты еще до зачатия.

Обычно при сообщении такого рода фактов больным, страдающим серьезными заболеваниями, врач не встретит особых затруднений. Такие больные обычно хорошо осведомлены о том, что заболевание, которым они страдают, может осложнить течение беременности, и они принимают осознанное решение иметь ребенка еще до зачатия. Их основной заботой при лекарственной терапии является вопрос о том, как свести к минимуму ее риск для ребенка, и именно этому аспекту врач должен уделить первостепенное внимание.

Если возникает такая сложная проблема, как необходимость назначения беременной для лечения лейкоза цитотоксических препаратов, при употреблении которых существует большая вероятность выкидыша или (в случае, если ребенок выживет) развития врожденных аномалий, врач обязан проинформировать саму больную, а не ее родственников или друзей, о таком прогнозе. Если больная сочтет такой возможный исход неприемлемым, то этичным будет решение либо прервать беременность, либо направить больную к другому врачу, который может и пожелает выполнить легальный аборт. Если больная будет настаивать на продолжении беременности, то врач должен поставить себе цель как-то модифицировать лечение, для того чтобы обеспечить оптимальную защиту для плода, не ставя под угрозу здоровье матери.

Очень важно не только, чтобы данное врачом заключение было хорошо обоснованным, но также чтобы оно было точным и честно высказанным. В том случае, если пациентке было объяснено, что существует лишь небольшая степень риска, но она продолжает настаивать на аборте, это обычно означает, что имеется другая причина, по которой пациентка хочет прекращения беременности. Иногда это может быть очевидным для врача, даже если сама пациентка не отдает себе в этом отчета. Беременность часто прерывают исходя из соображений потенциальной тератогенной опасности, оставляя пациентку в неведении о том, что истинным основанием для прерывания беременности являлась ее тревога. Неразумно забывать о возможности такого хода событий. В недавно описанном случае [Medical

Defence Union, 1979] женщине была выполнена метросальпингография по поводу бесплодия. Обнаружилось, что она, по-видимому, была беременной во время проведения рентгенологического исследования. Доза облучения, полученная при этом плодом, находилась в пределах 5 рад; облучение в дозе 50 рад является минимальным уровнем, при котором можно ожидать наличия четкой взаимосвязи между облучением и повреждением плода [Sternberg, 1973]. Тем не менее беременность была прервана «из-за опасности облучения плода». Несостоятельность этой причины для выполнения аборта прошла незамеченной, а пациентке была присуждена выплата компенсации за нанесение ущерба на том основании, что проведение рентгенологического обследования было выполнено без предварительного исключения возможности беременности, что привело к необходимости ненужного прерывания беременности. Весьма важно, чтобы в случаях, подобных этому, были представлены в изобилии доказательства того, что основанием для прерывания беременности являются тревога и опасения пациентки, а действительная опасность для плода иллюзорна.

Классы тератогенов

В интересах четкого понимания и для практических клинических целей тератогенные вещества и факторы можно классифицировать на: а) основные тератогены, б) лекарственные средства, обладающие некоторой тератогенной опасностью, и в) вещества, которые подозреваются в наличии у них тератогенной активности, но точная опасность применения которых не доказана.

Основные тератогены

Основные тератогены можно определить как вещества, представляющие точно установленную тератогенную опасность и применения которых для лечения женщин во время беременности следует избегать, за исключением чрезвычайных случаев. Несколько таких веществ приведены в табл. 17.

Таблица 17. Основные вещества и факторы, оказывающие тератогенное действие на людей [Hawkins, 1981]

Актиномицин Алкилирующие вещества Антиметаболиты Облучение области таза для лечения рака Длительная гипоксия плода; операции на открытом сердце Радиоактивные химические вещества Тетрациклин Талидомид	}	В первом триместре
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	--------------------

Антиметаболиты, такие, как метотрексат и флуороурацил, при назначении пациенткам в первом триместре беременности вызывают развитие выкидыша приблизительно в 80% случаев и появление аномалий у выживших плодов. Существуют теоретические обоснования, подкрепляемые экспериментами на животных, заставляющие предполагать, что цитарабин относится в этом отношении к тому же классу веществ, что и другие антиметаболиты. Меркаптопурин имеет столь же непривлекательную репутацию, хотя имелись сообщения о случаях успешного завершения беременности рождением здорового ребенка у женщин, принимавших этот лекарственный препарат для лечения лейкоза во время всего срока беременности. Не существует разумной возможности защиты плода введением добавок фолиевой кислоты без нарушения в таких случаях терапевтической эффективности лекарственных препаратов. Возможность использования фолиевой кислоты и других витаминов группы В для введения больным, основное лечение которых проводится актиномицином или винкристином, по-видимому, не исследована; прогноз как для матери, так и для плода в очень редких случаях такого лечения во время беременности настолько плох, что это исследование представляло бы только чисто академический интерес.

Алкилирующие вещества не столь токсичны для плода, как часто полагают. В одной серии наблюдений только 4 из 60 беременностей были осложнены развитием аномалий у плода [Walter, Tattersall, 1981].

К счастью, беременность у женщин, получающих цитотоксическую терапию, является редкостью, поскольку эти лекарственные препараты обычно угнетают функцию яичников. Тем не менее будет разумным назначить противозачаточные средства женщинам, находящимся в детородном возрасте, когда им начинают проводить цитотоксическую терапию. Иногда все еще происходят случаи развития беременности у женщин, подвергающихся такой терапии, а иногда лейкоз или другие злокачественные заболевания впервые диагностируются в ранние сроки беременности. В таких случаях больную необходимо подробно проинформировать об опасности сохранения беременности и ей следует настоятельно рекомендовать прервать беременность. Если она откажется сделать это, то тогда следует подобрать наименее токсичное сочетание лекарственных препаратов, которое предположительно позволит контролировать течение болезни до окончания срока беременности.

Необходимость в проведении лучевой терапии при злокачественном процессе, локализованном в полости таза, во время беременности также возникает редко. В результате проведения лучевой терапии в ранние сроки беременности происходит выкидыш. Пациентку следует проинформировать об этом. В средние сроки беременности может оказаться разумнее прервать беременность оперативным путем до начала радикального ле-

чения. Если диагноз такого заболевания устанавливают после 28 нед беременности, то наилучшим методом ведения рака шейки матки может быть выполнение операции Вертгейма. Неэтично откладывать лечение рака, локализованного в полости таза, до тех пор пока плод станет жизнеспособным, если только пациентка, будучи полностью информирована относительно опасности, угрожающей в этом случае ее жизни, не отказывается категорически от лечения. В случае, если злокачественная опухоль локализована в любом другом участке тела, имеется возможность эффективно защитить плод от облучения, не снижая при этом эффективности лучевой терапии любого вида, который может быть желателен.

Необходимость проведения операций на открытом сердце во время беременности также возникает редко. Хотя митральная комиссуротомия не влечет за собой какого-либо специфического риска, но любые операции, связанные с необходимостью длительного нарушения кровообращения в матке и развитием гипоксии у плода, обычно приводят к развитию выкидыша. Если такой плод все-таки выживет, он может быть поврежден. Обычно принято рекомендовать прерывание беременности до выполнения операции на открытом сердце с целью избежать возможных осложнений, вызываемых неполным абортом в послеоперационном периоде.

Существует очень мало разумных оснований для использования радиоактивных химических веществ во время беременности. Радиоактивный йод может накапливаться в щитовидной железе плода и вызывать развитие зоба и кретинизма. Оценка функции щитовидной железы в настоящее время базируется на измерении индекса свободного тироксина, а измерение частоты пульса беременной во время сна всегда было более критическим тестом, чем определение поступления ^{131}I в щитовидную железу в пограничных состояниях при беременности. Иногда бывает необходимо провести во время беременности радиоактивное сканирование щитовидной железы — в тех случаях, когда подозревают наличие злокачественного заболевания; для этой цели используют $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат, который обеспечивает очень маленькую дозу облучения. Эритроцитоз при беременности можно лечить не только радиоактивным фосфором, но и другими методами.

Не следует никогда использовать тетрациклины во время беременности. Хотя их воздействие на плод можно считать незначительным, но использовать их не следует, так как не существует таких заболеваний, которые нельзя было бы эффективно лечить другими антибиотиками. Существуют данные [Tischmann-Duplessis, 1977] о том, что тетрациклины, назначаемые в ранние сроки беременности, могут проникать в кости плода, но нет четких доказательств того, что они могут нарушать развитие костей у человека. При назначении тетрациклинов в более поздние сроки беременности они могут вызывать окра-

щивание и недоразвитие молочных зубов. Хотя тетрациклины явно противопоказаны при беременности, все еще можно столкнуться с такими случаями, когда их по небрежности назначают во время беременности. В связи с такими случаями нужно иметь в виду, что воздействие тетрациклинов на плод следует считать незначительным и преходящим, и поэтому их употребление не является показанием для прерывания беременности.

Талидомид больше не производится.

Терапевтические лекарственные препараты, обладающие потенциальной тератогенной активностью

Лечение, необходимое для поддержания здоровья матери во время беременности у женщин с терапевтическими заболеваниями, может повлечь за собой небольшую опасность тератогенного действия лекарственных препаратов. Некоторые примеры такого воздействия лекарственных препаратов приведены в табл. 18.

При использовании каждого из лекарственных препаратов, приведенных в табл. 18, опасность поражения плода может быть снижена или устранена посредством осмотрительного и квалифицированного подхода к лечению. При лечении аминогликозидами следует рассмотреть возможность использования альтернативных антибиотиков; если другие антибиотики не дают желаемого результата, то необходимо тщательно контролировать дозы препарата и добиваться, чтобы содержание аминогликозидов в плазме крови матери было ниже токсического уровня. Антикоагулянты бывают действительно необходимы при беременности в очень редких случаях. Если же они все-таки необходимы, то в первом триместре беременности показано использование гепарина, который не проникает через плаценту. Во втором триместре беременности разумно провести очень строго контролируемое лечение варфарином, возвратившись к использованию гепарина за 1 или 2 нед до предполагаемой даты родов. Кроме лития, существуют и другие антидепрессанты, которые можно использовать во время беременности. Если считается существенно важным применение именно лития, то его дозы необходимо тщательно контролировать, добиваясь того, чтобы содержание лития в плазме крови матери было меньше 1 ммол/л, и назначение лития должно быть прекращено при сроке беременности, равном 28 нед. Необходимость назначения противоэпилептических препаратов следует предвидеть еще до зачатия и назначить пациентке ежедневный прием фолиевой кислоты в качестве вспомогательного средства, а дозу противоэпилептических препаратов снизить до необходимого минимума. Все новорожденные, матери которых страдают эпилепсией и в связи с этим проходили соответствующее лечение, нуждаются в тщательном наблюдении за ними

Таблица 18. Примеры лекарственных препаратов, используемых для лечения при беременности и обладающих потенциальным тератогенным действием

Лекарственный препарат	Создаваемая опасность
<p>Антибиотики из группы аминогликозидов (амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, стрептомицин, тобрамицин)</p>	<p>Если достигаются чрезмерно высокие уровни содержания этих препаратов в плазме крови матери, то возникает опасность ототоксического действия на плод</p>
<p>Антикоагулянты — варфарин</p>	<p>В первом триместре беременности — варфариновая эмбриопатия; в третьем триместре беременности и во время родов — материнские, плацентарные или плодные кровотечения</p>
<p>Антидепрессанты — литий</p>	<p>Небольшая опасность развития врожденных пороков сердца и симптоматической гипотензии у новорожденного в том случае, если концентрация лития в плазме крови матери превысит 1 ммол/л</p>
<p>Противоэпилептические препараты: дифенин и родственные ему препараты</p>	<p>Нарушение абсорбции и метаболизма фолиевой кислоты и опасность развития аномалий у плода</p>
<p>Бензодиазепины и барбитураты</p>	<p>Некоторая опасность развития аномалий у плода и синдрома отмены у новорожденного</p>
<p>Антитиреоидные препараты (карбимазол, мерказолил, пропилтиоурацил, тиоурацил, препараты йода)</p>	<p>Развитие зоба у плода и гипотиреоза в неонатальном периоде</p>
<p>Половые гормоны Андрогены Эстрогены — диэтилstilbэстрол</p>	<p>Вирилизация плодов женского пола Аденоз влагалища или развитие аденокарциномы у детей женского пола в подростковом возрасте</p>
<p>Прогестагены — 19-норстероиды</p>	<p>Увеличение клитора у плодов женского пола</p>
<p>Гормональные тесты на определение беременности</p>	<p>Очень небольшой риск развития аномалий у плода</p>
<p>Витамины D — дигидротакистерол и более сильнодействующие препараты</p>	<p>Аномалии развития скелета у плода</p>

в отделении для новорожденных в течение по меньшей мере 48 ч после рождения. При лечении пациенток, страдающих тиреотоксикозом, дозы антитиреоидных препаратов должны быть тщательно продуманы; сочетание с L-тироксинном во время беременности, по-видимому, дает хорошие результаты, даже если механизмы действия такого сочетания остаются пока малоизвестными; в отдельных случаях следует рассмотреть вопрос о проведении частичной тиреоидэктомии даже во время беременности [Chahal et al., 1981]. Имеется очень мало данных в пользу того, что введение половых гормонов во время бере-

менности имело какую-либо ценность. Несомненно, что применение андрогенов или эстрогенов совершенно необоснованно. Если считают, что может быть полезным введение прогестагенов, то следует применять 17 α -окси производные, такие, как оксипрогестерон, а не 19-нор стероиды. Никогда не существовало какой-либо иной причины для проведения гормональных тестов на беременность, кроме неблагоприятной надежды (вероятно, к тому же неоправданной) на то, что они могут иногда вызвать выкидыш. Пациентки, страдающие нарушением метаболизма кальция, нуждаются еще до зачатия в назначении диеты, обеспечивающей пропорциональное сочетание питательных элементов, удовлетворяющих их потребности в кальции, фосфоре и витамине D, а также в тщательном контроле во время беременности, чтобы снизить угрожающую плоду опасность до очень малой вероятности.

Возможно, практикующие врачи осозн \acute{a} ют наконец ту истину, что при состояниях, перечисленных в табл. 18, и при многих других терапевтических и хирургических заболеваниях ценным способом предупреждения нарушений у плода, вызванных лекарственными препаратами, является продуманное рассмотрение последствий лечения не просто до того, как произошло зачатие, а с самого первого дня, когда началось лечение. Только тогда, когда терапевты и хирурги осозн \acute{a} ют, что к каждой находящейся в детородном возрасте женщине следует подходить как к потенциальной беременной, риск повреждения плода будет сведен к минимуму. Тогда мы сможем быть уверены, что наши будущие пациентки получат разумный совет воспользоваться противозачаточными средствами во время проведения ими курса лечения, связанного с риском для плода, что женщинам, страдающим повреждениями клапанов сердца, будут имплантированы биологические протезы клапанов, а не пластиковые, и поэтому они не будут нуждаться в антикоагулянтах; что женщинам, страдающим тиреотоксикозом, частичная тиреоидэктомия будет выполнена до того, как они забеременеют. Мы можем даже дожить до того дня, когда лечащие врачи начнут назначать женщинам, принимающим потенциально тератогенные лекарственные препараты, введение фолиевой кислоты и витаминов группы B, не дожидаясь того времени, когда у них произойдет зачатие.

Лекарственные препараты, подозреваемые в наличии у них тератогенного действия

Список лекарственных препаратов, подозреваемых в тератогенном действии на основании маловероятных сообщений или некритических ретроспективных исследований, несомненно, очень велик. Illingworth (1976) перечислил 100 лекарственных препаратов и групп лекарственных средств, которые были безосновательно провозглашены тератогенными. Выдающимся примером

в этом отношении могут служить противорвотные средства. Все эти лекарственные препараты (за исключением прометазина) на протяжении двух последних десятилетий систематически обвинялись в тератогенном действии, а после проведения обширных и дорогостоящих исследований они были «реабилитированы» (Палата представителей конгресса США, 1980). Возникает подозрение, что или в этой истории замешана традиционная конкуренция соперничающих фирм, или же сыграло роль то обстоятельство, что те женщины, которые вынуждены употреблять противорвотные препараты для избавления от возникающей у них по утрам тошноты, оказались особенно остро реагирующими на отдельные случаи возникновения аномалий развития у их детей.

Для клинициста вопрос о том, как подходить к недоказанным обвинениям в тератогенности тех или иных лекарственных препаратов, вырастает в серьезную проблему. Здесь важно видеть эту проблему в правильной перспективе. Позиция врача должна определяться общей линией поведения в назначении лекарственных препаратов, а не ориентироваться на решение этой проблемы для отдельных больных, риск тератогенного действия лекарственных препаратов на которых неуловим и неизмеримо мал, если существует вообще. При определении этой линии поведения лучше всего базироваться на выборе таких лекарственных препаратов, которые широко используются при лечении во время беременности в течение многих лет, не причиняя видимого вреда плоду, и предпочесть их самым последним разрекламированным патентованным средствам и «чудо-лекарствам». Из соображений практической целесообразности разумнее всегда выбирать такое лекарственное средство, которое не попадало под подозрение в тератогенности, предпочитая его тем препаратам, относительно которых такое подозрение высказывалось.

Заключение — назначение лекарственных препаратов при беременности

Правила назначения лекарственных препаратов во время беременности просты.

1. Неоднократно оценивать состояние страдающих терапевтическими заболеваниями и нуждающихся в лекарственной терапии пациенток и наблюдать за ними задолго до зачатия, рассматривая каждую находящуюся в детородном возрасте женщину как потенциально беременную пациентку.

2. Подвергать сомнению действительную необходимость в использовании любого лекарственного препарата, которое предполагают назначить во время беременности.

3. Рассмотреть все возможные режимы введения лекарственных препаратов во время беременности, чтобы выяснить, каким образом посредством осмотрической терапии и строгого

контроля можно свести риск тератогенных эффектов к минимуму.

4. В случае необходимости проведения лекарственной терапии следует использовать такие лекарственные препараты, которые широко применялись во время беременности в течение многих лет, предпочитая их более новым препаратам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chahal P., Sidhu R. J., Joplin G. F., Hawkins D. F.* Thyrotoxicosis in pregnancy. — *J. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 2, 11—19.
- Hawkins D. F.* Effects of drugs in pregnancy and during lactation. — In: *Changing Patterns of Conception and Fertility*, ed. by D. F. Roberts and R. Chester. Academic Press, London, 1981, 147.
- House of Commons* Debendox. Official Report, Parliamentary Debates (Hansard): written answers, 62—63. 4 February, 1980.
- Illingworth R. S.* Factors that influence fetal development. *Mim's Magazine*, January, 53—65, 1976.
- Medical Defence Union Annual Report*, London, 1979, 24.
- Sidhu R. J., Hawkins D. F.* Corticosteroids in pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 8, number 2, 383—404.
- Smithells R. W.* Environmental teratogens of man. — *Brit. Med. Bull.*, 1976, 32, 27—33.
- Sternberg J.* Radiation risk in pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1973, 16 (1), 235—278.
- Tuchmann-Duplessis H.* The effect of drugs on the embryo. In: *Scientific Foundations of Obstetrics and Gynaecology*, ed. by E. E. Philipps, J. Barnes, M. Newton, 2nd ed., Heinemann Medical, London, 1977 (792).
- Walter L. H., Tattersall M. H. N.* Radiotherapy and chemotherapy in the treatment of gynaecological cancer. In: *Gynaecological Therapeutics*, ed. by D. F. Hawkins, Bailliere Tindall, London, 1981, 246.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аборт** законный 263
— незавершенный 44
— самопроизвольный 201
Абсорбция лекарственных веществ 71
— — — в пищеварительном тракте 114
Аденоз влагалища 260
Адреналин 100
Адренорецепторы 100
Актиномицин 315
Акушерство предохранительное 99
Алдрин 163
Алкалоиды 187
Алкилирующие вещества 316
Алкоголь 200, 270
Алкогольдегидраза 152
Альбумин плазмы крови 216
Альдегиды 152
Амарант 191
Амелия 283
Аминазин 163, 248
Аминогликозиды 123, 208
Амины вторичные 186
— третичные 155
Аминопирин 138
Аминоптерин 285
Аминофиллин 270
Амнион 220
Амобарбитал 218
Ампициллин 111, 124
— концентрация в плазме крови 221
Ампутация омниотическая 195
Анагрин 187
Анамнез матери медицинский 183
Анальгетики 163
Анаприлин 242
Ангиотензин 49
— антагонист 242
Андрогены 285, 297
Андростадион 163
Анестезирующие средства 83, 204, 206, 297
Анилин 163
Анэплондия 62
Антациды 106, 206
Антибиотики 123
Антигистаминны 298
Антидепрессанты 297
Антикоагулянты 206
Антиметаболиты 315
Антимикробные средства 208
Антимидин 189
Антипиреоидные препараты 97, 210
Антифолевое вещество 285
Антихолинэстераза 206
Антиэметики 298, 313
Антиэпилептические препараты 82
Антиэстрогены 298
Апгар шкала 230
Аппетита ингибиторы 203
Артериография 219
Аспирин 141
Асфиксия тяжелая 230
Атенолол 242
Атероз спиральных артерий **острый** 58
Атропин 81
Афлатоксин 188
Ацетиллирование 144
Ацетил-кофермент А 159
Ацидоз матери 271
Бактериурия 125
Барбитураты 83, 203, 207
Барьер плацентарный 40
Белков содержание в плазме 109
Белладонна 187
Бензопирен 163, 186
Бензодиазепины 203
Бензол 191
— монозамещенный 131
Беременность 11
— внематочная 305
— многоплодная 67, 211
— нормальная 100
— прерывание 263
— развитие 17
— риска повышенного 101
Бета-адреноблокаторы 211
— глюкуролактона повышенная активность 131
— симпатомиметики 234, 266
Бигумаль 196
Билирубин выведение 143
Биотрансформация лекарственных средств 90, 133
Бластоцисты 19, 23
Блокада парацервикальная 204
Болезнь гиалиново-мембранная новорожденных 230
— Минамата 281
— сгорбленного теленка 187
Болиголов пятнистый 188
Бромсульфалеин 310
Бупивакаин 204, 217
Буфенин 268
Вазодилататоры периферические 239
Вакцинация 195
Варфарин 206
Веществ транспорт **диаплацентарный** 40
Винилхлорид 191
Вирилизация плода 297
Вирусы 185

- Витамин D 319
 — К 207
 Воды количество в организме 109
 — околоплодные 92
 Вскармливания период 97
 Выкидыш несостоявшийся 44
 — привычный 259
 Газообмен плода 43
 Галлюциногены 202
 Гамма-глобулин противооспенный 196
 Ганглиоблокаторы 211
 Гастралция 19
 Гелиотрен 187
 Гематоэнцефалический барьер плода 75
 Гемоглобин плода 230
 — уровень 53
 Генетические нарушения 193
 Гепарин 206
 Гепатоциты плода 162
 Гербициды 189
 Геронин 202, 244
 Герпеса вирус 186
 Гестограмма 66—67
 Гидролазин 211, 240
 Гидрокортизон 130
 Гидроксиллаза плацентарная 218
 Гидроксилрования реакция 154
 Гидролиз лекарственных веществ 141
 Гиперактивность новорожденных генерализованная 243
 Гипертензия артериальная матери 55, 231
 Гипертермия глубоких тканей 188
 Гипоксия 53
 Гипоплазия легких плода 195
 Гипотензия длительная 205
 Гипотензивные препараты 211
 Гипотиреоз 210
 Гипохлоргидрия желудочного сока 73
 Гистогенез 29
 Гликозиды сердечные 119
 Гликокаликс синцития 55
 Глутамин 159
 Глухота 185, 208
 Глюкуронидация 159
 Глюкуроновая кислота 131
 Гонады 32
 Гормоны, влияние на активность метаболических ферментов 130
 — половые 204
 — роста 165
 — стероидные 130
 Гормональный статус 22
 Гризеофульвин 210
 Гриппа вирус 186
 Гуанилатциклаза 258
 Давление артериальное 239
 Дактиномицин 291
 Деалкилирование лекарственных веществ 139
 Деаминирование окислительное 155
 Дексаметазон 217
 Деливерин 305
 Диабет сахарный 48, 54
 Диазепам 75, 207
 Диазоксид 240, 272
 Диатермия 185
 Дигоксин 118, 125
 Дилатация шейки матки 275
 Диметилформамид 191
 Дисплазия бронхолегочная 231
 Диуретики тиазидовые 238
 Дифенилы многобромистые 189
 Дифенилхидантоин 125, 134, 285
 Диффузия 46
 Диэтилстильбэстрол 281
 Допамин 230
 Дым табачный 55
 Дыхания система 32
 — угнетение 84
 Железо 212
 Желтуха новорожденных 204
 — ядерная 84
 Жизнь постнатальная 67
 Жира количество в организме 109
 Жирорастворимость веществ 47
 Занос пузырный 262
 Зоб тиреоидный плода 210
 Излучение электромагнитное 184
 Изоксуприн 234
 Иммуноглобулин 196
 — G 50
 — противогепатический 196
 Имплантация 18
 — нарушения 62
 Индометацин 230, 231, 271
 Инсектициды 163, 190
 Инсулин 117
 Инфекция бактериальная 195
 — вирусная 195
 — трансплацентарная 185
 — цитомегаловирусная 185
 Кальция антагонисты 237, 272
 — глюконат 271
 Камфора 248
 Канальцы семенные 34
 Каптоприл 242
 Карбоксильные кислоты 154
 Кардиомиопатия 270
 Кардиотокография 254
 — плода 99
 Катаракта врожденная 185, 286
 Кетоны 154
 Кинетика трансплацентарная лекарственных веществ 91

- Клиренс лекарственных препаратов**
 печеночный 117
 Кломифен 210
 Клофеллин 241
 Клубочковой фильтрации скорость 110
 Кокаин 202
 Коксаки вирус 185
 Коллагена структурного шейки матки нарушения 273
 Коммисуротомия митральная 317
 Компармент 93
 Конечности дефекты 186
 — первичные 37
 Кониин 188
 Контрацептивы гормональные 62
 Концентрация лекарственных веществ ингибирующая 123
 Конъюгации реакции 142
 — — с глицином 143
 — — — глюкуроновой кислотой 142
 Кортизол 132
 Кортизон 260
 Кортикостероиды 204, 297
 Корь 196
 Костей лучевых недоразвитие 283
 Котримоксазол 209
 Кофеин 202
 Красители пищевые 190
 Краснухи вирус 185
 Креатинина клиренс 110
 Криз гипертонический 239
 Кровоизлияние в предродовом периоде 201
 Кровообращение легочное плода 232
 — маточно-плацентарное нарушение при преэклампсии 56
 — плацентарное 48
 — система 25
 Кровотечение маточное 304
 Кровоток печеночный 219
 — плацентарный 53, 219
 — почечный 220
 Ксантиноксидаза 152
 Ксенобиотики 70
 Курение 201

 Лактация 38, 97
 Левомисетин 209
 Лейкоз новорожденных 148
 Легких искусственная вентиляция 230
 Лекарственные препараты, абсорбция 71
 — — — при пероральном введении 105
 — — — — подкожном введении 107
 — — — — ректальном введении 108
 — — высвобождение 105
 — — воздействие на шейку матки 273
 — — жирорастворимые 153

 — — зависимость доза-концентрация 114
 — — — — доза-эффект 113
 — — — — концентрация-эффект 118
 — — липофильные 225
 — — метаболизм 76
 — — — внепеченочный 164
 — — — распределение 73, 108
 — — расчет дозы 119
 — — сокращения матки угнетение 266
 — — экскреция 79
 Лидокаин 139
 Липофильность тканей плода 97
 Литий 125
 — соли 286
 Лицо 37
 Лучи космические 184

 Магний 271
 — сульфат 243
 — трисиликат 106
 Малярии профилактика 196
 Марикуана 202, 203
 Материнско-плацентарно-плодный комплекс 15
 Матки аномалии 194
 — гиперстимуляция 263
 — дилатация шейки 275
 — разрыв 304
 — рецепторы 257
 — регуляция 98
 — сократительная деятельность 95
 — — — активность 256
 — шейка 272
 Мезодерма 22
 Мезонефрос 34
 Меланоциты 180
 Мембрана плацентарная 42
 — сосудисто-синцитиальная 42
 Менотрофин 211
 Менструальные циклы 62
 Мепакрин 225
 Меперидин 217
 Мепивакаин 82
 Метаболизм лекарственных веществ 49, 76, 110, 129
 — — — ингибирование 165
 — — — индуцирование 166
 — — — параметры физиологические 160
 — — — плаценто-плодного комплекса 161
 — — — — плода 150
 — — — — стероидного нарушения 82
 Метаболиты моногидраксилированные 136
 Литадон 243
 Метаквалон 136
 Метилдофа 211, 241
 Метронидазол 125, 209

- Метросальпингография 315
 Миастения 81, 206
 Микроворсинки плаценты 44
 Микроскопия электронная 43
 Микросомы 157
 Микроцефалия 185—186
 Миноксидил 240
 Миокарда гипертрофия новорож-
 денных 235
 Миометрий 256
 — стимуляторы 260
 Митомицин С 189
 Мозг головной 28
 — промежуточный 28
 — спинной 29
 Мозговой пузырь 28
 Моноаминоксидаза 152
 Моноксигеназа 135
 Мономеры 191
 Моноксиданной системы биохимиче-
 ская характеристика 156
 Мочевая система 32
 Мочегонные средства 238
- Налидиксовая кислота 136**
 Наркомании лечение 243
 Наркотики 82, 202
 Неба расщепление 286
 Нейроны кортикальные 29
 Непроходимость кишечная параличи-
 ческая 211
 Нервная система 27
 — — новорожденных 230
 — трубка, дефекты 201
 Нитропруссид натрия 239
 Нифедипин 237, 272
 Норадrenalин 100
 Норпетидин 138
 Норфенefрин 102
- Облучение микроволновое хрониче-
 ское 185**
 — радиационное 198
 — рентгеновское 184
 Оболочки плодные 90
 Овощи незрелые 62
 Овуляция 62
 Окисление микросомальное 134
 Оксидаса смешанного типа 134
 Оксипренолол 211
 Окситацин 101, 261
 — аналоги 263
 Окситоциназа 218
 Олигогидроамнион 195
 Онкогены 186
 Ооцита нарушение созревания 61
 Операции на открытом сердце 317
 Оплодотворение 18, 60—61
 Органогенез 25, 80
 Орципrenalин 234, 267—269
- Оспа ветряная 196
 — вирус коровный 186
 Отек 94
 — легких 271
 Охратоксин 189
- Паралич церебральный 187**
**Параметров кинетических изменения
 120**
 Парегорик 248
 Паротита эпидемического вирус 186
 Пенициллины 208
 Перенос веществ диаплацентарный 88
 — — параплацентарный 90
 — — через ворсинки стромы 49
 Период плодный 291
 — эмбриональный 291
 Пестициды 190
 Петидин 138
 Печень, дистрофия острая 305
 — плода 74, 162
 Пиноцитоз 47
 Пиридоксин 210
 Пиридоcтигмин 81
 Пищеварительная система 31
 Пищевод 32
 Плакоды 31
 Плацента 11, 23
 — изменения вследствие гипоксии 53
 — — — заболевания матери 54
 — — — курения 54
 — — в ходе беременности 52
 — инфаркт ишемический 57
 — старение 52
 — строение 42
 Плод 11
 — гематоэнцефалический барьер 75
 — гибель 54
 — жизнь 64
 — масса тела 63
 — развитие 88
 — роста критерии оценки 63
 — — нарушения 60
 — фармакология клиническая 229
 — циркуляция плодно-амниональная
 79
 — черепа перелом 194
 Пневмония гемморагическая плода
 Полиомиелит 196
 Полиспермия 62
 Порфирин 157, 450
 Почечная недостаточность 123
 Преднизолон 130
 Претератогены 180
 Презклампися 48, 56
 Прогестерон 23, 256
 — недостаточность 99, 259
 Прокаинна гидрохлорид 311
 Промутагенов выявление 180
 Простогландинсинтетазы ингибиторы
 212, 231, 271

- Простагландины 48
- и миометрий беременной матки 263
- — шейка матки 274
- Протеинурия 94
- Противовирусные препараты 298
- Противоглистные средства 297
- Противогрибковые препараты 298
- Противомаларийные препараты 298
- Противоопухолевые препараты 297
- Противосудорожные средства
- Противоэпилептические препараты 207
- Пуповины перевязка 98
- Радиация естественная 184
- Радионуклиды природные 184
- Развитие внутриутробное 17
- пороки врожденные 185
- психическое, задержка 225
- стадии основные 25
- Рак влагалища 281
- Резерпин 211, 241
- Релаксин 260, 273
- Ренин-ангиотензивная система 242
- Ритодрин 234, 268
- Роды 101
- индуцирование своевременное 264
- преждевременные 234
- — прекращение 269
- угнетение деятельности 237
- Рождаемости естественный контроль 62
- Рост внутриутробный 67
- Ртуть 187
- отравление 281
- Рубратоксин 189
- Салбутамол 234
- Салицилаты 76, 212, 217
- Саралазин 242
- Свертывания крови время 207
- Свинец 186
- Сегментация 18
- Семенники 32
- Сепсис послеродовой 305
- Сера 155
- Сердечно-сосудистая система 27
- — — изменения у новорожденных 231
- Сердца сокращений плода регистрация 254
- Синдром алкогольный плодный 201, 295
- Бернара-Горнера 186
- внезапной смерти новорожденных 247
- Грея 84
- Дауна 185
- Жильбера-Мейленграхта 143
- Мендельсона 106
- отмены наркотиков 244
- Сицилий 43
- Синцитиотрофобласт 55
- Скелета дефекты плода 297
- Склеротом 34
- Смертостью материнская 303
- неонатальная 66
- Сна нарушения у новорожденных 247
- Спотворные средства 82
- Соланин 187
- Сосудорасширяющие препараты 298
- Спазмолитики 298
- Спартенсульфат 306
- Сперматогенез 18
- Спирамицин 210
- Спирт этиловый 270
- Среда внутриматочная окружающая 60
- Стеноз привратника 186
- Стильбэстрол 260
- Столбняк 196
- Стрептомицин 97, 208
- Судороги клонические генерализованные 244
- Сукцинилхолин хлорид 216
- Сульфанамиды 124
- Сустентоциты 33
- Талидомид, метаболизм 167
- отравления 281
- Теофиллин 118, 270
- Терапия лекарственная беременной 166
- лучевая 316
- Тератогенез человека 193
- Тератогены 180
- классы 315
- неорганические 186
- промышленные 189, 191
- растительные 187
- Тератоксология 283
- Тератология экспериментальная 282
- Тербуталин 234, 268
- Тестостерон 130
- Тетрациклины 209
- Тиопентал 225
- Тиоэфиры 154
- Тиреоидоксикоз 319
- Токография 254
- Токолитики 98
- Токоэргинки 98
- Токсемия 305
- Токсикоз беременности 57
- Токсикология 70
- предмет 172
- трансплацентарная 171
- Токсичности оценка 174
- Толазолин 230
- Толбутамид 226
- Толуол 153
- Травма плода 197

Транквилизаторы 212, 297
Транспорт веществ активный 46
— — диаплацентарный 40
— — плацентарный, механизм 45
Трасилол 308
Трахея 32
Триада мать-плацента-плод 38
Триацины 186
Триметадион 285
Триметоприм 124
Трихомоноз у беременных 210
Тромбоцитов число в крови плода 238
Тромбобласт 24
Туберкулеза лечение 208

Углеводороды ароматические полициклические 186
Углерода окись 189
Ультразвук 185, 253

Фармакодинамика 97
Фармакокинетика 70, 91
Фармакология 11
— маточной регуляции 98
— плацентарного переноса 88
— связь с процессом развития плода 70
Фенитоин 208
Фенобарбитал 136
Фенопрофен 233
Ферменты микросомальные 134
Фетальный период 71
Фетогенеза период 97
Флуфенамовая кислота 232
Фокомелия 283
Фолиевая кислота 208
— дефицит 132
Фолликулоциты 33
Фонокардиография 254
Фосфодиастеразы ингибиторы 270
Фурадонин 125
Фуросемид 118, 239
— элиминация 220

Химioterапeвтические вещества 123
Хингамин 197
Хроматы 187
Хромосом набор 18

Цефалоспорины 123, 208
Циклопамин 187
Циклофосфамид 291
Цитохром 165

Чемерица 187
Черепя перелом у плода 194
Чувств органы 31

Шок анафилактический 304

Щитовидной железы увеличение 97

Экскреция лекарственных веществ
параплацентарная 79
— — — почечная 117
Эктодерма 19
Электрокардиография 254
Элиминация лекарственных веществ 91, 110
Эмболия амниотическая 305
Эмбриогенез 17, 88, 97
Эмбрион 15
— генотип 291
— рост 60
Эмбриопатия варфариновая 206
Эмбриотоксичность 184, 283
Эндокринный статус беременных 99
Эндоплазматическая сеть 161
Энергия механическая 184
Энтеровирус кишечный 185
Энтодерма 22
Эпилепсия 132
Эпоксиды 159
Эритромицин 123
Эргометрин 262
Эстеразы 141
Эстрадиол 273
Эстриола экскреция 54
Эстрогены 23, 100, 256
Этанол 234
Этидокаин 141
Эхография импульсная 253

Яичник 23
Яйцеклетка 17
— масса 64
Ямка ротовая 37