

Клиническая
фармакология
при беременности

ТОМ 2

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 2

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. 2. — М.: Медицина, 1987, 352 с.: ил.

В работе дана характеристика лекарственных препаратов, применяемых при беременности, описаны их токсичность и тератогенность. Во 2-м томе представлены фармакокинетика трансплацентарного переноса, описаны кинетическая модель и дозовый режим, эмбриотоксические лекарственные препараты, транслацтационный перенос и фармакотерапия лактации и др. Рассмотрено воздействие лекарственных препаратов различных групп и классов: антибиотиков, гормонов, витаминов, анальгетиков, антикоагулянтов, алкалоидов и др. Описаны холинергические, холинolitические, противорвотные, слабительные средства, применяемые при беременности.

Для акушеров-гинекологов, фармакологов, эмбриологов.

К $\frac{412300000-313}{039(01)-87}$ 222-87

ББК 57.1

© 1984 by Thieme-Stratton Inc.

© Перевод на русский язык. Издательство «Медицина», Москва, 1987

СОДЕРЖАНИЕ

Часть II. Практическая клиническая фармакология при беременности	7
23. Действительная необходимость в проведении лекарственной профилактики и терапии во время беременности <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	7
24. Основы лекарственной терапии во время беременности <i>Н. Ямада (N. Yamada), К. Кудо (K. Kido), С. Хаяши (S. Hayashi)</i>	26
25. Фармакокинетика трансплацентарного переноса <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	48
26. Кинетическая модель и дозовый режим <i>В. А. Ритшел (W. A. Ritschel)</i>	57
27. Проблемы оценки воздействий на развивающийся плод, индуцированных лекарственными препаратами <i>Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins)</i>	75
28. Эмбриотоксические лекарственные препараты <i>К. Брендел (K. Brendel), Р. К. Дахэмел (R. C. Duhamel)</i>	87
29. Транслактационный перенос и фармакотерапия лактации <i>Д. Пекорари (D. Pecorari)</i>	122
30. Фармакокинетика транслактационного переноса <i>Д. Рейнхардт (D. Reinhardt), О. Рихтер (O. Richter)</i> Приложение. Описание лекарственных препаратов различных классов Группы лекарственных препаратов — подклассификация	137 153
31. Химиотерапевтические средства <i>Т. Маццеи (T. Mazzei)</i>	154
32. Химиотерапевтические средства: антибиотики <i>С. Мацуда (S. Matsuda)</i>	162
33. Гормоны гипофиза <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	175
34. Гормоны щитовидной и паращитовидной желез; антитиреоидные средства <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	180
35. Гормоны коры надпочечников <i>Ингрид Амон (Ingrid Amon)</i>	182
36. Катехоламины <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	186
37. Гормоны поджелудочной железы <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	188
38. Половые гормоны <i>Г. Лаудан (G. Laudahn)</i>	191
39. Сердечно-сосудистые — почечные лекарственные препараты <i>Г. Хитценбергер (G. Hitzemberger)</i>	228

40. β-адренергические стимуляторы <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	254
41. Лекарственные препараты, воздействующие на дыхательную систему <i>Р. Серра (R. Serra)</i>	255
42. Витамины <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	267
43. Ненаркотические анальгезирующие и жаропонижающие средства и нестероидные противовоспалительные препараты <i>Л. Вислицкий (L. Wislicki)</i>	268
44. Противосудорожные препараты <i>С. Мацуда (S. Matsuda)</i>	275
45. Стимуляторы центральной нервной системы <i>Р. Пиндер (R. Pinder), Г. Копера (H. Kopera)</i>	278
46. Снотворные и седативные средства <i>Д. Пекорари (D. Pecorari)</i>	284
47. Психодислептические и психофармакологические средства <i>Г. Копера (H. Kopera), Р. Пиндер (R. Pinder)</i>	288
48. Лекарственные средства для проведения общего обезболивания и местноанестезирующие средства <i>Д. Пекорари (D. Pecorari)</i>	301
49. Холинергические средства <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	307
50. Холинолитические средства <i>Ингрид Амон (Ingrid Amon)</i>	308
51. Алкалоиды <i>Ингрид Амон (Ingrid Amon)</i>	310
52. Противорвотные средства <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	317
53. Слабительные средства <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	319
54. Иммунологические агенты <i>Ингрид Амон (Ingrid Amon)</i>	321
55. Диагностические вещества и вещества, используемые для рентгенографии, включая радиоактивные агенты <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	326
56. Кровь и антианемические средства <i>Д. Пекорари (D. Pecorari)</i>	328
57. Коагулянты и антикоагулянты <i>Х. Штамм (H. Stamm)</i>	333
58. Возбуждающие аппетит и способствующие пищеварению средства и антацидные средства <i>Д. Пекорари (D. Pecorari)</i>	338
59. Различные химические вещества, влияющие на течение беременности <i>Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)</i>	340
Предметный указатель	342

ПРАКТИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

23. Действительная необходимость в проведении лекарственной профилактики и терапии во время беременности

Х. Штамм (H. Stamm)

Статистическая оценка необходимости лекарственной профилактики и терапии во время беременности

В течение последнего столетия средняя продолжительность жизни человека в Центральной Европе возросла с 45 до 75 лет. Таковую круто изменившуюся ситуацию (ее преимущества и недостатки не обсуждаются в этой главе) нельзя отнести в первую очередь на счет улучшения в области социальной гигиены. Скорее, даже в большей степени, ее следует приписать использованию лекарственного лечения больных. В свете этого факта нет ни малейших сомнений в том, что лекарственные препараты часто бывают абсолютно необходимыми во время беременности, т. е. в период, характеризующийся явной опасностью для жизни и здоровья. Применение лекарственных препаратов в этот период часто является обязательным! Без них многие заболевания, вызванные беременностью или возникшие во время беременности, а также многие пороки развития плода и послеродовые осложнения несли бы в себе опасность смерти и приводили бы к таким высоким показателям инвалидности, которые невообразимы сегодня (табл. 19). Наше современное общество побуждает врачей применять лекарственную терапию и профилактику во время беременности.

Сто лет назад, когда лекарственные препараты еще не были столь широко распространены, как сейчас, каждая десятая женщина умирала в результате осложнений во время беременности или в послеродовом периоде. Это означает, что из 10 беременных женщин одна умирала. Сегодня благодаря применению лекарственной терапии в Швейцарии умирает лишь 1 беременная из 30 000, причем эта смерть обычно бывает вызвана заболеванием, обусловленным беременностью, но редко происходит в результате осложнений в послеродовом периоде. Если мы не хотим, чтобы умирала каждая десятая беременная женщина, то мы должны требовать применения лекарственной терапии и профилактики во время беременности и примириться с риском того, что среди одного миллиона беременных, получающих такое лечение, одна женщина или один ребенок такой женщины получают серьезное повреждение, индуцированное лекарственным препаратом.

Таблица 19. Руководящие указания по назначению лекарственных препаратов в различных фазах жизни человека

Фаза жизни	Чувствительность к лекарственным препаратам	Руководящие указания для принятия решения
Гаметы	Обычно чувствительны	Не требуется особой предосторожности
Гаметогенез: в течение всей жизни	Крайне восприимчивы к повреждению лекарственными препаратами	Здесь все ясно: при повреждении лекарственным препаратом эмбрион погибает. Если он выживает, то он не поврежден
Бластогенез: первые 2 нед после зачатия	Обычно повреждение приводит к гибели эмбриона	
Фетогенез: =эмбриогенез=органогенез — в течение 3—12 нед после зачатия. Период развития органов	Восприимчив к повреждению лекарственными препаратами. Может произойти деформация органа. Обычно повреждается тот орган, который находится в процессе развития	В первые 3—4 мес беременности необходима особая осторожность при назначении высокоэффективных и высокоактивных лекарственных препаратов
Развитие плода в период 13—40 нед после зачатия. Фаза роста уже сформировавшихся органов	Не слишком большая восприимчивость к повреждению лекарственными препаратами. Материнско-плацентарное кровообращение удаляет лекарственные вещества из организма ребенка	Показания к проведению лекарственной терапии во время всего периода беременности должны быть тщательно взвешены
Пренатальный период. Последние дни и часы перед рождением ребенка	Лекарственные препараты, проникшие в организм плода диаплацентарным путем, плохо экскретируются после рождения ребенка, поскольку механизмы транспорта веществ у него еще не полностью развиты (незрелые)	Чрезвычайная, особая осторожность требуется в отношении применения лекарственной терапии во время рождения ребенка
Период грудного вскармливания	Многие лекарственные препараты переходят к ребенку через молоко матери. Ребенок относительно чувствителен к действию лекарственных препаратов	Во время грудного вскармливания показания для проведения лекарственной терапии должны тщательно взвешиваться с учетом состояния как матери, так и ребенка
Детство	Дети обладают большей чувствительностью к лекарственным препаратам, чем взрослые	Лекарственная терапия проводится с использованием специальных дозовых режимов, принятых в педиатрии
Период взрослой жизни	Обычно чувствительны	Никаких специальных указаний

Юридическая оценка повреждений, индуцированных лекарственными препаратами во время беременности

В последние годы средства массовой информации привлекли общественное внимание прежде всего к порокам развития, индуцированным лекарственными препаратами. В стиле, редко объективном и гораздо чаще агрессивном, они обвинили врачей и фармацевтическую промышленность в безответственности и крайней небрежности, в результате которых стали рождаться изуродованные дети. Как следствие этого с нескольких фармацевтических фирм и многих врачей в США и в ФРГ были взысканы большие денежные суммы для возмещения ущерба пострадавшим родителям.

Установленным фактом является то, что действительно существуют некоторые фармакологически активные группы веществ, которые могут вызвать специфическое повреждение плода, однако это не было известно тогда, когда они впервые вошли в употребление. Таким образом, нельзя говорить ни о пренебрежении своими обязанностями, ни о неосмотрительном отношении к лечению больных. Скорее мы должны отметить, что в данном случае все судьи выносили свое решение не на основании правила об ответственности за ущерб, причиненный преднамеренными или неосмотрительными действиями (как это предписывается различными существующими законами), а что они неправомерно включили в обоснование своего решения правило о причинной ответственности за ущерб. В настоящее время все лекарственные препараты, о которых известно, что они обладают специфической способностью повреждать плод, изъяты из врачебной фармакопеи.

Кроме того, существуют и такие лекарственные препараты, которым была приписана способность повреждать плод только на основании отдельных личных наблюдений или из теоретических соображений. Лишь очень немногие из таких наблюдений имеют статистическую достоверность. Относительно большинства таких лекарственных препаратов можно сказать, что вероятность самопроизвольного аборта в случае их применения значительно превышает вероятность индуцирования ими пороков развития. Для практикующих врачей это означает, что они могут назначать обычные коммерческие лекарственные препараты в тех случаях, когда эти препараты действительно показаны. Обязанность врача состоит в том, чтобы предупредить повреждение от точно диагностированного заболевания, а не в том, чтобы пытаться избежать возможного (если не невероятного) повреждения от лекарственного препарата.

В настоящее время сопроводительный листок, прилагаемый к каждой упаковке любого выпускаемого фармацевтической промышленностью лекарственного препарата, содержит предупреждение: «Противопоказано во время беременности». Это предупреждение не может быть обязывающим для несущего ответст-

венность за свои действия врача, ибо оно прилагается в принципе в каждой упаковке лекарственного препарата как нечто само собой разумеющееся, чтобы защитить назначающего этот препарат врача и фирму-изготовителя от предъявления иска о возмещении ущерба. Врач должен (на основании обоснованно ожидаемых от него знаний) оценить степени риска, связанные, с одной стороны, с конкретным заболеванием, а с другой стороны — с использованием данного лекарственного препарата. Применение того или иного лекарственного препарата показано в тех случаях, когда подлежащий предотвращению риск, связанный с конкретным заболеванием, превышает риск, связанный с использованием данного препарата.

Врачебная оценка вероятности повреждений плода в результате лекарственной терапии во время беременности

Как фактически оценить вероятность риска токсического воздействия лекарственной терапии на плод?

Прежде всего мы можем предположить, что обычные коммерческие фармацевтические препараты можно назначать без вреда в обычных лечебных дозах также и во время беременности.

Кроме того, мы знаем, что живая клетка особенно чувствительна к сильнодействующим и специфическим влияниям современного лекарственного препарата в определенные периоды жизни (см. табл. 19). Периодом наибольшей чувствительности является первый триместр беременности, во время которого происходит дифференцировка клеток плода (бластогенез) и начинается развитие органов (органогенез). В этот период существует возможность, что быстро растущие клетки могут быть повреждены лекарственными препаратами и что это повреждение вызовет деформацию органов. Естественно, повреждаются те клетки, которые наиболее быстро растут, т. е. клетки тех органов, которые находятся в процессе формирования (рис. 66). Позднее во втором триместре беременности (начиная с 16-й недели и далее) образование пороков развития невозможно. Более того, плацента удаляет лекарственные вещества из крови плода быстро и полностью. Таким образом, наибольшая осторожность необходима при фармакотерапии в первые 12 нед беременности.

Конечно, применение очень высоких доз препаратов и длительное их введение с большей вероятностью приведут к развитию повреждений плода, чем использование нормальных доз и относительно короткого курса лечения. Так, известно, что курение в течение всего срока беременности определенно наносит вред ребенку (замедление роста, рождение детей с массой, маленькой для данного срока беременности), в то время как выкуренная время от времени сигарета не оказывает на ребенка никакого влияния. Аналогично постоянное употребление алкоголя приводит к повреждению клеток головного мозга плода; од-

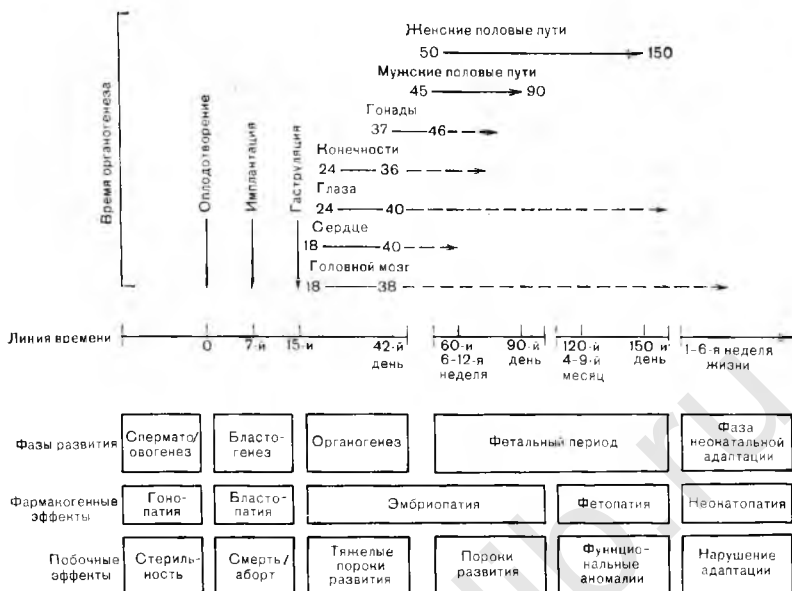


Рис. 66. Развитие органов (органогенез) во время беременности.

Органогенез обычно заканчивается в первые 12 нед беременности. Исключением из этого правила являются головной мозг и рост тела. Точно так же, как и рост тела, развитие головного мозга заканчивается у человека в возрасте приблизительно 20 лет. Рост клеток и их миграция особенно значительны во время развития зачатков того или иного органа. В это время клетки также особенно восприимчивы к повреждению лекарственными препаратами, а органы — к развитию деформаций. После того как органогенез будет завершён, появление пороков развития становится невозможным, но все еще может происходить замедление роста (По Hütter.)

пако время от времени можно с чистой совестью выпить стакан вина и знать, что это допустимо. Андрогены, если их вводить плодам женского пола в больших дозах и в течение долгого периода времени, будут с высокой регулярностью вызывать пороки развития половых органов или вирилизацию. Однако можно с уверенностью сказать, что однократное или кратковременное их применение безвредно. Все вещества, угнетающие биологические регуляторные механизмы (например, даже действующие на ЦНС седативные и психофармакологические вещества; вещества, тормозящие синтез гормонов в железах внутренней секреции и тканях; антигистаминные средства и антиэметики) могут замедлять психическое и соматическое развитие плода. Обычные дозы (например, антиэметиков) и кратковременное введение (например, наркоз) можно обоснованно считать безопасными для плода. При использовании высоких доз и длительной терапии необходимо соблюдать осторожность.

Существуют более сильно действующие лекарственные препараты и менее сильные лекарственные препараты. При возможности следует избегать применения во время беременности высо-

Т а б л и ц а 20. Рекомендации относительно назначения лекарственных препаратов во время беременности и в послеродовом периоде

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
Анальгетики (жаропонижающие) противовоспалительные препараты		
Салицилат	+	Нет особого риска при использовании во время Бер. Остерегаться гипербилирубинемии и пурпуры при использовании в ПРП
Фенацетин	—	Нефриты и некрозы печени при использовании в ПРП
Парацетамол (ацетоминофен) (метаболит фенацетина)	+	Не представляет серьезной опасности
Пиразолины		
Прежде: антипириин и амидопириин	— (—)	Пурпура, а также образование метгемоглобина и агранулоцитоз при применении во время Бер
В настоящее время: бутадион и оксифенбутозон	(+) +	Очень редко происходит образование метгемоглобина и агранулоцитоз при использовании во время Бер
Хинин	—	Абортивное действие. Тромбопения Тератоген (?) Гибель эмбриона (?) Вызывает развитие родовых схваток
Индометацин	(—)	При длительном применении замедление роста (?)
Простагландины	+	Благодаря быстрому распаду не переносятся к ребенку
Анальгетики (опиаты) наркотики		
Опиаты	(+) +	Однократное применение: во время Бер без последствий. Перед родами: угнетение дыхания в ПРП. Длительное применение: замедление соматического и психического развития плода (дети с маленькой массой для данного срока беременности). Синдром отмены в ПРП
Атропин	+	В терапевтических дозах, без сомнения
Наркоз	+	Без сомнения, даже в ранние сроки Бер
Местноанестезирующие средства	+	Без сомнения; при определенных условиях могут вызвать угнетение ЦНС в ПРП

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
Антибиотики и химиотерапевтические средства		
<i>Антибиотики</i>		
Пенициллины	+	Препарат выбора
Цефалоспорины	+	Препарат выбора
Аминогликозиды		
Тетрациклин	—	<i>Предостережение.</i> Серьезное отонейфротоксическое действие Отложение в зонах роста костей и угнетение роста скелета; желтые зубы; ядерная желтуха в ПРП вследствие блокирования систем транспорта билирубина
Левомецетин	—	Агранулоцитоз во внутриутробном периоде. Тератоген (?) Синдром Грея у новорожденного вследствие плохой экскреции; коллапс, асфиксия, цианоз, рвота, метеоризм
Клиндамицин	(+)	
Эритромицин	+	Препарат выбора
<i>Химиотерапевтические средства</i>		
Сульфонамиды	(+)	Метгемоглобинемия и анемия с тельцами Гейнца — Эрлиха. Угнетение элиминации билирубина и желтуха в ПРП
Триметоприм	(+)	То же, что и в предыдущем случае
Фурадонин	(—)	Гемолиз и тельца Гейнца — Эрлиха. Желтые зубы. Гипербилирубинемия в ПРП
Налидиксовая кислота	+	Пригодна для лечения пиелита во время Бер
Хлоридин	(+)	Тромбопения
<i>Туберкулостатические препараты</i>		
Изониазид	+	
Рифампицин	+	
Этамбутол	(+)	
Парааминосалициловая кислота	+	
<i>Противогрибковые средства</i>		
Амфотерицин	+	
Нистатин	+	Эти противогрибковые препараты не реабсорбируются, даже когда их вводят перорально для дезинфекции кишечника

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
<i>Противотрихомонадные препараты</i>		
Орнидазол	+	По теоретическим соображениям рекомендуют остерегаться применять в первом триместре беременности. Неизвестно о каких-либо повреждениях, индуцируемых этим препаратом
<i>Противоглистные препараты</i>		
Фенасол (против ленточных червей)	+	Не реабсорбируется
Мебендазол (против аскарид)	+	Реабсорбируется очень слабо
<i>Противодиабетические препараты</i>		
Инсулин	+	Препарат выбора
Сульфонилмочевина	-	Как утверждают, индуцирует пороки развития. Угнетает экскрецию билирубина в ПРП
<i>Антиеметики/десенсибилизирующие средства/антигистаминные препараты</i>		
<i>Гипотензивные средства</i>		
Успокаивающее влияние на ЦНС: резерпин и октадин	(+) +	У новорожденного сравнительно часто вызывают отек слизистых оболочек носа и одышку; могут также вызывать в редких случаях сонливость, летаргию, анорексию и атонию кишечника
<i>Периферические вазодилаторы:</i>		
Апрессин	+	У новорожденного возможно развитие гипотензии и гипоксии
α -адреноблокирующие средства: например, метилдофа	+	Не проникает через плаценту
β -адреноблокирующие средства: например, оксипренолол	+	Иногда в ПРП развиваются нарушения вегетативной нервной системы (гиперсекреция, пониженная активность, гипогликемия и брадикардия)
<i>Противосудорожные/противоэпидемические средства</i>		
Барбитураты	(+) +	Применяют по жизненно важным показаниям Пороки развития (?) Угнетение дыхания в ПРП
Хидантоины	(-) -	Пороки развития (?) Угнетение дыхания в ПРП
Бензодиазепины	+	Замедленный распад в печени плода: сонливость в ПРП

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
Другие: кломектиазол карбамазепин	(+) +	Сонливость в ПРП Карбамазепин почти совсем не проникает через мембраны; препарат выбора
Антидиарейные/абсорбенты/вяжущие/дезинфицирующие средства		Эти антидиарейные средства практически не реабсорбируются и не вредят плоду
Алюминий	+	
Таннин	+	
Производные йодохлорхинолина	+	
Противоастматические средства		
Препараты теофиллина	+	Совершенно безвредны
β-симпатомиметики	(+) +	Тахикардия у плода. Неизвестны случаи каких-либо повреждений плода
Десенсибилизирующие средства	+	Безвредны при обычных дозах
Кортикостероиды	—	Внутриутробная недостаточность надпочечников
Антитромботические средства		
Кумарин и индандион	(—)	Проникают через плаценту; кровоизлияния у плода
Гепарин (ликвелин)	+	Не проникает через плаценту; препарат выбора
Мочегонные средства		
Метилксантины (пурин)	+	Безвредны
Ингибиторы карбоангидразы	(+) +	Гипокалиемия
Салуретики:		
например, фуросемид	(+) +	Гипокалиемия
Антагонисты альдостерона:	(+) +	Гиперкалиемия
например, спиронолактон		
Сердечные гликозиды		
Дигиталис, строфантин и т. д.	+	Токсические эффекты возможны только при передозировке
Гормоны		
Естественные эстрогены	+	Безвредны
Стильбен	—	Может индуцировать аденокарциному влагалища у плода
Естественные гестагены	+	Безвредны
19-нор-стероиды	(—)	Возможна вирилизация плодов женского пола при очень больших дозах

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
Гормональные противозачаточные препараты	(—)	Допустимы в течение нескольких недель в ранние сроки Бер. При очень больших дозах теоретически возможна вирилизация плодов женского пола
Андрогены	—	При высоких дозах возможна вирилизация плодов женского пола
Анаболики	—	При очень больших дозах возможна вирилизация плодов женского пола
Гормоны передней доли гипофиза (СТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактин)	+	Гормоны передней доли гипофиза являются белковыми гормонами, которые не могут проникать в организм плода диаплацентарным путем из-за их высокой молекулярной массы
Гормоны задней доли гипофиза (окситоцин)	+	Благодаря плацентарной окситоциназе не проникает в организм плода
Гормоны коркового вещества надпочечников	(—)	<i>Предостережение.</i> Возможны: гипоплазия коркового вещества надпочечников у плода; гиперкортицизм у плода; задержка роста тела и недостаточность коры надпочечников в ПРП
Гормоны мозгового слоя надпочечников (см. катехоламины, симпатомиметики)	+	До плода доходят лишь ничтожные количества этих гормонов, поскольку они разрушаются в плаценте. Известны случаи каких-либо повреждений плода. Тахикардия у плода.
Тироксин и препараты щитовидной железы	(+))	Обычно показаны в случае возникшей необходимости спасения жизни. Обязательно соблюдать предосторожности при использовании. Известны случаи развития гипертиреоза у плода
Препараты йода	—	Известны случаи развития врожденного зоба и гипертиреоза у плода
Антигиреоидные средства	(—)	Обычно показано применение для спасения жизни. <i>Предостережение.</i> Известны случаи развития индуцированного лечением этими препаратами врожденного зоба, гипотиреоза и кретинизма у новорожденных
Алкалоиды		
Алкалоиды спорыньи	—	Противопоказаны при Бер и во время родов
Вакцинация (активная) живыми микробами	—	Противопоказана во время Бер

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
<i>Оспа</i>		
Первичная вакцинация	—	Выкидыши, эмбриопатии, вакцинозный дерматоз у плода
Ревакцинация	(+)	Вероятно, не происходит повреждения плода после ревакцинации
<i>Полиомиелит</i>		
Sabin Cox (перорально)	(—)	Во время Бер предрасполагает к развитию контрактального полиомиелита. Случаев повреждений, индуцированных вакцинацией, не отмечено
Salk (внутримышечно)	+	Препарат выбора. В нем используются убитые вирусы
<i>Вакцины с живыми вирусами</i> (противогриппозные, против эпидемического паротита, против коревой краснухи, противокоревая, против ветряной оспы, против герпеса, против гепатита)	(—)	Эмбриопатии никогда не наблюдались
<i>Вакцина БЦЖ</i>	—	
Вакцинация (активная) убитыми микроорганизмами или живыми токсинами	+	Возможна во время Бер
Столбняк	+	Безвредна
Бешенство	+	Для спасения жизни
Холера	(—)	
Дифтерия	(—)	
Коклюш	(—)	
Тиф, паратиф	(—)	
Вливания	+	Возможны нарушения электролитного состава крови
Слабительные средства	(—)	Возможный abortивный эффект; следует выбирать слабые слабительные
Вещества, увеличивающие содержимое кишечника (клевер)		
Смазывающие вещества (агар-агар или парафиновое масло)		
Солевые слабительные (горькая соль)		
Вещества, стимулирующие перистальтику (производные антрохинона, например, сенна и алоэ)		

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
Минералы		
Антианемические средства: железо, фолиевая кислота	+	
Кальций, калий, фтор	+	
Психофармакологические средства		
Трициклические антидепрессанты	(+)	При очень высоких дозах, возможно, будет происходить замедление психического и соматического развития плода
Ингибиторы МАО	—	Угнетают развитие; возможны нарушения поведенческих реакций
Литий		
Нейролептики (например, фенотиазин, производные пиперазина, тиаксантен, производные бутирофенона, дифенилбутилпиперидин)	(+)	Развитие зоба у плода
Амфетамин	(+)	
Барбитураты	(+)	Необходима осторожность в случае применения незадолго до родов из-за угнетения дыхания в ПРП и замедленного распада в печени плода
Метаквалон	+	
Бензодиазепины	+	Сонливость, обусловленная замедленной элиминацией
Азепам	+	Медленная элиминация из организма новорожденного в ПРП; угнетение дыхания в ПРП; летаргия при использовании больших доз, а также гипотензия и задержка мочи у новорожденного
Алкалоиды спорыньи	—	Противопоказаны при Бер и во время родов
Лекарственные средства, воздействующие на нервную систему		
α-, β ₁ - и β ₂ -симпатомиметики (адренергические вещества, катехоламины)	+	В организме плода обнаруживаются в ничтожных количествах, так как они очень быстро распадаются в плаценте. Тахикардия у плода
Симпатолитики (α- и β-адреноблокаторы)	+	Во время Бер можно применять без колебаний, но в ПРП они вызывают развитие брадикардии и гипогликемии

Лекарственный препарат	Рекомендация	Пояснения
Парасимпатомиметики (холинэргические средства): производные ацетилхолина, ингибиторы холинэстеразы	+	Быстрый распад. Случаев повреждающего действия на плод не наблюдалось
Парасимпатолитики: атропин, скополамин	+	В обычных дозах вряд ли оказывают какое-либо воздействие на плод
Витамины		
Витамин А (большие дозы)	(+)	Пороки развития ЦНС (?) Глаз (?) Неба (?)
Витамин В (комплекс)	+	Без колебаний
Витамин С	+	Стеноз аорты (?)
Витамин D	(-)	При передозировке кальцификация органов
Витамин К	+	Без колебаний
Витамины К ₂ , К ₃	(-)	Гемолитическая анемия с тельцами Гейнца — Эрлиха
Витамин В ₁₂	+	Желтуха в ПРП
Цитостатические препараты		
Курение/употребление спиртных напитков	-	Пороки развития, задержка роста, гибель эмбриона
Никотин	-	Недостаточность плаценты, хроническая асфиксия, низкая масса тела при рождении, недоразвитые дети
Алкоголь	(-)	При постоянном и чрезмерном употреблении: повреждение клеток головного мозга плода

+ Препарат выбора.
 (+) можно назначать.
 (-) лучше не назначать.
 — противопоказан.
 Бер — беременность.
 ПРП — послеродовой период.

коактивных лекарственных препаратов с интенсивным действием или же назначать их с величайшей осторожностью. К числу таких высокоактивных препаратов относятся цитостатические препараты, антибиотики, лекарственные препараты, влияющие на метаболизм, гормоны, вакцины с живым вирусом и производные кумарина, используемые в качестве антикоагулянтов (табл. 20).

И наконец, несколько соображений о плацентарном переносе лекарственных препаратов, имеющих важное значение. Лекарственные препараты с низкой молекулярной массой (мол. масса < 600) легко проникают через плаценту; лекарственные препараты с большой молекулярной массой (мол. масса > 1000) не проникают через плаценту. Так, например, гепарин (мол. мас-

са = 12 000) можно вводить во время беременности без ограничения, в то время как производные кумарина (мол. масса = 400) проникают через плаценту к плоду и поэтому противопоказаны.

Жирорастворимые, недиссоциированные или неионизированные вещества легко проникают через липофильную плацентарную мембрану. Трансплацентарный обмен водорастворимых диссоциированных или ионизированных молекул, в противоположность этому, происходит значительно медленнее. Таким образом, декстран и пенициллин проникают через плаценту со значительной задержкой, тогда как тиопентал переносится немедленно.

С той же самой скоростью, с которой лекарственные препараты переносятся диаплацентарно от матери к плоду, они также и реабсорбируются. Таким образом, длительность действия лекарственных препаратов в организме плода зависит главным образом от времени полужизни его в организме матери.

Многие лекарственные препараты немедленно распадаются в крови матери или в плаценте и никогда не достигают плода. Это особенно справедливо в отношении препаратов, вызывающих сокращения мускулатуры матки. Простагландины исчезают из крови матери немедленно под действием дегидрогеназ матери. Окситоцин полностью разрушается плацентарной окситоциназой. Биогенные амины являются жертвой плацентарных аминоксидаз.

Имея в виду эти несколько правил, практикующий врач не может ошибиться в применении фармакотерапии во время беременности. Невзирая на любые противопоказания, врач обязан назначить эффективные лекарственные препараты, безопасность которых для плода доказана, поскольку целью медицины является оказание помощи. На ранней стадии беременности следует отдавать предпочтение соблюдению предосторожности, поскольку структуры плода в этот период очень восприимчивы к индуцируемым лекарственными препаратами повреждениям. Осторожность необходима больше всего в случаях, связанных с применением высоких доз и длительным лечением. Врач должен также воздерживаться от введения высокоактивных препаратов и таких лекарственных средств, которые легко проникают через плаценту. И, наконец, следует сказать, что даже минимальное понимание диаплацентарной кинетики позволяет сделать дифференцированный выбор необходимых лекарственных препаратов. Вопрос о том, почему фармакотерапия должна применяться с большой осторожностью незадолго до родов или во время родов, был рассмотрен выше. Более детальные рекомендации даны в табл. 20.

Лекарственные препараты и плацентарный барьер

Оказалось, что предположение, которого придерживались ранее относительно того, что так называемый плацентарный барьер выполняет естественную защитную функцию против воздействия на плод экзогенных веществ или лекарственных препаратов, имеет только ограниченную ценность. Поэтому в по-

следнее время были предприняты значительные усилия для того, чтобы проанализировать те многочисленные фармакокинетические и фармакодинамические процессы, которые приходят в действие во время диаплацентарного переноса лекарственных препаратов. Но даже сегодня фармакологические процессы, происходящие в плаценте, настолько неясны, что скорее клинический опыт, а не результаты фармакологических исследований, имеет решающее значение в вопросе о том, какие лекарственные препараты следует назначать во время беременности. Исходя из такого состояния дел мы и представили список наиболее важных лекарственных препаратов, используемых во время беременности, вместе с нашими комментариями (см. табл. 20).

Лекарственные препараты различаются по характеру их диаплацентарного переноса, который главным образом определяется их физико-химическими свойствами. Явные изменения в диаплацентарном переносе могут быть вызваны небольшими отклонениями в молекулярных свойствах, из которых самым важным фактором является степень диффузии через плаценту. Однако некоторые другие факторы также играют определенную роль, например, жирорастворимость, ионизация, молекулярная масса вещества, концентрационный градиент, ферментная активность, площадь поверхности плаценты, толщина мембраны, патологические изменения плаценты, уровень кровообращения в плаценте. По ее функции как липидного барьера плаценту можно уподобить гематоэнцефалическому барьеру. Лекарственные препараты, которые легко проникают в ткань головного мозга, также легко достигают плода и в такой же самой степени.

Ниже описаны предполагаемые способы диаплацентарного переноса.

Пассивное движение вещества

1. Диффузия жирорастворимых молекул с низкой молекулярной массой через липидоподобную хорионическую мембрану.

2. Более энергичная диффузия благодаря активности трофобластных клеток и той или иной системы-носителя, например пиримидиновых систем-носителей, аминокислотных систем-носителей (функции которых точно неизвестны).

3. Прохождение через поры диаметром 1 нм ($= 10 \text{ \AA}$) — диapedез.

Активное движение вещества

1. Ферментные процессы

2. Фагоцитоз (пиноцитоз)

Диффузия является важнейшим способом диаплацентарного переноса. Скорость диффузии соответствует концентрации вещества в крови матери и плода (мать — ребенок, ребенок — мать). Для ее осуществления не требуется затраты энергии

Алкоголь (жирорастворимый)

Проникает в грудное молоко только в минимальных количествах (0,2—0,3%)

Чрезмерное употребление алкоголя матерью может оказать повреждающее воздействие на ребенка

Анальгетики, жаропонижающие средства, опиаты

Салицилат
Пиразолин

Салицилаты, производные пиразолина, бутадиион, новамин, сульфон и т. д. обнаруживаются в грудном молоке в таких ничтожных количествах, что их можно вводить в период лактации без колебаний

Фенацетин/парацетамол
Хинин

Фенацетин, парацетамол и т. д. плохо элиминируются в организме ребенка и могут вызывать развитие метгемоглобинемии и нефрита

Индометацин
Опиаты
Атропин

Алкалоиды опия, синтетические опиаты, атропин и скополамин присутствуют в грудном молоке в ничтожных количествах, поэтому их можно вводить в послеродовом периоде. То же самое относится к хинину и индометацину

Антибиотики
Пенициллины
Цефалоспорины
Стрептомицин
Канамицин
Гентамицин
Левомецетин
Тетрациклины
Эритромицин
Линкомицин
Клиндамицин
Новобиоцин
Сульфонамиды
Фурадонин
Налидиксовая кислота
Туберкулостатические препараты
Хлоридин

Антибиотики не достигают терапевтических концентраций в грудном молоке. Однако уровень их выведения настолько высок, что у ребенка может возникнуть резистентность или аллергия к ним; они также могут нарушать нормальную флору кишечника. Высокие дозы или длительное введение может оказывать токсическое воздействие. Сообщались следующие цифры концентрации антибиотиков в грудном молоке (в % от их концентрации в крови): спирамицин 100%; цикloserин 75%; тетрациклин 75%; эритромицин 50%; левомицетин 50% (соблюдать осторожность!); изониазид 40%; новобиоцин 25%; пенициллин 10%; сульфонамиды 10%; фурадонин 0%

Пенициллины и цефалоспорины вряд ли оказывают какие-либо нежелательные побочные воздействия; они являются препаратами выбора в период лактации

Стрептомицин, канамицин и гентамицин присутствуют в грудном молоке и их не следует вводить матери из-за токсических воздействий на ребенка

Левомецетин достигает сравнительно высоких концентраций в грудном молоке; в некоторых случаях это может привести к развитию желтухи или нарушению флоры кишечника, поэтому следует избегать его применения

Тетрациклин следует вводить только кратковременно из-за его склонности к внедрению в костное вещество и эмаль зубов и к нарушению их роста

	<p>Нет никаких сообщений о том, что эритромицин, линкомицин, клиндамицин и новобиоцин оказывают какое-либо повреждающее воздействие на ребенка</p> <p>Сульфонамиды (включая тримоксазол) могут вызвать развитие желтухи, вытесняя билирубин из его связи с белками плазмы крови</p> <p>Фурадонин лучше подходит для применения в период лактации, чем налидиксовая кислота, поскольку в грудном молоке обнаруживаются только его следы</p> <p>В качестве туберкулостатических веществ изониазид и парааминосалициловую кислоту (ПАСК) можно вводить без вреда для ребенка</p> <p>Хлоридин достигает очень высоких концентраций в грудном молоке</p>
<p>Противоэпилептические препараты</p>	<p>Барбитураты, дифенин и гексамидин присутствуют в грудном молоке в больших количествах; поскольку в грудном молоке обнаруживаются только следы карбамазепина, он и является препаратом выбора в послеродовом периоде. Можно также вводить и хидантоин</p>
<p>Антигистаминные препараты/антиэметики</p>	<p>Присутствуют в грудном молоке в ничтожных количествах. Безвредны для ребенка</p>
<p>Гипотензивные препараты</p>	<p>Резерпин проникает в грудное молоко и делает ребенка апатичным и сонливым. β-адреноблокаторы, октадин и салуретики можно вводить во время грудного вскармливания без колебаний</p> <p>Йод и его производные (также и радиоактивный йод) наблюдаются в грудном молоке (опасность развития гипертиреоза. Обязательно отнять ребенка от груди!). После того как мать будет вылечена препаратами высушенной щитовидной железы, зоб у ребенка исчезнет</p> <p>Тиоксин также обнаруживается в грудном молоке</p>
<p>Снотворные, наркотики, психофармакологические средства</p>	<p>Барбитураты, например фенобарбитал и тиопентал, выводятся в грудное молоко в больших количествах; у детей наблюдается сонливость и вялое сосание. То же самое справедливо и в отношении противоэпилептического препарата — дифенина</p> <p>Производные бензодиазепина переносятся в грудное молоко в самых незначительных количествах, и хотя они плохо выводятся из организма ребенка, их можно назначать без особых ограничений. Большинство обычных психофармакологических препаратов оказывают седативное действие на ребенка. Поскольку их концентрация в грудном молоке минимальна (за исключением лития), их можно назначать. Аминазин, мепротан, тиорида-</p>

	<p>зин, а также инсидон, тефранил и хидантоин разрешается применять во время грудного кормления. Следует начать процесс отнимания ребенка от груди, как только у него появятся признаки вялости сосания, сонливости или тремора. Газообразные наркотические средства, такие как эфир, циклопропан, хлороформ и фторотан, наблюдаются в грудном молоке</p>
Инсектициды	<p>Проникают в грудное молоко. Не сообщалось о случаях каких-либо вредных последствий для ребенка в нашем регионе</p>
Металлы	<p>Мышьяк, сурьма, бром, ртуть и свинец проникают в грудное молоко. Будьте осторожны!</p>
Слабительные средства	<p>Сообщалось, что производные антрахинона (сена, крушина) проникают в грудное молоко и вызывают диарсию у ребенка. Незначительные количества касторового масла проникают в грудное молоко</p> <p>Солевые слабительные, бисакодил, фенолфталеин, алоэ, парафиновое масло, агар-агар присутствуют в грудном молоке в таких малых количествах, что они не влияют на ребенка</p> <p>Считают вероятным, что фруктовые кислоты проникают в грудное молоко и могут вызывать диарсию у ребенка</p>
Никотин	<p>Нет никакого сомнения в том, что никотин проникает в грудное молоко через 2—12 ч; часто его концентрация в грудном молоке даже достигает высоких уровней. Предостережение: такого количества никотина достаточно для оказания токсического воздействия на ребенка</p>
Витамины и минералы	<p>Когда их вводят в терапевтических целях, витамины и минеральные вещества, а также меченые элементы наблюдаются в большом количестве в грудном молоке. Однако в случае дефицита витаминов и минералов лечение ребенка невозможно из-за их низких концентраций в грудном молоке. Исключением из этого общего правила является введение фтора для профилактики кариеса; достаточное количество его может попасть в грудное молоко. Однако это не представляет никакой ценности для постоянных зубов ребенка</p>
Цитостатические препараты, иммунодепрессивные препараты	<p>Ребенка необходимо отнять от груди, поскольку эти лекарственные препараты проникают в грудное молоко</p>
Антикоагулянты	<p>В отличие от большинства производных кумарина, которые противопоказаны, гепарин не обнаруживается в грудном молоке. Однако обычно необходимость в проведении антикоагулянтной терапии (при тромбозмболии) означает также показание к отниманию ребенка от груди</p>

Кофеин	Всего 1% введенного в организм матери кофеина обнаруживается в грудном молоке. Не было сообщений о случаях каких-либо вредных последствий для ребенка
Сердечные гликозиды	Вряд ли переносятся в грудное молоко
Стероидные гормоны Кортикостероиды Эстрогены Гестагены Андрогены	<p>Кортикостероиды можно вводить в послеродовом периоде, хотя они обнаруживаются в грудном молоке и могут вызывать развитие желтухи у ребенка (они угнетают глюкуронилтрансферазу).</p> <p>Введение матери в терапевтических дозах эстрогенов и гестагенов может приводить к переносу до 5% введенного количества их в грудное молоко; этого количества достаточно для того, чтобы вызвать набухание молочных желез ребенка</p> <p>Сообщалось также о набухании молочных желез у ребенка после приема матерью противозачаточных «пилюль».</p> <p>Лишь незначительная доля введенных андрогенов проникает в грудное молоко (1%). Не было сообщений о каких-либо вредных воздействиях на плод. Эстроген, гестаген и андроген подавляют секрецию молока</p>
Другие гормоны	Адреналин, норадреналин и инсулин можно назначать (инсулин разрушается в пищеварительном тракте ребенка). Антитиреоидные средства противопоказаны, потому что они обнаруживаются в грудном молоке в таких количествах, которые блокируют функцию щитовидной железы ребенка

и при этом способе переноса отсутствует конкуренция между различными веществами. Почти все лекарственные препараты с низкой молекулярной массой могут проникать через плаценту посредством диффузии, причем жирорастворимые вещества проникают очень быстро, а водорастворимые — медленнее. Газы (O_2 , CO_2 , ингаляционные наркотические препараты), вода и липофильные вещества с молекулярной массой <600 переносятся посредством диффузии.

Определенные молекулы, такие как глюкоза, лактоза, молочная кислота и некоторые электролиты, проникают через плаценту быстрее, чем можно было бы ожидать исходя из концентрационного градиента диффузии. Предполагают, что такая усиленная диффузия является результатом физико-химических активных процессов, происходящих в хорионической мембране, которые играют важную роль. Однако детального исследования этих процессов пока еще не проводили.

Лекарственные препараты в грудном молоке

Секреция молока является исключительной продукцией молочных желез, которые извлекают составные части из циркулирующей крови. Состав грудного молока обычно постоянный. Было уже давно известно, что инородные вещества, находящиеся в крови, проникают в грудное молоко; однако механизм этого переноса все еще остается открытым для интерпретации. Необходима ли для этого активная секреция или следует предполагать пассивную диффузию? Тем не менее можно считать общим правилом, что вещества с малой молекулярной массой проникают в грудное молоко легче, чем вещества с большой молекулярной массой; жирорастворимые вещества — легче, чем водорастворимые; щелочные — в большей степени, чем кислые; вещества, циркулирующие в крови в свободном состоянии, — легче, чем вещества, связанные с белком. Мы можем предположить, что концентрация кратковременно действующего лекарственного препарата в грудном молоке обычно настолько мала, что он не может оказать сколько-нибудь решающего фармакологического воздействия на ребенка и что мать можно подвергать фармакотерапии в период лактации. Тем не менее известно, что некоторые лекарственные препараты оказывают воздействие на ребенка, и необходимо соблюдать осторожность в отношении их использования (табл. 21).

24. Основы лекарственной терапии во время беременности

*Н. Ямада (N. Yamada), К. Кидо (K. Kido),
С. Хаяши (S. Hayashi)*

В последнее время стало трудной задачей определить, какие лекарственные препараты можно без риска назначать беременным, поскольку самые эффективные из них могут оказаться полезными для матери, но иногда могут повредить плоду. Врачи должны проявлять величайшую осторожность при сопоставлении благополучия плода с непосредственными или косвенными преимуществами лекарственной терапии для матери. В упаковку многих современных лекарственных препаратов вкладывают листки с такими инструкциями, как: «Поскольку безопасность этого лекарственного препарата при использовании его во время беременности не была установлена, то пользу от назначения его беременным или женщинам, которые могут забеременеть во время лечения, следует сопоставить с возможной опасностью для плода, и решение выносится врачом по его усмотрению», или: «Данный препарат следует с осторожностью назначать беременным, поскольку сообщалось, что исследования репродуктивной

функции в экспериментах на животных выявили его потенциальную тератогенность». Безусловно, ни один лекарственный препарат не следует назначать беременным, если только лекарственная терапия не является абсолютно необходимой. Большинство беременностей протекает нормально и введение лекарственных препаратов в такой ситуации не требуется, за исключением тех случаев, когда беременность невозможно сохранить без лекарственного контроля, как например, в случаях пересаженной почки, сердечной недостаточности, сахарного диабета или болезни крови.

Сообщалось, что почти все женщины принимают во время беременности от 4 до 10 лекарственных препаратов [Fogfar et al., 1973; Neim et al., 1975]. Не всегда женщины могут оставаться здоровыми во время беременности, и поэтому некоторые из них считают необходимым принимать какие-то лекарственные препараты для лечения различных болезней и по поводу различных жалоб, даже когда симптомы слабо выражены. Некоторые женщины покупают патентованные лекарственные препараты в аптеках по собственному усмотрению. В настоящее время лекарственные препараты назначают большинству беременных в дозах, основанных на наблюдениях за взрослыми больными и без учета интересов плода. Поскольку беременность следует рассматривать как специфическое клинико-фармакологическое состояние, необходимо делать различие между дозовыми режимами для беременных и небеременных женщин. Необходимо также уделять внимание факту различной чувствительности матери и плода к лекарственным препаратам. Поскольку лекарственная терапия во время беременности требует величайшей предусмотрительности, то врач, вероятно, будет вообще избегать назначения лекарственных препаратов беременным.

1. Чувствительность беременных к лекарственным препаратам отличается от чувствительности к ним небеременных женщин.

У беременных возможно развитие анафилактического шока и лекарственной интоксикации в таких ситуациях, в которых у небеременных женщин они могут и не возникнуть. Согласно сообщению Yoshimura (1971) (касающегося случаев смерти беременных, связанных с использованием лекарственных препаратов), следует считать, что беременная женщина находится в предшоковом состоянии, потому что физиологические изменения в гемодинамике и гормональном статусе, а также усиленный метаболизм во время беременности могут вызвать развитие у нее гиперчувствительности к лекарственным препаратам.

Мы должны осознать, что характер превращений лекарственных препаратов в организме беременных женщин и их воздействие на нее, т. е. абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция, будут видоизменяться с каждой стадией беременности и во время родов и будут значительно отличаться от тех же процессов в организме небеременной женщины.

2. Находящийся в матке плод не защищен от воздействия лекарственных препаратов, содержащихся в окружающей его среде.

Самый важный фактор, который следует принять во внимание, когда применяют для лечения беременной лекарственную терапию, — это безопасность плода. Хотя почти все вводимые матери лекарственные препараты легко проникают через плаценту и попадают в окружающую организм плода среду, факт воздействия вводимых матери препаратов на плод почти не принимался во внимание до тех пор, пока не произошла трагедия с талидомидом.

Длительное время считали, что «плацентарный барьер» защищает плод, находящийся в матке, от воздействия внешних стрессов и даже от влияния токсических или неподходящих веществ, поглощаемых матерью. Однако разрушение лекарственных препаратов плацентой играет лишь незначительную роль в защите плода от пагубных последствий их влияния. Согласно выводам Hagerman и Villee (1960), большое число лекарственных препаратов с мол. массой менее 1000 легко проникают через плаценту и вообще молекулы меньшего размера проникают посредством простой диффузии легче, чем более крупные молекулы. Большинство лекарственных препаратов имеют мол. массу менее 600. Признано также, что концентрация некоторых лекарственных препаратов в организме плода после их введения матери будет выше, чем в организме матери, потому что более высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера плода и незрелость функций почек и печени плода могут привести к замедлению экскреции или инактивации лекарственных препаратов. Существует различие между матерью и плодом в степени их чувствительности к лекарственным препаратам и в развитии их метаболических систем. Поэтому мы должны иметь в виду, что плод часто подвергается значительной опасности даже в тех случаях, когда мы вводим матери безопасные для нее дозы лекарственных препаратов. Например, диазепам может вызвать переходящее угнетение дыхательной системы у плода, даже если у матери не наблюдается нарушения дыхания [Neim et al., 1975].

К тому же, не зная средних, максимальных и летальных доз данного лекарственного препарата для плода, мы тем не менее назначаем обычные для взрослых людей средние дозы беременным. Таким образом, плод подвергается воздействию столь большого количества препарата, которое соответствует материнской или взрослой дозе для большинства лекарственных препаратов, ни один из которых не предназначен для пользы плода. Плод, таким образом, может оказаться нежелательным реципиентом вводимых матери лекарственных препаратов, которые могут быть очень опасными для него. Плод не может избежать опасности ни от непосредственного воздействия вводимых матери лекарственных препаратов, проникающих через плаценту

и поступающих в кровообращение плода, ни от их косвенного влияния, возникающего из-за изменения маточного кровотока, вызванного изменениями физиологического состояния матери. Поэтому врач должен полностью осознать, что введение лекарственного препарата матери означает введение его непосредственно плоду. По этой причине лучше всего во всех случаях, когда это возможно, не вводить лекарственные препараты во время беременности и вместо этого советовать беременной не волноваться и внимательно следить за своим состоянием. Однако невозможно избежать и таких случаев, когда лекарственная терапия является необходимой. В следующих параграфах этого раздела мы рассмотрим подход к назначению рациональных дозовых режимов для беременных, с учетом их физиологических и фармакокинетических особенностей.

- Рациональный метод назначения лекарственных препаратов беременным

1. Врачи должны объяснить своим беременным пациенткам, когда и как они должны принимать назначенные им лекарственные препараты, а также запретить любое самолечение.

Еще совсем недавно мы были склонны слишком подчеркивать негативные аспекты проведения лекарственной терапии во время беременности. Ошибочное представление о том, что все лекарственные препараты могут вызвать врожденные пороки развития, и нарушение процесса адаптации ребенка после его рождения, получило широкое распространение именно из-за таких чрезмерных предостережений. По этой причине люди склонны смотреть на проведение любой лекарственной терапии во время беременности со страхом и подозрением, и иногда беременные пациентки не принимают лекарственных препаратов, назначаемых им врачами. С другой стороны, и врачи часто не решаются назначать лекарственные препараты беременным, несмотря на то, что они нуждаются в лечении. Как следствие этого течение заболевания осложняется. Для того чтобы избежать таких пагубных последствий, врачи должны располагать точными сведениями о назначаемом лекарственном препарате и, прежде чем вводить его беременной, смягчить ее опасения с помощью убедительных объяснений. Сообщалось также о том, что, не ставя об этом в известность врача, беременные во многих странах принимают большое количество никем не назначенных им лекарственных препаратов. По данным Bodendorfer и соавт. (1979), большая часть нежелательных лекарственных воздействий на плод приходится на долю не назначенных врачами лекарственных препаратов. Должно стать железным правилом, чтобы без разрешения врача беременные не принимали никаких лекарственных препаратов.

2. Необходимо принимать во внимание взаимосвязь между стадией беременности и действием лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты могут воздействовать на плод в течение всего периода внутриутробного развития. Степень повреждения плода лекарственными препаратами будет различной в разные стадии беременности. В соответствии с изменениями в степени чувствительности к лекарственным препаратам, происходящими у беременной по мере развития беременности, лекарственные препараты следует назначать только после рассмотрения возможности развития повреждающих эффектов, а именно: тератогенности в ранние сроки беременности, замедления внутриутробного роста и внутриутробной гибели плода в период после второго триместра беременности и до момента рождения, а также нарушений процесса адаптации после рождения. Как правило, беременным не следует назначать никаких лекарственных препаратов, за исключением тех случаев, когда это действительно необходимо. Особенно в период от 3-й до 10-й недели беременности лекарственные препараты следует назначать только в том случае, если этого абсолютно невозможно избежать.

Первый триместр беременности. Утверждают, что самым серьезным повреждающим воздействием лекарственных препаратов на плод является их тератогенное действие, которое имеет место в первом триместре беременности, т. е. во время стадии эмбрионального развития. Сообщается, что от 3 до 5% врожденных пороков развития вызывается действием лекарственных препаратов [Wilson, 1972]. Сообщение Hawkins на тему «Тератогенез у человека» опубликовано в этой книге. Период с 3-й по 10-ю неделю после зачатия является самым опасным периодом для плода. Иногда женщины не знают в первое время о том, что они беременны, и многие из них принимают лекарственные препараты без учета воздействия этих препаратов на плод и их собственный организм. Поэтому врачи должны выяснить точные даты менструальных циклов у своих находящихся в детородном возрасте пациенток. Если женщины находятся в позднем периоде менструального цикла, то врачи должны назначать им только такие лекарственные препараты, относительно которых известно, что они несомненно безопасны для плода. Если есть необходимость в использовании таких лекарственных препаратов, относительно потенциальной тератогенности которых нет точных сведений, врачи должны порекомендовать своим пациенткам воспользоваться противозачаточными средствами.

Период от второго триместра до рождения ребенка. Поскольку органогенез завершается через 12 нед беременности, врожденные пороки развития в более поздние сроки обычно не возникают почти ни в каких органах, за исключением ЦНС и половых органов. Иногда врачи не уделяют достаточного внимания тератогенным эффектам лекарственных препаратов в течение этого периода и свободно назначают лекарственные препараты беременным после завершения органогенеза. Но побочные эффекты лекарственных препаратов в этот период беременности

приводят к развитию функциональных нарушений в биохимии и физиологии плода. Например, сообщалось о замедлении внутриутробного роста в результате болезни Минамата [Harada et al., 1970] и о внутриутробной гибели плода, вызванной повторными введениями тиазидов во время осложненной токсикозом беременности [Kido, 1977]. Известно также о развитии рака влагалища у маленьких девочек в результате введения стильбэстрола [Herbst et al., 1971], и синдрома Грея, вызванного введением левомицетина [Weiss et al., 1960]. Эти проблемы столь же серьезны, как и тератогенез в ранней стадии беременности.

Кормящая мать. Лекарственные препараты, вводимые кормящей матери, проникают в организм новорожденного через грудное молоко. Степень секреции лекарственных препаратов в грудное молоко зависит от степени ионизации препарата, его молекулярной массы и его растворимости в жирах и воде. Обычно уровни содержания лекарственных препаратов, обнаруживаемые в грудном молоке, совершенно ничтожны. Существование пагубных последствий воздействия лекарственных препаратов, содержащихся в грудном молоке, вряд ли можно доказать, однако такие вещества, как атропин, антикоагулянты, антитиреоидные препараты, антиметаболиты, слабительные (исключая сенну), дигидротрахистерол, препараты йода, наркотики, радиоактивные препараты, бромиды, препараты спорыньи, тетрациклины и метронидазол, не следует назначать кормящим матерям [Catz et al., 1972]. Поскольку наши знания о секреции лекарственных препаратов в грудное молоко весьма ограничены, важно вести тщательное наблюдение как за матерью, так и за новорожденным. Рекомендуют временно прерывать кормление ребенка грудью на тот период, когда матери вводят лекарственные препараты, а для поддержания лактации использовать насос для отсоса грудного молока; это самый надежный подход к решению данной проблемы.

3. Следует избегать использования новых лекарственных препаратов и назначать беременным только проверенные препараты.

Назначение любого нового лекарственного препарата беременной следует рассматривать как эксперимент на людях.

Ни с клинической, ни с этической точек зрения неразумно со стороны врача назначать беременным самые новые, только что появившиеся в продаже лекарственные препараты. Самые новые лекарственные препараты разрешаются для использования Министерством благосостояния в Японии только после того, как будут проверены их свойства в отношении безопасности, токсичности и эффективности по результатам краткосрочных экспериментов на людях и животных. Поэтому при исследованиях репродуктивной функции решающую роль играют эксперименты, выполненные на животных. Однако то, что справедливо для модельных животных, не всегда может оказаться справедливым

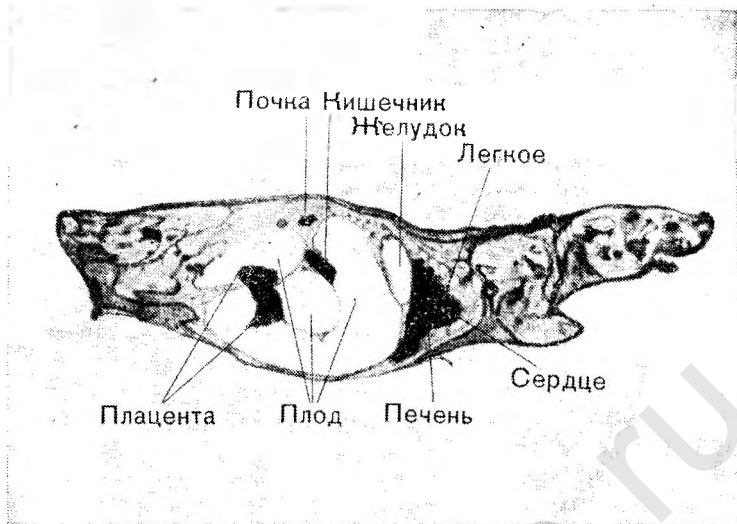


Рис. 67. Ауторадиограмма тела беременной крысы через 15 мин после внутривенного введения ^{14}C -цефазолина.

для людей, особенно когда речь идет о беременных женщинах, плодах и новорожденных.

После трагедии с талидомидом мы осознали, что чувствительность плода человека к лекарственным препаратам и их перенос через плаценту к человеческому плоду значительно отличаются от этих процессов, наблюдаемых у животных различных видов и линий. Например, в нашем исследовании с использованием цефазолина [Yamada et al., 1980 b, c] мы установили, что у беременной женщины уровень содержания цефазолина в пупочном канатике выше, чем в плаценте, а у беременных крыс он был низким в организме плода и высоким в плаценте, согласно ауторадиограмме всего тела крысы (рис. 67 и 75). Поэтому результаты экспериментов по исследованию репродуктивной функции, выполняемых на животных, нельзя непосредственно применять по отношению к беременным женщинам.

Исследования репродуктивной функции человека лучше всего было бы проводить на людях, но, как мы уже убедились, после введения новых лекарственных препаратов людям могут развиться тяжелые повреждающие эффекты. Точно так же, как для автомобильной кампании единственная возможность выявить определенные дефекты в автомобилях (несмотря на серьезные ходовые испытания, проводимые фирмой) часто возникает только после того, как потребители поезжают на этих автомобилях в течение нескольких месяцев, так и новый лекарственный препарат не может считаться полностью безопасным до тех пор, пока он все еще продолжает называться «новым препаратом». Многими старыми лекарственными препаратами можно с уве-

ренностью пользоваться потому, что накоплено большое количество практических данных о результате их длительного применения многими людьми. Длительное применение того или иного лекарственного препарата многими людьми, возможно, даже является таким фактором, который в состоянии убедить в безопасности этого препарата и для беременных. Примером этого служит популярность в Японии китайской медицины, использующей лечение травами, в качестве альтернативы использованию современной западной медицины. Некоторые лекарственные препараты, которые широко используются для лечения беременных, такие, как пенициллин и определенные цефалоспорины, считаются безопасными для беременных, «старыми препаратами». Однако, если приходится иметь дело в клинике с тяжелым случаем, когда для лечения серьезной угрожающей жизни инфекции необходимо использовать синтезированные в самое последнее время антибиотики (из-за резистентности инфицированного организма к старым антибиотикам, подтвержденной определением чувствительности микробов к антибиотикам) и когда невозможно получить лечебный эффект от «старых» лекарственных препаратов, врач обязан использовать (соблюдая осторожность) новые лекарственные препараты после получения согласия на это от самой беременной и от ее семьи. Так как большую часть информации о влиянии лекарственных препаратов на плод человека получают из изолированных сообщений об отдельных случаях, весьма существенно, чтобы клинические данные такого рода обеспечивали твердые основания для безопасного использования лекарственных препаратов при беременности.

4. Следует использовать надлежащие дозы лекарственного препарата в течение минимально возможного срока введения.

Когда лекарственные препараты вводят беременным, то для плода более вредным будет назначение матери неоправданно малых доз в течение длительного промежутка времени. Большинство лекарственных препаратов с меньшей вероятностью будет причинять вред плоду при коротком курсе лечения, чем при длительном применении. Следует тщательно выбрать эффективные лекарственные препараты и назначить введение их в максимальных надлежащих дозах в течение как можно более короткого промежутка времени.

5. Необходимо применить знание клинической фармакокинетики для поддержания минимальных эффективных доз в органе-мишени.

Фармакокинетика имеет дело с изучением и описанием протекания во времени процессов абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных препаратов, а также с выяснением взаимосвязи этих процессов с интенсивностью и продолжительностью терапевтических эффектов и вредных воздействий лекарственных препаратов [Gibaldi, Levy, 1973]. Как сообщают, последние успехи в области фармакокинетики, особенно клинической фармакокинетики, позволяют врачам рассчитать

дозовый режим для каждого отдельного больного прямо у его постели.

Применив результаты фармакокинетического анализа, мы будем в состоянии рассчитать оптимальный дозовый режим для беременных. При введении лекарственного препарата беременной мы можем предсказать уровень этого препарата в каждом органе-мишени, т. е. в очаге болезни матери, матке, околоплодной жидкости или в организме плода, в результате чего вводимая матери доза может быть снижена, а концентрация лекарственного препарата в организме плода не будет чрезмерной. Таким образом, побочные эффекты как для матери, так и для плода, которые могут возникнуть при чрезмерно высоких уровнях содержания препарата, будут снижены. Если мы будем в состоянии контролировать уровни содержания лекарственного препарата в сыворотке крови матери в соответствии с уровнями его концентрации в организме плода или в тканях матки, то окажется возможным защитить плод от пагубных последствий воздействия этого препарата. Лекарственные препараты, введенные матери при окончании срока беременности или во время рождения ребенка, проникают в организм плода, а их метаболиты накапливаются в тканях плода; иногда они не экскретируются до рождения ребенка и остаются в организме новорожденного после его рождения. Например, героин воздействует на плод и вызывает развитие синдрома отмены у новорожденного в результате наркомании матери [Glass, 1975]. Необходимо осуществлять контроль уровней содержания лекарственного препарата в сыворотке крови и в моче, даже если этот препарат не вводился непосредственно перед родами.

Весьма вероятно, что последние достижения в области клинической фармакологии позволят нам использовать вводимые матери лекарственные препараты для внутриутробного лечения заболевания плода, хотя лекарственные препараты применяли ранее только для лечения заболеваний матери или внутриутробной инфекции, возникшей во время беременности [Yaife, Juchau, 1974]. Однако сообщалось, что у новорожденного развивалась гипогликемия в случае, когда матери проводили вливание глюкозы с целью лечения и предупреждения асфиксии у плода [Takeda, 1980]. Это нарушение адаптации, возникшее в результате нарушений гомеостаза у новорожденного.

Не следует с готовностью назначать введение лекарственных препаратов беременным для лечения внутриутробного заболевания плода без учета, с точки зрения фармакокинетики, метаболизма лекарственного препарата в организме матери, плода и новорожденного.

Фармакокинетические характеристики при беременности

Дозовый режим, основанный на клинической фармакокинетике, должен быть идеальным в отношении обеспечения содержания лекарственного препарата в органах-мишенях на уровне

минимально эффективной концентрации, достигаемой в течение наикратчайшего промежутка времени. Больные, действительно нуждающиеся в таком дозовом режиме, — это те люди, физиологическое состояние которых весьма специфично или «необычно», а именно: беременные, новорожденные и престарелые люди, а не так называемые «обычные», или взрослые пациенты. Фармакокинетика многих лекарственных препаратов уже исследована и их параметры были опубликованы; однако фармакокинетический анализ с помощью компьютерной модели невозможен без определения фактических мест концентраций лекарственного препарата. Из данных анализа мы можем построить модель кинетики данного лекарственного препарата и исходя из этого определить рациональный дозовый режим.

Фармакокинетические характеристики при беременности включают в себя динамику переноса лекарственного препарата от матери к плоду и определение степени незащищенности плода от воздействия препарата. Беременную можно рассматривать как, по меньшей мере, двухкомpartmentную систему, в которой плод зависит от процессов абсорбции, метаболизма и экскреции, происходящих в организме матери. Согласно Kiemmerle (1980), беременные представляют собой 5-комpartmentную систему, а именно: плацента, пупочный канатик, плод, мать и околоплодные воды (рис. 68). Кроме того, многокомpartmentные системы настолько усложнены наличием заболевания, что многие факторы непосредственно или косвенно оказывают пагубные воздействия на плод, когда матери вводится лекарственный препарат. Основные факторы безопасности и эффективности лекарственного препарата для плода и беременной, как правило, зависят от концентрации этого лекарственного препарата и длительности его нахождения в организмах матери и плода. Вошедший в историю синдром Грея вызывается нарушением метаболизма лекарственного препарата (из-за токсичности левомецетина) у новорожденного, особенно в случаях недоношенных детей. Высокий уровень содержания левомецетина в крови новорожденного поддерживается длительное время из-за замедления его метаболизма; возникающая таким образом передозировка приводит к смерти новорожденного [Weiss et al., 1960]. Такие трагические случаи происходят из-за того, что не проводится контроль уровня содержания левомецетина в сыворотке крови новорожденного.

Этот новый аспект клинической фармакокинетики начинает давать нам ценную информацию для проведения лекарственной терапии во время беременности. Из-за методологических ограничений затруднительно получить фактические данные об изменениях во времени концентрации лекарственного препарата в соответствующих пунктах, достаточные для полного фармакокинетического анализа. Кроме того, до настоящего времени имеется лишь небольшое число лекарственных препаратов, пригодных для полного фармакокинетического анализа и моделирова-

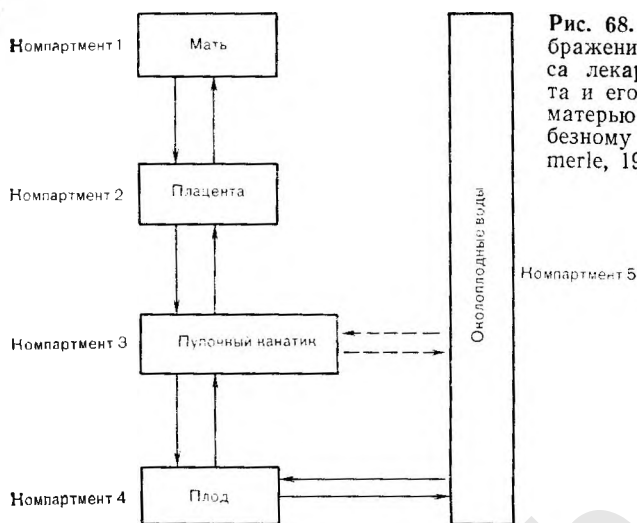


Рис. 68. Схематическое изображение процессов переноса лекарственного препарата и его элиминации между матерью и плодом. (По любезному разрешению Kiemmerle, 1980.)

ния процессов, происходящих в организмах беременной и плода. Мы недавно исследовали процесс переноса цефазолина от матери к плоду и произвели оценку фармакокинетических различий между матерью и плодом, а также установили взаимосвязь между концентрациями препарата в сыворотке крови матери и в тканях матки или в эмбрионе [Yamada et al., 1980 a, b, c].

Перенос цефазолина от матери к плоду

Концентрации цефазолина в тканях были измерены в периметрии, миометрии и эндометрии удаленных маток небеременных женщин, в отпадающей оболочке и хорионе, полученных после искусственных абортов, выполненных при сроках беременности от 5 до 11 нед, а также в крови, содержащейся в пупочном канатике, плаценте, околоплодной жидкости и в миометрии при родах естественным путем или при родах посредством кесарева сечения. В случаях выполнения искусственных абортов мы не измеряли уровня содержания цефазолина в тканях плода по этическим соображениям.

Цефазолин (полусинтетический цефалоспорин) широко применяется в клинической практике с 1917 г. Цефазолин характеризуется широким спектром антибактериального действия, благоприятной биодоступностью и обладает явными преимуществами в отношении безопасности перед аналогичными производными цефалоспоринов [Ueda, 1977].

Фармакокинетические исследования показали, что цефазолин отличается от других цефалоспоринов: а) более высокими концентрациями в крови и тканях; б) более длительным периодом полувыведения из сыворотки крови; в) меньшей нефротоксич-

Рис. 69. Уровни содержания цефазолина в сыворотке крови небеременных и беременных женщин после внутривенного введения его в дозе 2 г (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)

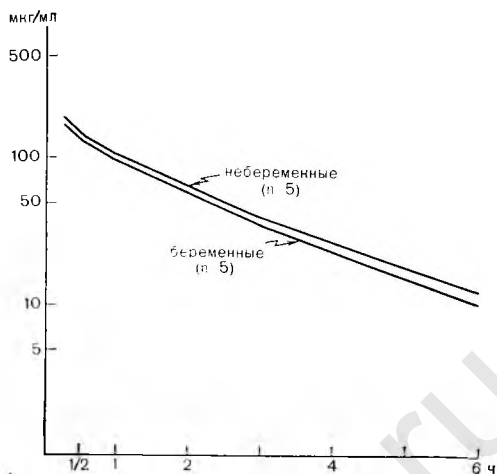
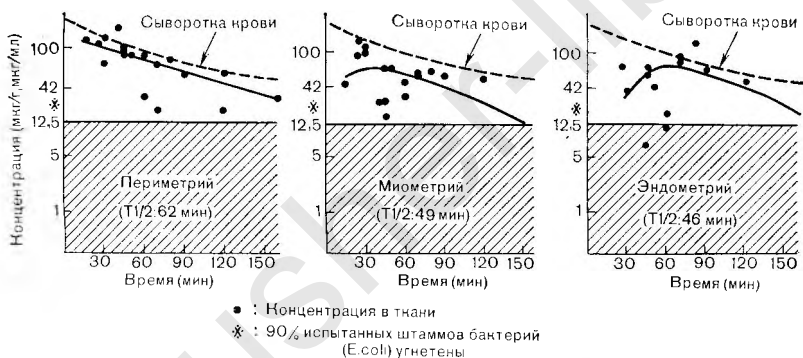


Рис. 70. Уровни содержания цефазолина в тканях матки после внутривенного введения его в дозе 2 г небеременным женщинам, которым была проведена экстирпация матки.

• Были сообщены следующие результаты определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) цефазолина для *E. coli*: 90% из 730 штаммов бактерий были угнетены при концентрации цефазолина, равной 12,5 мкг/мл. (Symposium, 18th Ann. Meeting Jpn. Soc. Chemother. 1970. Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)



ностью; г) более выраженной способностью связывания с белками [Quintiliani, Nightingale, 1978]. Цефазолин используется уже более 10 лет, но за это время не было никаких сообщений о каких-либо тяжелых побочных эффектах этого препарата. Цефалоспорины и пенициллины считаются безопасными для использования их во время беременности, и многих беременных лечили цефазолином без каких-либо побочных эффектов. Аналогично и при проведении нашего исследования не наблюдалось никаких вредных воздействий на мать или на плод после однократного внутривенного введения 2 г цефазолина.

Уровни содержания в сыворотке крови (рис. 69). Кривые регрессии цефазолина в сыворотке крови небеременных и беременных женщин при окончании срока беременности идут почти параллельно, но кривая концентрации в сыворотке крови не-

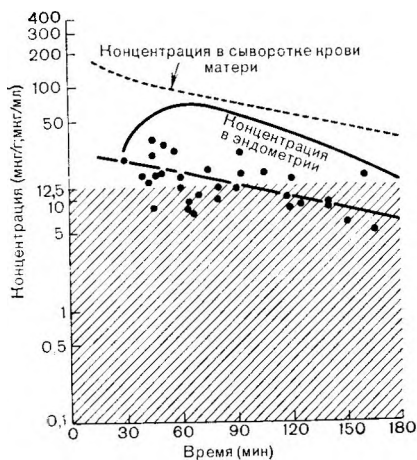


Рис. 71. Уровни содержания цефазолина в отпадающей оболочке матки после внутривенного введения его в дозе 2 г в ранние сроки беременности беременным, у которых был выполнен искусственный аборт. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)

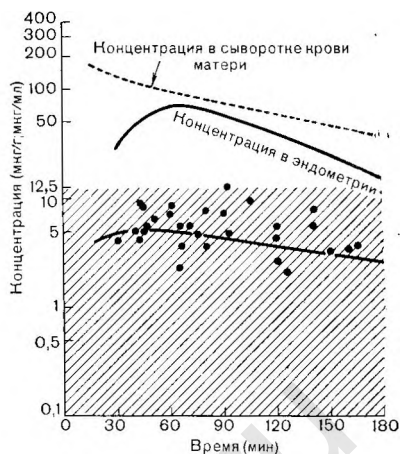


Рис. 72. Уровни содержания цефазолина в хорроне после внутривенного его введения в дозе 2 г в ранние сроки беременности беременным, у которых был выполнен искусственный аборт. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1, 1.)

беременных женщин располагалась немного выше. Когда мы проанализировали эти данные с помощью двухкомпартментной открытой модели, время полувыведения цефазолина из сыворотки крови небеременных женщин и беременных оказалось соответственно равным 113 и 103 мин. Не было значительных различий в этих показателях между небеременными и беременными женщинами при окончании срока беременности, так и между установленными нами величинами и соответствующими показателями для взрослых людей, равными 94 и 120 мин [Kirby, Regamey, 1973; Simon et al., 1973].

Уровни содержания в тканях матки (рис. 70). По данным исследования удаленных хирургическим путем маток, цефазолин быстро проникает в ткани матки. Появление цефазолина в эндометрии наблюдается не позднее чем через 23 мин после его введения. Концентрации цефазолина достигают максимальных значений в периметрии через 5 мин, в миометрии через 35 мин и в эндометрии через 62 мин после введения. Пиковые значения концентраций цефазолина в периметрии, миометрии и эндометрии соответственно составляют в среднем 142, 65 и 70 мкг/г. Уровни содержания цефазолина в трех тканях матки оставались выше 12,5 мкг/г в течение 150 мин после введения.

Уровни содержания в отпадающей оболочке матки и в хорроне (рис. 71 и 72). В ранние сроки беременности максималь-

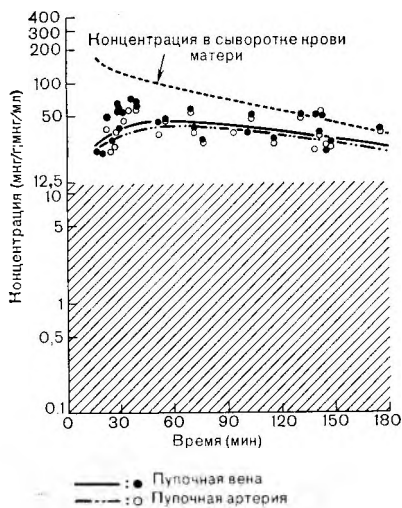


Рис. 73. Уровни содержания цефазолина в крови, содержащейся в пупочном канатике, после внутривенного введения его в дозе 2 г по окончании срока беременности беременным, роды у которых протекали естественным путем. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1, 1.)

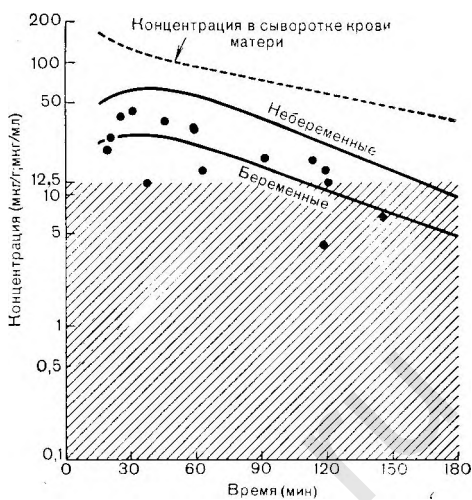
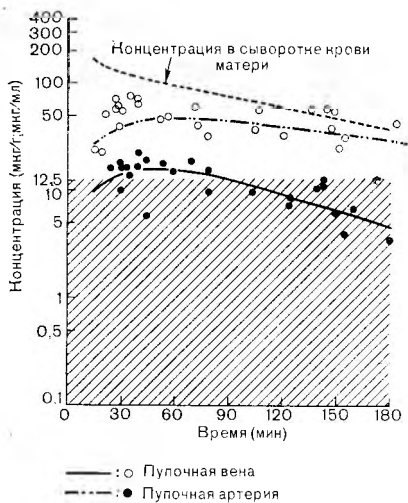


Рис. 74. Уровни содержания цефазолина в миометрии после внутривенного его введения в дозе 2 г по окончании срока беременности беременным, роды у которых выполнялись посредством операции кесарева сечения. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)

ная концентрация цефазолина в отпадающей оболочке, равная 24 мкг/г, была достигнута через 16 мин после его введения. Уровень содержания цефазолина в этой оболочке матки, превышающий 12,5 мкг/г, сохранялся в течение 100 мин. Максимальная концентрация цефазолина в хорионе, равная 5,1 мкг/г, была достигнута через 45 мин после введения препарата. Отношение общего содержания цефазолина в отпадающей оболочке матки к его содержанию в хорионе составляло приблизительно 40%, и эти результаты, по-видимому, приемлемы с анатомической точки зрения. Они согласуются с данными, полученными Kobuletzki и соавт. (1974). По сравнению с концентрацией цефазолина в эндометрии у небеременных женщин его концентрации в отпадающей оболочке и в хорионе быстрее достигают своего пика, но сами пиковые значения в них получаются меньше.

Уровни содержания в пупочном канатике (рис. 73). Перенос цефазолина к человеческому плоду исследовался путем измерения его концентрации в крови, содержащейся в пупочном канатике. Полагают, что антибиотики часто появляются в крови, содержащейся в пупочном канатике, позднее, чем в крови матери, однако цефазолин проникал в организм плода быстро и в высокой концентрации. Кривые регрессии концентраций цефазолина в сыворотке крови, содержащейся в пупочной вене и в пупочной



—○— Пупочная вена
 -●- Пупочная артерия

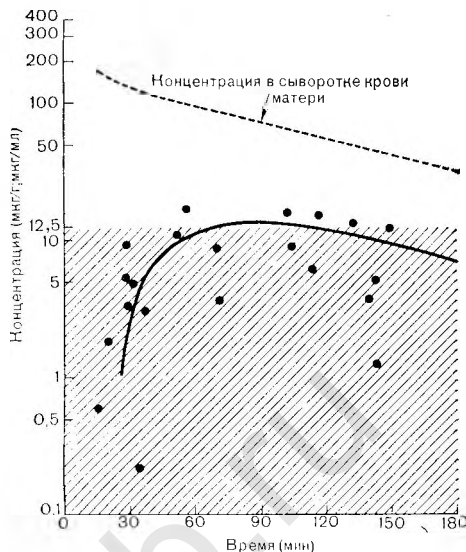


Рис. 75. Уровни содержания цефазолина в плаценте после внутривенного его введения в дозе 2 г по окончании срока беременности беременным, роды у которых протекали естественным путем. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1080, vol. 1; 1.)

Рис. 76. Уровни содержания цефазолина в околоплодных водах после внутривенного его введения по окончании срока беременности беременным, роды у которых протекали естественным путем. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)

артерии, почти сливаются в одну, а время его полувыведения соответственно составляет 122 и 130 мин, т. е. без значительных различий между пупочной веной и пупочной артерией. Пиковая концентрация цефазолина в крови, содержащейся в пупочной вене, равная в среднем 46 мкг/мл, достигалась через 55 мин после введения, а затем содержание его в пупочной вене постепенно снижалось, но оставалось на уровне более 25 мкг/мл в течение 180 мин. Согласно кривой регрессии цефазолина в сыворотке крови, рассчитанной на компьютере на основании этих данных, кривая концентрации цефазолина в крови, содержащейся в пупочном канатике, располагается выше кривой его концентрации в сыворотке крови матери через 7 ч после его введения.

Уровни содержания в миометрии (рис. 74). При выполнении операций кесарева сечения мы исследовали концентрацию цефазолина в миометрии беременной матки при окончании срока беременности. Максимальная концентрация цефазолина в миометрии беременных, составлявшая в среднем 30,4 мкг/г, достигалась через 30 мин после его введения. Концентрация цефазолина в миометрии оставалась на уровне выше 12,5 мкг/г в течение 120 мин. По сравнению с концентрацией в миометрии не-

беременных эта концентрация была ниже, но пиковые значения достигались почти в одно и то же время у женщин обеих групп.

Уровни содержания в плаценте (рис. 75). При родах, протекавших естественным путем, пиковая концентрация цефазолина в плаценте, равная в среднем 15,8 мкг/г, достигалась через 49 мин после его введения. По сравнению с концентрацией в эндометрии пиковая концентрация в плаценте была ниже, но достигалась она быстрее. Кривые регрессии пиковой концентрации в плаценте располагались аналогично соответствующим кривым для отпадающей оболочки и хориона, полученным в ранние сроки беременности.

Уровни содержания в околоплодных водах (рис. 76). При родах, протекавших естественным путем, цефазолин появляется в околоплодных водах не позднее чем через 24 мин после его введения. Пиковая концентрация в околоплодных водах, равная в среднем 13,6 мкг/мл, достигалась через 100 мин после введения препарата. Время полужизни цефазолина в околоплодных водах составляло 50 мин. Поскольку околоплодные воды ведут свое происхождение главным образом от мочи плода или секрета амниона и считается, что скорость их обмена довольно высока, кажется логичным, что цефазолин появляется в околоплодных водах только через 24 мин после его введения матери и что уровни содержания цефазолина в околоплодных водах были ниже, чем в организме матери или плода. Однако кривая регрессии концентрации цефазолина не была крутой и в околоплодных водах поддерживалась терапевтическая концентрация цефазолина.

Взаимосвязь между уровнями содержания цефазолина в сыворотке крови и в тканях матки. До настоящего времени при определении дозового режима дозы вводимых лекарственных препаратов обычно рассчитывают на основании их концентрации в сыворотке крови, но уровни содержания препарата в тканях не всегда соответствуют его концентрации в крови. Однако все, что мы можем определить в клинических условиях, — это концентрации препарата в сыворотке крови и моче, и поэтому важной отправной точкой для проведения лекарственной терапии беременных является осуществление контроля уровня содержания препарата в организме матери, принимая во внимание распределение этого препарата в органе-мишени, или в организме плода. Однако точное и свободное применение законов клинической фармакокинетики непосредственно у постели больного является слишком трудной задачей для клинициста.

При сравнении отношений концентрации цефазолина в тканях матки и плода к его концентрации в сыворотке крови у беременных женщин в период между 20 и 180 мин после его введения оказалось, что отношения концентрации цефазолина в миометрии и эндометрии к его концентрации в сыворотке крови соответственно составляли 24—58% и 20—70%. С другой стороны, отношения уровней содержания цефазолина в отпа-

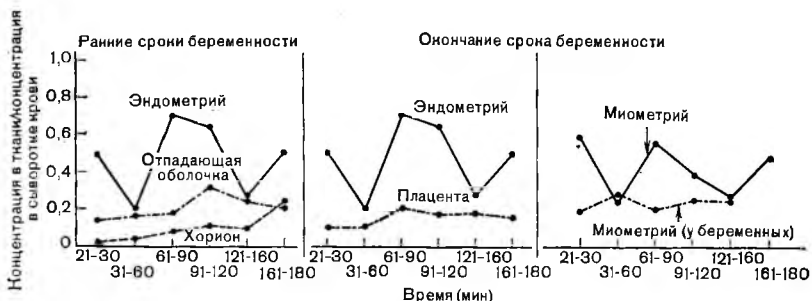


Рис. 77. Изменение во времени взаимосвязи между уровнями содержания цефазолина в сыворотке крови и в тканях после однократного внутривенного введения его в дозе 2 г.

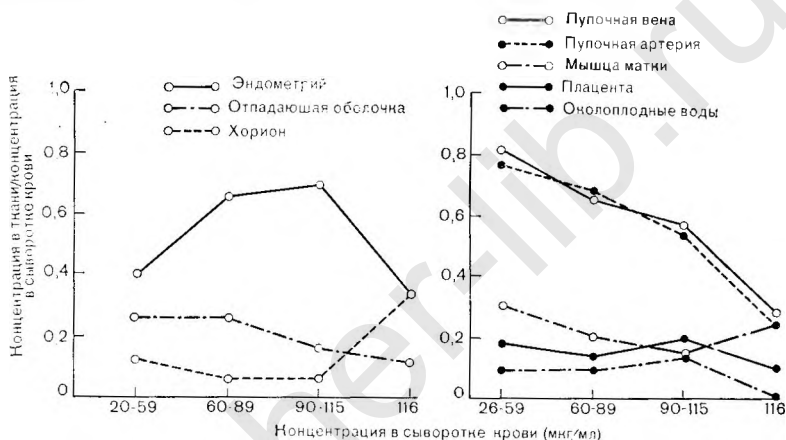


Рис. 78. Изменение отношения уровней содержания цефазолина в тканях матки (или в организме плода) к его концентрации в сыворотке крови матери после внутривенного введения 2 г цефазолина.

дающей оболочке, хорионе, плаценте и миометрии беременных к его концентрации в сыворотке крови матери составляли соответственно 12—30%, 4—24%, 10—20% и 19—28%. Отношение содержания цефазолина в тканях матки к концентрации его в сыворотке крови было ниже у беременных, чем у небеременных женщин, за исключением его концентрации в миометрии беременных в период с 31 по 60 мин после его введения. Как видно из рис. 77, эти соотношения изменялись во времени в течение исследуемого периода после введения цефазолина, за исключением соотношений концентраций в плаценте и миометрии беременных.

Изменение отношения концентраций цефазолина в тканях матки (или в организме плода) к концентрации его в сыворотке крови матери показано на рис. 78. Во время беременности концентрации цефазолина в органе-мишени составляют обычно 10—

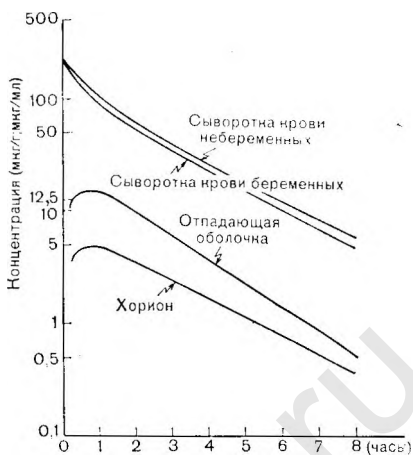
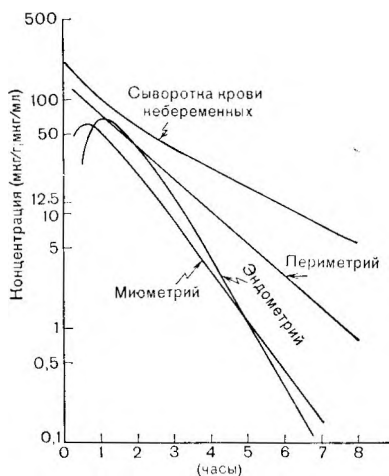


Рис. 79. Сравнение изменения во времени уровней содержания цефазолина в сыворотке крови и в тканях матки после однократного внутривенного введения его в дозе 2 г (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)

Рис. 80. Сравнения изменения во времени уровней содержания цефазолина в сыворотке крови и в тканях матки после однократного внутривенного введения его в дозе 2 г. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)

30% от его концентрации в сыворотке крови, но концентрации его в крови, содержащейся в пупочном канатике, намного выше в тот период, когда концентрация цефазолина в сыворотке крови матери изменяется от 26 до 116 мкг/мл, и постепенно снижаются до 30% в тот момент, когда в сыворотке крови матери уровень содержания цефазолина начинает превышать 116 мкг/мл. Этот момент, когда уровень содержания препарата в сыворотке крови матери стал превышать 116 мкг/мл, был отмечен через 30 мин после его введения.

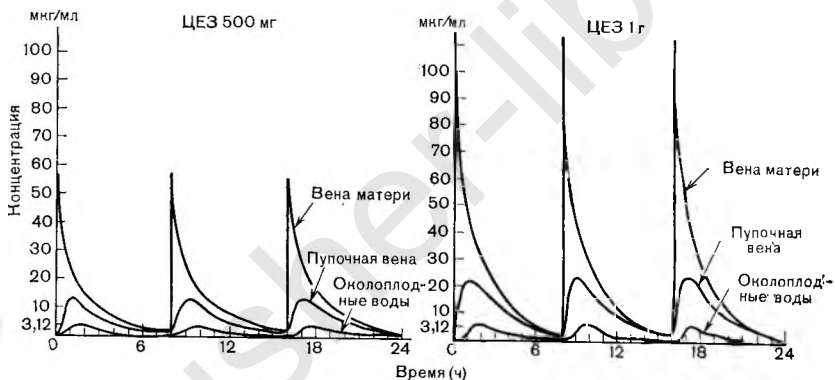
Исходя из упомянутых выше данных и с помощью контролирования уровней содержания цефазолина в сыворотке крови матери, можно предсказать его концентрацию в тканях различных органов-мишеней и, следовательно, можно выбрать рациональный дозовый режим, основываясь на контроле уровня содержания препарата в сыворотке крови матери.

Фармакокинетический анализ уровня содержания цефазолина в каждой ткани беременных. Из-за естественных ограничений в получении образцов для анализа от матери и плода имеется возможность получить данные только для одной точки на кривой изменения концентрации препарата от каждой отдельной беременной. Такие данные о величине концентрации препарата в одной точке кривой для матери и плода должны собираться у различных беременных в разное время. При получении данных от многих беременных можно составить представление о типич-



Рис. 81. Сравнение изменения во времени уровней содержания цефазолина в сыворотке крови и в тканях матки после однократного внутривенного введения его в дозе 2 г. (Из: Biological Research in Pregnancy, 1980, vol. 1; 1.)

Рис. 82. Моделирование кривых изменения концентраций во времени цефазолина (ЦЕЗ) в крови матери, в крови, содержащейся в пупочном канатике, и в околоплодных водах после повторных введений его в суммарных дозах 500 мг или 1 г.



ных изменениях во времени концентраций лекарственного препарата в каждой ткани беременных.

Основываясь на таких экспериментальных данных, можно использовать компартментную модель для анализа типичных кривых изменения концентрации во времени для каждой ткани. Это проиллюстрировано на рис. 79, 80 и 81, а соответствующие параметры приведены в табл. 22 и 23. В результате такого моделирования будут выяснены тенденции в изменении соотношения концентраций лекарственных препаратов в тканях и сыворотке крови матери. Если уровни содержания лекарственного препарата во всех тканях тела в любой промежуток времени будут пропорциональны введенной дозе, то можно будет предсказать ход типичной кривой концентрация — время для каждой ткани, взяв за основу эти параметры. На рис. 82 представлена смоделированная кривая изменения во времени концентрации

Таблица 22. Фармакокинетические параметры для цефазолина после его внутривенного введения в дозе 2,0 г

Параметр	A, мкг/мл	α , ч ⁻¹	B, мкг/мл	β , ч ⁻¹	k_{12} , ч ⁻¹	k_{21} , ч ⁻¹	k_e , ч ⁻¹	C ₀ , мкг/мл	AUC, мкг·ч/мл
Небеременные	117	1,48	116	0,372	0,332	0,923	0,596	233	390,8
Беременные	98,1	2,26	122	0,409	0,589	1,434	0,644	220,1	341,6

Таблица 23. Фармакокинетические параметры для цефазолина после его внутривенного введения в дозе 2,0 г

	k_a , ч ⁻¹	k_e , ч ⁻¹	$t_{1/2}$, ч	t_{max} , ч	Время отставания, ч	C _{max} , мкг/мл	AUC, мкг·ч/мл
Периметрий	53,50	0,648	1,069	0,083	—	142,1	231,4
Миометрий	2,634	1,008	0,687	0,590	—	64,5	116,0
Эндометрий	1,515	1,515	0,457	1,040	0,388	69,5	124,6
Отпадающая оболочка	12,70	0,508	1,364	0,264	—	24,0	54,1
Хорион	3,25	0,379	1,828	0,748	—	5,1	17,9
Пупочная вена	2,46	0,341	2,032	0,932	—	45,8	184,7
Пупочная артерия	2,34	0,318	2,179	0,987	—	41,4	178,3
Плацента	1,57	0,922	0,750	0,820	—	15,8	36,5
Околоплодные воды	1,13	0,816	0,849	1,445	0,410	13,6	38,9
Миометрий беременных	3,72	0,876	0,791	0,507	—	30,4	54,2

цефазолина в крови матери, в крови, содержащейся в пупочном канатике и околоплодных водах после внутривенного введения его в дозах 1,0 или 0,5 г через каждые 8 ч [Yamada, Kido, 1980 d]. За точность смоделированной кривой концентрации цефазолина через 5 ч после его введения трудно поручиться, поскольку образцы почти всех тканей, за исключением крови, отбирались через 3—4 ч после введения препарата и лишь несколько образцов были отобраны через 6—10 ч после введения. Однако наши данные, касающиеся цефазолина, тем не менее могут обеспечить ценную информацию для введения этого лекарственного препарата беременным.

В настоящее время клиническая фармакокинетика изучается главным образом с помощью теории компартментной модели. Компартментная модель позволяет проанализировать происходящие в организме процессы абсорбции, распределения и элиминации лекарственного препарата в первом приближении. Без достаточного количества экспериментальных данных об изменении концентрации препарата во времени невозможно с достаточной точностью проанализировать все эти процессы с помощью одной лишь компартментной модели. Поэтому проблема заклю-

чается в том, что если определение хода кривой концентрация — время будет основываться на измерениях уровней содержания лекарственного препарата лишь в ограниченном числе случаев, эти кривые могут оказаться недостаточно представительными. Объединив те несколько случаев, о которых сообщается в большем числе исследований, мы можем получить достаточное для проведения фармакокинетического анализа количество данных и сможем представить клиницистам полезную информацию относительно применения конкретных лекарственных препаратов.

Поскольку компартментная модель накладывает определенные ограничения при проведении анализа, была разработана теория физиологической перфузионной модели [Price et al., 1960; Dedrick, 1973]. Используя эту модель, исследователь пытался как можно ближе подойти к действительным физиологическим условиям и анализировал тенденции накопления лекарственного препарата в каждой ткани; он установил, что фактические и теоретические результаты находятся в хорошем соответствии [Dedrick, 1973; Greene et al., 1978; Sakamoto et al., 1980]. Поэтому, когда различные физиологические изменения в системах органов матери будут прояснены с точки зрения клинической фармакокинетики, то окажется возможным более точно предвидеть ход кривой концентрация — время во всех тканях и органах беременной, плода и новорожденного.

В ближайшем будущем дальнейшие успехи клинической фармакокинетики в области акушерства, которые будут достигнуты или благодаря использованию перфузионной модели, или с помощью каких-либо иных подходов, предоставят клиницистам много ценной информации относительно выбора безопасных дозовых режимов для обеспечения контроля уровней содержания лекарственных препаратов в сыворотке крови матери.

Заключение

После тщательного рассмотрения врачом всего комплекса вопросов, описанных выше, ему станет ясно, что введение лекарственных препаратов беременным и кормящим матерям налагает на него особую ответственность. Осознав этот факт, врачи должны проявлять большую осторожность при определении дозового режима во время всего срока беременности и в перинатальном периоде. Врачи должны также принимать во внимание тот факт, что лекарственные препараты не только определяют благополучие матери и плода в конкретный промежуток времени, но также влияют на состояние матери и новорожденного в дальнейшем.

Мы хотели бы в заключение процитировать несколько слов из указания, приведенного в «Настольном справочнике врача» [Sabath et al., 1978]: «Использование во время беременности недавно введенных в клиническую практику лекарственных препаратов не одобряется».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bodendorfer T. W., Brigg G. G., Cuning J. E.* Obtaining drug exposure histories during pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 135, 490.
- Catz C. S., Giacoid G. P.* Drugs and breast milk. — *Pediatr. Clin. North Am.*, 1972, 19, 151.
- Dedrick R. L.* Animal scale-up. — *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 1973, 1, 435.
- Forfar J. O., Nelson M. M.* Epidemiology of drugs taken by pregnant women: Drug that may affect the fetus adversely. — *Clin. Pharmacokinet. Ther.*, 1973, 14, 632.
- Gibaldi M., Levy G.* Pharmacokinetics in clinical practice. — *J.A.M.A.*, 1976, 235, 1864.
- Glass L.* Effect of narcotics on the fetus. — In: *Basic and Therapeutic Perinatal Pharmacology*, ed. by P. L. Morselli, S. Garattini, F. Sereni. Raven Press, New York, 1975, 131.
- Greene D. S., Quintilani R., Nightingale C. H.* Physiological perfusion model for cephalosporin antibiotics I. — *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67, 191.
- Hagerman D. D., Villee C. A.* Transport function of the placenta. — *Physiol. Rev.*, 1960, 40, 313.
- Harada Y., Moriyama H.* Congenital Minamata disease. — *Jap. J. Pediatr. Surg. Med.*, 1970, 2, 1089.
- Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C.* Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbesterol therapy with tumor appearance in young women. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 878.
- Kido K.* Low-calorie diet therapy in toxemia of pregnancy. — *Acta Obst. Gynaecol. Jpn.*, 1977, 10, 1305.
- Kirby W. M. M., Regamey C. R.* Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. — *J. Infect. Dis.*, 1973, 128 (Suppl.), 342.
- Kobyletzki D. V., Reither K., Gellen J., Kanyo A., Glocke M.* Pharmakokinetische Untersuchungen mit Cefazolin in Geburtshilfe und Gynakologie. *Infection*, 1974, 2, 60.
- Kuemmerle H. P.* Pharmacokinetics as a methodological principle in pregnancy. — In: *Problems of clinical pharmacology in therapeutic research. Actual international situation. Pregnancy and phase II*, ed. by T. K. Shibuya, H. P. Kuemmerle, E. Kimura. Dustriverlag, Dr. Karl Feistle, Munchen-Deisenhofen, 1980.
- Neim H. A., Aranda J. V., Loughnan P. M.* Principles of neonatal pharmacology. — In: *Disease of the Newborn*, ed. by A. J. Schaffer, M. E. Avery, 4th edn., W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1975, 1020.
- Price H. L., Kovnat P. L., Safer J. N., Conner E. H., Price M. L.* The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, 1, 16.
- Quintiliani R., Nightingale C. H.* Cefazolin. — *Ann. Intern. Med.*, 1980, 89, 650.
- Sabath L. D., Philipson A., Charles D.* Ethics and the use of drugs during pregnancy. — *Science*, 1978, 2, 540.
- Sakamoto H., Hirose T., Murakawa T., Nishida M.* Bactericidal activity of antibiotics in vitro model simulating antibiotic levels in body. — *Chemotherapy*, 1980, 28, 847.
- Simon C., Malerczyk V., Brahmstaedt E., Toeler W.* Cefazolin ein neues Breit-spektrum-Antibiotikum. *Dtsch. Med. Wochenshr.*, 1973, 98, 2448.
- Takeda Y.* Fetal pharmacometabolism. — *Clin. Gynecol. Obstet.*, 1980, 34, 901.
- Ueda Y.* Cefazolin. *Shinryo sinsha*, Osaka, 1977.
- Yaffe S. J., Juchau M. R.* Perinatal pharmacology. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1974, 14, 219.
- Yamada N., Kido K., Hayashi S., Uchida H., Yano J., Sagawa N.* Application of cephalosporins to obstetrics and gynecology. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980a, 136, 1036.
- Yamada N., Kido K., Hayashi S.* Transfer of cefazolin from mother to fetus. — *J. Biol. Res., Preg.*, 1980b, 1, 18.
- Yamada N., Kido K., Hayashi S.* Autoradiographic distribution studies in pregnant rat with ¹⁴C-labeled cefazolin. — In: *Problems of clinical pharmacology*

- in therapeutic research. Actual international situation. Pregnancy and phase II, ed. by T. K. Shibuya, H. P. Kuemmerle, E. Kimura. Dustri-Verlag, Dr. Karl Feistle, Munchen-Deisenhofen, 1980.
- Yamada N., Kido K.* Point at issue of the use of antibiotics in perinatal periods. — Clin. Gynecol. Obstet., 1980, 34, 905.
- Yoshimura S.* Drug death. The proceedings of 18th Annual Meeting of Japanese Medical Society 1371, 1971.
- Weiss C. F., Glazki A. J., Weston J.* Chloramphenicol in the newborn infant: A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. — N. Engl. J. Med., 1960, 262, 787.
- Wilson I. G.* Pathology of gestation. Vol. II, ed. by N. S. Assali, Academic Press, New York, 1972, 269. Ref. in: Obstet. Gynecol., 1980, 47, 793.

25. Фармакокинетика трансплацентарного переноса

Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)

Недавно разработанные фармакокинетические модели диа- и параплацентарного переноса позволяют нам более детально проникнуть в сущность этого процесса в целом. Эти модели представляют собой рациональные подходы и могут быть использованы в целях прогнозирования.

Кинетические модели

Кинетическая модель диаплацентарного переноса лекарственного препарата, разработанная Кьюмерле

Физиологические основы

Многие процессы влияют на распределение лекарственного препарата в комплексе мать — плацента — плод. После переноса препарата через плацентарные мембраны лекарственные препараты транспортируются через пупочную вену и либо проходят через печень посредством воротной вены, либо обходят печень через венозный проток.

Метаболизация лекарственных препаратов в печени может происходить на 16-й неделе беременности.

Из плазмы крови плода лекарственный препарат может попасть в околоплодные воды двумя путями:

1. Посредством диффузии.

2. Путем выведения через почки плода посредством последующего мочеиспускания.

Лекарственный препарат возвращается в кровь плода посредством диффузии или при заглатывании плодом околоплодных вод.

Диффузия лекарственного препарата через плацентарную мембрану представляет собой сложный процесс. Математическая теория этого процесса была недавно разработана van

Кгеел (1981) по аналогии с противоточным теплообменом. Очевидно, что такие уточненные модели можно подтвердить только результатами экспериментов на животных. Данные о кинетике процессов, происходящих в организме человека, труднодоступны, да и нет основанных на таких данных доказательств того, что известная линейная компартментная теория неприменима к комплексу мать — плод. Однако и несовершенства линейной фармакокинетической теории также сказываются при использовании этой теории для исследования процессов, происходящих в комплексе мать — плод.

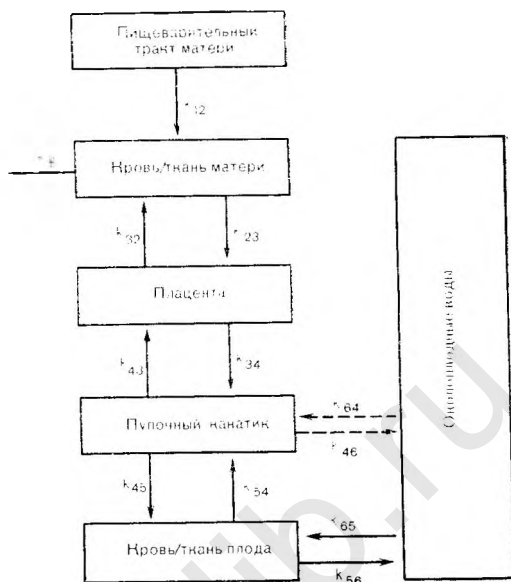


Рис. 83. Компартментная модель трансплацентарного переноса (Kuemmerle).

Искусство создания подходящей модели явления состоит в том, чтобы сознательно пренебречь всеми маловажными эффектами и сконцентрировать свое внимание только на тех эффектах, которые в первую очередь определяют кинетику лекарственного препарата в живом организме. Очень простая компартментная модель, сконструированная на основе анатомического строения комплекса мать — плод, показана на рис. 83. Если выразить существо этой модели в виде математических уравнений, то с ее помощью можно смоделировать кинетические процессы для многих лекарственных препаратов.

Математическая модель

Используются следующие обозначения:

- u_i — количество лекарственного препарата, содержащегося в i -м компартменте;
- V_i — объем распределения препарата в i -м компартменте;
- $x_i = \frac{u_i}{V_i}$ — концентрация лекарственного препарата в i -м компартменте;
- D — доза;
- v — скорость введения;
- k_E — константа элиминации;
- k_{ij} — константа скорости переноса препарата из компартмента i в компартмент j ;

Уравнения баланса массы в данной компартментной системе (см. рис. 83) будут такими:

$$y_1 = -k_{12}y_1; \quad (1)$$

$$y_2 = k_{12}y_1 + k_{32}y_3 - (k_{23} + k_E)y_2 + v; \quad (2)$$

$$y_3 = k_{23}y_2 + k_{43}y_4 - (k_{32} + k_{34})y_3; \quad (3)$$

$$y_4 = k_{34}y_3 + k_{54}y_5 + k_{64}y_6 - (k_{43} + k_{45} + k_{46})y_4; \quad (4)$$

$$y_5 = k_{45}y_4 + k_{64}y_6 - (k_{54} + k_{56})y_5; \quad (5)$$

$$y_6 = k_{46}y_4 - k_{64}y_5 + k_{56}y_5 - k_{65}y_6. \quad (6)$$

Процесс изменений концентраций лекарственного препарата во времени определяется двумя факторами — комплектом параметров, приведенных в обозначениях, и выбранным дозовым режимом. Концентрации описываются следующим уравнением:

$$x_i = \frac{y_i}{V_i}. \quad (7)$$

В случае пассивной диффузии должны быть соблюдены следующие условия:

$$k_{ij} = k_{ji} \frac{V_i}{V_j}. \quad (8)$$

Приведенная система уравнений имеет численное решение. Компьютерная программа для решения этой системы уравнений предполагает возможность взаимодействия, т. е. она позволяет вести диалог ЭВМ с исследователем, который может вводить различные кинетические константы и желательные схемы лечения.

Кинетические характеристики модели

В литературе имеется мало экспериментальных данных относительно хода кривых изменения во времени концентраций лекарственного препарата в сыворотке крови матери, в крови, содержащейся в пупочном канатике, и околоплодных водах. Однако те данные, которые уже опубликованы к настоящему времени, указывают на значительное накопление различных веществ в околоплодных водах [Althabe et al., 1976; Kieliger, 1976; Hirsch, 1980; Sheng, 1964; Saarikoski, 1980].

Несколько вариантов хода кривых были рассчитаны с помощью компартментной модели для вещества, время полувыведения которого равно 1 ч, а объем распределения — 27 л. Эти параметры хорошо соответствуют параметрам эпициклина. Кинетические константы, принятые для диаплацентарного переноса и для плода, основаны только на логических предположениях. Комплект рассчитанных кинетических параметров приведен в табл. 24.

Если исходить из предположения, что все транспортные процессы происходят посредством пассивной диффузии, то заметного увеличения концентрации лекарственного препарата в околоплодных водах происходить не будет. На рис. 84 и 85 показа-

Таблица 24. Кинетические параметры

Пассивная диффузия		Активная диффузия	
$k_{12}=0,0$	$k_E=0,330000$	* $k_{12}=0,0$	$k_E=0,330000$
$k_{23}=2,000000$	$k_{32}=108,000000$	$k_{23}=2,000000$	$k_{32}=108,000000$
$k_{34}=2,500000$	$k_{43}=12,500000$	$k_{34}=2,500000$	$k_{43}=12,500000$
$k_{45}=5,200000$	$k_{46}=1,001000$	$k_{45}=5,200000$	$k_{46}=1,000000$
$k_{54}=0,260000$	$k_{56}=1,400000$	$k_{54}=0,100000$	$k_{56}=1,400000$
$k_{64}=0,033367$	$k_{65}=0,933333$	$k_{64}=0,001000$	$k_{65}=0,100000$
$V_2=27,000000$	$V_3=0,500000$	$V_2=27,000000$	$V_3=0,500000$
$V_4=0,100000$	$V_5=2,000000$	$V_4=0,100000$	$V_5=2,000000$
$V_6=3,000000$		$V_6=3,000000$	

Размерность константы скорости 1/ч; объемы приведены в литрах.

* Нулевые значения получены потому, что препарат вводится внутривенно.

ны результаты, полученные при использовании модели для вариантов однократного или многократного внутривенного введения препарата в том случае, если все транспортные процессы протекают пассивно: при этом концентрация препарата в околоплодных водах остается неизменной.

Только если исходить из предположения об активном транспорте от плода к амниону, лекарственный препарат будет накапливаться в околоплодных водах. Это показано на рис. 86 и 87.

О фактическом увеличении концентрации веществ в околоплодных водах сообщалось по результатам экспериментов с несколькими веществами (Althabe, Kieliger, Hirsch, Sheng, Saarikoski).

Механизм этого активного транспорта рассматривается Althabe и соавт. (1976), которые объясняют накопление лекарственных препаратов в околоплодных водах их выведением через почки плода посредством последующего мочеиспускания в амнион. Фармакокинетика этого процесса была проанализирована Richter и соавт. (1980). Ввиду того что плод заглатывает околоплодные воды, накопление лекарственных препаратов в них может вызывать развитие побочных эффектов у плода даже в отдаленные сроки после того, как будет прекращено лечение матери этими препаратами.

Обсуждение

Данная модель иллюстрирует распределение лекарственного препарата в комплексе мать — плацента — плод. С помощью этой модели можно смоделировать основные кинетические характеристики процесса распределения лекарственного препарата. Если имеется достаточное количество исходных данных, то можно рассчитать кинетические константы и данную модель можно будет использовать для целей прогнозирования.

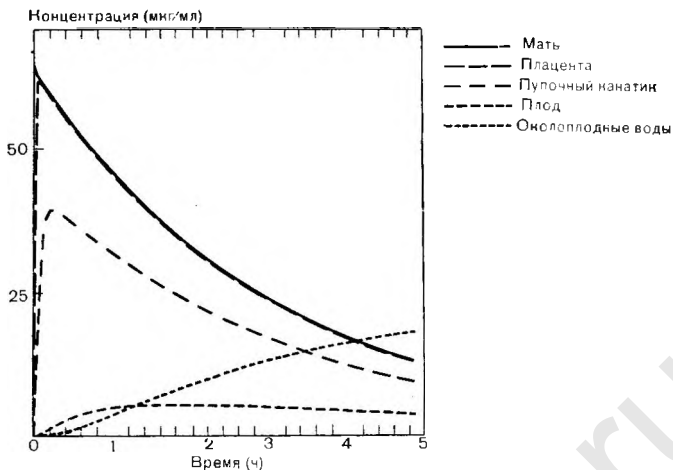


Рис. 84. Результаты расчета кинетики на основе компартментной модели при условии однократного введения 2 г гипотетического лекарственного препарата, период полувыведения которого равен 2 ч, а объем распределения равен 2,7 л.

В этом варианте расчета исходили из предположения, что все транспортные процессы происходят путем пассивной диффузии [кинетические параметры для этого случая см. в табл. 24 (а)]. При этом не происходит заметного увеличения концентрации препарата в околоплодных водах.

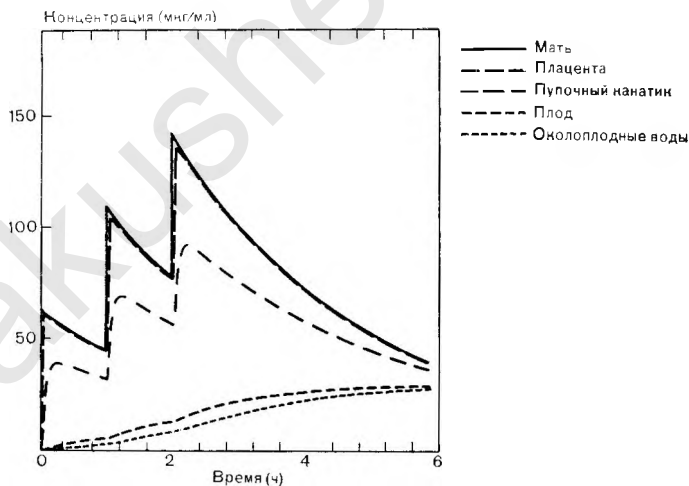


Рис. 85. Результаты расчета кинетики на основе компартментной модели при условии многократного введения препарата для случая транспортировки препарата путем пассивной диффузии.

Концентрация лекарственного препарата в околоплодных водах при этом остается низкой и не превышает его концентрации в организме плода.

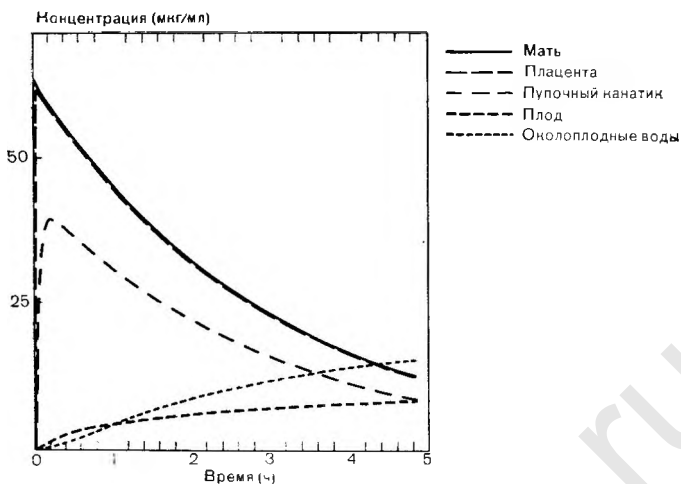


Рис. 86. Расчет показывает: только в том случае, если предположить, что активный транспорт играет ведущую роль в выведении веществ из организма плода в околоплодные воды, обнаруживается тенденция к накоплению лекарственного препарата в околоплодных водах.

Здесь приведены расчеты для случая однократного введения препарата [кинетические константы для этого случая см. в табл. 24 (6)].

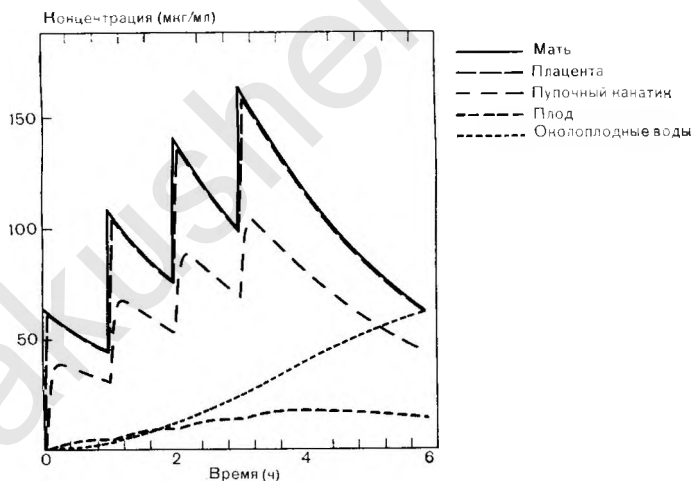


Рис. 87. Если вещество активно выводится из организма плода в околоплодные воды, то его концентрация в околоплодных водах возрастает, превышая уровни его содержания в организме плода.

Увеличение концентрации в околоплодных водах было обнаружено при исследовании различных веществ. В результате того, что плод заглатывает околоплодные воды, эти вещества могут включаться в цикл плод — околоплодные воды — плод несколько раз. Таким образом, вещество накопившееся в околоплодных водах, может оказывать повреждающее влияние на плод в течение долгого времени после того, как будет прекращено введение этого вещества матери.

Фармакокинетическая модель, предложенная Рихтером и Рейнхардом в 1980 г.

Эта компартментная система сконструирована на основании простой биологической модели плацентарного переноса лекарственных препаратов и состоит из следующих компартментов: кровь матери, кровь плода и околоплодные воды. Кроме процессов переноса веществ путем простой диффузии, в этой модели учитывается также возможность переноса лекарственного препарата в околоплодные воды путем выведения его почками с последующим мочеиспусканием.

Математическая модель

До настоящего времени были опубликованы сведения о разработке лишь незначительного числа фармакокинетических моделей, которые учитывали бы возможность активного переноса лекарственного препарата между матерью и плодом. Goldstein (1974) описывает модель, в которой рассматривает главным образом интенсивность кровотока внутри плода, исключая возможность почечного выведения препарата из организма плода. Levy (1975) описывает компартментную модель, состоящую из двух компартментов, которую он применил для оценки фармакокинетики салицилата в организмах плода и новорожденного ребенка.

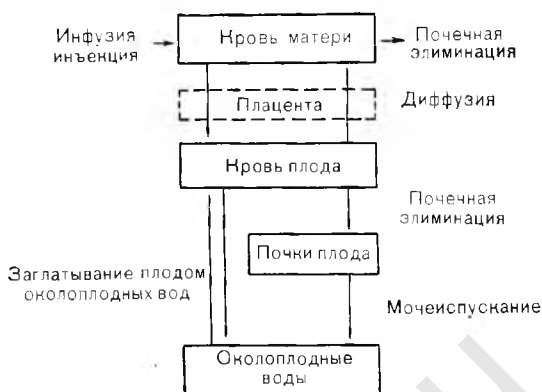
Предварительные расчеты показали, что интенсивность кровотока достаточно высока, и, приняв во внимание величину периода полувыведения РАН и других относящихся к делу веществ, автор сконструировал такую компартментную модель, в которой не учитывался эффект переноса лекарственных препаратов посредством кровотока.

В соответствии с биологическими идеями, обоснованными Althabe с сотр. (рис. 88), была разработана компартментная система (рис. 89), в которой были учтены два упомянутых выше возможных механизма переноса лекарственных препаратов из организма плода в околоплодные воды.

РАН (или любое другое лекарственное вещество) проникает в кровь плода через плаценту. Перенос лекарственного вещества из крови плода в околоплодные воды происходит или путем диффузии, или посредством почечной элиминации с последующим мочеиспусканием. Заглатывание околоплодных вод плодом в этой модели не учитывается детально; предполагается, что транспорт лекарственного препарата из околоплодных вод обратно в кровь плода происходит посредством диффузии.

Хотя транспортные процессы, обусловленные мочеиспусканием плода и заглатыванием околоплодных вод, являются стохастическими по своей природе, в данной системе они рассматриваются как в первую очередь непрерывно действующие. В опубликованных Althabe результатах не содержится никаких

Рис. 88. Биологическая модель транспортных процессов, участвующих в переносе лекарственных препаратов из организма матери в околоплодные воды.



данных, которые указывали бы на внезапное повышение концентрации РАН в околоплодных водах, как этого следовало бы ожидать, если бы стохастический характер этих процессов был преобладающим.

Были сконструированы две модели: модель, в которой мочеиспускание рассматривается как непрерывно действующий процесс, и модифицированная модель, в которой допускается прерывистый перенос лекарственного препарата.

Приняты следующие обозначения:

m_i — масса лекарственного препарата в i -м компартменте;

V_i — объем i -го компартмента;

k_{ij} — константы скорости переноса препарата из компартмента i в компартмент j ;

k_E — константа элиминации в крови матери;

v_0 — скорость введения.

Используя закон сохранения массы, получаем следующие фармакокинетические уравнения движения:

$$m_1 = -(k_{12} + k_E) m_1 + k_{21} m_2 + v_0; \quad (1)$$

$$m_2 = k_{12} m_1 - (k_{21} + k_{24} + k_{23}) m_2 + k_{32} m_3; \quad (2)$$

$$m_3 = k_{23} m_2 - k_{32} m_3 + k_{53} m_5; \quad (3)$$

$$m_4 = k_{24} m_2 - k_{45} m_4; \quad (4)$$

$$m_5 = k_{45} m_4 - k_{53} m_5. \quad (5)$$

Если диффузия через мембраны является пассивной, то будет справедливо следующее условие:

$$k_{ij} = k_{ji} V_i / V_j. \quad (6)$$

Предполагается, что, за исключением почечной элиминации и мочеиспускания, все транспортные процессы являются пассивными.

В случае, если принимается во внимание стохастическая природа мочеиспускания, система уравнений видоизменяется: компартмент 4 в этом случае будет представлять почки плода и на-

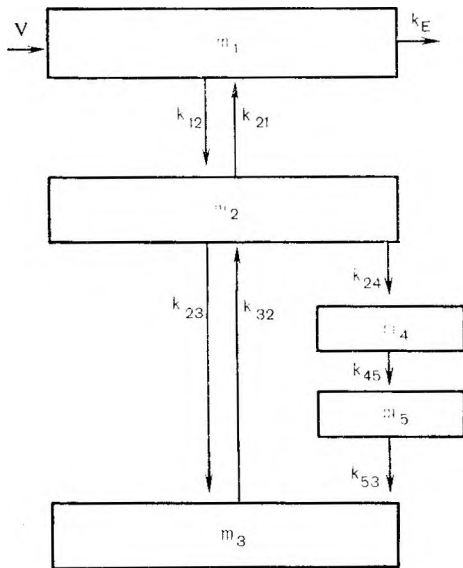


Рис. 89. Компартментная модель, основанная на биологической модели, приведенной на рис. 88.

Здесь символами m_i обозначена масса лекарственного препарата в компартменте i ; k_{ij} — константы скорости переноса препарата из компартмента i в компартмент j .

копившуюся в них мочу, а член уравнения $k_{45}m_5$ описывает выведение мочи в околоплодные воды.

Выброс мочи в околоплодные воды происходит через выбранные наугад интервалы времени t_i . За исключением мочеиспускания, все остальные процессы в этом случае рассматриваются как постоянные.

Необходимые уравнения теперь будут выглядеть так:

$$m_4 = k_{24}m_2; \quad (4a)$$

$$m_5 = -k_{53}m_5. \quad (5a)$$

С начальными стохастическими условиями:

$$m_4(t_i) = 0;$$

$$m_5(t_i) = m_5(t_i) + m_4(t_i - \Delta t).$$

С помощью этих двух фармакокинетических моделей можно осуществлять компьютерное моделирование (используя моделирующие ЭВМ), и, вводя соответствующие данные на входе для различных лекарственных препаратов, можно смоделировать их влияние на изменение концентрации во времени в соответствующих компартментах.

Возможные практические приложения анализа кинетики трансплацентарного и диаплацентарного (диа- и параплацентарного) переноса лекарственных препаратов находятся еще в ранних стадиях своего развития. С помощью моделирования с использованием моделирующих компьютеров возможна выработка новых подходов, которые позволят глубже проникнуть внутрь этих очень сложных процессов. Современное состояние дел в этом отношении характеризуется очень многообещающими разработками, основанными на новой методологии, нацеленной на рассмотрение специфических фармакокинетических и фармакодинамических ситуаций, существующих во время всех стадий беременности.

Проведение направленных исследований абсолютно необходимо в этой особой области клинической фармакологии, потому

что все указанные выше проблемы должны быть тщательно проанализированы, исследованы и интерпретированы для осуществления надежной оценки новых антимикробных средств с целью обеспечения рациональной и эффективной профилактики и лечения антимикробными средствами во время беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Althabe O. et al.* Transference of PAH from the mother to the amniotic fluid. — *J. Perinat. Med.*, 1976, 4, 227.
- Hirsch H. A.* Transfer of various antibiotics into the intrauterine compartments during steady state in the mother. — *Biological Res. in Pregnancy*, 1980, 1(3), 124—127.
- Huller H. G., Jahrig K., Steinhoff R., Traeger A.* Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode. VEB Verlag Volk u. Gesundheit., Berlin, 1980.
- Kielliger F.* Uebertritt von Epicillin zum Feten und ins Fruchtwasser unter der Geburt. Dissertation, Universitätsfrauenklinik Bern, 1976.
- van Kreel B. K.* Basic mechanisms of placental transfer. — *Biological Res. in Pregnancy*, 1981, 2(1), 28—36.
- Kuemmerle H. P.* Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Vol. V, by Doderlein, Wulf, Urban and Schwarzenberg, Munchen — Wien — Baltimore, 1978, 641—691.
- Kuemmerle H. P.* Arzneiliche, ethische u. klinisch-pharmakologische Probleme der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. — *Pharmacother.*, 1980, 3, 1—11.
- Kuemmerle H. P.* Pharmacokinetics as a methodological principle in pregnancy. In: *Progress in Clinical Pharmacology*, Vol. I, 111—121, ed. by Kimura, Kuemmerle, Shibuya, Dusti-Publisher, Munchen, 1980.
- Richter O., Reinhardt D., Neugebauer M.* The pharmacokinetics of diaplacental drug transfer: a simulation study. — *Biological Res. In: Pregnancy*, 1980, 1(3), 118—123.
- Saarikoski S.* Concentration of digoxin in human amniotic fluid during prolonged treatment. — *Biological Res. in Pregnancy*, 1980, 1(3), 131—132.
- Sheng K. R., Huang N. N. V. Promadhattavedi:* Serum concentrations of cephalothin in infants and children and placental transmission of the antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1964. — *Am. Soc. of Microbiology*, 1965, 200.

26. Кинетическая модель и дозовый режим

В. А. Ритшел (W. A. Ritschel)

Кинетика переноса лекарственного препарата от матери к плоду

Лекарственная терапия во время беременности всегда связана с неопределенностью в отношении скорости и степени переноса родительского препарата и его метаболитов из системы кровообращения матери к плоду. Плод и околоплодные воды отделены от материнского организма плацентой и плодными оболочками. Обе эти структуры являются не абсолютными барьерами, а биологическими мембранами, но ни одна биологическая мембрана не может считаться непроницаемой при определенных условиях. Теоретически перенос лекарственного препара-

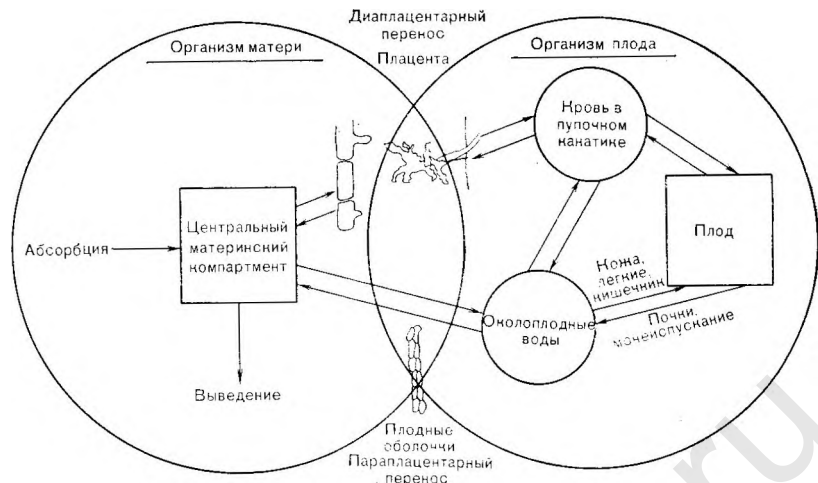


Рис. 90. Схематическая диаграмма переноса лекарственного препарата из крови матери в кровь плода посредством диалацентарного и параплацентарного путей переноса.

рата может происходить не только теми двумя путями, которые обычно упоминаются в литературе, а именно диалацентарным и параплацентарным путями, но также и посредством переноса лекарственного препарата из плаценты в околоплодные воды. Такая теоретическая схема показана на рис. 90, а сконструированная на ее основе компартментная модель представлена на рис. 91. Поскольку в интактном организме невозможно осуществлять последовательное взятие проб биологических жидкостей, возможность подтверждения практической применимости этой модели становится весьма проблематичной.

Механизмы переноса

Перенос лекарственных препаратов от матери к плоду исследовался до некоторой степени и в организме человека, но большая часть нашей информации об этом процессе получена из результатов экспериментов, проведенных на животных. Были опубликованы прекрасные обзоры, касающиеся проблем переноса лекарственных препаратов от матери к плоду [Winter, 1980; Krauer et al., 1980; Page, 1957; Sternberg, 1962; Kurz, Fasching, 1968; Asling, Way, 1972; Beaconsfield, Villce, 1979; Plentl, 1968].

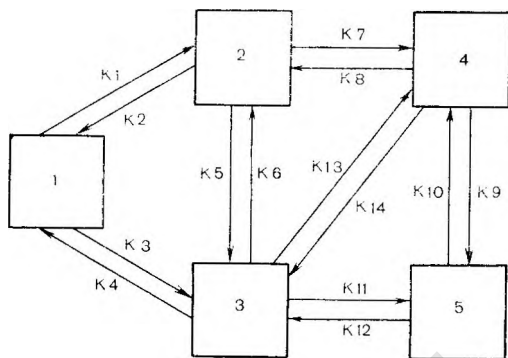
Пассивная диффузия. Самым важным механизмом переноса лекарственных препаратов является пассивная, или простая, диффузия, описываемая законом диффузии Фика:

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot \frac{SA \cdot (C_0 - C_1)}{D}, \quad (1)$$

где dc/dt — изменение концентрации в единицу времени; K — константа диффузии, зависящая от физико-химических свойств лекарственного препарата (его молекулярной массы, жирорастворимости, степени ионизации); SA — площадь поверхности, на которой происходит обмен; C_0 и C_1 — концентрации

Рис. 91. Компартментная модель, основанная на теоретической диаграмме, приведенной на рис. 90.

1 — кровь матери; 2 — плацента; 3 — околоплодные воды; 4 — кровь в пупочном канатике; 5 — кровь плода; K_1 — микроконстанты для скорости переноса препарата.



лекарственного препарата в водных компартментах, расположенных с наружной и внутренней стороны мембраны, через которую происходит перенос; D — толщина мембраны. Степень ионизации лекарственного препарата, являющегося слабым электролитом, зависит от его pK_a и от величины pH в водных компартментах. Обычно только неионизированная часть достаточно жирорастворима для того, чтобы проникнуть через мембрану. Поскольку pH крови плода приблизительно на 0,1—0,15 единиц pH меньше, чем pH крови матери, кислые лекарственные препараты будут менее ионизированными в крови плода, а щелочные лекарственные препараты — более ионизированными. Исходя из этого можно предположить, что щелочные лекарственные препараты достигают в крови плода большей концентрации, чем та, которая определяется в крови матери. Кроме того, следует учитывать степень связывания препарата с белком, поскольку лишь свободная несвязанная фракция содержится в крови матери лекарственного препарата способна проникать через мембрану. Степень связывания лекарственного препарата с белком выше в крови матери. Кислые лекарственные препараты, такие как барбитураты, дилантин и сульфонамиды, достигают более высоких уровней содержания их несвязанных фракций в крови плода, чем в крови матери. Низкая величина отношения общей концентрации лекарственного препарата в крови плода к его концентрации в крови матери не обязательно означает, что свободная фракция лекарственного препарата в крови плода меньше, чем в крови матери.

Перенос посредством конвекции. Высокополяризованные вещества с мол. массой менее 500 легко проникают через заполненные водой поры мембраны вместе с перемещением растворителя. Вещества с мол. массой, превышающей 1000, обычно задерживаются мембраной. Однако в плацентарной мембране могут происходить различные нарушения, которые создадут возможность обмена веществ с большой молекулярной массой, даже с такой высокой, как у белков. Поскольку давление крови в пупочном канатике на 10—20 мм рт. ст. выше, чем в микроворсинчатом пространстве, перенос веществ должен происходить от плода к матери.

Облегченный перенос. Этот вид переноса веществ происходит с помощью носителя, но для его осуществления требуется наличие градиента концентрации. Моносахариды транспортируются с помощью этого механизма.

Активный перенос. Этот вид переноса происходит с помощью носителя, но для его осуществления требуется затрата энергии для преодоления градиента концентрации. Это насыщаемый процесс, и для его осуществления лекарственные препараты конкурируют друг с другом за обладание носителем. С помощью этого механизма транспортируются аминокислоты.

Пиноцитоз. Перенос посредством этого механизма осуществляется посредством поглощения вещества внутрь вакуолей, образующихся в клетках вещества, из которого состоит мембрана. По-видимому, с помощью этого механизма транспортируются капли масла, жирорастворимые витамины А, D, E и K, а также иммунопротеины.

Диаплацентарный и параплацентарный перенос

Организм матери и организм плода представляют собой генетически чужеродные комплексы. Обмен лекарственными препаратами может происходить на границе между этими комплексами. Эту границу образуют плацента и плодные оболочки, как показано на рис. 90 пересечением двух окружностей. Очевидно, что плацентарный перенос должен быть доминирующим путем транспорта благодаря большой площади поверхности обширного капиллярного ложа SA в уравнении (1) и высокой скорости перфузии плаценты, вследствие чего поддерживается высокий градиент концентрации ($C_0 - C_i$) в уравнении (1). Тем не менее возможны и другие пути переноса, а именно: параплацентарный перенос через плодные оболочки (амнион и хорион) в околоплодные воды. Оттуда лекарственный препарат может проникать в организм плода путем диффузии через кожу и легкие и при заглатывании околоплодных вод или путем диффузии в пупочный канатик, плавающий в околоплодных водах.

Кинетическая модель

К сожалению, не слишком многие лекарственные препараты были исследованы количественно в отношении их переноса от матери к плоду. Для того чтобы разработать и подтвердить практическое соответствие компартментной модели, необходимо знать концентрации лекарственных препаратов не только в сыворотке крови матери, но также и в сыворотке крови плода, околоплодных водах, пупочном канатике, плаценте и в плодных оболочках. Но для этого необходимо последовательное взятие образцов, что неосуществимо в интактном организме. Обычно бывают доступны данные о концентрации в сыворотке крови матери, околоплодных водах и крови, взятой из пупочной артерии или пупочной вены. Некоторые результаты исследований лекарственных препаратов приведены в табл. 25.

Малое количество относящихся к делу данных делает моделирование фармакокинетики лекарственных препаратов затруднительным. В литературе был описан ряд различных компартментных моделей [Page, 1957; Plentl, 1968; Althabe et al., 1976; Kuemmerle, 1980; Richter et al., 1980; Krauer et al., 1980]. Все модели включают в себя 2 общих компартмента: кровь матери и плод. Некоторые модели дополнительно включают в себя материнский периферический компартмент, другие — плаценту и околоплодные воды. Только модели, предложенные Althabe и соавт. (1976) и Richter и соавт. (1980), включают в себя почки плода и его мочеиспускание. Две модели [Page, 1957; Krauer et al., 1980] включают в себя непосредственный перенос через плодные оболочки.

При использовании имеющихся в литературе данных относительно нескольких лекарственных препаратов автору этой главы не удалось с по-

Таблица 25. Результаты исследования переноса лекарственных препаратов от матери к плоду в организме человека

Лекарственный препарат	Исследовательский ком-партмент	Отношение концентрации препарата в крови матери к его концентрации в крови плода	Литературный источник
Амикацин		<2	Nelson, 1980
Амоксициллин		>2	Nelson, 1980
Ампициллин	КМ, КП, ОВ	>2	Nelson, 1980
	КМ, КП, ОВ	1,5	Hirsch, 1980
	КМ, КП, ОВ	2	Wasz-Höckert, Nummi, Vuopala, Järvinen, 1970
		1,3	MacAulay, Abou-Sabe, Charles, 1962
Антипирин		1	McGaughey, Jones, Talbert, Anslow, 1958
Азидоциллин	КМ, КП, ОВ	3,8	Wasz-Höckert, Nummi, Vuopala, Järvinen, 1970
Барбитураты	КМ, КП	1,4	Adamsons, Joelsson, 1966
Бигидроксикумарин		1,7	Kraus, Perlow, Singer, 1949
Бупивакаин	КМ, КП	2,3—3,3	Thomas, Climie, Mather, 1969; Reynolds, 1970; Hollmen, 1969
Карбенициллин		>2	Nelson, 1980
Цефазолин	КМ, КП, ОВ П, М, Э, ОО, Пл, ПО	1,3	Yamada, Kido, Hayashi, 1980
Цефакетрил	КМ, КП, ОВ	1,7	Hirsch, 1980
Цефалоспорины		<2	Nelson, 1980
Хлоралгидрат	КМ, КП	1	Bernstine, Meyer, Hayman, 1954
Левомецетин		>2	Nelson, 1980
		1,3	Scott, Warner, 1960
Хлортiazид		0,9	Nyhan, Lampert, 1965
Аминазин	КМ, КП	<2	O'Donoghue, 1971
Клиндaмицин		<2	Nelson, 1980
Клоразепат	КМ, КП, ОВ	1,3	Rey, Giraux, d'Athis, Turquais, Chavinie, Olive, 1979
Колистиметат		<2	Nelson, 1980
Циклопропан		1,3	Apgar, Holaday, James, Prince, Weisbrot, Weiss, 1957
Диазепам	КМ, КП, КМ, КП, ОВ	1,2 1	Haram, Bakke, 1980 Cavanagh, Condo, 1964; De Silva, D'Arconte, Kaplan, 1964
Диклосациллин		<2	Nelson, 1980

Лекарственный препарат	Исследованный ком- партмент	Отношение концентра- ции препара- та в кро- ви матери к его кон- центрации в крови плода	Литературный источник
Диэтилэфир		1	Smith, Baker, 1942
Эритромицин		<2	Nelson, 1980
Этанол		1,3	Belinkoff, Hall, 1950; Chapman, Williams, 1951
Гентамицин	КМ, КП, ОВ	2 1,3	Nelson, 1980 Hirsch, 1980
Гистидин	КМ, КП	1	Page, Glendening, Margolis, Harper, 1957
Имизин		0,5	Douglas, Hume, 1967
INH		1,1	Bromberg, Salzberger, Bruder- man, 1955
Инсулин		4	Gitlin, Kumate, Morales, 1965
Канамицин		2	Nelson, 1980
Лидокаин	КМ, КП	1,8	Shnider, Way, 1968
Меперидин	КМ, КП	0,8—1,3	Shnider, Way, Lord, 1966; Craw- ford, Rudofsky, 1965; Beckett, Taylor, 1967
Мепивакаин	КМ, КП	1,5	Lurie, Weiss, 1970 Morishima, Daniel, Finster, Pop- pers, James, 1966; Moore, Briden- baugh, Bagdi, Bridenbaugh, 1968
Метициллин		>2	Nelson, 1980
Нафциллин		<2	Nelson, 1980
Фурадонин		>2	Nelson, 1980
Закись азота		1,7	Cohen, Paulson, Wall, Elert, 1953
Оксациллин		<2 1	Nelson, 1980 Prigot, Froix, Rubin, 1962
Паральдегид		1	Gardner, Levine, Bodansky, 1940
Пенициллин		1,4—5	Charles, 1954; Moya, Thorndike, 1962
Пенициллин G	КМ, КП, ОВ	>2 3	Nelson, 1980 Wasz-Höckert, Nummi, Vuopala, Järvinen, 1970
Пентазоцин	КМ, КП	1,4—2,5	Beckett, Taylor, 1967
Пентобарбитал		1,3	Fealy, 1958; Flowers, 1959
Прилокаин			Poppers, 1966; Epstein, Coakley, 1967; Marx, 1967

Лекарственный препарат	Исследованный компартмент	Отношение концентрации препарата в крови матери к его концентрации в крови плода	Литературный источник
Новокаин		1,7	Usubiaga, Laiuppa, Moya, Wikinski, Velazco, 1968
Дипразин	КМ, КП	1,4	Potts, Ullery, 1961 Moya, Thorndike, 1962; Crawford, 1960
Секобарбитал		1,4	Root, Eichner, Sunshine, 1961; Flowers, 1959
Стрептомицин		2 2	Nelson, 1980 Charles, 1954
Сульфонамиды		>2	Nelson, 1980
Сульфасалазин	КМ, КП, ОВ	1,7	Khan, Truelove, 1979
Тетрациклин		1,4	Cohlan, Bevelander and Bross, 1961; Gibbons, Reichelderfer, 1969
Тетрациклины		>2	Nelson, 1980
Тиопентал		1	McKechnie, Converse, 1955; Flowers, 1959
Тиоурацил		1	Hayashi, Gilling, 1967 Peterson, Young, 1952
Тикарциллин	КМ, КП, ОВ	1,7	Hirsch, 1980
Тобрамицин		<2	Nelson, 1980
Трихлорэтилен		1	Helliwell, Hutton, 1950
Триметоприм		>2	Nelson, 1980

КМ — кровь матери
 КП — кровь плода (венозная, артериальная или капиллярная)
 ОВ — околоплодные воды
 П — периметрий
 М — миометрий
 Э — эндометрий
 ОО — отпадающая оболочка матки
 Х — хорион
 Пл — плацента
 ПО — плодные оболочки

мощью моделирующей ЭВМ приспособить какие-либо из этих данных к моделям, включающим плодные оболочки. По-видимому, их вклад в перенос лекарственного препарата минимален. Попытка включить в расчеты плаценту в качестве отдельного компартмента также не имела успеха. Плацента состоит главным образом из разнородных тканей и крови плода. В образцах ткани плаценты, независимо от того, исследуются ли они в непромытом или промытом виде, содержится только фракция смешанной крови, застрявшей в ткани, что не характерно для интактной ткани. Наши исследования основывались на модели, представленной на рис. 92; мы успешно использовали ее для расчетов на моделирующей ЭВМ фармакокинетики 4 различных лекарственных препаратов.

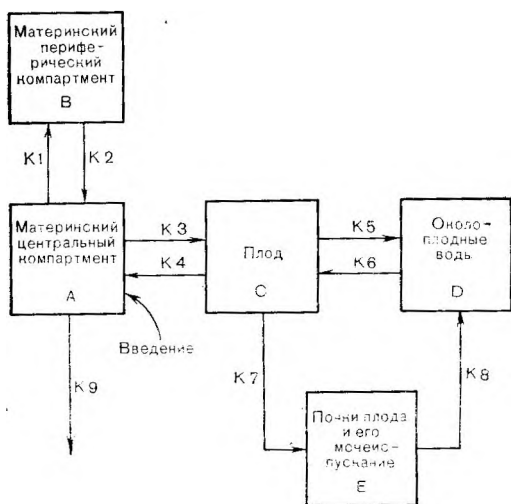


Рис. 92. Упрощенная компартментная модель переноса лекарственного препарата от матери к плоду.

Символами K (с соответствующими индексами) обозначены микроконстанты для скорости переноса лекарственного препарата.

Использованные при расчетах дифференциальные уравнения для отдельных компартментов приведены ниже; предполагается, что все константы скорости являются величинами первого порядка. Материнский центральный компартмент:

$$\dot{A} = -K_1A + K_2B - K_3A + K_4C - K_9A.$$

Материнский периферический компартмент:

$$\dot{B} = +K_1A - K_2B.$$

Плод:

$$\dot{C} = K_3A - K_4C - K_5C + K_6D - K_7C.$$

Околоплодные воды:

$$\dot{D} = +K_5C - K_6D + K_8E.$$

Почки плода и его моченспускание:

$$\dot{E} = +K_7C - K_8E.$$

Общие аспекты фармакокинетики лекарственных препаратов в организмах беременной и плода

Хотя для полной характеристики фармакокинетики лекарственных препаратов в организмах беременной и плода необходимо проведение значительно большего числа исследований, в настоящее время можно высказать несколько общих соображений, приведенных в табл. 26.

Уравнения для определения дозового режима

Основными задачами клинической фармакокинетики являются: 1) первоначальное определение дозовых режимов, основываясь на средних значениях фармакокинетических характеристик данного лекарственного препарата, опубликованных в литературе; желаемом уровне устойчивого состояния содержания лекарственного препарата, которое необходимо достичь и поддерживать; на индивидуальных особенностях больного, которые могут повлиять на его восприимчивость к лекарственному препарату (таких как масса тела, рост, возраст, пол, функция почек, функция печени, обезвоживание, отек, ожирение, сердечная недостаточность и т. д.), и 2) контролирование концентрации ле-

Таблица 26. Общие соображения относительно фармакокинетики лекарственных препаратов во время беременности

Беременность	Абсорбция	<p>ПО — замедленная из-за снижения двигательной активности и уменьшенной желудочной секреции</p> <p>ВМ — замедленная из верхней части бедра из-за сниженной перфузии тканей</p> <p>ПК — замедленная из-за увеличения количества подкожного жира</p>
	Распределение	Увеличенный объем распределения из-за увеличения общего количества жидкости в организме и образования отеков
	Метаболизм	(?)
	Выведение	Лекарственные препараты, выводимые главным образом через почки, выводятся быстрее из-за увеличения общего клиренса (увеличение почечного кровотока)
Роды	Уровень содержания в крови	Увеличение времени достижения пиковой концентрации и снижение ее величины
	Абсорбция	<p>ПО — замедленная из-за уменьшения двигательной активности и снижения желудочной секреции</p> <p>ВМ — замедленная из верхней части бедра из-за уменьшенной перфузии тканей</p> <p>ПК — замедленная из-за увеличения количества подкожного жира</p>
	Распределение	Увеличенный объем распределения из-за увеличения общего количества жидкости в организме и образования отеков
	Метаболизм	(?)
Плод	Выведение	Более медленное выведение лекарственных препаратов, экскретируемых через почки, из-за уменьшения общего клиренса
	Уровень содержания в крови	Вероятно, повышенный
	Абсорбция	В принципе все лекарственные препараты могут достигать системы кровообращения плода; скорость абсорбции будет зависеть от физико-химических характеристик лекарственного препарата (жирорастворимость, pK_a , размер молекул) и транспортного механизма. Околоплодные воды могут служить в качестве резервуара для абсорбции
	Распределение	Увеличенное значение водного компартмента, приходящегося на единицу массы тела, пониженная функция кровяного барьера и уменьшенное содержание белка в плазме крови, вероятно, обеспечивают существование большого объема распределения для большинства лекарственных препаратов

Метаболизм	Зависит в первую очередь от метаболической способности организма матери и плаценты
Выведение	Зависит от плацентарного обмена, повторных параплацентарных циклов после мочеиспускания плода в околоплодные воды
Уровни содержания в крови	Кислые лекарственные препараты могут достигать в крови плода концентраций, равных их концентрации в крови матери, в то время как концентрации щелочных препаратов могут превышать их концентрацию в крови матери. Возможно накопление из-за существования дополнительного депо для лекарственных препаратов в виде околоплодных вод

ПО — пероральное введение.
 ВМ — внутримышечное введение.
 ПК — подкожное введение.

карственного препарата с последующей дополнительной корректировкой дозового режима, если это потребуется [Ritschel, 1980 a].

Основным предположением, из которого исходят при выборе дозового режима, является предположение о существовании определенной корреляции между концентрацией лекарственного препарата в крови, плазме крови или в сыворотке крови и фармакологической реакцией. Для большинства лекарственных препаратов существование такой зависимости было установлено.

Хотя существует много методов и уравнений для определения дозового режима, в основном можно выбрать между четырьмя различными методами в зависимости от того, какой тип концентраций устойчивого состояния желательно получить [Ritschel, 1979].

Принятые в уравнениях для определения дозового режима допущения и ограничения [Ritschel, 1979, 1980 b]

Предполагается, что все используемые фармакокинетические параметры применимы по отношению к тому больному, для которого определяют дозовый режим, и что они остаются постоянными по меньшей мере в течение нескольких интервалов между вводимыми дозами. Далее предполагается, что не происходит изменений в рН мочи или в функции печени и почек.

К числу ограничений относится то, что эти уравнения, строго говоря, применимы только в том случае, если изменения во времени концентрации лекарственного препарата в крови могут быть описаны посредством открытой однокомпарментной модели и что при этом не происходит ни индуцирования, ни угнетения ферментов (посредством эндогенного или экзогенного воздействий) и в связи с этим не ожидается никакой дозовой или временной зависимости в используемом диапазоне доз.

Эти уравнения точны только для внутривенного введения и для однокомпарментной модели. При экстравазальном введении должен быть включен еще один параметр — константа скорости абсорбции — k_a . Однако этот параметр в клинических условиях просто отсутствует. Поэтому уравнения, относящиеся к максимальным концентрациям устойчивого состояния в крови C_{ss}^{max} , будут только приближительными.

Уравнения дозового режима можно также использовать для лекарственных препаратов, фармакокинетика которых связана с открытой двухкомпарментной моделью, но при этом вводится следующее ограничение: последовательные дозы препарата вводятся в такой момент интервала между дозами,

когда кривая концентрация — время, соответствующая предыдущей дозе, расположена в постабсорбционной, постраспределительной, моноэкспоненциальной фазе. Параметр V_d в этом случае заменяется параметром V_z . В таких случаях величины минимальных концентраций устойчивого состояния C^{ss}_{min} будут точными, а значения максимальных концентраций устойчивого состояния получатся заниженными.

Приближенные значения ожидаемых концентраций устойчивого состояния в организме плода можно определить, умножив значения концентраций в организме матери на обратную величину отношения концентрации в крови матери к концентрации в крови плода (см. табл. 25).

Практический подход к определению дозового режима и его контролю

Соберите как можно больше данных о больной (диагноз, масса тела, рост, возраст, раса, концентрация креатинина в сыворотке крови или клиренс креатинина, стабильна ли функция почек, функция печени, имеется ли сердечная недостаточность). Получите «нормальные» фармакокинетические данные о том лекарственном препарате, который собираетесь использовать (время его полувыведения $t_{1/2}$, константа скорости конечного распределения λ_z , объем распределения для центрального компартмента V_c и конечный объем распределения V_z , постоянно имеющаяся в наличии фракция препарата f , фракция препарата, выводимая с мочой в неизменном виде f_u , токсическая концентрация, терапевтический диапазон доз). Получите информацию относительно желательного типа концентрации устойчивого состояния в крови (т. е. желательно ли иметь максимальные концентрации C^{ss}_{max} , минимальные C^{ss}_{min} или концентрации среднего уровня C^{ss}_{av}). Выберите метод, на основе которого будете определять дозовый режим. Если необходимо, вычитайте ожидаемые значения флюктуаций от прогнозируемых величин концентраций устойчивого состояния в крови. Дайте рекомендации по дозовому режиму — укажите величины доз и целесообразные интервалы между дозами. Обеспечьте последующий контроль и корректируйте дозовый режим, если это окажется необходимым.

Выбор метода для определения дозового режима

В основном существуют 4 типа концентраций устойчивого состояния, в соответствии с которыми можно выбрать дозовый режим.

1. Тип, определяемый ходом кривой логарифм дозы — эффект, метод, обеспечивающий C^{ss}_{av} .
2. Создание минимальной ингибирующей концентрации (МИК), метод, обеспечивающий C^{ss}_{min} .
3. Создание пиковой концентрации, метод обеспечивающий C^{ss}_{max} .
4. Метод ограниченных флюктуаций, обеспечивающий $C^{ss}_{max} - C^{ss}_{min}$.

Тип, определяемый ходом кривой логарифм дозы — эффект (C^{ss}_{av} -метод).

Для лекарственных препаратов, клинический эффект которых описывается кривой логарифм дозы — эффект, часто требуется иметь среднее значение концентрации устойчивого состояния, которое находится в терапевтическом диапазоне доз. Нижний уровень терапевтического диапазона доз приблизительно соответствует величине дозы, с которой начинается кривая логарифм дозы — эффект. В большинстве случаев выбирают такие дозы этих лекарственных препаратов, которые находятся в нижней части кривой логарифм дозы — эффект, так чтобы желаемая концентрация устойчивого состояния находилась обычно в нижней трети кривой логарифм дозы — эффект. Кривая логарифм дозы — токсичность может начаться в верхней части кривой логарифм дозы — эффект. Для лекарственных препаратов, отвечающих такому ходу кривой, интенсивность действия (и степень токсичности) возрастает с увеличением пиковой концентрации. Дозовый режим для таких лекарственных препаратов часто основывается на метод — C^{ss}_{av} . Схематический график при-

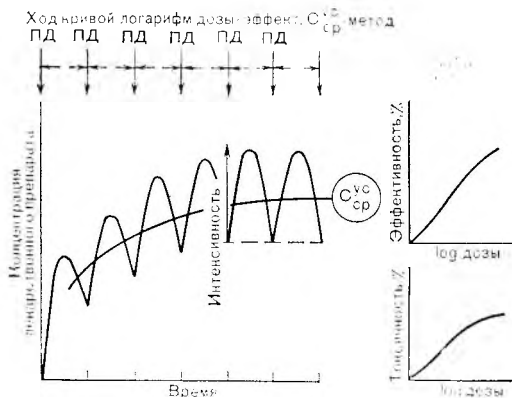


Рис. 93*. Схематический график хода кривой логарифм дозы — эффект, используемый для определения дозового режима в соответствии с методом обеспечения C^{ss}_{av} .

веден на рис. 93. Лекарственными препаратами, дозовый режим для которых часто определяют этим методом, являются дигоксин, лидокаин, проклинамид, теофиллин, хинидин, бактерицидные антибиотики, анальгетики, жаропонижающие средства и т. д.

В случае, когда имеются «нормальные» фармакокинетические параметры лекарственного препарата или если они определены для конкретной больной при однократном введении препарата и при условии, что не ожидается изменений в величинах периода полувыведения препарата и объема его распределения (т. е. в случаях отсутствия у больной явной почечной и (или) печеночной недостаточности и если нет острой сердечной недостаточности), можно использовать один из следующих методов:

C^{ss}_{av} -метод, описанный Wagner (1965) и Wagner (1967), применяется при расчете дозового режима для лекарственных препаратов, следующих ходу кривой логарифм дозы — эффект, если хотя бы обеспечить среднее значение концентрации устойчивого состояния в крови C^{ss}_{av} :

$$ПД = \frac{C^{ss}_{av} \cdot V_z \cdot \lambda_z \cdot \tau}{f}, \quad (2)$$

или

$$ПД = \frac{C^{ss}_{av} \cdot CL \cdot \tau}{f}, \quad (3)$$

где ПД — величина необходимой поддерживающей дозы в мкг; V_z — объем распределения, мл (V_z , мл/г, умноженный на массу тела, г, будет равен V_z в мл); λ_z — константа скорости конечного распределения, $ч^{-1}$; τ — выбранный интервал между дозами, ч; f — постоянно имеющаяся в наличии фракция лекарственного препарата; CL — общий клиренс, мл/ч; и C^{ss}_{av} — желательное среднее значение концентрации устойчивого состояния, мкг/мл.

Если известна только величина дозы, то интервал между дозами τ можно определить из уравнения (2) или (3) следующим образом:

$$\tau = \frac{ПД \cdot f}{C^{ss}_{av} \cdot V_z \cdot \lambda_z}, \quad (4)$$

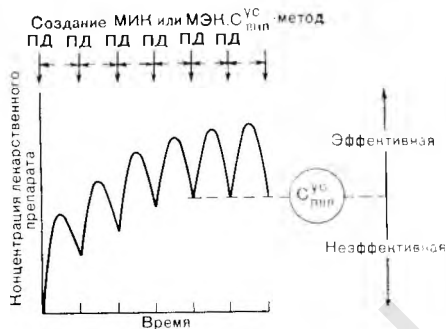
или

$$\tau = \frac{ПД \cdot f}{C^{ss}_{av} \cdot CL}. \quad (5)$$

Создание МИК или МЭК, C^{ss}_{min} -метод. В случае применения некоторых лекарственных препаратов бывает необходимо достичь и поддерживать минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) или минимальную эффективную концентрацию (МЭК) в устойчивом состоянии для того, чтобы получить терапевтический эффект. Это простое решение типа «да» или «нет». При концентрациях, превышающих МИК или МЭК, лекарственный препарат будет

* Звездочкой отмечены рисунки, на которых C^{yc}_{cp} , C^{yc}_{min} и C^{yc}_{max} соответствуют C^{ss}_{av} , C^{ss}_{min} и C^{ss}_{max} .

Рис. 94*. Схематический график для случая создания МИК или МЭК, используемый для определения дозового режима в соответствии с методом обеспечения C_{\min}^{ss} .



эффективен независимо от величины пикового значения, поскольку вся кривая зависимости во времени концентрации устойчивого состояния в крови будет находиться выше необходимых значений МИК или МЭК. Если кривая концентрация в крови — время будет находиться ниже уровня МИК или МЭК, то лекарственный препарат будет неэффективен. Дозовый режим в этих случаях обычно определяют в соответствии с C_{\min}^{ss} -методом, который схематически изображен на рис. 94. К лекарственным препаратам, дозовые режимы которых определяются на основании этого метода, относятся бактериостатические антибиотики и другие антимикробные препараты (сульфонамиды), которые имеют относительно большой терапевтический индекс.

Однако следует отдавать себе отчет в том, что каждый лекарственный препарат имеет различное значение МИК для каждого типа микроорганизмов и иногда величины МИК колеблются в широком диапазоне для различных штаммов одного и того же микроорганизма. Например, МИК эритромицина, необходимая для угнетения *Staphylococcus*, может варьировать от 0,01 до 2,5 мкг/мл. Для правильного выбора МИК при расчете дозового режима показано проведение исследования чувствительности микроорганизмов к данному лекарственному препарату.

C_{\min}^{ss} -метод [Ritschel, 1975, 1976] показан для выбора дозы в соответствии со значениями МИК или МЭК в тех случаях, когда желательно достичь и поддерживать минимальную ингибирующую или минимальную эффективную концентрации на устойчивом уровне на протяжении всего дозового интервала.

$$ПД = \frac{V_z \cdot МЭК \cdot (1 - \exp(-\lambda_z \cdot \tau))}{\exp(-\lambda_z \cdot \tau) \cdot f}, \quad (6)$$

где МЭК — желательная минимальная ингибирующая или минимальная эффективная концентрация, мкг/мл.

Если известна только величина вводимой дозы, то время между введениями препарата можно определить в соответствии с уравнением (7):

$$\tau = \frac{1}{\lambda_z} \cdot \ln \left(1 + \frac{ПД}{V_z \cdot МЭК} \right). \quad (7)$$

Создание пиковой концентрации, C_{\max}^{ss} -метод. При использовании некоторых лекарственных препаратов желательно достигать определенных пиковых концентраций в каждом интервале между введениями. Однако нет необходимости в том, чтобы и в другие промежутки времени концентрация лекарственного препарата оставалась выше минимально необходимого уровня. Напротив, иногда даже считают желательным, чтобы концентрация препарата в крови падала ниже уровня МИК. Это особенно относится к случаям использования таких бактерицидных лекарственных препаратов, которые действуют только на пролиферирующие микроорганизмы. В этих случаях нежелательно ингибировать рост тех микроорганизмов, которые не были убиты предыдущей дозой препарата. Создание пиковых концентраций иллюстрирует схематический график, приведенный на рис. 95.

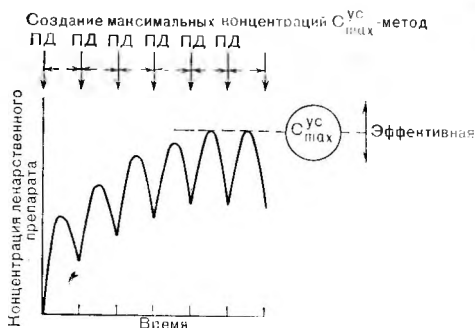


Рис. 95*. Схематический график для случая создания максимальных концентраций, используемый для определения дозового режима в соответствии с методом обеспечения C^{ss}_{max} .

К лекарственным препаратам, дозовый режим для которых часто рассчитывают на основании метода C^{ss}_{max} , относятся пенициллины, цефалоспорины, гентамицин, канамицин и т. д.

C^{ss}_{max} -метод может быть использован для создания пиковых концентраций устойчивого состояния C^{ss}_{max} лекарственных препаратов после введения каждой дозы

$$ПД = \frac{V \cdot C^{ss}_{max} \cdot (1 - \exp(-\lambda_2 \cdot \tau))}{\exp(-\lambda_2 \cdot t_{max}) \cdot f}, \quad (8)$$

где t_{max} — время, необходимое для достижения пиковой концентрации, ч.

Метод ограниченных флуктуаций, ($C^{ss}_{max} - C^{ss}_{min}$)-метод. При введении некоторых лекарственных препаратов может быть желательным поддержание минимальной ингибирующей концентрации устойчивого состояния или минимальной эффективной концентрации (МЭК) на протяжении всего дозового интервала, но при соблюдении условия, чтобы концентрация при этом никогда не превысила определенного пикового значения. Это, в частности, желательно в случае использования лекарственного препарата с узким терапевтическим диапазоном действия. Создание ограниченной флуктуации, основанное на методике обеспечения фиксированного значения $C^{ss}_{max} - C^{ss}_{min}$, показано на рис. 96.

Лекарственными препаратами, которые можно дозировать с помощью этого метода, являются гентамицин, канамицин, стрептомицин, изониазид, теофиллин и т. д. Этот вид дозирования особенно полезен при заболеваниях почек и печени.

Метод обеспечения фиксированного значения $C^{ss}_{max} - C^{ss}_{min}$ [Schumacher, 1972] может использоваться для дозирования лекарственных препаратов с таким расчетом, чтобы происходила ограниченная флуктуация, при которой в пределах дозового интервала концентрация устойчивого состояния препарата в крови не будет превышать максимального уровня C^{ss}_{max} и не опустится ниже желаемого минимального уровня C^{ss}_{min} . Зная диапазон флуктуаций, сначала вычисляем необходимый интервал между вводимыми дозами:

$$\tau = \left(\frac{1}{\lambda_2} \cdot \ln \frac{C^{ss}_{max}}{C^{ss}_{min}} \right) + t_{max}. \quad (9)$$

Затем рассчитываем величину дозы в соответствии с уравнением (10):

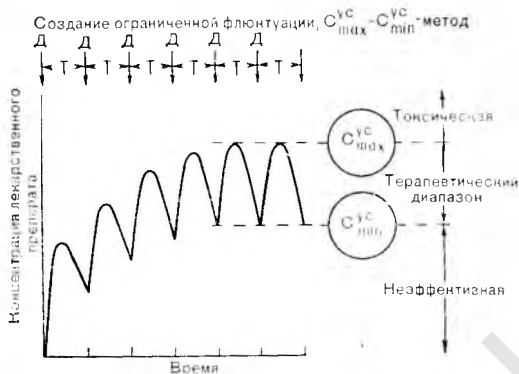
$$ПД = \frac{V_2 \cdot C^{ss}_{min} \cdot (1 - \exp(-\lambda_2 \cdot \tau))}{\exp(-\lambda_2 \cdot \tau) \cdot f}. \quad (10)$$

Нагрузочная доза. Нагрузочная доза для любого из дозовых режимов, обсуждавшихся выше, рассчитывается по методу Krüger—Thiemer (1966, 1969):

$$НД = \frac{ПД}{1 - \exp(-\lambda_2 \cdot \tau)}, \quad (11)$$

где НД — нагрузочная доза, мкг.

Рис. 96*. Схематический график для случая создания ограниченной флюктуации, используемый для определения дозового режима в соответствии с методом обеспечения $C^{ss}_{max} - C^{ss}_{min}$.



Коррекция расчета в случае нарушения функции почек. В случае нарушения функции почек, но при стабильном ее состоянии можно рассчитать корригирующий фактор для учета увеличения периода полувыведения или константы скорости выведения. Исходя из предположения о стабильном состоянии функции почек, по меньшей мере, не очень быстром ее изменении, можно определить скорость клубочковой фильтрации, или клиренс креатинина, у больной по уровню содержания креатинина в сыворотке крови ($S_{кр}$) посредством номограммы [Siersbaek-Nielsen et al., 1977] или с помощью уравнения Cockcroft и Gault (1976):

$$CL_{кр} = \frac{(140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела}}{72 \cdot S_{кр}}, \quad (12)$$

где $CL_{кр}$ — наблюдаемый клиренс креатинина, мл/мин; возраст — в годах; масса тела, кг, и $S_{кр}$ — уровень содержания креатинина в сыворотке крови, мг/100 мл.

Затем вычисляется общая константа скорости конечного распределения при почечной недостаточности $\lambda_{zп.н}$ в соответствии с уравнением (13):

$$\lambda_{zп.н} = \lambda_z \cdot \left\{ \left[\left(\frac{CL_{кр}}{120 - S} - 1 \right) \cdot f_e \right] + 1 \right\}, \quad (13)$$

где λ_z — «нормальная» общая константа скорости конечного распределения, $ч^{-1}$; $CL_{кр}$, полученный по уравнению (12), должен быть скорректирован на $1,73 \text{ м}^2$; S — константа, характеризующая пол (для мужчин $S=0$, для женщин $S=12$), и f_e — это фракция препарата, экскретируемая в мочу в неизменной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adamsons K., Joelsson I. The effects of pharmacologic agents upon the fetus and newborn. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1966, 96, 437—460.
- Althabe O., Sabini G., Basso A., Fernandez A., Torrado D., Belitzky R., Caldeyro-Barcia R. Transference of para-amino-hippurate from the mother to the amniotic fluid. — J. Perinat. Med., 1976, 4, 227—233.
- Apgar V., Holaday D. A., James L. S., Prince C. E., Weisbrot I. M., Weiss I. Comparison of regional and general anesthesia in obstetrics, with special reference to the transmission of cyclopropane across the placenta. — J.A.M.A., 1957, 165, 2155—2161.
- Asling J., Way E. L. Placental Transfer of Drug. — In: Fundamentals, ed. by B. N. LaDu, H. G. Mandel, E. L. Way, Williams and Wilkins, Baltimore, 1972, 88—105.
- Beaconsfield P., Villce C., eds. Placenta — A Neglected Experimental Animal. Pergamon Press, Oxford, 1979.
- Beckett A. H., Taylor J. F. Blood concentrations of pethidine and pentazocine in mother and infant at time of birth. — J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19S, 50S—52S.

- Belinkoff S., Hall O. W.* Intravenous alcohol during labor. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1950, 59, 429—432.
- Bernstine J. B., Meyer A. E., Hayman H. B.* Maternal and foetal blood estimation following the administration of chloral hydrate during labor. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*, 1954, 61, 683—685.
- Bromberg Y. M., Salzberger M., Bruderman I.* Placental transmission of isonicotinic acid hydrazide. *Gynaecologia*, 1955, 140, 141—144.
- Cavanagh D., Condo C. S.* Diazepam—a pilot study of drug concentrations in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. — *Curr. Therap. Res.*, 1964, 6, 122—126.
- Chapman E. R., Williams P. T.* Intravenous alcohol as obstetrical analgesia. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1951, 61, 676—679.
- Charles D.* Placental transfer of amniotics. — *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp.*, 1954, 61, 750—757.
- Cockcroft D. W., Gault M. H.* Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. — *Nephron*, 1976, 16, 31—41.
- Cohen E. N., Paulson W. J., Wall J., Elert B.* Thiopental, curare, and nitrous oxide anesthesia for cesarean section with studies on placental transmission. — *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1953, 97, 456—462.
- Cohlan S. Q., Bevelander G., Bross S.* Effect of tetracycline on bone growth in the premature infant. — *Antimicrob. Agents and Chemotherapy*, 340—347. Braun-Brumfield, Ann. Arbor. Michigan, 1961.
- Crawford J. S.* Placental transfer and neonatal metabolism of phenothiazine derivatives. Second World Congress of Anaesthesiologists, Toronto, 1963.
- Crawford J. S., Rudofsky S.* The placental transmission of pethidine. — *Br. J. Anaesth.*, 1965, 37, 929—933.
- DeSilva J. A. F., D'Arconte L., Kaplan J.* The determination of blood levels and the placental transfer of diazepam in humans. — *Curr. Therap. Res.*, 1964, 6, 115—121.
- Douglas B. H., Hume A. S.* Placental transfer of imipramine, a basic lipid-soluble drug. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1967, 99, 573—575.
- Epstein B., Coakley C. S.* Passage of lidocaine and prilocaine across the placenta. *Anesthesiology*, 1967, 28, 246—247.
- Fealy J.* Placental transmission of pentobarbital. — *Obstet. and Gynec.*, 1958, 11, 342—349.
- Flowers C. E.* Placental transmission of barbiturates and thiobarbiturates and their pharmacological action on the mother and the infant. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1959, 78, 730—742.
- Gardner H. L., Levine H., Bodansky M.* Concentration of paraldehyde in the blood following its administration during labor. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1940, 40, 435—439.
- Gibbons R. J., Reichelderfer T. E.* Transplacental transmission of dimethylchlor-tetracycline and toxicity studies in premature and full term, newly born infants. — *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 1960, 7, 618—622.
- Güllin D., Kumate J., Morales L.* On the transport of insulin across the human placenta. — *Pediat.*, 1965, 35, 65—69.
- Haram K., Bakke O. M.* Diazepam as an induction agent for caesarean section: A clinical and pharmacokinetic study of fetal drug exposure. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1980, 87, 506—512.
- Hayashi T. T., Gilling B.* Placental transfer of thiouracil. — *Obstet. and Gynec.*, 1967, 20, 736—740.
- Helliwell P. J., Hutton A. M.* Trichlorethylene anaesthesia: I. Distribution in the fetal and maternal circulation of pregnant sheep and goats. — *Anesthesiology*, 1950, 5, 4—13.
- Hirsch H. A.* Transfer of various antibiotics into the intrauterine compartments during steady state in the mother. — *Biol. Res. Pregn.*, 1980, 1, 124—127.
- Hollmen A.* Lumbar epidural analgesia as an obstetric analgesic method. — *Acta anaesth. Scand.*, 1970, Suppl. 37, 251—255.
- Khan A. K. A., Truelove S. C.* Placental and mammary transfer of sulphasalazine. — *Br. Med. J. Dec.*, 1979, 15, 1553.

- Krauer B., Krauer F., Hytten F. E.* Drug disposition and pharmacokinetics in the maternal-placental-fetal unit. — *Pharmacol. Ther.*, 1980, 10, 301—328.
- Kraus A. P., Perlow K., Singer K.* Danger of dicumarol treatment in pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1949, 139, 758—762.
- Kruger-Thiemer E.* Formal theory of drug dosage regimens. — *J. Theor. Biol.*, 1966, 13, 212—235 and 1969, 23, 169—190.
- Kuemmerle H. P.* Ärztliche, ethische und kinischpharmakologische Probleme der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. — *Pharmakother.*, 1980, 3, 1—11.
- Kurz H., Fasching H.* The permeation of drugs across the placental barrier. Naunyn-Schmiedelbergs. — *Arch. Pharmakodyn. Exp. Path.*, 1968, 259, 214.
- Lurie A. O., Weiss J. B.* Blood concentration of mepivacaine and lidocaine in mother and baby after epidural anesthesia. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 106, 850—856.
- Macaulay M. A., Abou-Sabe M., Charles D.* Placental transfer of ampicillin. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 96, 943—950.
- Marx G. F.* Fetal arrhythmia during caudal block with prilocaine. — *Anesthesiology*, 1967, 28, 22—226.
- McGaughey H. S., Jones H. C., Talbert L., Anslow W. P.* Placental Transfer in normal and toxic gestation. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1958, 75, 482—495.
- McKechnie F. B., Converse J. G.* Placental transmission of thiopental. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1955, 70, 639—644.
- Moore D. C., Bridenbaugh L. D., Bagli P. A., Bridenbaugh P. O.* Accumulation of mepivacaine hydrochloride during caudal block. — *Anesthesiol.*, 1968, 29, 585—588.
- Morishima H. O., Daniel S. S., Finster M., Poppers P. J., James L. S.* Transmission of mepivacaine hydrochloride (carbocaine) across the human placenta. — *Anesthesiol.*, 1966, 27, 147—154.
- Moya F., Thorndike V.* Passage of drugs across the placenta. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962, 84, 1778—1798.
- Nelson J. D.* Antimicrobial drugs. — In: *Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice*, ed. by S. J. Yaffe, Grune and Stratton, New York, 1980, 167—193.
- Nyhan W. L., Lampert F.* Response of the fetus and newborn to drugs. — *Anesthesiology*, 1965, 27, 487—500.
- O'Donoghue S. E. F.* Distribution of pethidine and chlorpromazine in maternal, foetal and neonatal biological fluids. — *Nature*, 1971, 229, 124—125.
- Page E. W.* Transfer of materials across the human placenta. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, 74, 705—718.
- Page E. W., Glendening M. B., Margolis A., Harper H. A.* Transfer of D- and L-histidine across the human placenta. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, 73, 589—597.
- Peterson R. R., Young W. C.* Placental permeability for thyrotrophin, propylthiouracil and thyroxine in guinea pig. — *Endocrin.*, 1962, 50, 218—225.
- Plentl A. V.* Placental transfer. The use of tracer methods for the study of placental transmission. — In: *Biology of Gestation*, ed. by N. S. Assali, Vol. 1. Academic Press, New York—London, 1968, 203—249.
- Poppers P. J.* Practical and theoretical considerations on the use of prilocaine in obstetrics. — *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1966, Supp. 25, 385—388.
- Potts C. R., Ullery J. C.* Maternal and fetal effects of obstetric analgesia: Intravenous use of promethazine and meperidine. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1961, 81, 1253—1259.
- Prigot A., Froix C. J., Rubin E.* Absorption, diffusion and excretion of a new penicillin, oxacillin. — *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 402—410. Braun-Brumfield, Ann. Arbor., Michigan, 1962.
- Rey E., Giraux P., d'Athis P., Turquais J. M., Chavinie J., Olive G.* Pharmacokinetics of the placental transfer and distribution of clorazepate and its metabolite nordiazepam in the feto-placental unit and in the neonate. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 15, 181—185.
- Reynolds F.* Systemic toxicity of local analgesic drugs, with special reference to bupivacaine. M. D. thesis, University of London, 1970.

- Richter O., Reinhardt D., Neugebauer M.* The pharmacokinetics of diaplacental drug transfer: A simulation study. — *Int. J. Biol. Res. Pregn.*, 1980, 1, 118—123.
- Ritschel W. A.* Dose size and dosing interval determination. — *Arzneim. Forsch.*, 1975, 25, 1442—1447.
- Ritschel W. A.* Pharmacokinetics of multiple disong, dose size and dosing interval. — *Pharm. Ind.*, 1976, 38, 82—87.
- Ritschel W. A.* Simulation of single dose and multiple dose pharmacokinetics and clinical monitoring. Pharmacokinetics «79» Seminar, Los Angeles, March 2—4, 1979.
- Ritschel W. A.* How clinical is clinical pharmacology? Special consideration of clinical pharmacokinetics. 4th Allerheiligengesprach. Bobenheim, Nov. 1, 1980a.
- Ritschel W. A.* Handbook of Basic Pharmacokinetics. 2nd Ed. Drug Intelligence Publications, Hamilton, Ill., 1980b, 324—327.
- Root B., Eichner E., Sunshine I.* Blood secobarbital levels and their clinical correlation in mothers and newborn infants. — *Am. J. Obstet. Gynec.*, 1961, 81, 948—956.
- Schumacher G. E.* Practical pharmacokinetic techniques from drug consultation and evaluation I: Use of dosage regimen calculations. — *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1972, 29, 474—484.
- Scott W. C., Warner R. F.* Placental transfer of chloramphenicol. — *J.A.M.A.*, 1950, 142, 1331—1332.
- Shnider S. M., Way E. L.* Plasma levels of lidocaine (Xylocaine) in mother and newborn following obstetrical conduction anaesthesia: Clinical applications. — *Anesthesiology*, 1968, 29, 951—958.
- Shnider S. M., Way E. L., Lord M. J.* Rate of appearance and disappearance of meperidine in fetal blood after administration of narcotic to the mother. — *Anesthesiology*, 1966, 27, 227—228.
- Stersbaek-Nielsen K., Molholm Hansen J. M., Kampmann J., Kristensen M.* Rapid evaluation of creatinine clearance. — *Lancet*, 1971, 1, 1133—1134.
- Smith C. A., Baker R. H.* Ether in the blood of the newborn infant. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1942, 43, 763—774.
- Sternberg J.* Placental transfer: Modern methods of study. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962, 84, 1731—1748.
- Thomas J., Climie C. R., Mather L. E.* The maternal plasma levels and placental transfer of bupivacaine following epidural analgesia. — *Br. J. Anaesth.*, 1969, 41, 1035—1040.
- Usubiaga J. E., Laiuppa M., Moya F., Wikinski J. A., Valazeo R.* Passage of procaine hydrochloride and paraaminobenzoic acid across the human placenta. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 100, 918—923.
- Wagner J. G.* Drug accumulation. — *J. Clin. Pharmacol.*, 1967, 7, 84—88.
- Wagner J. G., Northam J. I., Alway C. D., Carpenter O. S.* Blood levels of drug at the equilibrium state after multiple dosing. — *Nature*, 1965, 207, 1391—1402.
- Wasz-Hockert O., Nummi S., Vuopala S., Jarvinen P. A.* Transplacental passage of azidocillin, ampicillin and penicillin G during early and late pregnancy. — *Scand. J. Infect. Dis.*, 1970, 2, 125—130.
- Winter C. E.* Placental transfer. — In: *Trends in Intravenous Anesthesia* ed. by J. A. Aldrete, T. H. Stanley. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1980, 103—108.
- Yamada N., Kido K., Hayashi S.* Transfer of cefazoline from mother to fetus. — *Int. J. Biol. Res. Pregn.*, 1980, 1, 18—24.

27. Проблемы оценки воздействий на развивающийся плод, индуцированных лекарственными препаратами

Д. Ф. Хоукинс (D. F. Hawkins)

Вполне понятная эмоциональная реакция на несчастье, связанное с талидомидом, имела своим следствием и ряд положительных результатов. Она привлекла внимание как неспециалистов, так и врачей, а также производителей фармацевтических средств и в итоге ряда правительств к проблеме опасности, связанной с использованием лекарственных препаратов во время беременности. Она явилась мощным стимулом для возникновения пристального общественного внимания к ятрогенным заболеваниям. Врачи начали более критически рассматривать вопрос об опасности, связанной с использованием новых лекарственных препаратов, и особенно переосмысливать необходимость лекарственной терапии во время беременности. Фирмами были начаты программы обширных исследований, но, к сожалению, результаты большинства этих работ похоронены в архивах фирм, производящих лекарственные препараты. Законодательные власти учредили соответствующие организации, обязанные осуществлять надзор за введением терапевтических средств в медицинскую практику и для продажи населению. Жаль, что эти мероприятия были нацелены лишь на то, чтобы обеспечить торжество правосудия, и не ставили целью предпринять научные поиски истины в отношении лечения беременных.

В то же время возрождение эмоционально подогретого интереса к тератогенезу имело и неблагоприятные последствия. Возникли необоснованные опасения и беспокойство у беременных при назначении им врачами необходимых и неопасных лекарственных препаратов. 1 из каждых 50 беременных рождает ребенка с серьезными врожденными пороками развития, и при этом она пытается для собственного спокойствия убедиться в том, что причины этого от нее не зависели. И опять-таки понятно, что она предпочитает скорее обвинить какое-либо внешнее воздействие, совершенно непричастное к этому, чем прийти к заключению, что без всякой вины с ее стороны она оказалась в одном случае неспособной произвести на свет здорового ребенка. Соответствующую реакцию неспециалистов эксплуатировали для совершения попыток (иногда небезуспешных) получить крупные суммы денег в пользу женщин, родивших детей-уродов. Большая часть этих денег оседает в руках адвокатов, которые вследствие этого имеют стимул для возбуждения исков на возмещение убытков, особенно в тех странах, где получение гонораров, исчисляющихся в виде доли от полученных по иску сумм, считается этичным, и адвокат удерживает большую долю любой суммы, выплаченной по иску.

Лица медицинской профессии были поставлены в вынужденное положение проведения мероприятий «оборонительной медицины».

Иногда врачи воздерживались от назначения и таких лекарственных средств, которые могли бы принести пользу большому числу женщин, не только потому, что эти средства действительно могли представить опасность для одной из многих пациенток, но также и потому, что назначенному ими безвредному лекарственному препарату могло быть приписано развитие той или иной врожденной аномалии, вызванной на самом деле совершенно иной причиной. В дополнение к этому перед врачами встает и такая альтернатива: или возбудить у пациентки ненужное беспокойство, попытавшись объяснить ей сколь незначителен риск для беременной от введения ей того или иного лекарственного препарата, или же подвергнуться риску быть обвиненным в пренебрежении своими обязанностями, если эта женщина родит ребенка с аномалиями развития.

Всякий раз, когда новые и, возможно, беспочвенные обвинения в адрес тех или иных препаратов доходят до представителей средств массовой информации, за этим следует целый ряд требований о выполнении законных абортот женщин, которые принимают эти препараты по назначению врача. Врач, который согласится прервать беременность, может тем самым дать дополнительный козырь для предъявления ему несостоятельного по сути обвинения; врач же, который откажется выполнить аборт, рискует подвергнуться судебному иску со стороны пациентки по обвинению его в преступной халатности, если у нее случайно родится ребенок с врожденным пороком развития.

Фармацевтическая промышленность была вынуждена затратить огромные ресурсы на проведение изнурительных исследований новых лекарственных препаратов в опытах, проводимых на лабораторных животных, хотя исследователи знали, что результаты таких тестов обычно мало что могут дать в отношении использования испытанного лекарственного препарата для лечения беременных женщин. Это значительно повысило стоимость производства лекарственных средств, что и пахотит свое отражение в продажной стоимости лекарственных препаратов. Последующее ограничение финансовых ресурсов привело к отказу от производства некоторых новых лекарственных препаратов, которые, возможно, могли бы стать реальными достижениями для лечебной практики, хотя возможно также, что это обстоятельство привело к уменьшению числа продаваемых никому не нужных лекарственных препаратов. Все это заставило фармацевтическую промышленность включать часто необоснованные предостережения относительно использования во время беременности во вкладышаемые в каждую упаковку листки с данными лекарственного препарата [Association of the British Pharmaceutical Industry, 1980].

Иногда пытаются оправдать практику изъятия из продажи нерентабельных, но широко используемых лекарственных препаратов и замену их новыми и дорогостоящими препаратами, о которых известно очень мало, но которые удовлетворяют произвольно выбранным и, возможно, не относящимся к делу критериям.

Правительства ряда стран были вынуждены создать обширную саморазбухающуюся бюрократическую машину для наблюдения за клиническими испытаниями новых лекарственных препаратов, оценки утвержденных лекарств и сбора сведений о результатах их долговременного применения. Эти учреждения иногда набирают людей, которые имеют весьма слабое представление о научном и клиническом значении того, что они делают, и своими некомпетентными действиями только задерживают прогресс в области терапии.

Вот на фоне всех этих эмоций, опасений, медико-юридических проблем, защищаемых законом корыстных интересов и политических скрытых намеков и необходимо предпринять попытку снабдить врача руководством для принятия клинических решений.

Этиология тератогенных эффектов

Термин «тератогенные эффекты», применяемый к последствиям действия лекарственных препаратов, не следует более ограничивать генезом нарушений анатомической структуры. Если мы хотим ясно понять характер воздействий лекарственных препаратов на человеческий плод, то необходимо рассматривать в одном и том же свете их воздействия на функцию плаценты и на плод как при его нахождении в матке, так и после рождения.

Не существует в человеческой природе таких примеров, когда можно было бы установить наличие такой взаимосвязи, выражающейся в том, что введение лекарственного препарата матери всегда оказывает точно устанавливаемое воздействие на развитие плода, которое не подвержено влиянию факторов окружающей плод среды и которого не происходит в отсутствие этого лекарственного препарата [Smithells, 1983]. Факты показывают, что в случаях, когда некоторые лекарственные препараты вводят многим беременным одним и тем же способом и в одни и те же сроки беременности, плод может оказаться поврежденным лишь у небольшой части этих беременных. Это косвенно отражает влияние условий окружающей плод среды, которые и определяют, будет плод поврежден или нет. Чаще всего влияние самого лекарственного препарата определяется плохо и роль этого влияния неясна, и именно факторы окружающей плод среды имеют важное значение. Это может относиться и к ситуации, связанной с развитием любой врожденной аномалии, которая развивается и в отсутствие предполагаемого

тератогена, как это происходит в подавляющем большинстве случаев пороков развития у человека. Необходимо также учитывать такие негативные тератогенные эффекты, как, например, связанные с дефицитом фолиевой кислоты и витаминов группы В [Smithells et al., 1980].

Для того чтобы установить существование причинной взаимосвязи между введением лекарственного препарата и развитием тератогенного эффекта, нужно располагать целым рядом компонентов. Не существует особой загадочности в действии тератогенных лекарственных препаратов. Они являются фармакологическими веществами, они должны присутствовать в месте действия, и если этиология пороков развития связана именно с их действием, то ясно, что их эффекты будут зависеть от величины дозы.

Должна быть определенная степень специфичности в тератогенной реакции. Этим не обязательно подразумевается абсолютная взаимосвязь типа «один к одному». Талидомид вызывает развитие фокомелии и сходных аномалий развития в тех случаях, когда его вводят приблизительно через 50 дней после последней менструации. Фактически развиваются и аномалии, затрагивающие другие системы организма [Smithells, 1973], но именно фокомелия и аналогичные аномалии развития являют собой легко узнаваемую картину; на нее могут влиять сроки беременности, во время которых вводят лекарственный препарат, и эти сроки могут быть разными для разных видов животных. Труднее согласиться с гипотезой о том, что широкий спектр аномалий: аномалии позвоночника, анального отверстия, сердца, пищевода и трахеи, почек и конечностей, приписанных Noga и Noga (1975) использованию синтетических женских половых гормонов во время беременности, представляют собой тоже картину воздействия лекарственного препарата. Характер дефектов развития плода связан со сроками беременности, во время которых происходит тератогенное воздействие на плод [Beck, Lloyd, 1965]. Вообще вещества, введенные перед имплантацией, или разрушают эмбрион, или повреждают клетки, которые могут замещаться недифференцированными клетками, являющимися тотипотентными. Максимальная чувствительность человеческого плода отмечается во время органогенеза, т. е. с 3-й по 11-ю неделю после последней менструации. Один и тот же стимул может приводить к развитию различных аномалий при его действии в разные сроки беременности в зависимости от того, какие именно органы находятся в это время в решающей стадии своего развития. Именно применение этих принципов и позволило Royal College of General Practitioners (1975) произвести оценку предположения, высказанного Nelson и Forfar (1971), о том, что седативные дозы барбитуратов оказывают тератогенное действие. Была подтверждена связь между этими дозами препаратов и небольшими дефектами развития, но было также обнаружено, что не существует выраженной зависимости между характером

этих дефектов и сроком беременности, во время которого вводят эти лекарственные препараты, и, следовательно, нет доказательств причинно-следственной зависимости.

Самым убедительным аргументом реальности тератогенного действия является демонстрация механизма действия. Очевидным примером этого служит действие анти tireоидных лекарственных препаратов, которые, как известно, проникают через плаценту. Введение больших доз этих лекарственных препаратов во время беременности может привести к развитию зоба приблизительно у 5% новорожденных [Chahal et al., 1981]. Известно, что противосудорожные препараты препятствуют абсорбции и утилизации фолиевой кислоты, а дефицит фолиевой кислоты может считаться ответственным за развитие ряда аномалий у плода, происходящего у 6% женщин, страдающих эпилепсией и принимающих противосудорожные препараты во время беременности [Smithells, 1976]. Было показано Wilkins (1960), что два прогестагена (этистерон и норэтистерон) вызывают рождение определенного процента детей женского пола с гипертрофией клитора, если их вводят матери в ранние сроки беременности. Эти два вещества являются производными тестостерона и обладают небольшим андрогенным действием. Даже простое предположение относительно механизма действия увеличивает доверие к предположению о существовании причинно-следственной зависимости. Все 6 новорожденных, у которых Janegich и соавт. (1974) обнаружили дефекты конечностей в связи с применением синтетических женских половых гормонов (в виде пероральных противозачаточных средств) в ранние сроки беременности, были мужского пола, что делает весьма вероятной справедливость предположения о существовании в данном случае причинной взаимосвязи.

Тесты, проводимые на животных

Экстраполяция результатов выполненных на животных экспериментов по исследованию тератогенности на беременных женщин является одной из самых ошибочных процедур в биологических науках [Lewis, 1981]. Лекарственные препараты, проявляющие выраженную тератогенность в экспериментах на животных, могут быть совершенно безвредными для людей, а препараты, которые успешно прошли все тесты на тератогенность на животных, могут оказаться опасными при введении их беременным женщинам. Талидомид может быть отнесен к отдельному классу веществ в этом отношении, поскольку он проявляет значительную степень тератогенности и в экспериментах на животных.

Существует целый ряд очевидных причин, объясняющих такие расхождения в степени тератогенности одного и того же вещества для животных и для человека. Условия проведения испытаний на животных редко бывают сравнимы с условиями, имеющими место в клинической практике. Культуры эмбрионов дылят и проводимые на них тесты на мутагенность препаратов очень далеки от клинических ситуаций. Животные небольшого размера в общем более восприимчивы к действию тератогенных лекарственных препаратов, чем приматы. Аспирин и кофеин оказывают тератогенное действие на мышей, крыс, морских свинок, кошек, собак и обезьян [Robertson et al., 1979], однако на людей они такого действия не оказывают. Убедительным приме-

ром различного действия лекарственных препаратов на животных различных видов является действие кортикостероидов [Tuchmann-Duplessis, 1975]. Даже небольшие дозы этих препаратов вызывают врожденную расщелину неба у мышей; у кроликов под их воздействием развиваются пороки сердца. Крысы и обезьяны проявляют довольно высокую резистентность к тератогенному действию кортизона, а у плодов человека врожденная расщелина неба является нередким последствием кортикостероидной терапии во время беременности, развивающимся у 1 из 100 новорожденных [Sidhu, Hawkins, 1981]. Строение плаценты у низших видов животных сильно отличается от ее строения у высших животных, а способность печени плода детоксицировать лекарственный препарат тоже может оказывать большое влияние на его фармакокинетику. Тератогенез представляет собой феномен, зависящий от величины дозы препаратов, а доза, о которой идет речь в данном случае, — это концентрация данного препарата, поддерживаемая в месте его действия. Часто оказывается возможным продемонстрировать тератогенное действие на животных, используя дозы лекарственных препаратов, значительно превышающие те дозы, которые могут быть использованы в терапевтических целях.

Ценность проводимых на животных тестов заключается в возможности определения с их помощью фармакокинетики, фармакодинамики и механизма действия тератогена. Если какая-либо родственная группа химических веществ проявляет тенденцию к чрезмерному преобладанию тератогенного действия на животных, то необходимо провести исследование функциональных признаков этих эффектов с целью выявить, не имеют ли продемонстрированные реакции какую-либо связь с применением этих веществ для лечения человека.

Источники получения данных о тератогенном действии на человека

Обследования населения

Именно полученные путем наблюдений сведения, совпавшие с ожидаемой частотой случаев фокомелии в Гамбурге, и привели к выявлению Lenz (1961) зависимости этой аномалии развития от введения талидомида беременным, хотя автору этого открытия для того, чтобы выявить эту связь, пришлось провести тщательные ретроспективные исследования. Выявление повышенной частоты недоразвития конечностей в штате Нью-Йорк в период с 1968 по 1973 г. при осуществлении Программы надзора за врожденными аномалиями развития вызвало к жизни подозрение о том, что эти аномалии были обусловлены употреблением женщинами синтетических половых гормонов в ранние сроки беременности. Было высказано предположение, что это повышение частоты пороков развития конечностей происходило одновременно с увеличением применения женщинами пероральных противозачаточных средств, но для того, чтобы подтвердить справедливость этого предположения, потребовалось провести тщательное контролируемое ретроспективное исследование. Даже после этого результаты этого исследования были признаны правдоподобными только после установления того факта, что все новорожденные с такими пороками развития были мужского пола. Выявление случаев развития очень редкого заболевания — аденокарциномы влагалища у молодых женщин в Бостоне и несколько случаев в Чикаго — привело к установлению

факта надолго отсроченного влияния стильбэстрола на плоды женского пола [Herbs et al., 1971]. Именно в этих двух городах стильбэстрол широко применялся во время беременности два десятилетия тому назад. Потребовалось проведение контролируемого исследования, предусматривающего выявление отдаленных результатов (перспективного) [Herbst et al., 1975], которое позволило обнаружить случаи развития поперечных складок и аденоза во влагалище девочек, которые подверглись воздействию стильбэстрола в утробе матери, а возможные влияния стильбэстрола на верхние отделы генитального тракта плодов женского пола и на плоды мужского пола еще продолжают исследовать до настоящего времени.

Результаты проводимых обследований населения с целью сбора данных о частоте врожденных дефектов страдают неточностью и нечеткостью, характерными для данных всех эпидемиологических обследований. Они настолько дорогостоящи, что в большинстве стран необходима государственная помощь, чтобы сделать их более эффективными. В Великобритании в настоящее время введен порядок, согласно которому при регистрации рождения каждого ребенка требуется сделать отметку в регистрационной книге о любых врожденных аномалиях у этого ребенка. Позволяет или нет финансовые возможности, которыми располагают британские врачи, провести соответствующую обработку и оценку всей массы получаемых данных, покажет будущее. Любая тенденция, выявляемая при изучении результатов обследования населения, требует или выдвижения интуитивного предположения о возможной причине возрастания частоты тератогенных эффектов, или проведения очень обширных ретроспективных исследований, чтобы установить и доказать возможные взаимосвязи явлений. Последний подход связан с трудностями из-за того, что некоторые родители детей с пороками развития рассматривают такие исследования как вторжение в их частную жизнь и считают неэтичным со стороны врачей передавать информацию об истории заболевания их детей в руки государственных чиновников, проводящих такие обследования. Если будет обнаружено наличие каких-то взаимосвязей, это не более чем корреляционные данные, а для установления причинных зависимостей потребуются провести огромную дополнительную работу в виде перспективных исследований и исследований механизма действия. Результаты обследования населения могут помочь обнаружить одно из возможных воздействий какого-либо тератогена, но скрыть другие его эффекты. Например, в работе Janerich и соавт. (1974) не подозревалось одновременного развития других аномалий, кроме недоразвития конечностей при употреблении женских половых гормонов [Nora, Nora, 1975].

В результате этого можно сказать, что хотя массовые обследования населения и имеют важное значение, их результаты в лучшем случае позволяют лишь сделать предположение сомнительной ценности, но они по крайней мере представляют собой источник таких данных, на основании которых можно проверить частоту возникновения в данном регионе пороков развития, предполагавшихся по результатам исследований воздействия какого-либо лекарственного препарата.

Ретроспективные исследования

Данные, полученные в результате ретроспективных исследований, могут быть недостоверными из-за того, что на них оказывают влияние самые различные источники ошибок. Статистиче-

ский источник ошибок возникает начиная с самого индекса случаев аномалий в том смысле, что в исследовании исходят из предположения, что все случаи аномалий определенно известны, в то время как в любой контрольной группе случаи аномалий могут быть пропущены или могут оказаться недоступными для исследования. При подборе равноценных контрольных групп эти группы редко могут считаться действительно равноценными, если только они не подбираются по 5—10 критериям, что предполагает рассмотрение очень большого числа данных, позволяющего сделать выбор. Характерной чертой всех ретроспективных исследований является феномен ошибки воспоминания. Женщина, имеющая ребенка с пороком развития, вспомнит каждую таблетку, которую она принимала на протяжении всего срока беременности, и она часто дает сведения о таких воздействиях, которых на самом деле не было. Больная из контрольной группы не вспомнит и половину всех лекарственных препаратов, которые она принимала. В конечном итоге самое большее, что можно установить посредством ретроспективных исследований, это возможные взаимосвязи, которые могут и не быть причинными.

В результате всего этого можно гарантировать, что обычные ретроспективные исследования могут породить много подозрений у исследователя, но большинство из них будут несостоятельны. Ретроспективные исследования, ориентированные на определенный лекарственный препарат и его эффект, могут только указать на необходимость проведения перспективных исследований.

Перспективные исследования

Самой экономичной формой перспективного исследования является использование данных, которые регистрировались заранее, например заносились в обычные больничные истории болезни. Следует позаботиться о том, чтобы отбор случаев для исследования проводился без предубеждения и чтобы записи в историю болезни не вносились задним числом. Даже и при соблюдении этих условий результаты могут оказаться недостоверными из-за того, что записанные данные не были ориентированы на проведение данного исследования. Такие события, как назначение лекарственных препаратов, рассматриваемые в то время, когда они назначались, как тривиальные факты, могут быть не зарегистрированы в истории болезни. Детали результатов лечения могут быть затемнены повсеместно употребляемой фразой: «никаких аномалий не обнаружено», без упоминания о том, какие именно аномалии пытались обнаружить.

Планируемые перспективные исследования имеют очень большое значение, но их стоимость чрезвычайно высока. Их ценность иллюстрируется результатом уже упоминавшегося исследования, выполненного Royal College of General Practitioners (1975). Число больных, которых необходимо обследо-

вать для того, чтобы получить результаты, представляющие реальную ценность, даже в исследовании, ориентированном только на выяснение одного конкретного эффекта, должно быть действительно очень большим. Например, при проведении серии исследований, включающих обследование 23 000 женщин, Royal College (1976) были выявлены 102 женщины, забеременевшие в тот период, когда они принимали пероральные противозачаточные средства. У них не было выявлено увеличения частоты врожденных аномалий, но это только исключает вероятность серьезной опасности тератогенного действия. Такой подход не в состоянии исключить возможность существования тератогенной зависимости, скажем такой, как продемонстрированная Jagerich и соавт. (1974) и в результате которой рождается с недоразвитыми конечностями 1 ребенок у 1 из 500 или у 1 из 2000 женщин, которые забеременели в период приема пероральных противозачаточных средств. Совместное перинатальное исследование, проведенное в США, включало более 50 000 пар мать — ребенок, отобранных в 12 различных центрах в период между 1959 и 1965 гг. Конечный анализ результатов, касающихся применения лекарственных препаратов во время беременности [Heiponen et al., 1977], породил много подозрений, но дал очень мало веских доказательств.

С этической точки зрения неприемлемо проведение такого исследования, в котором часть женщин умышленно подвергали бы воздействию нового лекарственного препарата во время беременности с целью оценить, не оказывает ли он вредного влияния на плод. С другой стороны, определяющее исследование такого лекарственного препарата, который широко используется во время беременности и удовлетворяет всем доступным в настоящее время критериям безопасности, следует рассматривать как приемлемое. По этой причине перспективные исследования в форме «исследования отдаленных последствий» считаются многообещающими. Установить, какой процент от общего числа составляют женщины, принимающие новый, но, по-видимому, приемлемый препарат, и систематически исследовать отдаленные последствия их беременностей — таковы, может быть, единственно целесообразные и приемлемые способы, позволяющие оценить лекарственные препараты с низкой степенью тератогенности.

Клинические сообщения

Сообщения об отдельных случаях являются самым обильным источником возникновения подозрений относительно тератогенности тех или иных лекарственных препаратов; в то же время они являются самым обманчивым источником таких подозрений. После того как будет высказано такое умозрительное предположение о тератогенности какого-либо препарата, могут понадобиться годы тщательных и обширных перспективных исследований, чтобы доказать беспочвенность этого голословного утверждения. Почти все антиэметики, используемые в ранние сроки беременности (каждый в свою очередь), были объектами таких нападков, а через несколько лет были реабилитированы.

Высказываемые в сообщениях об отдельных случаях подозрения относительно связи нарушений с тератогенностью того или иного вещества особенно восприимчивы к феномену «я тоже»,

упомянутому Smithells (1976). 5 лет назад было высказано предположение о том, что если беременность наступила во время нахождения в матке противозачаточного устройства, содержащего медь, то существует опасность тератогенеза. В одном из двух сообщений о подобных случаях кажется вероятным, что такое устройство было извлечено из матки до развития беременности. В другом случае устройство представляло собой кольцо Grafenberg, которое содержит очень небольшое количество меди, вероятно, недостаточное для того, чтобы повысить уровень содержания меди в околоплодных водах. Тем не менее в течение следующих 2 мес в том же самом журнале появились еще 2 сообщения о пороках развития у плодов женщин, пользовавшихся противозачаточными устройствами, содержащими медь. К счастью, к этому времени уже были опубликованы результаты исследований, проведенных в университете Exeter, достаточно убедительные для того, чтобы рассеять представление о том, что эта взаимосвязь была чем-либо иным, чем простая случайность [Snowden, 1976].

Теоретические предположения

Классическим примером теоретического предположения является рекомендация о том, что растворимые сульфонамиды не следует применять во время беременности, так как они будут препятствовать конъюгации билирубина в организме новорожденного, что может вызвать развитие ядерной желтухи. Это предположение было опубликовано в широко распространяемом полуофициальном издании в 1974 г. и было сформулировано в таких выражениях, как будто это широко известный факт. Впоследствии оно было включено в, по-видимому, заслуживающие доверия статьи и учебники. На практике растворимые сульфонамиды в течение многих лет используются для лечения инфекций у буквально миллионов беременных, но у их детей не развивалось ядерной желтухи. В цитируемых литературных источниках ссылаются только на результаты экспериментов на животных, которым вводили массивные дозы сульфонамидов при окончании срока беременности, или на случаи лечения недоношенных новорожденных, получавших очень большие дозы этих препаратов в 1-ю неделю жизни, или на очень редкие сообщения об отдельных случаях развития ядерной желтухи у детей женщин, получавших сульфонамиды пролонгированного действия в поздние сроки беременности. Причина, по которой этого не происходит на практике, заключается в том, что растворимые сульфонамиды быстро экскретируются как из организма матери, так и из организма плода, и обычно они представляют собой препараты для перорального применения, непригодные для введения во время родов, когда абсорбция происходит очень плохо. Ценной рекомендацией было бы не указание на то, что растворимые сульфонамиды несут в себе опасность, если их употреб-

лять во время беременности, а то, что существует теоретическая опасность для ребенка в том случае, если эти лекарственные препараты будут вводить матери парентерально во время родов.

Еще одним более поздним теоретическим предположением является предположение о противопоказанности использования метронидазола во время беременности. Соображения, которые приводились в качестве обоснования такого предположения, заключались в следующем: если больная окажется невыявленной алкоголичкой, и если метронидазол проявит свое слабое дисульфирамподобное действие, и если в результате этого у матери произойдет накопление ацетальдегида, и если этот ацетальдегид вызовет развитие плодного алкогольного синдрома, то тогда результатом всего этого может явиться новорожденный, страдающий плодным алкогольным синдромом! Мы недавно подсчитали, что в нашем районе Западного Лондона вероятность того, чтобы во время беременности оказалась невыявленной алкоголичка (даже леченная метронидазолом), равна 1 на 10 000, но мы не наблюдали ни одного случая плодного алкогольного синдрома у новорожденных из 50 000 случаев рождений, хотя метронидазол широко применяется при беременности [Hawkins, 1981]. Ценной рекомендацией было бы посоветовать, чтобы беременная, получающая метронидазол, по теоретическим соображениям не употребляла алкоголь в тот период, когда она принимает этот препарат.

Заключение

Проверочные эксперименты на животных, обследования населения, ретроспективные исследования и клинические сообщения — все они могут послужить основанием для возникновения подозрений о тератогенном действии того или иного лекарственного препарата на человека. Перспективные исследования могут выявить взаимосвязь между этим препаратом и тератогенным эффектом. Проверка и подтверждение того, что лекарственный препарат действительно является причиной возникновения тератогенного эффекта, должны включать в себя: обнаружение наличия этого препарата в эмбрионе; установление зависимости доза — эффект; логическое обоснование характера взаимосвязи между сроком беременности и природой тератогенного эффекта; выявление специфичности этого эффекта и установление механизма действия препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Association of the British Pharmaceutical Industry: Data sheet compendium. Datapharm., London, 1980.*
- Beck F., Lloyd J. B. Embryological principles of teratogenesis. In: A Symposium on Embryopathic Activity of Drugs, ed. by J. M. Robson, F. M. Sullivan, R. L. Smith. Churchill, London, 1965, 1—20.*
- Chahal P., Sidhu R., Joplin G. F., Hawkins D. F. Thyrotoxicosis and pregnancy. — J. Obstet. Gynaecol., 1981, 2, 11—19.*

- Hawkins D. F.* Effect of drugs in primary and during lactation. — In: *Changing Patterns of Conception and Fertility*, ed. by D. F. Roberts and R. Chester. Academic Press, London, 1981, 135—163.
- Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S.* Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Mass. 1977.
- Herbst A. L., Poskanzer D. C., Robboy S. J., Friedlander L., Scully R. E.* Prenatal exposure to stilbestrol. A prospective comparison of exposed female offspring with unexposed controls. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 334—339.
- Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C.* Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 878—881.
- Janerich D. T., Piper J. M., Glebatis D. M.* Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 697—700.
- Lenz W.* Kindliche Missbildungen nach Medikamenteneinnahme während der Gravidität? — *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1961, 86, 2555.
- Lewis P. J.* Animal tests for teratogenicity: their relevance to clinical practice. — In: *Drugs and Pregnancy: Teratogenesis and Related Problems*, ed. by D. F. Hawkins. Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1983, 17—21.
- 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.
- Nora A. H., Nora J. J.* A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. — *Arch. Environ. Health*, 1975, 30, 17—21.
- Robertson R. T., Henry L. A., Bobelman D. L.* Aspirin: teratogenic evaluation in the dog. — *Teratology*, 1979, 20, 313—320.
- Royal College of General Practitioners:* Morbidity and drugs in pregnancy. — *J. R. Coll. Gen. Pract.*, 1975, 25, 631—645.
- Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study:* The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1976, 83, 608—616.
- Sidhu R. K., Hawkins D. F.* Corticosteroids in pregnancy. — In: *Prescribing in Pregnancy*, ed. by S. Wood, L. Beeson. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1981, 8, 384—404.
- Smithells R. W.* Defects and disabilities of thalidomide children. — *Br. Med. J.*, 1973, 1, 269—272.
- Smithells R. W.* Environmental teratogens in man. — *Br. Med. Bull.*, 1976, 32, 27—33.
- Smithells R. W.* Demonstration of teratogenic effects of drugs in human. — In: *Drugs and Pregnancy: Teratogenesis and Related Problems*, ed. by D. F. Hawkins. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983, 22—30.
- Smithells R. W., Sheppard S., Schorah C. J., Sellar M. J., Nevin N. C., Read A. P., Fielding D. W.* Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. — *Lancet*, 1980, 1, 339—340.
- Snowden R.* IUCD and congenital malformations. — *Br. Med. J.*, 1976, 1, 770.
- Tuchmann-Duplessis H.* *Drug Effects on the Fetus*. Aldis Press, New York, 1975, 219—221.
- Wilkins L.* Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. — *J.A.M.A.*, 1960, 172, 1028—1032.

28. Эмбриотоксические лекарственные препараты

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

В этой главе мы пытаемся суммировать имеющуюся в настоящее время информацию о тех лекарственных препаратах, относительно которых имеются данные, свидетельствующие об их потенциальной способности вызывать аномалии развития плодов у человека. Глава состоит из 2 частей. 1-ю часть мы начинаем с общего рассмотрения вопроса об ограниченности наших современных знаний об эмбриотоксических лекарственных препаратах и настоящей необходимости проведения дальнейших исследований, несмотря на несовершенство существующей методологии и связанные с ней трудности. Мы также рассматриваем вопрос о том, что известно в настоящее время о механизмах тератогенности, и даем перечень общих соображений, применимых к тератологии. 2-я часть этой главы состоит из рассмотрения тех веществ и лекарственных препаратов, которые были исследованы до настоящего времени. Их описание дается в соответствии с категорией лекарственных препаратов и сопровождается кратким рассмотрением известных механизмов действия лекарственных препаратов каждого класса.

Хотя основное внимание почти целиком сосредоточено на лекарственных препаратах, мы включили в рассмотрение и несколько дополнительных химических веществ, которые служат для иллюстрации общих механизмов токсичности. Вообще мы выбрали для рассмотрения только те вещества, которые активны во время периода эмбриогенеза, и исключили из рассмотрения те вещества, которые оказывают воздействие только на предимплантированный зародыш или на материнские или отцовские зародышевые клетки. Мы не рассматриваем также и те вещества, которые влияют на более поздние стадии развития, такие как фетальный и постнатальный периоды.

Для включенных в данную главу лекарственных препаратов мы составили перечень опубликованных сообщений об исследованиях, в которых производилась оценка тератогенной или эмбриолетальной активности этих препаратов в экспериментах на лабораторных животных или на экспериментальных системах *in vitro*. Мы также приводим данные из сообщений об отдельных случаях и из эпидемиологических исследований, в которых показано тератогенное действие различных веществ на человека.

Пороки развития и лекарственные препараты

Изменяющиеся точки зрения

Самые ранние письменные свидетельства попыток человечества понять значение появления пороков развития у детей датируются эрой Вавилона. В античном мире считалось, что пороки

развития являются проявлениями божественного вмешательства и служат пророческими предзнаменованиями, хотя часто и трудными для интерпретации; слова «уродство» и «тератология», например, происходят от соответствующих латинских и греческих слов, означающих «демонстрировать» или «показывать».

В противоположность этому в «моралистических» еврейской и христианской религиях было принято менее великодушное отношение к роли родителей. Пороки развития часто считались результатом вмешательства сатаны и издевательством над божьим созданием или же наказанием за тяжелый грех или оскорбление бога. Вера в то, что дети с пороками развития являются результатом сожительств с животными, стара как мир, но мать и ребенок, на голову которых падало такое обвинение, вероятно, сталкивались со значительно большей моральной антипатией среди иудеев и христиан, чем среди поклонявшихся богам язычников, чьи боги часто имели внешний вид животных или гибридов человека с животными.

Верования древних и их фольклор, относящиеся к незначительным порокам развития, были гораздо менее мелодраматичными. Неприятные происшествия во время беременности часто привлекались в качестве объяснения возникновения таких явлений, как родимые пятна. Такая более умеренная точка зрения приближается к тому, что мы в настоящее время считаем одним из причинных факторов в возникновении значительного числа пороков развития.

Тератология, представляющая собой науку, имеющую дело с биологическими, генетическими, биохимическими и химическими аспектами неправильного развития, является относительно новой областью знания. Одним из пионеров в этой области науки был французский эмбриолог Etienne Wolff. Проявляющийся в настоящее время огромный интерес к тератологии, возможно, был стимулирован открытием того факта, что радиация, вирусные инфекции и лекарственные препараты способны причинять вред нормальному развитию человеческого эмбриона. Случайное внесение в наше окружение сильнодействующего человеческого тератогена — талидомида, приведшее к рождению 10 000 детей с пороками развития, прежде чем возникшая проблема была распознана, насторожило медицинскую и научную общественность и заставило осознать тот факт, что необходимо значительно более интенсивное проведение исследований, если мы хотим защитить человеческую расу от возникновения подобных бедствий в будущем.

Частота пороков развития, вызванных воздействием лекарственных препаратов

В настоящее время фактически невозможно оценить с какой-либо степенью точности, какой процент пороков развития вызывается действием лекарственных препаратов. Суммарная

частота развития врожденных аномалий от всех причин оценивается по-разному — от 2 до 7%. Эта цифра могла бы легко быть удвоена, если бы к ней добавить обнаруживаемые в последнее время пороки развития, такие, как замедление роста плода и замедление развития его головного мозга, а также и нарушения поведенческих реакций, обусловленные нарушениями внутриутробного развития. Кроме того, частота пороков развития среди абортированных плодов значительно выше, а это указывает на то, что цифра 2—7% соответствует только верхушке айсберга пороков развития.

Полагают, что 25% наблюдаемых пороков развития обусловлены известными генетическими и хромосомными факторами, 10% — известными факторами окружающей среды, а остальные 65% имеют неизвестную этиологию. Вполне возможно, что значительный процент отнесенных к последней группе пороков развития может быть обусловлен воздействием на эмбрион вводимых матери лекарственных препаратов.

Перед лицом этой довольно значительной потенциальной опасности приходишь в замешательство, когда знакомишься с тем, какое число лекарственных препаратов врачи назначают беременным. Обследованиями, посвященными выявлению того, насколько широко распространено употребление лекарственных препаратов беременными, было установлено, что среднее число лекарственных препаратов, приходящихся на 1 пациентку в течение всего периода беременности, равно приблизительно 4, а при некоторых обследованиях эта цифра доходила в среднем даже до 10. В дополнение к этому большинство обследованных беременных употребляли во время беременности еще и такие продающиеся в аптеках без рецепта лекарственные препараты, как витамины, препараты железа, аспирин, антацидные средства и антигистаминные средства.

Употребление лекарственных препаратов во время беременности

Несмотря на широкое распространение употребления лекарственных препаратов во время беременности, врачи-акушеры и перинатологи сталкиваются с проблемой фактического отсутствия полезной информации об эмбриотоксичности в общепринятых источниках информации лекарственных препаратов, таких, как «Настольный справочник врача» (НСВ) и другие общенациональные источники, содержащие перечни лекарственных препаратов. Учитывая, что врач располагает лишь весьма ограниченной информацией, к тому же представляющей собой в большинстве случаев смесь приводящих в замешательство описаний, полученных в экспериментах на животных данных о тератогенности, с публикующимися время от времени противоречивыми результатами различных ретроспективных и перспективных исследований на больных, самым разумным для врача было

бы занять позицию, подобную той, которую занимают в этом вопросе Американская Академия педиатрии и Американская Корпорация акушеров и гинекологов, а именно: «Воздействие лекарственных препаратов в перинатальном периоде должно быть сведено к минимуму, согласуясь с надлежащей медицинской практикой и соблюдением правила назначения наименьшей эффективной дозы».

Оценка тератогенного потенциала

Опасность эмбриотоксичности, включая дисморфогенез, не всегда была тщательно исследована в свое время для тех лекарственных препаратов, которые в настоящее время имеются в продаже. Это частично обусловлено отсутствием соответствующих методик экспериментов в то время, когда разрабатывались эти препараты, но также объясняется и недостаточным осознанием потенциальной серьезности данной проблемы. Например, приводились такие доводы: многие имеющиеся в продаже в настоящее время лекарственные препараты фактически прошли обширную проверку на миллионах пациентов, и если бы какой-нибудь из них оказался небезопасным, это давно уже стало бы очевидным. В то время как это утверждение можно считать справедливым для чрезвычайно сильнодействующих тератогенов человека, подобных талидомиду, оно определенно не имеет силы по отношению к менее токсичным веществам, приносящим небольшой дополнительный риск. Тератогенность веществ такого рода было бы трудно оценить даже в условиях поддающихся контролю клинических испытаний.

Сама природа исследований по оценке риска тератогенеза у людей делает их интерпретацию затруднительной. В сообщениях об отдельных случаях речь идет о небольшом числе отдельных больных, и возможность сведения этих случаев в однородные группы может быть только случайной. Широкомасштабные ретроспективные исследования потенциально безупречны из-за несовершенства ведения медицинской документации и естественных ошибок памяти самих больных. Перспективные исследования требуют наличия очень больших начальных популяций больных и чрезвычайно педантичного ведения соответствующих записей большим числом людей, которые часто теряют из виду долговременные условия данного исследования. Тем не менее проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований в этой области необходимо, и, к счастью, несколько таких исследований больших популяций матерей и их детей уже проводятся в настоящее время. Такие исследования смогут в конечном итоге удовлетворить требованиям накопления количественных данных о тератогенном действии лекарственных препаратов на человека при использовании их во время беременности. Однако следует иметь в виду, что полная оценка результатов

осуществления программы такого типа может быть проведена только через 20 лет после начала ее проведения, т. е. за тот срок, в течение которого в продажу поступят лекарственные препараты совершенно нового поколения. Сложившаяся ситуация явно требует всемирного сотрудничества, возможно под эгидой ВОЗ, для осуществления широкомасштабных, хорошо спланированных эпидемиологических исследований.

Ввиду этого мы пока что должны полагаться в значительной степени на результаты исследований, выполненных на животных, для оценки опасности потенциальных тератогенов. Однако исследования на животных в том виде, в каком они проводятся в настоящее время, имеют серьезные недостатки из-за наличия существенных различий между отдельными видами и линиями животных в отношении эмбриотоксичности определенных лекарственных препаратов. Например, очень полезный лекарственный препарат аспирина, не проявляющий никакого тератогенного действия на человека, мог бы так никогда и не поступить в продажу и, определенно, не отпускался бы без рецепта из-за того, что он оказывает сильное эмбриотоксическое действие на определенных экспериментальных животных. И, наоборот, сильнодействующий тератоген человека талидомид не был бы причислен к эмбриотоксическим препаратам по результатам исследований на традиционных современных тест-системах с использованием животных.

Несмотря на это, мы согласны с благоразумной позицией, занятой министерством здравоохранения многих стран и заключающейся в том, что наличие подтвержденных данных, указывающих на тератогенность, при исследовании, выполненном на лабораторных животных, указывает на существование явной опасности в случае применения этого препарата для лечения беременных женщин. Только посредством сочетания тщательных наблюдений за человеческими популяциями с экспериментами на животных и исследованиями *in vitro* мы сможем избавиться от слабых тератогенов в нашем современном и будущем терапевтическом арсенале. Лекарственные препараты, которые будут поступать в продажу в будущем, будут более тщательно проверены в отношении их потенциальной эмбриотоксичности на нескольких видах животных, включая и людей. При этом крайне важно, чтобы совершенствование методов проверки оставалось в руках независимых ученых биомедиков, а не застывало на мертвой точке в государственных учреждениях. Необходимо бороться за проведение расширенных исследований, ведущих к пониманию скрытых механизмов тератогенеза, а также разработать более совершенные модели экспериментов на животных, которые позволили бы исследовать этиологию не только крупных пороков развития, наблюдаемых на макроскопическом уровне, но выявить также изменения более тонких параметров, таких как иммунокомпетентность, интеллект, поведенческие реакции, а также психосексуальные дифференцировка и развитие.

При проведении оценки опасности тератогенного действия препарата в настоящем и будущем важно осознавать, что в области эмбриотоксичности применимы те же самые соображения, что и в других областях токсикологии; это означает, что тератогенный эффект является функцией длительности действия и дозы лекарственного препарата. Иными словами, многие потенциально тератогенные вещества могут не оказывать тератогенного действия на человека при использовании их в лечебных дозах или же опасность их эмбриотоксического действия может перевешиваться терапевтической пользой от использования лекарственного препарата для матери. Вместо того чтобы просто налагать запрет на использование любых лекарственных препаратов во время беременности, следует тщательно взвесить, насколько велик риск тератогенного действия по сравнению с потенциальными терапевтическими преимуществами.

Действие лекарственного препарата в различных стадиях развития

Важный принцип эмбриотоксичности устанавливает, что действие лекарственного препарата зависит не только от обычных параметров — способа введения и дозы, но также от стадии развития, во время которой действует этот препарат. Весь период развития, начиная от созревания яйцеклетки до отнятия ребенка от груди матери, может быть разделен на ряд хорошо различающихся стадий.

Как мужские, так и женские гаметы уязвимы в период, предшествующий оплодотворению, для действия таких лекарственных препаратов, которые способны вызвать впоследствии эмбриотоксические реакции. Женская гамета — яйцеклетка — у человека особенно чувствительна к действию лекарственных препаратов из-за того, что между образованием яйцеклетки и ее оплодотворением проходит слишком большой промежуток времени, который может составлять даже 50 лет; это позволяет ионизирующей радиации и другим вредным агентам вызывать повреждение хромосом в относительно большом числе яйцеклеток. Например, было показано, что ЛСД вызывает повреждения хромосом у мышей, а в перспективном исследовании почти 1000 детей, чьи матери подвергались рентгеновскому облучению области живота, было выявлено значительно большее число детей с трисомией. В противоположность этому гаметогенез у мужчин занимает только около 8 нед. Несмотря на это, эффекты лекарственных препаратов, передаваемые через отцовские клетки, занимают, как было показано, значительное место в ряде случаев. Например, было показано, что лекарственные препараты присутствуют в сперме. Также имеются данные о вредном воздействии на ребенка противосудорожных препаратов, которые получал с целью лечения эпилепсии отец.

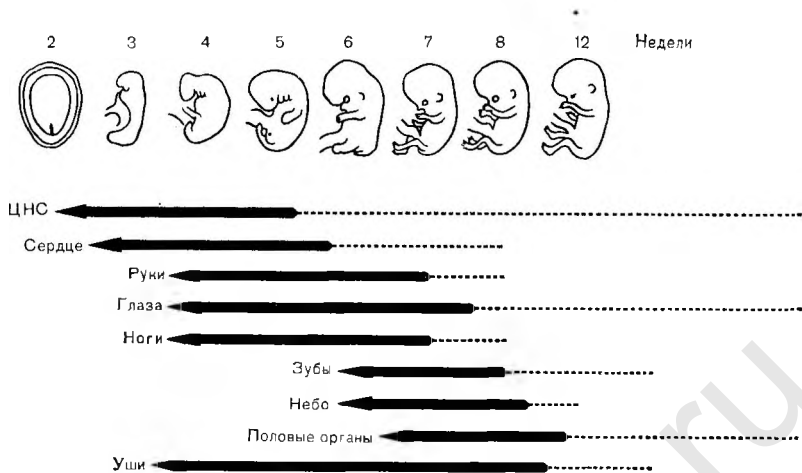


Рис. 97. Временные периоды развития различных систем органов у человеческого эмбриона.

Острые стрелы — первое появление зачатка органа. Жирная линия — первичные этапы развития органа. Пунктирная линия — вторичные этапы развития органа.

Даже процесс оплодотворения несет в себе элементы риска с этой точки зрения; частота абортс среди эмбрионов, развившихся из яйцеклеток, оплодотворенных в день овуляции, составляет только 7,5%, но она возрастает до 24% среди эмбрионов, развивающихся из яйцеклеток, оплодотворенных тремя днями позже. После оплодотворения яйцеклетка проходит быстрый процесс дробления во время ее прохождения через маточную трубу, чтобы превратиться сначала в морулу, а затем в бластоцисту, которая имплантируется в стенку матки на 6-й день. Вслед за образованием зародышевого диска и внешних зародышевых оболочек происходит гаструляция и образование трех слоев зародышевых клеток к концу 3-й недели беременности (рис. 97).

Поскольку в течение этого раннего периода развития происходит относительно небольшая дифференцировка клеток, все клетки могут обладать одинаковой чувствительностью к повреждению, и воздействие токсичных веществ часто приводит к гибели эмбриона, а не к образованию специфических пороков развития. Однако это может оказаться несправедливым в строго хронологическом отношении, поскольку некоторые эмбрионы могут развиваться быстрее, чем другие; хорошо известно, например, что развитие плодов часто бывает несинхронным даже при многоплодных беременностях у лабораторных животных. Кроме того, некоторые лекарственные препараты или иные вещества, вводимые в это время, могут метаболизироваться слишком медленно и благодаря этому будут продолжать оказывать свое действие позднее, во время эмбриогенеза.

Интервал между 4-й и 8-й неделями беременности у человека является самым чувствительным периодом в отношении возник-

новения врожденных аномалий развития. Развитие всех основных систем органов начинается в это время, и дисморфогенез как результат воздействия эмбриотоксических веществ является вероятным событием в течение всего этого периода. Органогенез — чрезвычайно сложный процесс, включающий в себя сложные взаимодействия между клетками и группами клеток, в том числе и существенную миграцию клеток (или отдельных клеток, или целых клеточных популяций), а в конечном итоге в этот период происходят основные изменения формы органов. Все эти события предоставляют возможность для образования многочисленных мишеней, на которые нацелена «селективная» токсичность определенных лекарственных препаратов или химических веществ. Этот период, к сожалению, также совпадает по времени с появлением лишь первых явных признаков беременности, вследствие чего возникает возможность, что тератогенные лекарственные препараты могут быть введены не подозревающей о своей беременности матери. Это также и период, во время которого фармакокинетические характеристики многих лекарственных препаратов могут резко изменяться в результате образования плаценты и установления сложной системы обмена между матерью и эмбрионом.

Во время длительного фетального периода, который продолжается от периода эмбриогенеза до конца беременности, процесс развития вновь становится более генерализованным, и более вероятно, что вредные вещества в этот период будут вызывать замедленный рост плода, а не образование специфических пороков развития. Однако специфические эффекты нельзя полностью исключить, поскольку развитие глаз, ушей, зубов, наружных половых органов и ЦНС занимает по времени значительную часть фетального периода. На протяжении всего периода развития лекарственные препараты или их метаболиты могут оказывать токсические воздействия на плод не посредством какого-либо специфического плодного механизма, а из-за различий в фармакокинетических параметрах между матерью и плодом, что иллюстрируется накоплением тетрациклина, которое обнаруживается в костях и зубах плода.

Выражение «тератология поведенческих реакций» вошло в лексикон фармакологов в связи с тем, что накапливаются доказательства того, что воздействия лекарственных препаратов или других веществ во время фетального периода могут оказывать отдаленные влияния на поведенческие реакции и психическое развитие ребенка. Эксперименты на животных ясно показали, что нарушения способности к обучению могут быть вызваны пренатальным воздействием морфина. Имеются также данные о том, что вещества, влияющие на ЦНС, такие, как хидантоин, алкоголь, опиаты и различные катехоламины, могут привести к возникновению у новорожденного синдрома отмены и нарушений поведенческих реакций, приводящих к гиперактивности, снижению диапазона внимания, затруднениям координа-

ции и специфическим нарушениям способности к обучению. Конечно, трудно установить взаимосвязь между пренатальным воздействием лекарственного препарата и последующими нарушениями поведенческих реакций и необходимо накопить намного больше результатов соответствующих экспериментальных и эпидемиологических исследований, чем имеется в настоящее время, прежде чем можно будет установить истинную важность данной проблемы.

Перенос от матери к эмбриону

Для того чтобы лекарственный препарат стал эмбриотоксичным или тератогенным, он должен сначала проникнуть через плацентарный барьер. Имеется сравнительно мало информации относительно трансплацентарного переноса у человека потенциально тератогенных веществ в комплексе мать — плацента — эмбрион. Информация, которой мы располагаем, получена на основании результатов экспериментов *in vitro* с плацентой женщины после окончания срока беременности, из экспериментов на животных и из результатов изучения воздействий лекарственных препаратов на мать перед выполнением медицинского аборта, который обычно производят в поздней стадии эмбриогенеза или в ранней стадии фетального периода. Одним из важных выводов, вытекающих из результатов этих исследований, является осознание того, что плод млекопитающих вовсе не защищен «плацентарным барьером», обладающим какими-то необычными свойствами. На самом же деле по существу все лекарственные препараты и содержащиеся в окружающей среде вещества со средними значениями молекулярной массы и жирорастворимости могут проникать из системы кровообращения матери в кровь плода. В результате этого концентрации лекарственных препаратов в плазме крови плода или в тканях плода обычно бывают равны концентрациям этих препаратов в плазме крови матери или превышают ее.

Так же как большинство лекарственных препаратов не распределяются равномерно по всем органам матери, происходит и местное накопление их в определенных органах плода. Например, на 8-й неделе беременности у человека трансплацентарный перенос кофеина от матери к плоду приводит к выравниванию его концентраций в сыворотке крови матери и плода. То же самое справедливо и в отношении содержания карбамазепина в сыворотке крови матери и плода в период с 12-й по 16-ю неделю беременности, хотя концентрации карбамазепина в легких, печени и головном мозге плода в 3 раза выше, чем в соответствующих органах матери. В противоположность этому введение лечебных доз диазепама матери в период с 12-й по 16-ю неделю беременности приводит к намного более высокому значению его концентрации в плазме крови плода, чем в плазме крови матери. И наоборот, лечение матери диметилтубокурари-

ном, который очень медленно проникает через плаценту, приводит к тому, что его концентрация в плазме крови плода составляет только $1/_{10}$ — $1/_{15}$ от концентрации в плазме крови матери.

Существуют в основном два пути обмена лекарственными препаратами и их метаболитами (или питательными веществами и продуктами их метаболизма) между матерью и плодом. Самый прямой путь трансплацентарного переноса между кровью матери и кровью плода — это перенос через ворсинчатый хорион, входящий в состав плаценты. Второй, хотя и не прямой, но тем не менее важный путь, включает в себя околоплодные воды в качестве промежуточного компартамента между кровью матери и кровью плода. Для переноса из крови матери в околоплодные воды требуется проникнуть через две мембраны — амнион и хорион. Абсорбция плодом из околоплодных вод может происходить через кожу и путем заглатывания околоплодных вод с последующей абсорбцией в пищеварительном тракте. При переносе в обратном направлении почечная экскреция плода вносит свой вклад в установление равновесия между концентрациями в тканях плода и в околоплодных водах. Между околоплодными водами и кровью матери может происходить сравнительно быстрый обмен; например, через 2 ч после введения диазепама непосредственно в околоплодные воды его концентрация в крови матери становится равной величине его концентрации в крови матери после внутримышечного введения ей диазепама в той же самой дозе.

Простая диффузия, активный перенос, облегченный перенос и пиноцитоз, т. е. те же самые процессы, которые обеспечивают транспорт материалов через любые липидные мембраны вообще, также ответственны и за перенос питательных веществ и лекарственных препаратов через плацентарные мембраны. Самыми важными параметрами лекарственного препарата в этом отношении, по-видимому, являются его жирорастворимость, степень ионизации при физиологическом значении рН, молекулярная масса и сродство к белкам. Кинетика переноса лекарственного препарата зависит от кровотока через плаценту, степени зрелости плаценты и способности плаценты метаболизировать данный лекарственный препарат.

Лекарственные препараты с высокой степенью жирорастворимости и такие лекарственные препараты, которые лишь слабо ионизированы при физиологическом значении рН, транспортируются через плаценту легче, чем лекарственные препараты, имеющие полярные группы, или такие лекарственные препараты, которые сильно ионизированы при физиологическом значении рН. Лекарственные препараты с мол. массой, приближающейся к 1000, транспортируются со значительно меньшей скоростью и посредством иного механизма, чем лекарственные препараты с мол. массой 500 или менее. Различия в степени связывания с белком на материнской и плодной сторонах плаценты могут влиять на равновесное распределение лекарственного пре-

парата в этих двух компартментах. Изменения как материнского, так и плодного кровотока оказывают более сильное влияние на лекарственные препараты, обладающие высокой жирорастворимостью, которые имеют высокий коэффициент экстракции; такие изменения кровотока могут произойти в результате механической обструкции или под воздействием лекарственных препаратов. Трансплацентарные различия в величине рН плазмы крови могут оказывать значительное влияние на распределение лекарственных препаратов, значения pK_a которых приблизительно равны физиологическому значению рН; например, поскольку величина рН плазмы крови плода на 0,1—0,2 ниже, чем рН плазмы крови матери, щелочной лекарственный препарат может накопиться преимущественно в крови плода.

Во время созревания плаценты толщина ткани, которую должен пересечь лекарственный препарат, снижается с 25 до 2 мкм или даже до еще меньшей величины. Эксперименты на животных показывают, что перенос лекарственного препарата происходит медленнее всего в средние сроки беременности и более быстро в начале и в конце беременности. Ткани плаценты содержат системы адаптивных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, которые могут представить собой барьер для определенных липофильных субстратов, поскольку продукты метаболизма лекарственных препаратов обычно более полярны и поэтому медленнее транспортируются через плаценту.

Молекулярные механизмы дисморфогенеза, вызываемого воздействием лекарственных препаратов

Нормальное эмбриональное развитие требует тщательного гармонического сочетания невероятно сложных временных и пространственных событий, которые уязвимы для разрыва всей цепи событий в ряде различных точек. Эмбрион млекопитающих, в частности, чрезвычайно зависим от окружающей его среды, создаваемой материнскими жидкостями, которые в свою очередь (в случае с людьми) отражают состояние матери, обусловленное питанием и лечением. Эмбриогенез и развитие плода включают в себя периоды интенсивной биосинтетической активности, в том числе синтез нуклеиновых кислот, цитоплазматических белков и белков клеточных поверхностей, а также липидов; очевидно, что неадекватное поступление с питанием предшественников, из которых образуются эти вещества, присутствие соответствующих аналогов предшественников и наличие ингибиторов синтетических ферментов — все это может оказать неблагоприятное влияние на процесс развития. В некоторых случаях ксенобиотики могут оказывать влияние на процесс развития косвенным путем, как это происходит в случае введения инсулина и некоторых пероральных противодиабетических препаратов, которые могут вызвать эмбриотоксические эффекты по-

средством снижения концентрации сахара в крови матери. Кроме того, вещества, способные нарушить нормальное функционирование плаценты, такие, как некоторые красители и детергенты, обладающие высокой молекулярной массой, оказывают свое эмбриотоксическое действие косвенным путем, нарушая питание эмбриона. Сказанное выше относительно косвенного влияния является всего лишь исключением из общего правила, гласящего: лекарственные препараты должны проникнуть через плаценту для того, чтобы оказать эмбриотоксическое действие.

Развивающийся эмбрион имеет нечто общее с новообразованиями в том смысле, что большая часть составляющих его клеток активно делятся. Поэтому не вызывает удивления тот факт, что многие противоопухолевые химиотерапевтические препараты являются также и тератогенами. Эти лекарственные препараты были разработаны с целью оказания избирательного токсического влияния на быстроделяющиеся клетки, и они относительно нетоксичны для неделящихся клеток. Те вещества, которые или стабилизируют, или дестабилизируют клеточные и лизосомальные мембраны, также часто являются тератогенными. Предполагают, что эти вещества нарушают ход событий, происходящих на поверхности клеток, которые влияют на миграцию клеток, или же они нарушают функцию лизосомальных ферментов, необходимых для запрограммированного некроза или гибели клеток, являющихся важными процессами в изменении формы развивающегося эмбриона. Для многих тератогенных веществ не выяснены точные молекулярные механизмы их действия. В дополнение к этому, хотя давно было установлено, что существуют многочисленные межвидовые и межлинейные различия в отношении эмбриотоксического действия одних и тех же веществ, лишь в очень немногих случаях удалось установить специфические основания для таких различий.

В табл. 27 приведены примеры дисморфогенных веществ и указаны соответствующие механизмы их действия. Другие такие вещества будут рассмотрены в части Б данной главы, в которой представлены различные классы эмбриотоксических лекарственных препаратов.

Общие соображения относительно тератологии и тератогенных веществ

На основе всего, что было сказано выше, можно постулировать ряд общих принципов, применимых к области тератологии; их перечислением мы и заканчиваем общую часть этой главы.

1. Крупные пороки развития органов возникают в период органогенеза.

2. В случае, если эти пороки развития вызваны воздействием лекарственных препаратов, степень поражения органа будет зависеть от дозы препарата.

Таблица 27. Примеры дисморфогенных веществ и соответствующие молекулярные механизмы их действия

Дисморфогенное вещество	Мишень	Механизм	Результат действия
Актиномицин D	ДНК	Включение между парами оснований двунилевой ДНК угнетает синтез РНК	Информационная РНК отсутствует
Пиримидиновые или пуриновые антиметаболиты	ДНК, РНК	Включение ложных оснований; ошибки в транскрипции	Нефункциональный белок
Алкилирующие вещества	ДНК	Поперечные шивки биомакромолекул, требующие обширной репарации, ведущей к ошибкам	Задержка пролиферации
Ионизирующая радиация	ДНК	Поперечные шивки и разрывы в ДНК	Точечные мутации
Левомецетин	Рибосомальная РНК	Препятствует правильной сборке полисомы	Угнетение синтеза белка
Тетрациклин	Рибосома	Препятствует связыванию транспортной РНК с рибосомой	Угнетение синтеза белка
Пуромицин	Рибосома	Отсоединяет незаконченный синтезирующийся пептид от рибосомы	Угнетение синтеза белка
p-Флуорофенилаланин	Рибосома	Включается в белки	Нефункциональный белок
Этионин	Рибосома	Препятствует возникновению формилметионинзависимого синтеза белка	Угнетение синтеза белка
Талидомид	Пропилгидроксилаза (?)	Угнетение фермента при низких уровнях содержания аскорбиновой кислоты (?)	Не образуются коллагеновые зачатки костей
Кортизон	Лизосомальная мембрана	Стабилизирует лизосомальные мембраны, угнетая запрограммированный некроз	Не закрывается небная щель
Трипановый синий	Лизосомальная мембрана желточного мешка	Угнетение лизосомальных ферментов, нарушение поступления питательных веществ к эмбриону	Множественные пороки развития; дефекты закрытия нервной трубки

3. Характер возникших пороков развития зависит от того, в какой период развития был введен лекарственный препарат, потому что различные группы клеток становятся чувствительными к действию тератогенного вещества в различные промежутки времени на протяжении эмбриогенеза.

4. Ряд различных веществ может вызвать развитие одной и той же врожденной аномалии, и наоборот, одно и то же вещество может вызвать развитие разных аномалий.

5. Те лекарственные препараты, которые становятся тератогенными только после их метаболической активации, показывают самую высокую степень различия в отношении их тератогенности при воздействии на разные виды и линии животных.

6. Различия в восприимчивости к действию потенциального тератогена между разными видами и линиями животных вызваны полигенными факторами.

7. Невозможно с легкостью распознать, вызван ли дисморфогенез генетическими факторами или факторами окружающей среды.

8. Большой процент врожденных аномалий обусловлен сочетанным влиянием факторов окружающей среды и генетических факторов.

9. Тератогенное вещество может не оказывать явного токсического действия на организм матери.

10. Отсутствие токсического действия вещества на организм матери фактически не имеет никакого значения для оценки эмбриотоксичности этого вещества.

11. Тератогены часто являются веществами, вызывающими аборт, и часто вызывают гибель эмбриона.

12. Многие тератогены препятствуют синтезу биомакромолекул в эмбрионе.

13. В общем, для того чтобы вещество стало дисморфогеном, должен осуществиться его трансплацентарный перенос.

14. Многие гормоны и нейроэфффекторы так же, как и вещества, сходные с ними по строению, могут проникать через плаценту и нарушать сложную систему внутриклеточных сигналов, необходимых для нормального развития.

15. Крупные пороки развития, наблюдаемые во время рождения, являются лишь «верхушкой айсберга» общего числа врожденных аномалий.

16. Многие врожденные аномалии смешанной этиологии становятся явными только в более поздние периоды жизни.

17. Тонкие тератогенные эффекты могут простираются вплоть до минимального отставания умственного развития и нарушения способности к обучению.

18. Результаты экспериментов на животных с использованием относительно высоких доз лекарственного препарата не обязательно предсказывают тератогенное действие на плод у беременных женщин, леченных этим препаратом, вводимым в лечебных дозах.

19. Результаты экспериментов на животных должны служить в качестве предупреждения о потенциальной тератогенности данного вещества для человека только в том случае, если они подтверждены несколькими лабораториями.

20. Разбросанные по отдельным сообщениям невероятные клинические наблюдения по поводу умозрительных корреляций между воздействием лекарственного препарата и эффектами у плода не могут считаться основанием для заключения о тератогенности этого препарата для человека.

21. Для выявления слабых тератогенов, воздействующих на человеческие популяции, необходимо проводить строго контролируемые перспективные эпидемиологические исследования, так же как и более скрупулезную обработку данных об отдаленных последствиях применения таких веществ, собранных в национальных регистрирующих организациях.

22. Необходимо разработать новые модели испытаний на животных *in vivo* и *in vitro*, дающие возможность более обоснованного предсказания относительно тератогенности различных веществ для человека.

23. Лекарственную терапию в период органогенеза во время беременности женщины следует ограничить применением только таких препаратов, которые не проявляли тератогенного действия на животных или, по меньшей мере, не выявлялись в качестве тератогенов при эпидемиологических обследованиях человеческих популяций, и при этом необходимо использовать наименьшие эффективные лечебные дозы.

Часть Б

Классы тератогенных лекарственных препаратов

В этой части рассматриваются тератогенные лекарственные препараты, сгруппированные в соответствии с их классами, и приводятся данные, полученные как в экспериментах на животных, так и при исследовании их эмбриотоксичности у людей. Краткие комментарии основаны на материале, взятом из публикаций, помеченных звездочками в списке литературы.

Вещества, применяемые для общего обезболивания

Установлено, что применяемые для общего обезболивания препараты, и в частности фторотан, энфлуран и закись азота, в виде отходов газовых смесей, улетучивающихся в атмосферу операционной комнаты, причастны к возникновению повышенной частоты пороков развития и самопроизвольных абортов у беременных, работающих в операционных. Такая повышенная опасность распространяется и на не подвергавшихся воздействию этих веществ жен анестезиологов-мужчин. Эксперименты на животных показали аналогичное увеличение частоты

ты возникновения различных дефектов, вызванное действием фторотана и закиси азота. Насколько известно, до настоящего времени энфлуран не показал в этих экспериментах какого-либо тератогенного или эмбриометального действия. Тубокурарин — мышечный релаксант выражено катионной природы, как было показано, не проникает через плаценту в сколько-нибудь значительном количестве. Этот лекарственный препарат служил рабочим инструментом для получения доказательств того, что подвижность эмбриона необходима для нормального формирования суставов. Если тубокурарин вводили прямо в околоплодные воды или близко к развивающемуся суставу, то результатом этого было развитие косолапости или артрогрипоза. Имеется одно сообщение о случае развития артрогрипоза у плода женщины, которую лечили тубокурарином от столбняка в конце первого триместра беременности.

Седативные и снотворные средства

Этот класс веществ включает в себя заслуживший дурную славу талидомид как пример такого вещества, которое оказывает совсем незначительное токсическое действие на мать или же не оказывает его совсем, но губительно и селективно токсично по отношению к человеческому эмбриону. Эксперименты на животных (проведенные после того, как некоторые проницательные врачи распознали связь между лечением беременных талидомидом и внезапным увеличением частоты возникновения фокомелии) показали, что аналогичные эффекты воздействия этого препарата на животных проявляются только при использовании намного более высоких доз и только у кроликов и у обезьян, но не возникают у обычно используемых для таких экспериментов мышей и крыс. Причины повышенной чувствительности человеческого эмбриона к токсическому действию талидомида все еще дискутируются. Этот препарат был изъят из продажи и больше не представляет интереса для клинки. Однако он служит примером, иллюстрирующим необходимость срочной разработки более совершенных методов проверки, обеспечивающих возможность предсказания эмбриотоксического действия вещества на людей. Было показано, что ряд препаратов из группы производных барбитуровой кислоты являются тератогенами для лабораторных животных. В двух крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что при введении женщинам во время беременности в нормальных лечебных дозах и при отсутствии у них эпилепсии производные барбитуровой кислоты (и, в частности, фенобарбитал) не увеличивают в значительной степени средний показатель частоты пороков развития. С другой стороны, существуют данные о том, что при введении женщине фенобарбитала в больших дозах во время первого триместра беременности у новорожденного возникает хидантоинподобный синдром.

Лекарственные препараты, используемые для лечения психических заболеваний

Было показано, что такие транквилизаторы, как седуксен, элениум и мепротан, проникают через человеческую плаценту к плоду и что все они увеличивают частоту пороков развития у экспериментальных животных. Данные эпидемиологических исследований на людях противоречивы и неубедительны. Для окончательного прояснения этого вопроса потребуется проведение дальнейших исследований. Противоречивые результаты получены и относительно элениума. То, что мепротан увеличивал частоту пороков развития у новорожденных, если их матери принимали этот препарат в период эмбриогенеза, по-видимому, никем не оспаривается. Эти препараты могут служить в качестве хорошего примера того, как трудно четко выявить слабые тератогены при эпидемиологических обследованиях человеческих популяций. Ингибиторы моноаминоксидазы гидразинового типа, по-видимому, нарушают имплантацию бластоцисты, но до сих пор их не связывали с каким-либо увеличением частоты возникновения самопроизвольных аборт или пороков развития.

Характер влияния стимуляторов ЦНС декстроамфетамина и метамфетамина на исход беременности у женщин также неясен. В экспериментах на животных получены данные об увеличении частоты пороков развития, а также изменений поведенческих реакций. В то время как в одном ранее проведенном клиническом исследовании было обнаружено увеличение частоты врожденных пороков сердца у детей, рожденных матерями, лечеными этими препаратами, вводимыми в лечебных дозах в первом триместре беременности, в более позднем и более масштабном аналогичном исследовании не было выявлено такой взаимосвязи. В экспериментах на животных было показано, что два других симпатомиметических средства обладают ограниченным тератогенным потенциалом. Возможно, что тератогенные эффекты, наблюдаемые в группе симпатомиметических средств, коррелируют с их прессорной активностью. Кроме того, существует и такая возможность, что эти вещества нарушают нормальное развитие ЦНС. Хотя трициклический антидепрессант имизин и вызывает развитие дефектов ЦНС у кроликов, никакого увеличения частоты пороков развития при его действии у других животных не было выявлено. Противоречивые результаты клинических исследований то уличают, то освобождают этот препарат от подозрения в том, что он может быть тератогеном для человека. Подобная ситуация существует и в отношении фенотиазинов, о которых были сообщены как положительные, так и отрицательные результаты клинических исследований. Лечение женщин литием во время беременности в настоящее время вызывает сильные подозрения в том, что оно связано с увеличением частоты пороков

развития сердечно-сосудистой системы, таких как синдром Эбштейна. Существуют данные о том, что это вещество вызывает повреждение хромосом, и эксперименты на животных показали его тератогенность. В заключение следует сказать, что литий, возможно, является самым подозреваемым препаратом из всей группы рассмотренных здесь лекарственных препаратов.

Аналгезирующие средства

Не вызывающие привыкания аналгезирующие салицилаты, которые продают в аптеках без рецепта, во многих экспериментах на животных проявили себя как тератогены и вещества, способные вызывать значительную эмбриолетальность. Механизм тератогенного действия салицилатов все еще дискутируется и может включать в себя образование комплексов с железом, в результате чего нарушается синтез коллагена, угнетается синтез простагландинов или же нарушается окисление жирных кислот вследствие конкуренции за кофермент А. Эмбриотоксические эффекты салицилатов у лабораторных животных наблюдаются только при использовании относительно больших доз. Различные клинические исследования не окончательно освободили эти лекарственные препараты от подозрения в том, что они могут быть слабыми тератогенами для человека, так что следует избегать введения больших доз этих препаратов во время первого триместра беременности. Амидопирин и парацетамол — еще два важных ненаркотических анальгетика — не подозреваются серьезно в тератогенном действии на человека. Было показано, что опиаты морфин, апоморфин, кодеин и героин вызывают отдаленные последствия в виде нарушений нервных и поведенческих реакций. Клинические исследования не выявили увеличения частоты крупных пороков развития, но будущее покажет, будет ли обнаруживаться более высокая частота нарушения поведенческих реакций или интеллектуальных дефектов у детей, рожденных матерями, у которых развилось привыкание к героину или к метадону. Установление того факта, что антагонисты опиатов препятствуют возникновению аномалии развития черепа у хомячков под воздействием морфина, указывает на то, что тератогенный механизм действия этих препаратов включает в себя рецепторы опиатов. Введение женщинам опиатов, включая метадон, в поздние сроки беременности приведет к развитию синдрома отмены у новорожденного, и в настоящее время много внимания уделяется предотвращению и лечению этого состояния.

Препараты, вызывающие развитие привыкания

Нет сомнения в том, что дети, рожденные матерями, которые много курят, имеют меньшую среднюю массу тела при рождении. Хотя исследования дальнейшего развития таких детей

показали, что они обычно догоняют по массе своих сверстников в постнатальной жизни, отмечается связь с курением матерью большого количества сигарет ряда других дефектов, относящихся к поведенческим реакциям и интеллектуальному развитию. Не ясно, обусловлены ли эти эффекты, приписываемые курению сигарет, целиком воздействием никотина, который, как было показано в экспериментах на животных, снижает число особей в помете и вызывает развитие врожденных аномалий. Еще более противоречивым является вопрос о результатах действия на плод кофеина. В то время как эксперименты на животных ясно показали как повреждение хромосом, так и увеличение частоты крупных аномалий развития под воздействием кофеина, а в некоторых клинических исследованиях связывали чрезмерное злоупотребление кофе с повышением частоты пороков развития, недавно выполненное перспективное исследование не выявило значительного увеличения частоты пороков развития у людей под воздействием кофеина. Однако нет сомнений в том, что воздействие алкоголя на плод может привести к развитию так называемого плодного алкогольного синдрома и к более тяжелым нарушениям роста плода. Вещества, используемые для лечения алкоголизма, сами могут быть тератогенными. Существуют некоторые данные об увеличении частоты самопроизвольных аборт и пороков развития при использовании тетурама. Эксперименты на животных с мескалином показали, что этот препарат вызывает развитие дефектов ЦНС и ответственен за увеличение частоты резорбции и замедление роста плода. Одним из пылко обсуждаемых вопросов является вопрос о тератогенном действии диметиламида лизергиновой кислоты (ЛСД) на человека. Хотя и имеются некоторые положительные результаты экспериментов на животных, существует сравнительно мало данных, которые доказывали бы наличие эмбрио- или фетотоксического действия этого препарата на человека; одним из приводящих в замешательство вопросов в этой области является вопрос о том, не представляют ли собой принимающие ЛСД матери уникальную популяцию, для исследования которой нелегко подобрать точно соответствующую ей контрольную группу. Возрастает число людей, употребляющих каннабис (гашиш) или марихуану. Результаты экспериментов на животных показали, что эти вещества вызывают замедление роста плодов, умственную отсталость и увеличение частоты развития аномалий, но пока еще не появилось публикаций, содержащих определенные выводы относительно их эмбрио- или фетотоксического действия на человека.

В заключение можно сказать, что, поскольку ни одно из упомянутых в этом разделе веществ не имеет терапевтической ценности и поскольку все они в экспериментах на животных проявляли тератогенное действие, их употреблению во время беременности необходимо всячески противодействовать.

Противосудорожные препараты

В экспериментах на животных была продемонстрирована тератогенность почти всех противосудорожных препаратов. Осложнением, возникающим при оценке эмбриотоксичности этих препаратов для человека, является трудность подбора соответствующей контрольной группы. Имеется ряд указаний на то, что генетические факторы обуславливают предрасположение к рождению детей с пороками развития от страдающих эпилепсией матерей (а также и от больных эпилепсией отцов). В дополнение к этому, сами судорожные припадки могут оказывать дисморфогенное действие, возможно, потому, что они вызывают гипоксию у плода.

Независимо от наличия такой потенциальной трудности для проведения детальной оценки тератогенного действия противосудорожных препаратов, по-видимому, нет оснований сомневаться в том, что, в частности, дифенилхидантоин и триметин, а также парметадиион ответственны за трех-четырекратное увеличение у человека частоты пороков развития, нарушения интеллекта, замедление роста плода и возникновение особого синдрома, характеризуемого V-образной формой бровей, широко расставленными глазами, низко расположенными ушами, куполообразным небом и редкими зубами. Хотя и нет сомнений в том, что лечение противосудорожными препаратами является дисморфогенным, страдающие эпилепсией женщины нуждаются в таком лечении для того, чтобы держать под контролем этот потенциально угрожающий жизни недуг. Имеются некоторые доказательства того, что противосудорожное лечение снижает уровень содержания в организме фолиевой кислоты, и высказано предположение о целесообразности ее дополнительного введения в качестве разумной предосторожности. В любом случае семьям страдающих эпилепсией лиц, и в частности страдающим этим заболеванием женщинам, должна быть предоставлена возможность получить генетическую консультацию, с тем чтобы они могли решить сами, захотят ли они пойти на высокий риск рождения ребенка с пороками развития. При лечении следует избегать применения метадиионов и хидантоинов и следует предпочесть им, если это возможно, противосудорожные препараты других классов, такие как барбитураты, сукцинимиды и бензодиазепины. Если метадиионы и хидантоины абсолютно необходимы для контроля судорожных припадков у находящейся в детородном возрасте больной, ей следует порекомендовать принять меры для предотвращения беременности.

Нестероидные противовоспалительные средства

Колхицин используют при лечении острого подагрического артрита. Хотя в экспериментах на животных выявлено, что этот препарат и его близкие химические производные являются

потенциальными тератогенами и ингибиторами развития еще не имплантированного эмбриона, клинические исследования до сих пор не подтвердили их участия в развитии врожденных аномалий у человека при использовании их в лечебных дозах. В дополнение к антимиотическому механизму его действия колхицин также увеличивает сократимость матки, что в экспериментах на животных приводило к спонтанному аборту. Лечение артрита золотосодержащими препаратами, в соответствии с результатами одного эпидемиологического исследования, не ведет к увеличению частоты врожденных аномалий, однако в другом исследовании такое увеличение было выявлено. Исследования на животных ясно показали, что эти препараты вызывают увеличение нескольких типов пороков развития. До тех пор пока не будет подтверждена безопасность таких препаратов, следует избегать их назначения в первом триместре беременности. Недавно большое внимание было уделено вопросу о тератогенном потенциале ингибиторов синтеза простагландинов, таких как салицилаты и индометацин. Хотя и было показано, что эти вещества повинны в увеличении частоты пороков развития у лабораторных животных, существует мало данных, которые доказывали бы их тератогенность для человека. Назначения этих препаратов в очень больших дозах в ранние сроки беременности, вероятно, следует избегать до тех пор, пока дальнейшие исследования не снимут с них подозрения в тератогенности. Оба этих препарата при введении их в поздние сроки беременности могут привести к преждевременному закрытию артериального протока. Простагландины сами по себе вызывали возникновение некоторых специфических врожденных аномалий у лабораторных животных различных видов.

Антигистаминные средства

Было показано, что из этой группы веществ преимущественно меклизин и родственный ему циклизин вызывают развитие врожденных аномалий различных видов у лабораторных животных. Предполагают, что циклизин и меклизин образуют общее промежуточное вещество, которое, как сообщалось, при дальнейшем метаболизме превращается в алкилирующее соединение, реагирующее с ДНК. Действительно ли именно этот механизм обуславливает тератогенное действие указанных веществ, не известно. Основная причина повышенного беспокойства относительно возможного тератогенного действия этих препаратов обусловлена их широким применением в ранние сроки беременности в качестве противорвотных средств. Талидомид, губительный тератоген человека, тоже применялся для облегчения симптомов утренней тошноты у беременных. Хотя в одном исследовании действия меклизина ему было приписа-

но увеличение частоты случаев расщелины неба при введении препарата в лечебных дозах в ранние сроки беременности женщин, в других исследованиях не было выявлено увеличения таких дефектов. До тех пор пока вопрос о тератогенности для человека меклизина и подобных ему антигистаминных средств не будет выяснен до конца, следует избегать их применения в период эмбриогенеза, особенно при лечении не угрожающих жизни состояний.

Вещества, влияющие на артериальное давление

Гипертензия представляет собой весьма серьезную проблему в поздние сроки беременности и ее корректирование с помощью различных лекарственных препаратов является довольно обычным явлением. Приносит ли такое лечение этого состояния какую-либо пользу для плода — это вопрос, который все еще дебатруется. Некоторые из используемых для лечения гипертензии лекарственных препаратов, как было убедительно показано, обладают тератогенным потенциалом. Кроме того, до сих пор не было опубликовано каких-либо четких результатов клинических исследований, которые сняли бы с этих лекарственных препаратов подозрение в их дисморфогенном влиянии на человека. Поэтому многие клиницисты начинают гипотензивное лечение только в поздние стадии беременности и больше полагаются на эффективность покоя и снижения потребления хлорида натрия беременной в период эмбриогенеза. Многие гипотензивные препараты представляют собой вещества, оказывающие адреноблокирующее действие. Воздействие, которое могут оказывать эти препараты на нормальное развитие умственных способностей новорожденного у человека, совершенно не исследовано. То же самое справедливо, конечно, и в отношении других антиадренергических средств и таких нейромедиаторов, как серотонин и дофамин. Ряд экспериментов на животных показал, что L-допа вызывает увеличение частоты пороков развития системы кровообращения в дополнение к дефектам развития глаза, а также значительное увеличение числа случаев постнатальной заболеваемости. Адреналин и норадреналин при введении плоду в очень маленьких дозах вызывают спазмы сосудов, что приводит к некрозу конечностей. В экспериментах на животных также было показано, что серотонин вызывает высокую частоту пороков развития как ЦНС, так и скелета. Эффекторы холинорецепторов, такие как физостигмин и пилокарпин, до сих пор были исследованы только на эмбрионах цыплят, где они вызывали развитие тяжелых аномалий. Полипептидные вещества, включая брадикинин, ангиотензин и вазопрессин, приводили к тяжелому нарушению нормального развития плода у лабораторных животных нескольких видов.

Мочегонные средства

Ни одно из относящихся к этой группе веществ не связывали с возникновением повышенной частоты врожденных дефектов у человека. Однако на лабораторных животных было показано, что некоторые из лекарственных препаратов этой группы оказывали эмбриотоксическое действие. Ингибиторы карбоангидразы вызывают развитие специфического ацетазоламидного синдрома, заключающегося в дефектах развития передних конечностей. Было показано, что хлоротиазиды, которые применяют при лечении гипертензии, вызывают развитие стойкой гипертензии у плодов крыс, которым вводили относительно большие дозы этих препаратов во время беременности. Восполнение повышенных потерь калия, наблюдаемых при употреблении многих мочегонных препаратов, по-видимому, ослабляет их тератогенную активность.

Антибактериальные химиотерапевтические средства

Гексахлорофен, недавно заподозренный в токсическом влиянии на нервную систему новорожденных, которым он применялся местно для профилактики кожных инфекций, является также тератогеном для крыс и кроликов. Большая группа сульфонамидных препаратов содержит ряд веществ, которые вызывают значительное увеличение некоторых пороков развития у лабораторных животных. В частности, при действии этих веществ наблюдались дефекты зубов и расщелины лица и губы; по-видимому, более длительно действующие вещества обладают большей дисморфогенной активностью. Недавно выполненное эпидемиологическое исследование не подтвердило ранее существовавших подозрений относительно эмбриотоксического действия этих препаратов на человека. Аминогликозидные антибиотики обладают побочными нейротоксическими эффектами, проявляющимися у взрослых больных и заключающимися в повреждении VIII черепного нерва. Сообщалось о случаях врожденной глухоты новорожденных, матери которых получали стрептомицин и дигидрострептомицин. Хотя эти сообщения и не были подтверждены в более позднем исследовании, недавно выполненные исследования действия канамицина на морских свинок показали развитие нарушений слуха у новорожденных. На вопрос о безопасности назначения лекарственных препаратов этого класса во время первого триместра беременности можно будет ответить только после проведения дальнейших исследований. Левомецитин и тиамфеникол угнетают синтез белка у микробов путем связывания с рибосомами 70S вблизи места связывания аминоксил- t РНК. Они не связываются с рибосомами 80S цитоплазмы эукариотов, но в митохондриях имеются рибосомы, сходные с рибосомами 70S, имеющимися у бактерий, и было показано, что синтез белка в митохондриях угнетается левомицети-

ном, особенно в эритропоэтической ткани. Эмбриотоксическое действие этих веществ, вероятнее всего, связано именно с такими их влияниями на митохондрии. Эксперименты на животных с левомецетином в большинстве случаев показали увеличение эмбриолетальности, но не выявили какого-либо увеличения частоты аномалий роста плода. Хотя существует лишь небольшое число данных о влиянии левомецетина и тиафеникола на исход беременности у человека, эти вещества не могут считаться безопасными.

Тетрациклины — это группа таких антибиотиков, которые обладают относительно высоким родством с развивающимся скелетом и проявляют свою (главным образом) угнетающую рост плода активность посредством угнетения развития костей. У крыс наблюдали замедление роста плода и увеличение частоты случаев расщелины неба и укорочения конечностей. Самым явным результатом воздействия этих препаратов на человеческий плод является стойкое коричневое окрашивание зубов. Рифампицин используют при химиотерапии туберкулеза. При его введении беременным лабораторным животным он вызывает главным образом возникновение расщелины неба и развитие *spina bifida*. Из других противотуберкулезных препаратов этионамид вызывал такие аномалии развития, как небольшое число случаев пупочной грыжи, черепно-мозговой грыжи и расщелины неба у крыс. Польские исследователи сообщили о появлении различных пороков развития у детей, матери которых принимали этот препарат во время беременности. Нет данных относительно эмбриотоксичности для человека таких препаратов, как этамбутол и изониазид. Были заявления о том, что последний не вызывает никакого увеличения частоты врожденных аномалий, но в одном недавно выполненном большом эпидемиологическом исследовании было показано увеличение числа пороков развития у детей, рожденных матерями, получавшими этот препарат в качестве туберкулостатического средства во время беременности.

Противогрибковый препарат

Противогрибковый препарат гризеофульвин при введении его беременным крысам в период эмбриогенеза приводит к увеличению частоты пороков развития различных типов. Однако уровни доз, необходимых для продуцирования таких эффектов, были в 75 раз выше лечебных доз, используемых для лечения людей. Существует ли потенциальная опасность этих препаратов для беременных женщин, точно не известно.

Противомалярийные и антипротозойные средства

Хинин — самый старый лекарственный препарат в этом классе веществ; его иногда используют как средство для выполнения криминального аборта, и в этом случае он служит

причиной возникновения высокой частоты пороков развития, если попытка выполнить аборт не удастся. Однако роль хинина в увеличении частоты самопроизвольных абортов и глухоты при использовании его в лечебных дозах все еще дебатировалась. Было показано, что хингамин концентрируется в сетчатке глаз плода и приводит к высокой частоте пороков развития глаз у крыс. Этому препарату приписывают развитие хориоретинита и врожденной глухоты у плодов человека. Триметоприм является ингибитором дигидрофолатредуктазы и обладает очень высокой степенью сродства с этим ферментом бактерий. Не ясно, можно или нет избежать увеличения частоты аномалий роста плода, вызываемого этим препаратом у лабораторных животных, путем дополнительного введения им фолиевой кислоты. Хлоридин — это еще один ингибитор дигидрофолатредуктазы, который обладает высокой степенью сродства с ферментами простейших. Этот препарат и его 6-метилпроизводные вызывают значительное увеличение частоты пороков развития и эмбриолетальности при введении в сравнительно небольших дозах. То, что эта их тератогенность обусловлена антифолиевым механизмом действия, было показано посредством противотератогенного действия фолиевой кислоты. Метронидазол имеет нитрогруппу в гетероциклическом кольце. Предполагают, что механизм тератогенного действия этого препарата и других сходных с ним пиропроизводных объясняется тем, что они превращаются в производные гидроксилamina, которые взаимодействуют с ДНК. Прежде чем использовать любой препарат из этой группы, необходимо тщательно взвесить риск и пользу от его применения.

Противоопухолевые антибиотики

Антибиотики, используемые при химиотерапии рака, обычно относительно токсичны. Многие из них действуют посредством включения в двунитевую ДНК, тем самым угнетая синтез РНК и искажая правильную транскрипцию генетической информации. Многие из таких препаратов не только оказывают дисморфогенное действие, но также и вызывают развитие самопроизвольных абортов. Использование таких препаратов в первом триместре беременности противопоказано, а если использовать их необходимо, то должен быть выполнен медицинский аборт. Имеются недавно полученные данные о том, что лечение противоопухолевыми антибиотиками в поздние сроки беременности сопровождалось рождением нормальных детей.

Противоопухолевые антимиотические средства

Антимиотические алкалоиды, используемые при химиотерапии рака, угнетают митоз, вызывая угнетение полимеризации тубулина, и тем самым предотвращают образование вер-

тена деления. В то время как колхицин оказывает главным образом эмбриолетальное действие и не вызывает пороков развития, алкалоиды барвинка розового оказывают сильное диморфогенное действие на плоды крыс, мышей, хомяков и обезьян. Лечение алкалоидами барвинка розового в течение первого триместра беременности противопоказано. Подофиллин, из которого можно экстрагировать подофиллотоксин, является составной частью некоторых патентованных слабительных средств, и его не следует назначать беременным. До настоящего времени не было сведений о том, чтобы лечебные дозы колхицина, используемые при лечении подагрического артрита, оказывали диморфогенное действие, но клинические наблюдения весьма немногочисленны.

Противоопухолевые антифолиевые препараты

Фолиевая кислота занимает центральное положение в метаболизме одноуглеродных фрагментов. Этот путь метаболизма органически включен в синтез аминокислот, а также пуриновых и пиримидиновых оснований. Дефицит фолиевой кислоты может быть вызван у лабораторных животных посредством содержания их на диете, не содержащей фолиевой кислоты, в течение сравнительно короткого промежутка времени, что свидетельствует о весьма ограниченных запасах этого витамина в организме, потребность в котором повышается во время беременности. Была высказана рекомендация — назначать добавочное введение фолиевой кислоты во время беременности. Было показано, что различные метиловые производные фолиевой кислоты являются тератогенами. Оказалось, что эти, так же как и другие аналоги фолиевой кислоты, такие как аминоптерин и метотрексат, успешно конкурируют за транспортные системы — переносчики фолиевой кислоты в клетках млекопитающих. Тетрагидрофолиевая кислота, которая является метаболическим производным фолиевой кислоты, представляет собой кофермент, участвующий в нескольких одноуглеродных реакциях переноса. Угнетение дигидрофолатредуктазы, по-видимому, является основным местом действия антагонистов фолиевой кислоты. Два других ингибитора фолиевой кислоты используются не для химиотерапии рака, а для химиотерапии малярии и бактериальных инфекций. Они достигают специфичности действия благодаря различиям в ингибирующей активности по отношению к дигидрофолатредуктазе людей, бактерий и простейших: они будут упоминаться в последующих разделах. Лечение беременных женщин в течение первого триместра беременности антифолиевыми лекарственными препаратами противопоказано или же требует выполнения медицинского аборта.

Противоопухолевые аналоги пурина

Было показано, что некоторые существующие в природе пуриновые основания, пуриновые нуклеозиды и пуриновые нуклеотиды оказывают дисморфогенное действие, когда их вводят в сравнительно небольших дозах в желточный мешок развивающегося эмбриона цыпленка или когда они вводятся в более крупных дозах беременным лабораторным животным, относящимся к млекопитающим, указывая на то, что нарушение баланса в уровне содержания даже естественных производных пурина может оказывать вредное влияние. Аналоги пурина, образованные путем замещения амино- или гидроксильных групп меркапто-, амино- или галогеновыми группами или же путем замещения углерода в кольце азотом, также обладают токсическим действием. Эти аналоги или конкурируют с естественными пуринами в различных реакциях взаимного превращения и активации, или активируются в нуклеотиды и нарушают сложные контрольные механизмы обратной связи, или же они ошибочно включаются в нуклеиновые кислоты. Вещество 6-меркаптопурин является ближайшим препаратом, генерируемым из азатиоприна. Тот факт, что между этими двумя препаратами существует такое резкое различие в их дисморфогенной активности, свидетельствует о важности фармакокинетики для эмбриотоксичности. Предполагают, что различия в действии этих двух препаратов на разные виды животных обусловлены различиями в метаболизме, активации и деактивации их молекул. Некоторые из полученных в более позднее время производных имидазола, возможно, действуют посредством угнетения синтеза пурина *de novo*. Соображения, которыми следует руководствоваться при взвешивании риска и пользы применения аналогов пурина в течение первого триместра беременности в качестве иммунодепрессантов или противоопухолевых средств, довольно неопределенны. Однако по теоретическим соображениям благоразумнее не применять эти препараты в период эмбриогенеза.

Противоопухолевые аналоги пиримидина

Эти аналоги обычно являются производными первоначальных пиримидиновых оснований или их соответствующих нуклеозидов или дезоксинуклеозидов; они получают или путем присоединения атомов галогенов, или посредством замещения атома углерода атомом азота, или путем замещения обычной рибозы арабинозой. Урацил, замещенный в 5-положении фтором, и его соответствующие нуклеозиды (или с рибозой, или с деоксирибозой) все, по-видимому, превращаются в флуородеоксиуридин монофосфат, являющийся ингибитором тимидилатсинтетазы. Замещение в 5-положении более крупными атомами галогенов, такими как хлор, бром или йод, ведет к

образованию аналогов пиримидиновых оснований, которые после активации в соответствующие нуклеотиды ошибочно включаются в ДНК и РНК, приводя к ошибкам в генетической транскрипции и трансляции. Некоторые из этих аналогов используются также в качестве иммунодепрессантов и в противовирусной терапии, как например, 5-йододооксиуридин. Наблюдаются резкие различия в летальном и эмбриотоксическом действии между 5-флуороцитозином и 5-флуородеоксицитозином, которые наводят на мысль о том, что эти препараты действуют на различные ферментные мишени. Цитоарабин, или цитозинарабинозид, — одно из более новых АРА-соединений, которые, как полагают, угнетают ДНК-полимеразы, особенно вирусную обратную транскриптазу. И опять-таки все аналоги пиримидина обладают высокой эмбриотоксичностью и являются сравнительно сильнодействующими тератогенами; поэтому лечение этими препаратами в течение первого триместра беременности противопоказано.

Алкилирующие противоопухолевые препараты

Лекарственные препараты этой группы чрезвычайно активно взаимодействуют с белками и нуклеиновыми кислотами. Они приводят к алкилированию или вызывают сшивки макромолекул и тем самым индуцируют денатурацию или иным путем нарушают функцию. Эксперименты на животных ясно показали, что все представители препаратов этой группы, которые полезны при химиотерапии рака, также обладают селективным токсическим действием на развивающийся эмбрион и, как это ни парадоксально, обладают способностью вызывать трансплацентарный канцерогенез. Хотя и имеется несколько сообщений в литературе, свидетельствующих о том, что у относительно небольшого числа больных, леченных некоторыми из этих препаратов, не отмечалось эмбриотоксического действия. Большинство клиницистов считают, что этим препаратам нет места в терапии, проводимой во время беременности, а если их применение совершенно необходимо, то следует выполнить медицинский аборт.

Антикоагулянты

Производные кумарина, может быть, представляют собой еще одну группу таких препаратов, которые показывают относительно низкую тератогенность в экспериментах на животных, в то время как при введении их женщинам в первом триместре беременности приводят к значительному увеличению частоты пороков развития. В некоторых клинических сообщениях описывались случаи возникновения крупных пороков развития, таких как дефекты развития скелета и ЦНС. Были описаны так-

же случаи возникновения специфического варфаринового синдрома, включающего в себя такие дефекты, как гипоплазия носа, точечная хондродисплазия, широкие кисти рук с короткими дистальными фалангами пальцев, аномалии развития глаз и умственная отсталость. Без сомнения, весьма вероятно, что эти препараты являются тератогенами для человека и их применению для антикоагулянтной терапии в первом триместре беременности следует всячески препятствовать. С другой стороны, гепарину, который, как было показано, не проникает через плаценту, никогда не приписывали тератогенности и увеличения частоты пороков развития при его назначении беременным.

Лекарственные препараты, используемые для лечения заболеваний щитовидной железы

В экспериментах на животных было показано, что такие факторы, как наличие гипотиреоза у матери, тиреоидэктомии с последующим неадекватным введением тироксина и дефицит йода, так же как и гипертиреоз и высокие уровни содержания тироксина и йода, приводят к развитию у плода различного рода аномалий, включая зоб и кретинизм. В таких человеческих популяциях, в диете которых наблюдается дефицит йода, отмечается развитие врожденных зоба и кретинизма. Введение слишком больших дополнительных количеств йода во время беременности (как это может случиться при употреблении отхаркивающих средств, содержащих йод в качестве муколитического средства) может привести к развитию у плода зоба и возможности удушья новорожденного. Радиоактивный йод, используемый при радиотиреоидэктомии или во время диагностических исследований щитовидной железы, при его накоплении в щитовидной железе плода может вызвать ее разрушение и, как следствие этого, развитие кретинизма и умственной отсталости. Тиоурацил угнетает секрецию тиреотропного гормона из гипофиза плода и тем самым нарушает развитие щитовидной железы плода.

Половые стероидные гормоны

Самым распространенным способом применения половых гормонов является их применение в виде пероральных противозачаточных средств. Многие из препаратов этого класса используются также для предотвращения угрозы самопроизвольного аборта и для лечения различных форм гормональной недостаточности, а также и для лечения новообразований. Определенные андрогены используются при лечении анемии, а женские половые гормоны используют при диагностике бе-

ременности. Возросшее использование препаратов этого класса, превышающее в количественном отношении в США даже применение антибиотиков и транквилизаторов, вызывает беспокойство из-за их потенциальной тератогенности. Результаты обширных исследований на животных, так же как и результаты перспективных и ретроспективных эпидемиологических исследований, проведенных на больших группах населения, оказались слишком противоречивыми, что побудило Администрацию по контролю за качеством лекарственных средств и продуктов питания в США потребовать от фирм-производителей снабжать каждую упаковку таких препаратов предостережением об их потенциальной тератогенной активности при приеме в первом триместре беременности. Наблюдавшиеся эффекты этих препаратов включают в себя вирусизацию плодов женского пола, а также (по более поздним данным) феминизацию плодов мужского пола, различные аномалии, связанные с укорочением конечностей, пороки развития трахей и пищевода, пороки развития сердца и возникновение синдрома, обозначаемого ПАСТППК (VACTERL), что представляет собой аббревиатуру для комплекса пороков развития — позвоночника, анального отверстия, сердца, трахей, пищевода, почек и конечностей. Во многих эпидемиологических исследованиях несколько различных половых гормонов группировали вместе при оценке их тератогенного действия. Однако эксперименты на животных показали, что эти разные препараты значительно различаются между собой по степени их тератогенности. Только дополнительные тщательно контролируемые перспективные эпидемиологические исследования, охватывающие большие группы больных, позволят установить, употребление каких из этих препаратов связано с повышенной опасностью появления пороков развития. Имеющиеся в настоящее время данные о связи приема гормональных препаратов матерью с появлением пороков развития у плода чрезвычайно малоубедительны. С другой стороны, может быть, благоразумнее всего последовать совету Администрации по контролю за качеством лекарственных средств и продуктов питания не использовать прогестагены для профилактики привычного аборта. Ясно, что использование половых гормонов в качестве диагностических средств для диагностики беременности противопоказано, тем более что в настоящее время имеются тесты, проводимые *in vitro*. Использование андрогенов для лечения анемии во время беременности, вероятно, также сомнительно. Препарат для лечения бесплодия кломифенцитрат, по-видимому, является причиной высокой частоты аномалий развития ЦНС. Однако возможно, что повышенная опасность развития аномалий у плода, отмеченная во многих таких исследованиях, могла быть обусловлена физиологическими изменениями в организме, лежащими в основе бесплодия, а не фактом применения этого препарата.

Противодиабетические средства

Не является ли сахарный диабет сам по себе тератогенным состоянием — это вопрос, на который нелегко ответить, поскольку больные диабетом обычно получают лекарственную терапию. В экспериментах на животных было показано, что как повышенные, так и пониженные уровни содержания глюкозы в крови, вызываемые инсулиновым шоком или введением 2-дезоксиглюкозы, оказывают дисморфогенное действие. Высокие уровни содержания других сахаров, таких как галактоза и сахароза, вызывали развитие катаракт и других аномалий у животных нескольких видов. Физиологические уровни содержания инсулина, по-видимому, не увеличивают частоты самопроизвольных абортс или пороков развития у крыс. Однако в эмбрионах мышей, обладающих высокой чувствительностью к порокам развития, вызываемым периодическим созданием в организме гипогликемии, введение инсулина будет вызывать высокую частоту развития черепно-мозговой грыжи, а также пороков развития ребер и позвоночника. Глюкогон при введении его беременным самкам крыс в относительно небольших дозах вызывает развитие у плодов катаракт, глаукомы и других дефектов глаз. Вопрос о том, обусловлены дисморфогенные эффекты этих двух пептидных гормонов непосредственным воздействием их на плод после трансплацентарного переноса или же их действием на состав плазмы крови матери, все еще дебатруется. Из имеющихся в продаже пероральных гипогликемических средств бигуаниды, вероятно, безопаснее, чем производные сульфонилмочевины. Некоторые из лекарственных препаратов, относящихся к последней группе, оказывают эмбриотоксическое действие на лабораторных животных. Данные о повышении частоты аномалий развития у плодов больных диабетом беременных женщин, леченных этими препаратами, пока еще неубедительны. По меньшей мере в одном большом недавно выполненном эпидемиологическом исследовании было показано, что сочетание диабета у матери с его лечением приводит к повышенному риску развития врожденных аномалий и повышению частоты самопроизвольных абортс. Препаратом выбора для лечения диабета в первом триместре беременности является инсулин.

Глюкокортикоиды

Эта группа гормонов и их синтетических аналогов широко использовалась в экспериментах на животных для вызывания расщелины неба. Первоначальная гипотеза, в соответствии с которой считалось, что активность гормонов прямо пропорциональна их тератогенному действию, была признана несправедливой для некоторых новейших синтетических аналогов. Было предложено несколько различных теорий для объясне-

ния тератогенной активности глюкокортикоидов. Хорошо известно, что глюкокортикоиды, подобно другим стероидным гормонам, связываются со стероидным рецептором в цитоплазме чувствительных органов. Комплекс рецептор — стероид затем мигрирует к ядру, связывается с хроматином и стимулирует выработку специфической транспортной РНК, которая направляет синтез преимущественно на выработку катаболических ферментов. Имеются также данные о том, что в некоторых тканях стимулируется синтез такого белка, который угнетает белковый синтез. Последнее могло бы объяснить тератогенность глюкокортикоидов. С другой стороны, было высказано предположение о том, что глюкокортикоиды стабилизируют лизосомальные мембраны, тем самым нарушая запрограммированную клеточную гибель, являющуюся важной функцией в сращении небных выступов. Повышение уровня кортикостероидов, обнаруживаемое в условиях стресса и опосредуемое через гипофиз-надпочечниковую ось, дало основания говорить о тератогенезе, вызываемом стрессом. Имеются некоторые данные о повышенной эмбриотоксичности во время лечения беременных женщин некоторыми кортикостероидами. С другой стороны, популяцию больных, леченных глюкокортикоидами по поводу их основного патологического состояния, невозможно непосредственно сравнивать с контрольной группой, и поэтому оценка тератогенного действия этих препаратов приобретает характер некоторой неопределенности. Соотношение степени риска и пользы, приносимой такой терапией, следует оценивать в каждом случае, но, может быть, благоразумнее избегать лечения глюкокортикоидами во время эмбриогенеза.

Аминокислоты и их аналоги

За исключением ДОН и азасерина, описываемые в этой группе вещества не используются для химиотерапии рака, но они перечислены здесь для того, чтобы проиллюстрировать основной принцип, заключающийся в том, что вещества, нарушающие питание эмбриона, обладают тератогенным потенциалом. Ряд ароматических аминокислот, таких как фенилаланин и триптофан, в тех случаях, когда уровень их содержания сравнительно высок, могут нарушить соответствующее равновесие запасов аминокислот и тем самым вызвать эмбриотоксическое действие. У плодов беременных женщин, больных фенилкетонурией, наблюдалась умственная отсталость. Не было четко установлено, что именно ответственно за эти эффекты — высокий уровень содержания фенилаланина в сыворотке крови или же наличие ненормальных ароматических кислот, образующихся из фенилаланина. Развивающийся *in vivo* эмбрион цыпленка представляет собой особенно чувствительную систему, так как его питательные запасы контролируются активностью ферментов желточного мешка и поэтому находятся

под потенциальным генетическим контролем. Даже небольшие возмущения, внесенные в относительно малые запасы свободных аминокислот добавками извне, вызывают серьезное нарушение баланса аминокислот и часто приводят к нарушению развития эмбриона. Было показано, что не только ароматические, но и алифатические аминокислоты, такие как лейцин, глутаминовая кислота, аспартовая кислота, лизин и цистеин, при введении их в находящиеся в инкубаторе куриные яйца или беременным крысам вызывают нарушение нормального развития, главным образом ЦНС. Аналоги аминокислот или действуют как ингибиторы определенных ферментов, или же ошибочно включаются в состав белков, что ведет к образованию нефункционирующих белков или к дефициту белков. Было показано, что два аналога генилаланина — р-флуорофенилаланин и бета-2-тиэнилаланин — нарушают нормальное развитие эксплантированной эмбриональной ткани. Гипоглицин, являющийся аналогом лейцина, обнаружен в незрелых плодах растения *Blighia sapida*, плоды которого употребляют в пищу жители Африки и островов Карибского моря. Этионин является гомологом метионина и нарушает начало синтеза белка. Ацетидинкарбоксильная кислота — аналог пролина с сокращенным кольцом — оказывает специфическое действие на синтез коллагена, который играет важную роль в эмбриогенезе. 6-диазо-5-оксо-1-норлейцин (ДОН) и азасерин (о-диазо-ацетил-L-серин) являются аналогами глутамина и используются при химиотерапии рака. Оба они сильно угнетают рост плода, а также вызывают тяжелые пороки развития скелета и расщелину лица при введении их в соответствующем чувствительном периоде беременности. Их не следует применять при беременности. Раньше беременным рекомендовали использовать в качестве пищевых добавок глутамат и аспарат для обеспечения хорошего развития головного мозга, но в настоящее время эти вещества подозревают в том, что они оказывают прямо противоположное действие. С другой стороны, дефицит многих из аминокислот, чем бы он ни был вызван — недостаточностью их в пище, белковой недостаточностью у матери или общим ее плохим питанием или голоданием, оказывает повреждающее действие на развитие эмбриона. Существует вполне достаточно доказательств того, что такие эффекты наблюдаются не только у лабораторных животных, но также и у человека.

Микроэлементы; их дефицит

Было показано, что недостаток в пище лабораторных животных цинка, марганца, магния и меди явно нарушает эмбриональное развитие. Комплексообразующие вещества, используемые для лечения отравлений тяжелыми металлами, также оказывают эмбриотоксическое действие, вытягивая микроэлементы из тканей и образуя с ними комплексоны. Например,

посредством введения больших доз цинка можно преодолеть эмбриотоксическое влияние ЭДТА — препарата, образующего комплексоны с этим металлом. Полагают также, что бипиридил и ЭДТА нарушают гидроксилирование пролиновых остатков в коллагене.

Гиповитаминоз и гипервитаминоз; аналоги витаминов

Витамины являются важной составной частью питания человека, а гиповитаминозы подробно описаны в медицинской литературе. Недостаток витаминов сильно вредит здоровью растущего эмбриона, который нуждается в безупречных условиях на всем протяжении периода роста для осуществления строго расписанного по времени точного плана нормального развития. В то время как недостаток витаминов в диете взрослого должен продолжаться в течение долгого времени, прежде чем он проявится в виде заболевания, недостаток витаминов в окружающей эмбрион среде, продолжающийся всего лишь несколько часов, вызывает появление пороков развития. Не только недостаток витаминов, но и их избыток (особенно витаминов А, D и Е), как было показано на экспериментальных животных и на людях, ведет к развитию врожденных аномалий. Дефицит какого-то конкретного витамина для плода может быть вызван или недостаточным его поступлением с пищей организма матери, или же повышенной потребностью тканей организма матери в этом витамине. С другой стороны, дефицит какого-то отдельного витамина может также быть вызван присутствием в организме конкурентного антиметаболита данного витамина, как в таких парах метаболит/антиметаболит, так тиамин/окситиамин, рибофлавин/галактофлавин и никотинамид/6-аминоникотинамид. Воздействие такого антиметаболита на эмбрион будет усиливать существующую частичную недостаточность соответствующего витамина. Посредством добавления в диету матери необходимого витамина обычно бывает возможно устранить эффекты витаминной недостаточности и ослабить воздействие антиметаболита. Существуют многочисленные примеры того, что действие какого-то конкретного тератогена можно нейтрализовать конкретным же «антитератогеном», действующим путем создания избытка тех факторов роста плода, которых ему не хватало в результате действия тератогена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berry C. L., Poswillo D. E. *Teratology: Trends and Applications*. Springer, Berlin, 1975.
- Brent R. L., Harris M., eds. *Prevention of Embryonic, Fetal and Perinatal Disease*. — DHEW (NIH) 76—853, Bethesda, Maryland, 1976.
- Collaborative Study by 16 Laboratories: The evaluation of drugs for foetal toxic*

- city and teratogenicity in the rat. — Proc. Eur. Soc. Study Drug Tox., 1966, 7, 216—228.
- Fraser F. C., McKusick V. A., eds. Congenital Malformations. Excerpta Medica, North Holland, Amsterdam, 1970.
- Hook E. B., Janerich D. T., Porter I. H., eds. Monitoring Birth Defects and Environment. Academic Press, New York, 1971.
- Janerich D. T., Skalko R. G., Porter I. H., eds. Congenital Defects. Academic Press, New York, 1974.
- Kalter H., Warkany J. Experimental production of congenital malformation in mammals by metabolic procedure. — Physiol. Rev., 1959, 39, 69—115.
- Kalter H. Teratology of the Central Nervous System. University of Chicago Press, Chicago, 1968.
- Karnofsky D. A. Drugs as teratogens in animals and man. — Ann. Rev. Pharmacol., 1965, 5, 447—472.
- Klingberg M. A., Abramovici A., Chemke J. Drugs and Fetal Development. Plenum Press, New York, 1972.
- Neubert D., Merker H. J., Kwasigroch T. E., eds. Methods in Prenatal Toxicology, Thieme, Stuttgart, 1977.
- Nishimura H. Chemistry and Prevention of Congenital Anomalies. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1964.
- Nishimura H., Miller J. R., Yasuda H., eds. Methods for Teratological Studies in Experimental Animals and Man. Medical Examination, Flushing, New York, 1969.
- Nishimura H., Tanimura T. Clinical aspects of the teratogenicity of drugs. Excerpta Medica. American Elsevier, New York, 1976.
- Persaud T. V. N., ed. Advances in the Study of Birth Defects, Vols 1—3, University Park Press, Baltimore, 1979.
- Shardeia J. L. Drugs As Teratogens. CRC Press, Cleveland, 1976.
- Shepard T. H. Catalog of Teratogenic Agents. Johns 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-American Elsevier, New York, 1975.
- Tuchmann-Duplessis H. Malformation Congenitales des Mammiferes. Masson, Paris, 1971.
- Tuchmann-Duplessis H. Drug Effects on the Fetus. Publishing Sciences Group, Action, Massachusetts, 1975.
- U. S. Dept. of Health, Education and Welfare Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use. Food and Drug Administration, Washington, D. C., 1966.
- Warkany J. Congenital Malformations. Notes and Comments. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1971.
- Weinstein L. Teratology and Congenital Malformation. A Comprehensive Guide to the Literature. Vol. 1—3. Plenum Press, New York, 1976.
- Wilson J. G. Environmental and Birth Defects. Academic Press, New York, 1973.
- Wilson J. G., Fraser F. C., eds. Handbook of Teratology, Vols. 1—4. Plenum Press, New York, 1976.
- Wolstenholme G. E. W., O'Connor C. M., eds. Congenital Malformations. Ciba Foundation Symposium. Little, Brown, Boston, 1960.
- Woollam D. H. M. Advances in Teratology, Academic Press, New York, 1966.
- World Health Organization Principles for the Testing of Drugs for Teratogenicity. — WHO Tech. Rep. Ser. No. 364, 1967.

29. Транслактационный перенос и фармакотерапия лактации

Д. Пекорари (D. Pecorari)

Транслактационный перенос лекарственных препаратов

У млекопитающих всех видов неосуществление грудного вскармливания почти во всех без исключения случаях приводит к смерти новорожденного. Что касается людей, то только существование современных питательных смесей дает вскармливаемым из бутылочки детям более или менее одинаковые с вскармливаемыми грудью матери детьми шансы выжить. Однако в течение последних столетий у женщин в странах Западной Европы наблюдалась тенденция избегать грудного вскармливания своих собственных детей всякий раз, когда они имели благоприятную возможность для этого и при этом не подвергались осуждению со стороны общественного мнения. Как это ни удивительно, но это было обычной практикой даже в те периоды, когда уже было известно, что многие из тех детей, которых не вскармливали грудью их собственные матери и которые были переданы для грудного вскармливания кормилицам или же вскармливались искусственно, могут умереть или серьезно заболеть [Badinter, 1980]. Как и в прошлом, с многих точек зрения нельзя отрицать, что «вскармливание грудью — наилучший способ вскармливания», несмотря на все достижения технологии изготовления детского питания. На самом деле, в дополнение к очевидным медицинским и психологическим преимуществам грудного вскармливания матерью существуют также и реже подчеркиваемые, но одинаково важные преимущества, касающиеся естественного регулирования сроков биологической готовности к оплодотворению и соблюдения соответствующей осмотрительности [Jelliffe and Jelliffe, 1978; Parker et al., 1977; Raphael, 1979]. Поэтому следует всячески поощрять наметившуюся в образованных слоях нашего населения тенденцию к возрождению правильного понимания ценности грудного вскармливания [Kitzinger, 1979], и наш долг состоит в том, чтобы помогать матерям выполнять эту их функцию как можно успешнее.

Среди многих аспектов пренатального и постнатального ухода, необходимых в качестве предпосылок для осуществления успешного грудного вскармливания (и рассмотрение которых выходит за рамки данной главы), весьма важное место занимает проблема транслактационного переноса лекарственных препаратов. В настоящее время даже здоровые матери почти всегда подвергаются воздействию той или иной лекарственной терапии.

В качестве необходимого дополнения также будут кратко рассмотрены фармакологические средства, подавляющие или усиливающие лактацию.

Основные факторы, влияющие на перенос любого лекарственного препарата в грудное молоко:

- путь введения лекарственного препарата матери;
- скорость абсорбции и распределения;
- период полувыведения;
- связывание с белками;
- размер молекул;
- константа диссоциации;
- значения рН плазмы крови и молока;
- растворимость в воде и жирах.

Механизмы, участвующие в переносе лекарственного препарата в капли молока, образующиеся в альвеолярных клетках, следующие:

1. Простая диффузия (градиент концентрации лекарственного препарата снижается в направлении от плазмы крови к периальвеолярному интерстицию и альвеолярной клетке).

2. Диффузия, осуществляемая с помощью носителя (градиент концентрации лекарственного препарата снижается в том же направлении, как и в случае простой диффузии, но скорость переноса будет больше, чем в случае простой диффузии).

3. Активный транспорт (градиент концентрации лекарственного препарата в указанном выше направлении повышается).

4. Пиноцитоз.

В конечном итоге капли молока изливаются в альвеолярный ход путем апокринной секреции (обратный пиноцитоз). Некоторое количество веществ также может переноситься из крови в молоко (главным образом путем простой диффузии) после того, как молоко будет секретировано в молочные протоки; и наоборот, может происходить и возврат некоторого количества вещества из молока в кровь в соответствии с общими законами установления равновесия концентраций по обе стороны биологических мембран. Факторами, которые могут влиять на обмен веществ между уже накопившимся в протоках молоком и кровью матери, являются: приток крови к молочным железам; застой молока в молочных железах; местная температура; скорость продуцирования молока и интервалы между кормлениями или искусственными опорожнениями молочных желез. Однако интенсивность переноса лекарственных препаратов из крови матери в грудное молоко нелегко измерить или предсказать.

Наши практические знания о переносе лекарственных препаратов в грудное молоко все еще фрагментарны и многие данные получены из экспериментов на крупном рогатом скоте или лабораторных животных. К сожалению, такого рода информация может привести к совершенно ошибочным выводам благодаря большим различиям в составе молока у млекопитающих различных видов. Различия в качестве и концентрации белков и липидов, в величине рН и электролитном составе, в скоростях продуцирования и экскреции молока являются лишь самыми явными примерами тех факторов, которые должны побудить врача проявлять величайшую осторожность при попытке применить полученные в экспериментах на животных данные непосредственно для лечения человека.

Даже в тех случаях, когда имеются опубликованные данные, полученные на людях, в них редко указывается, были ли они получены в раннем послеродовом периоде (молозиво, вре-

менное молоко) или через несколько недель после родов (зрелое молоко). Кроме того, существуют физиологические вариации в составе молока в разные дни, утром и вечером, от кормления к кормлению и между началом и концом каждого кормления. Поэтому если только все эти обстоятельства не будут четко указаны, то даже опубликованные данные, полученные при исследовании на людях, могут привести к ошибочным выводам. Кроме того, часто игнорируют то обстоятельство, что основное значение для клинициста (а точнее для ребенка) имеет не только то, какое количество введенного матери лекарственного препарата переносится в молоко, а главным образом знание того, какое количество этого препарата фактически абсорбируется в организме ребенка и будет ли этот препарат безопасен для ребенка, попав в его организм в таких количествах.

Сославшись на упомянутые выше факторы, влияющие на перенос любого вещества в грудное молоко, и учитывая должным образом возможные, уже упоминавшиеся причины ошибок, можно сформулировать некоторые общие положения, прежде чем мы приступим к рассмотрению имеющихся в настоящее время данных о переносе лекарственных препаратов в организм ребенка через грудное молоко.

На перенос лекарственных препаратов из крови матери в грудное молоко влияют следующие факторы:

1. Концентрационный градиент свободного вещества (не связанного с белками). Чем больше этот градиент, тем выше интенсивность переноса из компартмента с большей концентрацией в компартмент с меньшей концентрацией. Путь и время введения лекарственного препарата матери, скорость абсорбции и распределения, а также период полувыведения этого вещества из материнского компартмента влияют на его перенос в молоко главным образом посредством концентрационного градиента, который устанавливается в результате сочетанного действия всех этих факторов. С другой стороны, связывание введенного лекарственного препарата с белком определяет, какое количество этого лекарственного препарата будет участвовать в процессе обмена веществ через мембраны плазма/молоко, так как на скорость и направление переноса влияют только величины концентраций не связанных с белком молекул данного препарата по обе стороны мембраны. Любое обстоятельство, которое способно изменить процесс связывания с белком (изменения в значениях рН, конкурентные механизмы с другими молекулами и т. д.), оказывает косвенное влияние на концентрационные градиенты свободных молекул и, следовательно, на их перенос из плазмы крови в грудное молоко.

2. Размер молекул. Чем меньше молекула, тем легче осуществляется ее перенос. Величина отношения концентраций в грудном молоке и в плазме крови для веществ с мол. массой меньше 200 обычно близка к единице.

3. Величины рН плазмы крови и грудного молока и константы диссоциации данного вещества. Только неионизированная фракция любой молекулы быстро переносится через мембраны плазма/молоко. Так как величина рН молока в норме ниже, чем величина рН плазмы крови, то оно действует как «ионная ловушка» по отношению к основаниям; после того как они перейдут в недиссоциированной форме из плазмы крови в молоко, степень их ионизации увеличится, возвращение их в плазму крови будет затруднено и произойдет накопление некоторого количества оснований в молоке. Обратный процесс происходит с кислотами: для кислот, находящихся в равновесном состоянии,

Таблица 28. Связь между величинами отношения концентраций сульфонамидов в молоке и плазме крови и значениями pK_a

Сульфонамид	Отношение концентраций молоко/плазма	pK_a
Сульфацил-натрий	0,08	5,4
Сульфазин	0,21	6,5
Норсульфазол	0,43	7,1
Сульфадимезин	0,51	7,4
Сульфапиридин	0,85	8,4
Стрептоцид	1,00	10,4

[Из: Lawrence, 1980].

максимум того, что может быть достигнуто, — это соотношение их концентраций в плазме крови и молоке, близкое к единице; конечно, возможен обратный перенос некоторого количества кислот из грудного молока в плазму крови матери, особенно в тех случаях, когда молочные железы не опорожняются через короткие промежутки времени. Это хорошо иллюстрируется на примере различного поведения некоторых сульфонамидов (табл. 28).

4. **Жирорастворимость.** Следуя общей схеме переноса через биологические мембраны, перенос веществ в грудное молоко возрастает с увеличением их жирорастворимости (это наиболее наглядно в случае молекул большого размера). Кроме того, в молоке содержится намного больше жиров, чем в плазме крови, следовательно, лекарственные препараты, обладающие высокой жирорастворимостью, будут иметь тенденцию оставаться растворенными в этой жировой среде, и иногда в результате этого уровень содержания их в грудном молоке будет значительно выше, чем в плазме крови.

С практической точки зрения следует подчеркнуть, что почти любой лекарственный препарат, вводимый кормящей матери, будет попадать в грудное молоко; однако в большинстве случаев общее количество этого препарата, достигающее молока, весьма невелико и редко превышает 1% суммарной суточной дозы, вводимой матери. В качестве примера будет представлен ряд количественных данных из работ Vorherr (1974) и Windorfer и Gasteiger (1978) (табл. 29 и 30).

Такие лекарственные препараты, которые плохо или совсем не абсорбируются в пищеварительном тракте ребенка, обычно не являются причиной для беспокойства, если только они не вызывают развития аллергических реакций. С другой стороны, лекарственный препарат, который легко абсорбируется в пищеварительном тракте ребенка, может попадать в организм ребенка в значительных количествах, даже если его концентрация в грудном молоке низка, поскольку ребенок может высасывать до 800—1000 мл молока в день.

Необходимо кратко упомянуть об условиях, существующих в молочивной фазе лактации. В соответствии с данными Windorfer и Gasteiger (1978), интенсивность переноса лекарственных препаратов особенно высока во время образования молозива. С другой стороны, в первые дни жизни способность ребенка метаболизировать и экскретировать инородные вещества очень мала; кроме того, способность связывания с белками

Таблица 29. Концентрация различных лекарственных препаратов в крови матери и в грудном молоке при нормальных значениях рН*

Введенный матери лекарственный препарат (лечебная доза)	Концентрации лекарственного препарата (ед/100 мл)		Содержание препарата в грудном молоке в процентах от суточной дозы, введенной матери
	плазма или сыворотка крови (рН 7,4)	грудное молоко (рН 7,0)	
Аспирин	1—5 мг	1—3 мг	0,5
Бисгидроксикумарин	11—16,5 мг	0,2 мг	0,5
Хлоралгидрат	0—3 мг	0—1,5 мг	0,6
Левомецетин	2,5—5 мг	1,5—2,5 мг	1,3
Аминазин	0,1 мг	0,03 мг	0,07
Колестилин сульфат	0,3—0,5 мг	0,05—0,09 мг	0,07
Циклосерин	1,5—2 мг	1—1,5 мг	0,6
Эритромицин	0,1—0,2 мг	0,3—0,5 мг	0,1
Этанол	50—80 мг	50—80 мг	0,25
Неодикумарин	2,7—14,5 мг	0—0,17 мг	0,1
Фолиевая кислота	3 мкг	0,07 мкг	0,1
¹³¹ I	0,002 мкКи	0,13 мкКи	2—5
Имизин	0,2—1,3 мг	0,1 мг	0,1
Изониазид	0,6—1,2 мг	0,6—1,2 мг	0,75
Канамидина сульфат	0,5—3,5 мг	0,2 мг	0,05
Линкомицин	0,3—1,5 мг	0,05—0,2 мг	0,025
Лития карбонат	0,2—1,1 мг	0,07—0,4 мг	0,12
Мелеридина гидрохлорид	0,07—0,1 мг	следы (<0,1 мг)	<0,1
Метотрексат	3 мкг	0,3 мкг	0,01
Надидиксовая кислота	3—5 мг	0,4 мг	0,05
Новобиоцин	1,2—5,2 мг	0,3—0,5 мг	0,15
Пенициллин	6—120 мкг	1,2—3,6 мкг	0,03
Фенобарбитал	0,6—1,8 мг	0,1—0,5 мг	1,5
Бутадион	2—5 мг	0,2—0,6 мг	0,4
Дифенин	0,3—4,5 мг	0,6—1,8 мг	1,4
Пириламина малеат		0,2 мг	0,6
Хлоридин	0,7—1,5 мг	0,3 мг	0,3
Хинина сульфат	0,7 мг	0,1 мг	0,05
Рифампицин	0,5 мг	0,1—0,3 мг	0,05
Стрептомицина сульфат	2—3 мг	1—3 мг	0,5
Сульфапиридин	3—13 мг	3—13 мг	0,12
Тетрациклина гидрохлорид	80—320 мкг	50—260 мкг	0,03
Тиоурацил	3—4 мг	9—12 мг	5

* Из работ Vorherr (1974) и Lawrence (1980).

плазмы крови в организме ребенка в 1-ю неделю его жизни значительно меньше по сравнению с более старшими детьми. Следовательно, концентрации лекарственного препарата в тканях ребенка могут достигнуть неожиданно высоких уровней, несмотря на то что концентрация его в плазме крови будет находиться в «допустимых» пределах.

Тем не менее следует подчеркнуть, что одно лишь обнаружение факта присутствия вещества или его метаболитов в жидких средах организма ребенка не обязательно означает, что это вещество оказывает какое-либо действие (фармаколо-

Т а б л и ц а 30. Перенос лекарственных препаратов в грудное молоко и в организм ребенка

Введенный матери лекарственный препарат	Концентрация (мкг/мл)		
	плазма крови матери	грудное молоко	плазма крови ребенка*
Антибиотики и химиотерапевтические средства			
Ампициллин	20—35	5—10	0,5—1,0
Левомецетин	20—40	13—30	2—5
Колистин	3—5	0,5—0,9	0,01—0,05
Эритромицин	5—20	20—50	10—20
Гентамицин	3—8	1—3	—
Изониазид	6—12	6—12	3—6
Канамицин	5—35	2—5	0,05
Лейкомицин	3—15	0,5—2	0,01—0,05
Налидиксовая кислота	20—40	5—10	10—20
Фурадонин	0,3—1,5	Следы	0—следы
Новобиоцин	12—52	3—5	5—20
Оксациллин	5—10	0	0
Пенициллин	60—120	5—35	0,2—1
Рифампицин	5—15	2—5	0,5—2
Стрептомицин	20—30	10—30	0,01—0,02
Сульфаметоксазол	60—120	60—120	50—100
Лекарственные препараты, действующие на центральную нервную систему			
Дифенин	6—16	0	0
Гексамидин	6—16	0	0
Этосуксимид	30—70	0	0
Фенobarбитал	20—50	20—50	10—20
Карбамазепин	6—12	5—10	5—7
Натрия вальпроат	50—100	150—250	30—80
Седуксен	0,5—1,5	0,2—1	0,2—0,8
Бромиды	150—200	10—50	10—60
Аминазин	1	0,3	0,05—0,1
Имизин	2—13	0,5—1,5	0,05—0,5
Лития карбонат	2—11	0,7—4	0,5—1,5

* Количество молока, потребляемого ребенком за 24 ч: 500—700 мл — Windorfer, Gasteiger, 1978.

гическое или токсическое). Во-вторых, если даже может быть обнаружено какое-либо действие этого вещества, то необходимо оценить характер этого эффекта: опасно ли оно, или не представляет опасности для ребенка, или же благоприятно для него. В конечном итоге, как всегда это принято в медицине, необходимо провести хладнокровную оценку соотношения степени риска и получаемой от использования данного препарата пользы, уделив должное внимание рассмотрению всех отрывочных данных, относящихся к этой сложной проблеме.

В табл. 31 представлена наша личная оценка самых широко используемых в послеродовом периоде лекарственных препаратов как в отношении их транслактационного переноса, так и их

Таблица 31. Перенос лекарственных препаратов в материнское молоко (оценка дается на основании разных источников)

Введенный матери лекарственный препарат	Перенос в грудное молоко	Степень риска для ребенка	Пояснение
Антибиотики и химиотерапевтические средства			
Пенициллин и его синтетические аналоги	+	—	Возможны аллергическая сенсибилизация и усиленный рост грибов в пищеварительном тракте
Тетрациклины	+	?	Изменение зубов
Левомецитин	+	+	1. Потенциальная токсичность для костного мозга 2. Нарушение функции пищеварительного тракта
Стрептомицин	+	—	
Эритромицин	+++	—	
Сульфонамиды	от + до ++++	+	1. Гемолиз у детей, страдающих дефицитом Г-6-Ф-Д 2. При использовании препаратов пролонгированного действия: возможно вытеснение билирубина из связи с белками плазмы крови
Аминогликозиды:			
Фурадонин	+	?	
	+	—	В очень редких случаях возможно развитие гемолиза у детей, страдающих дефицитом Г-6-Ф-Д
Налидиксовая кислота	+	+	Гемолиз в очень редких случаях
Аналгезирующие средства			
Салицилаты и производные пиразолона	+	—	Безопасны, особенно если их применяют лишь изредка Безопасны при использовании их в обычных клинических дозах. Новорожденные у матерей, получающих поддерживающие дозы метадона, могут вскармливаться грудью. Количество препарата, которое они получают при этом с грудным молоком, составляет лишь небольшую часть той дозы, которую они получали в период своего внутриутробного развития
Опиаты и их синтетические аналоги	+	—	
Снотворные и психофармакологические средства			
Литий	+	+	Кормление грудью не разрешается

Введенный матери лекарственный препарат	Перенос в грудное молоко	Степень риска для ребенка	Пояснение
Барбитураты Фенотиазины Бензодиазепины	+ + +	— — ?	Безопасны при краткосрочном курсе лечения; отдаленные эффекты неизвестны, но, вероятно, минимальные. Иногда наблюдается сонливость и летаргия, особенно в случае применения седуксена
Сердечно-сосудистые средства			
Дигиталис Пропранолол Резерпин	+ + +	— ? +	Сонливость, заложенность носа. Относительно большинства современных гипотензивных средств имеется слишком мало данных. Вероятно, безопасны при условии, если есть возможность проводить тщательное контролирование состояния ребенка
Гормоны			
Эстрогены	+	?	Гипертрофия молочных желез. Высокие дозы эстрогенов вводят только для угнетения лактации; в таких случаях нет никаких оснований для возобновления кормления грудью
Гестагенные и эстрогенные средства (пероральные противозачаточные препараты)	+	—	При дозах, содержащихся в пероральных противозачаточных препаратах, вероятно, безопасны. Существует небольшая вероятность развития желтухи. При использовании комбинированных препаратов может произойти снижение продуцирования молока. Малые дозы прогестинов (в мини-пилюлях) не влияют на лактацию
Кортикостероиды	+	?	Вероятно, безопасны при проведении краткосрочных курсов лечения. Нет достаточного количества данных об их влиянии при длительном введении. В литературе описывались отдельные случаи развития желтухи
Антикоагулянты			
Гепарин и гепариноподобные средства	—	—	Кровотечение может возникнуть только в случае длительного введения кормящей матери

Введенный матери лекарственный препарат	Перенос в грудное молоко	Степень риска для ребенка	Пояснение
Производные дикумарина	+	+	Из препаратов этой группы только варфарин экскретируется в грудное молоко в столь малых количествах, что это не может вызвать беспокойства, поэтому он достаточно безопасен
Слабительные средства			
Антрахиныны	+	?	Только при использовании матерью больших доз иногда наблюдается слабительный эффект у ребенка. Несмотря на тот факт, что наличия в грудном молоке этих лекарственных препаратов не было выявлено, некоторые педиатры заявляют, что возникновение кишечных спазмов у ребенка после введения этих препаратов матери представляет собой обычное явление
Фенолфталеин	+	?	
Касторовое масло	+	?	
Бисакодил Натрия пикосульфат	—	—	
Противоглистные средства			
Производные щитовидного Четыреххлористый углерод	+	+	В прошлом, когда не было других препаратов, наблюдались различные токсические эффекты. О действии более новых противопристных средств нет достаточного количества данных. Во время противопристного лечения, вероятно, лучше всего прекратить кормление грудью на адекватный период времени
Четыреххлористый углерод	+	+	
Антиреодные средства			
Тиоурацил Мерказолил Препараты йода	+	+	Угнетение функции щитовидной железы у ребенка. При условии тщательного контролирования состояния ребенка и введения ребенку гормонов щитовидной железы грудное вскармливание может допускаться как хорошо продуманный риск
Тиоурацил	+	+	
Мерказолил	+	+	
Радиофармацевтические препараты			Прекращение грудного вскармливания на некоторый период времени, определяемый в соответствии с дозой и периодом полувыведения введенного препарата, является обязательным.

Введенный матери лекарственный препарат	Перенос в грудное молоко	Степень риска для ребенка	Пояснение
Противоопухолевые препараты			Обычно грудное вскармливание не разрешается
Лекарственные препараты различных классов			
Алкалоиды спорыньи	+	?	При использовании более старых препаратов спорыньи наблюдались токсические реакции. Проведение краткосрочных курсов лечения эргометрином и метилэргометрином безопасно
Бромокриптин	?	?	Используется для подавления лактации. Нет оснований для грудного вскармливания во время его введения
Карбамазепин	+	?	Клиническое значение его воздействия на ребенка неизвестно
Дифенин	+	?	Желательно производить определение концентрации лекарственного препарата в плазме крови матери с целью оценки возможности накопления его в организме ребенка
Имизин	+	-	
Железо, витамины	+	+	Возможные благотворные эффекты
Стимуляторы чувственного восприятия			
Никотин	+	-	Переносится в молоко в количествах, недостаточных для того, чтобы вызвать беспокойство. Несмотря на это, грудное вскармливание предоставляет врачу благоприятную возможность убедить женщину в том, что она должна прекратить курение
Алкоголь	+	?	1. Только длительное употребление алкоголя в очень больших количествах иногда оказывает вредное воздействие на ребенка. 2. Алкоголь может угнетать высвобождение окситоцина, индуцируемое сосанием, и нарушать выделение молока
Кофеин	+	-	Никаких вредных влияний не оказывает на ребенка кофеин в тех количествах, которые обычно содержатся в кофеинсодержащих напитках

Введенный матери лекарственный препарат	Перенос в грудное молоко	Степень риска для ребенка	Пояснение
Марихуана, кокаин, галлюциногены			Нет достаточного количества данных. Вероятно, лучше всего избегать кормления грудью; кроме того, любое вещество такого рода может сделать мать неспособной обеспечить адекватный уход за ребенком
Пестициды Хлорированные углеводороды, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы	+	?	По-видимому, нет противопоказаний для грудного вскармливания, если только ребенок не подвергается воздействию слишком большого количества пестицидов

от + до +++: от положительных показаний до явно выраженных свидетельств;
?: сомнительные признаки или неполная информация;
—: отрицательные данные.

воздействий на ребенка. Вообще лекарственные препараты, принимаемые матерью только один или два раза, не должны вызывать беспокойства, поскольку общее количество перенесенного в молоко препарата в этом случае не может быть очень значительным, даже если период полувыведения этого препарата из плазмы крови довольно велик. На другом конце спектра находятся такие препараты, которые должны вводиться повторно в течение длительного времени, особенно если путь введения или их свойства таковы, что могут продуцировать очень высокие пиковые концентрации в плазме крови.

Полуколичественная система оценки, использованная в этой таблице, относится только к обычным дозовым режимам введения обычных лечебных доз. Очевидно, что в тех случаях, когда случайно или намеренно вводят намного большие дозы этих препаратов, то возможные их эффекты могут значительно отличаться от указанных в табл. 31.

Фармакотерапия лактации

Фармакотерапия лактации в современном западном мире означает прежде всего применение лекарственных препаратов для подавления лактации. Однако как это было в прошлом, так и снова наблюдается в последние годы явная заинтересованность в увеличении или поддержании продуцирования грудного молока посредством фармакологических средств как со стороны кормящих грудью матерей, которые жалуются, что у них мало молока, так и со стороны экспериментаторов, занимающихся проблемами релактации или индуцирования лак-

тации. Релактация — это процесс, посредством которого у женщины, которая родила, но не кормила грудью ребенка в первые дни после родов, стимулируется лактация; или посредством которого у женщины, прекратившей кормление грудью, стимулируется возобновление лактации. Индуцированная лактация — это процесс, посредством которого у нерожавшей женщины стимулируется лактация.

Подавление лактации может быть достигнуто и без использования лекарственных средств, с помощью таких простых способов как:

тугое бинтование молочных желез;

уклонение от любых манипуляций с молочными железами; использование слабых анальгезирующих средств или льда для уменьшения дискомфорта.

Ввиду особой чувствительности молочных желез, возникающей после родов [Robinson, Short, 1977], уклонение от тактильной стимуляции молочных желез, вероятно, является самым важным единичным мероприятием для подавления лактации.

Ограничение потребления жидкостей и использование мочегонных средств или солевых слабительных широко распространено во многих родильных отделениях в качестве вспомогательных мер, но их действие, вероятно, опосредуется главным образом через эмоциональное восприятие женщиной того, что она «обезвоживается», или ее ощущение, что она «наказывается» за отказ кормить ребенка грудью. Подавление лактации этими методами называют «клиническим» или «естественным»; оно почти всегда успешно достигается за 3—4 дня, но при этом большинство женщин испытывают в течение многих часов болезненные приливы молока, осложняющиеся раздражением, вызываемым подтеканием молока. Вследствие этого подкрепление таких естественных способов подавления лактации воздействием лекарственных препаратов в настоящее время признано почти повсеместно в качестве неотъемлемой части хорошего акушерского ухода.

Очень трудно оценить реальную пользу, приносимую тем или иным лекарственным препаратом, поскольку «естественные» методы дают хороший эффект сами по себе, не считая ощущения женщиной чувства дискомфорта, для оценки которого не существует единицы измерения. Во-вторых, любое плацебо оказывает сильное влияние на такую эмоционально-зависимую функцию организма, как лактация. Этим, вероятно, и объясняется то обстоятельство, что во всем мире используют столь много разных режимов лекарственной поддержки подавления лактации, и все они, по-видимому, дают почти одинаковый процент успеха.

Лекарственные препараты, наиболее широко используемые для подавления лактации, представляют собой естественные или синтетические эстрогены, применяемые в больших дозах

по отдельности или в сочетании с андрогенами. Основной механизм их действия заключается в периферическом угнетении действия пролактина на секретирующий эпителий молочных желез, так как они не влияют ни на уровни содержания пролактина в сыворотке крови женщины в послеродовом периоде, ни на стимулированное сосанием ребенка увеличение секреции пролактина.

Приводим несколько примеров обычных назначений гормонов для подавления лактации:

этинилэстрадиол: 0,3—0,5 мг/сут перорально в течение 5—6 сут, хинэстрол: 4 мг в сутки перорально (однократно); хлортрианизен: 12—24 мг 3 раза в сутки перорально в течение 3—6 сут;

диэтилстильбэстрол: 5—15 мг 3 раза в сутки перорально в течение 3—6 сут (диэтилстильбэстрол более не продается во многих странах);

эстрадиола валерат: 30 мг в виде однократной внутримышечной инъекции;

тестостерона энантат (360 мг) и эстрадиола валерат (16 мг) в виде однократной внутримышечной инъекции (в США продается под названием деладумон ОВ);

тестостерона энантат (180 мг), 17- α -этинил-19-нор-тестостерона ацетат (20 мг), эстрадиола валерат (8 мг) и эстрадиола бензоат (5 мг) в виде однократной внутримышечной инъекции (в континентальной Западной Европе продается под названием аблактон).

Первичного угнетения лактации обычно намного легче достичь, чем вторичного ее подавления. Даже при первичном угнетении лактации чем раньше начинается лечение, тем лучше. При использовании препаратов, вводимых внутримышечно, обычно их вводят во время третьей стадии родов перед рождением плаценты, но не существует каких-либо реальных препятствий и для введения их во второй стадии родов или в случае выполнения операции кесарева сечения непосредственно перед началом операции.

Комбинированный или последовательный прием пероральных противозачаточных препаратов в ранние сроки после родов обычно не прекращает лактации, хотя объем продуцируемого молока при этом может быть снижен. Длительный прием прогестагенов в малых дозах (мини-пилюли), по-видимому, не оказывает совсем никакого влияния на лактацию. У тех женщин, которые принимают пероральные противозачаточные средства во время лактации, качество молока в отношении общего содержания в нем жира, белка, альбумина, глобулина и лактозы не изменяется [Gupta et al., 1977].

Среди лекарственных препаратов, воздействующих на центральные механизмы лактации, основным препаратом является бромокриптин, успешно применяемый в последние 4—5 лет. Бромокриптин представляет собой дорогостоящее производное

спорыньи, не обладающее α -адренергической активностью. Он очень эффективно угнетает секрецию пролактина гипофизом. Для подавления лактации рекомендуются ежедневные дозы 5 мг в течение 10—14 сут. Считают, что основными преимуществами бромокриптина перед гормональными препаратами, содержащими эстрогены, являются сниженный риск послеродовой тромбоэмболии и устранение опасности развития кровотечения после прекращения приема эстрогенов. К вызываемым бромокриптином побочным эффектам относятся тошнота, рвота и ортостатическая гипотензия; ранняя овуляция, хотя и не представляющая сама по себе опасности для здоровья, тоже довольно часто наблюдается у женщин в послеродовом периоде при лечении бромокриптином.

Пиридоксин (витамин В₆) угнетает секрецию пролактина, поскольку способствует переходу ДОПА в допамин, а он в свою очередь, как полагают, увеличивает продуцирование пролактинингибирующего фактора или сам как раз и является действительным пролактинингибирующим фактором. Для ингибирования секреции пролактина необходимы высокие дозы пиридоксина (по меньшей мере 400 мг/сут перорально в течение 4—6 сут), и при этом частоту успешного применения трудно определить количественно, но по крайней мере не следует ожидать серьезных побочных эффектов.

Лекарственная терапия, предназначенная для увеличения продуцирования молока у женщин во время лактации или для поддержания ее в период релактации и индуцированной лактации, основывается на использовании веществ, увеличивающих секрецию пролактина. Весьма вероятно, что многие лекарственные препараты центрального действия (алкалоиды раувольфии, производные фенотиазина и другие психофармакологические средства — такие, как сульпирид, метоклопрамид, бутирофеноны, многие трициклические антидепрессанты) снижают уровни содержания пролактинингибирующего фактора и тем самым увеличивают секрецию пролактина гипофизом в несколько раз.

Тиротропин-релизинг-фактор (ТРФ) непосредственно стимулирует гипофиз на продуцирование не только тиротропина, но также и пролактина.

В клинической практике метоклопрамид (10 мг перорально каждые 8 ч), вероятно, является самым простым и самым безопасным лекарственным препаратом для женщин, желающих поддерживать продуцирование молока.

Использование ТРФ и упомянутых выше психофармакологических средств ограничивается их возможными побочными эффектами.

Однако следует подчеркнуть, что самым важным фактором для поддержания или индуцирования удовлетворительного продуцирования грудного молока является адекватное стимулирование молочных желез, обеспечиваемое энергичным и беспре-

пятственным сосанием через короткие промежутки времени. В тех случаях, когда соблюдаются эти условия, редко может потребоваться лекарственный препарат для поддержания собственных регуляторных механизмов, созданных природой.

И наконец, следует упомянуть, что у некоторых женщин истечение молока из молочных желез может быть облегчено использованием небольших доз окситоцина, вводимых внутримышечно (2—3 МЕ), или дезамино-окситоцина (50 МЕ перорально, вводятся за 20—30 мин перед кормлением грудью). В некоторых странах продаются также аэрозольные препараты окситоцина, предназначенные для ингаляции через нос. Это лечение особенно полезно для улучшения тока молока из железы к соску в случае застоя молока в молочной железе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson P. O.* Drugs and Breast feeding. — Sem. Perinatology, 1979, 3, 271.
Badinter E. L'amour en plus: histoire de l'amour maternel. Flammarion, Paris, 1980.
Cowie A. T., Forsyth I. A., Hart I. C. Hormonal Control of Lactation. Springer, Berlin, 1980.
Dickley R. P. Drugs affecting lactation. — Sem. Perinatology, 1979, 3, 279.
Forrest J. M. Drugs in pregnancy and lactation. — Med. J. Australia, 1976, 2, 138.
Gupta A. N., Mathur V. S., Garg S. K. Effect of Oral Contraceptive on the Production and Composition of Human Milk. In: Parkes et al., 1977, op. cit.
Harrison R. G. Suppression of lactation. — Sem. Perinatology, 1979, 3, 287.
Hawkins D. F., Elder M. G. Human Fertility Control. Butterworths, London, 1979.
Huller H., Jahrig R., Steinhoff R., Traeger A. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1980.
Huter J., Zehentbauer B. Ubergang von Medikamenten in die Muttermilch und Nebenwirkungen beim gestillten iKnd. Thieme, Stuttgart, 1970.
Jelliffe D. B., Jelliffe E. F. P. Human Milk in the Modern World. Oxford University Press, Oxford, 1978.
Kitzinger S. The Experience of Breast-Feeding. Penguin Books, Harmondsworth, 1979.
Lawrence R. A. Breast-Feeding: a Guide for the Medical Profession. C. V. Mosby, St. Louis, 1980.
Orme M. L. L'E., Lewis P. J., De Swiet M., Serlin M. J., Sibeon R., Baty J. D., Breckenridge M. May mothers given warfarin breast-feed their infants? — Br. Med. J., 1977, 1, 1564.
Parkes A. S., Thomson A. M., Potts M., Herbertson M. A. Fertility regulation during human lactation. — J. Biosoc. Sci., 1977, (Suppl. 4).
Pecorari D. Puericultura pre- e perinatale. Volume I. In: Careddu G. Manuale di puericultura. Piccin, Padova, 1980.
Raphael D. Breast-Feeding and Food Policy in a Hungry World. Academic Press, New York, 1979.
Robinson J. E., Short R. V. Changes in breast sensitivity at puberty, during the menstrual cycle and at parturition. — Br. Med. J., 1977, 1, 1188.
Royer R. J. Medicaments et allaitement maternel du nouveau-né. XXVe Congres de l'Association des Pédiatres de Langue Française. Vol. 2 Tables rondes (p. 77), Expansion scientifique française, Paris, 1978.
Schams D. Hormonal control of lactation. In: Lloyd J. K. Breast-Feeding and the Mother. — Ciba Foundation Symposium No. 45. Elsevier, Amsterdam, 1976.

- Vizzone A., Calugi A., Cammatorta M. L' attivita ossitocica é galattocinetica della desamino-ossitocina per via orale. — Patologia e Clinica ostetrica e ginecologica (Roma), 1974, 2, 23.
- Vorherr H. Drug excretion in breast milk. — Postgrad. Med., 1974, 56, 96.
- Vorherr H. The Breast. Academic Press, New York, 1974.
- Waletzky L., Herman E. Relactation. — American Family Physician, 1976, 14, 69.
- Weingartner L., Sommer K. H. Arzneimittelwirkungen in der Schwangerschaft und der Sauglingsperiode. Wissenschaftliche Beitrage der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg. Halle, 1966.
- Windorfer A., Gasteiger U. Stillen und Medikamente. — Klin. Padiatrie, 1978, 190, 219.

30. Фармакокинетика транслактационного переноса

Д. Рейнхардт (D. Reinhardt), О. Рухтер (O. Richter)

Факторы, определяющие транслактационный перенос и степень накопления лекарственного препарата в организме вскармливаемого грудью ребенка

Существует огромное число данных, убедительно показывающих, что грудное молоко обладает большими преимуществами в отношении питательных и иммунологических свойств перед общепринятыми питательными смесями, приготовленными на коровьем молоке [Schmidt, 1979; Lawrence, 1980]. Вследствие этого в настоящее время материнское грудное молоко стали применять для вскармливания грудных детей в гораздо большей степени, чем прежде. Однако по мере того как грудное вскармливание становится все более и более популярным, клиницисты все в большей степени сталкиваются с проблемами, связанными с лекарственной терапией во время лактации. Во время периода лактации вскармливаемый грудным молоком ребенок может оказаться невольным реципиентом введенных матери лекарственных препаратов. Хотя в большинстве случаев общее количество лекарственного препарата, обнаруживаемого в молоке матери, очень невелико (см. Pescorati в данной книге), секреция лекарственных препаратов в грудное молоко вызывает самое большое беспокойство по поводу того, не получит ли вскармливаемый грудью ребенок фармакологическую дозу этого препарата или не может ли этот лекарственный препарат вызвать развитие у ребенка гиперчувствительности или других неблагоприятных реакций.

Первоначальные сообщения, касающиеся транслактационного переноса того или иного лекарственного препарата, часто содержат только результаты однократных определений уровней содержания лекарственного препарата в грудном молоке и в плазме крови матери. Результаты исследований, содержащие фармакокинетическую информацию о концентрациях препаратов в плазме крови матери и в грудном молоке, публикуются редко, и, кроме того, полностью отсутствует информация о фармакокинетике лекарственных препаратов в организме

вскармливаемого грудью ребенка. Обоснованные предположения относительно того, как именно лекарственные препараты проникают из плазмы крови матери в грудное молоко и из молока в организм ребенка, можно сделать только путем оценки относящихся к делу фармакокинетических параметров, регулирующих секрецию лекарственного препарата в грудное молоко и его элиминацию в организме ребенка. Эти параметры включают в себя характеристики лекарственного препарата и факторы, связанные с особенностями организма матери, а также факторы, определяющие изменения в чувствительности к лекарственному препарату у новорожденных и грудных детей.

Факторы, характеризующие лекарственный препарат
(см. Pecorari в данной книге)

Процессы переноса и распределения лекарственных препаратов в грудном молоке включают в себя их прохождение через поры капилляров и альвеолярный эпителий, куда они попадают через периальвеолярный интерстиций [Windorfer, Gasteiger, 1978]. Альвеолярный эпителий, представляющий собой обычный барьер, состоит из тонкого слоя липоидного материала, по которому разбросаны наполненные водой канальцы. Поскольку занимаемая этими канальцами площадь меньше площади, занимаемой липоидным материалом, жирорастворимые неионизированные вещества и полярные водорастворимые вещества, сохраняющие достаточную степень жирорастворимости, будут проходить через клеточную мембрану альвеолярного эпителия путем пассивной диффузии. Только небольшие по размеру водорастворимые молекулы лекарственного препарата будут проникать через альвеолярную мембрану [Catz, Giacoi, 1972]. Поскольку молочный жир содержит липидную фазу, которой нет в плазме крови, концентрация молекул лекарственного препарата в молоке может даже превзойти их концентрацию в плазме крови матери [Anderson, 1979].

Способность к связыванию лекарственных препаратов с белками плазмы крови и молока также может влиять на распределение лекарственных препаратов и величину скорости, с которой они проходят через альвеолярный эпителий. Только не связанные с белками молекулы лекарственного препарата диффундируют в грудное молоко. Однако склонность этих молекул к образованию комплексов с молекулами белков молока обычно довольно невелика [Yurchak, Jusko, 1976].

Помимо таких факторов, как жиро- и водорастворимость, способность связываться с белками и концентрационный градиент у альвеолярной поверхности раздела, на распределение лекарственного препарата будет также влиять разница в величинах рН плазмы крови матери и грудного молока. Величина рН грудного молока соответствует более кислой среде (рН

6,6—7,3) по сравнению с рН плазмы крови матери (рН 7,4). Исходя из этого в грудном молоке увеличивается концентрация слабых оснований, в то время как концентрация слабых кислот в нем обычно ниже, чем в плазме крови [Rasmussen, 1971]. До 50% количества слабых оснований, подобных кофеину или теофиллину, будут диссоциированы при уровнях рН 0,8 и 0,7 соответственно, т. е. значения pK_a для кофеина и теофиллина соответственно равны 0,8 и 0,7. В диапазоне значений рН плазмы крови и грудного молока лекарственный препарат будет неэлектролитом и концентрация несвязанного лекарственного препарата будет одинаковой в обеих этих тканях. Однако сильные основания, подобные триметоприму ($pK_a=7,6$), будут подвергаться диссоциации в более кислой среде грудного молока. Поскольку не будет происходить диффузии ионизированных соединений в обратном направлении, сильные основания будут накапливаться в грудном молоке.

В противоположность тому, что было сказано по поводу оснований, слабо кислые лекарственные препараты (сульфаниламид: $pK_a=10,4$) при нормальных значениях рН плазмы крови являются преимущественно неэлектролитами и они будут проникать в грудное молоко в значительном количестве. Сильно кислые вещества (пенициллин: $pK_a=2,7$), однако, находятся в плазме крови матери в более ионизированном состоянии, и поэтому не будут проникать в грудное молоко [Anderson, 1979].

Факторы, связанные с особенностями организма матери

Величина рН грудного молока может варьировать в широких пределах. В недавно выполненном исследовании секреции теофиллина в грудное молоко величина рН грудного молока у обследованных пациенток находилась в пределах от 6,4 до 7,6 [Jurcak, Jusko, 1976]. Как было сказано выше, очень много различных переменных значительно влияют на перенос лекарственных препаратов, и это влияние столь велико, что величина рН, соответствующая более щелочной среде, может даже придать обратное направление процессу «улавливания ионов». Последняя порция молока в сеансе кормления может содержать в 3 раза больше жира, чем его первая порция. Так что содержание жира в грудном молоке также изменяется в широких пределах. Кроме того, продолжительность сеанса сосания, так же как и суточный ритм продуцирования грудного молока, характеризующийся более высоким содержанием жира в молоке по утрам, могут влиять на состав молока [Nyttén, 1979]. Если у матери имеется нарушение функции почек или тяжелое заболевание печени, то лекарственные препараты могут накапливаться у нее в плазме крови, а также и в грудном молоке вследствие повышенного концентрационного градиента по обе стороны альвеолярной поверхности раздела.

Факторы, связанные с особенностями организма ребенка

Среди различных переменных, которые определяют, может или нет лекарственный препарат накапливаться в организме вскармливаемого грудью ребенка, необходимо учитывать и такие факторы, как количество молока, высасываемого ребенком, а также незрелая способность организма ребенка элиминировать лекарственные препараты, особенно у недоношенных детей и новорожденных.

Среднее количество высасываемого ребенком молока составляет приблизительно 165 мл/кг/24 ч. Однако наблюдали, что дети мужского пола в возрасте 8—13 дней высасывали от 122 до 208 мл/кг/24 ч [Anderson, 1979]. Мы произвели расчет количества поступающего в организм ребенка с грудным молоком теофиллина, исходя из средних величин высасываемого молока в 6×80 мл и 6×120 мл для новорожденного, мать которого получала 4×320 мг теофиллина ежедневно. Значительно более высокие уровни теофиллина обнаруживали в организме новорожденных в тех случаях, когда количество высасываемого ими грудного молока было больше [Reinhardt, Richter, 1981].

Однако разница между пиковыми и минимальными значениями концентраций лекарственных препаратов в грудном молоке тоже достаточно велика, и таким образом, в рассмотренные может попасть или «наихудший» случай, когда ребенка кормят во время пиковой концентрации препарата в молоке, или «наилучший» случай, когда ребенка кормят во время минимальной концентрации препарата в молоке.

В педиатрические периоды роста могут возникнуть неблагоприятные реакции на лекарственные препараты, отличающиеся от тех, которые наблюдаются у взрослых. Чувствительность к лекарственным препаратам у недоношенных детей, новорожденных и грудных детей изменяется в соответствии с различиями в их абсорбции, распределении и выведении, определяемыми метаболическими нарушениями и — для некоторых лекарственных препаратов — изменениями в чувствительности тканей [Reinhardt, Richter, 1981]. Незрелость функций печени и почек может настолько замедлить выведение лекарственного препарата, что может произойти непрерывное накопление препарата в организме ребенка в тех случаях, когда мать проходит постоянное лечение по длительной схеме.

У грудных детей может не только оказаться увеличенным период полувыведения лекарственных препаратов, но может также развиваться повышенная чувствительность, приписываемая недостаточности ферментов. Например, хорошо известный синдром Грея, вызываемый левомицетином, обусловлен явно недостаточной степенью глюкуронизации, тогда как гемолитическая анемия, развивающаяся после лечения матери сульфонидами, наблюдалась у вскармливаемых грудью детей, стра-

дающих дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [Reinhardt, 1981].

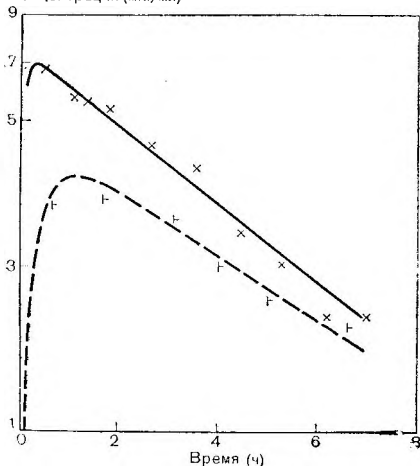
Поэтому нельзя сделать такого обобщения, которое было бы применимо ко всем лекарственным препаратам.

Основы фармакокинетики

Концентрационные профили лекарственных препаратов для грудного молока

Количество лекарственного препарата, перенесенного в организм ребенка, можно определить только на основе концентрационных профилей препарата в грудном молоке и в плазме крови. Сообщения в литературе, содержащие результаты единичных измерений концентраций лекарственных препаратов в грудном молоке, многочисленны, но мало опубликовано кинетических данных. Это объясняется частично техническими трудностями определения концентраций лекарственных препаратов в грудном молоке ферментными методами, а частично — трудностью отбора действительно показательных проб. Надлежащие кинетические данные имеются только для теофиллина [Yurchak, Jusko, 1976; Stec et al., 1980] и теобромина [Resman et al., 1977]. Согласно результатам этих исследований, происходит некоторое замедление уравнивания пиковых концентраций в грудном молоке и в плазме крови, но было обнаружено параллельное прохождение экспоненциальных кривых концентрация — время для плазмы крови и грудного молока. Соотношение концентраций грудное молоко/сыворотка крови для теофиллина было равно приблизительно 0,7 (рис. 98), а для теобромина — 0,9 после достижения пиковых концентраций. На основании этих данных можно предположить, что именно существование этого градиента, вызванное диффузией не связанной с белками фракции препарата, может быть причиной переноса теофиллина в грудное молоко и что такой механизм переноса может быть применен и для характеристики распределения в грудном молоке ряда других лекарственных препаратов. С целью определить, насколько это справедливо и для других лекарственных препаратов, мы исследовали кинетику переноса дигоксина из плазмы крови матери в грудное молоко. На рис. 99, а — г показаны концентрационные профили дигоксина в плазме крови в начальной порции грудного молока и в конечной его порции у 24-летней женщины, которой было введено 0,24 мг дигоксина путем внутривенной инъекции. Очевидно, что уравнивание концентраций в плазме крови и в грудном молоке происходит быстро, и нет никакой разницы между начальной и конечной порциями молока: все три концентрационных профиля дигоксина протекают эквидистантно и лучше всего могут быть описаны суммой двух экспоненциальных функций.

Концентрация (мг/мл)



X — плазма крови матери
F — грудное молоко

Рис. 98. Концентрации теофиллина в плазме крови матери и в грудном молоке после введения его матери в дозе 4,25 мг/кг. (Данные из работы Yurchak, Jusko, 1976.)

Насколько мы знаем, до сих пор в литературе не было описано случаев одновременного измерения концентраций дигоксина в грудном молоке и в плазме крови. В недавно опубликованных данных [Loughnan, 1978] приведены концентрации дигоксина в грудном

молоке, полученные у двух пациенток за 24-часовой период, но концентрация дигоксина в плазме крови измерялась только однажды, и соотношения концентраций дигоксина в грудном молоке и в плазме крови при этом были равны 0,9 у одной пациентки и 0,8 у другой.

Эти несколько примеров позволяют предположить, что малоразмерные молекулы лекарственного препарата транспортируются путем пассивной диффузии и что происходит быстрое уравнивание концентраций лекарственного препарата в плазме крови и в грудном молоке. Систематические исследования с большим числом различных веществ, проведенные на коровах, поддержали эту гипотезу: при выполнении непрерывного внутривенного введения соответствующего препарата получали постоянные уровни его содержания в плазме крови и в молоке для сульфонамидов, антибиотиков, барбитуратов, антипирина и мочевины [Rasmussen, 1961]. Было установлено, что такое равенство концентраций в плазме крови и молоке не зависит ни от уровня содержания препарата в плазме крови, ни от количества продуцируемого молока.

На основании этой информации можно оценить порядок величины переноса веществ в организм ребенка через грудное молоко.

Оценка степени накопления вещества в организме ребенка при использовании простой кинетической модели

Всеобъемлющую кинетическую модель можно сконструировать на основании рассмотрения трех компартментов, представляющих собой кровь, ткани и грудное молоко (рис. 100). В соответствии с конкретными свойствами исследуемого лекарственного препарата, тканевой и кровяной компартменты или

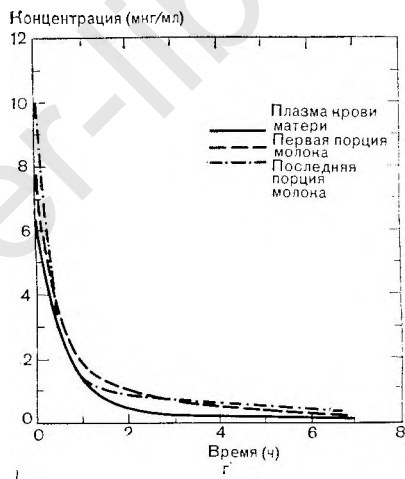
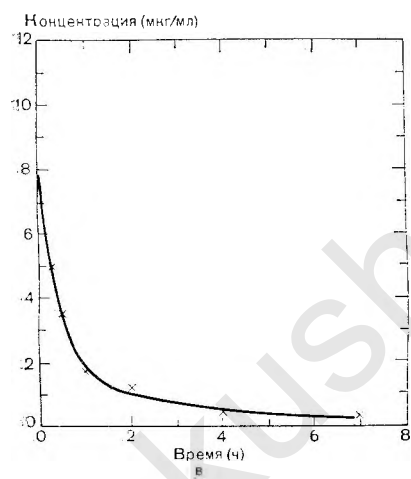
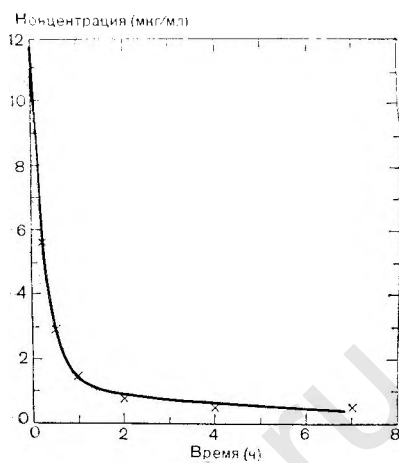
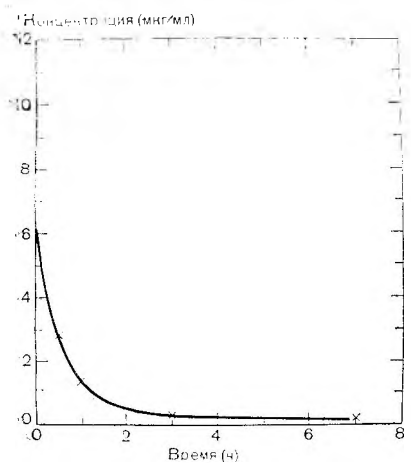


Рис. 99, а—г. Кривые изменения во времени концентраций дигоксина в плазме крови матери (рис. 99, а), в первой порции грудного молока (рис. 99, б) и в последней порции молока в сеансе кормления (рис. 99, в) после внутривенного введения препарата в количестве 0,25 мг.

Сплошные линии соответствуют рассчитанным по методу наименьших квадратов значениям концентраций, хорошо совпадающим с экспериментальными точками. Как видно из рис. 99, г, где все кривые нанесены на один общий график, кривые изменения концентраций во времени почти идентичны.

даже все три компартамента можно при рассмотрении объединить. Если концентрации препарата в плазме крови и в грудном молоке связаны между собой некоторой константой пропорциональности c , то с полным основанием можно применить тот же самый тип функций, который используется для модели-

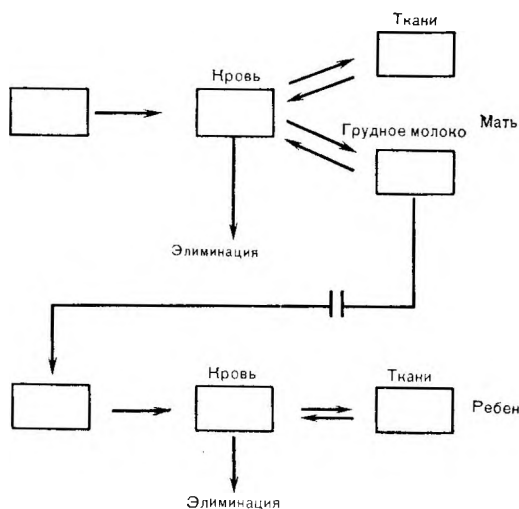


Рис. 100. Система компарментов, иллюстрирующая схему переноса лекарственного препарата от матери к ребенку через грудное молоко.

рования изменения концентраций в плазме крови и для определения концентраций в грудном молоке.

Такой подход, который вытекает из анализа экспериментальных данных, полученных при рассмотрении переноса теofilлина, теобромина и дигокси-

на, можно также обосновать и теоретическими соображениями [Richter, Reinhardt, 1980]. Константу пропорциональности и другие относящиеся к делу кинетические константы можно легко определить из экспериментальных концентрационных профилей. Количество лекарственного препарата, поступающего в организм ребенка, тогда будет определяться как произведение концентрации препарата в грудном молоке во время кормления на количество высосанного грудного молока. Количество перенесенного лекарственного препарата в том случае, когда матери вводится только единичная доза, очень невелико и не обязательно предполагает оказание повреждающего действия на ребенка. Однако если мать проходит длительный курс лечения, то те лекарственные препараты, которые обладают большим периодом полувыведения из организма ребенка, могут накопиться в значительном количестве. Кроме того, токсическое действие препарата может проявляться в организме новорожденного при более низкой его концентрации, чем в организме взрослых людей. Таким образом, при длительном лечении матери существует вероятность того, что будут происходить вредные воздействия лекарственных препаратов на организм ребенка.

Если предположить, что дозы вводимого лекарственного препарата и интервалы между его введениями будут постоянными, то изменения во времени концентраций в грудном молоке между двумя последующими введениями будут описываться периодической функцией. Изменение во времени концентрации препарата в плазме крови ребенка после последнего кормления рассчитывается путем суммирования концентрационных профилей, полученных после каждого кормления. Детали такого расчета приведены в приложении в конце данной главы.

Для того чтобы получить возможность предвидеть, какое количество лекарственного препарата будет накапливаться в организме ребенка, необходимо сделать некоторые упрощающие допущения относительно режима кормления ребенка.

1. Ребенок высасывает во время каждого кормления одно и то же количество молока (0,1 л).

2. Ребенка кормят грудью через постоянные промежутки времени (4 ч).

Эти допущения являются по меньшей мере разумными для раннего постнатального периода, когда новорожденных кормят через регулярные промежутки времени. Таким образом, количество поглощаемого ребенком вместе с грудным молоком лекарственного препарата зависит как от дозового режима матери, так и от режима кормления ребенка. Рассматриваются 3 следующих воображаемых случая.

1. Самый худший случай: ребенок получает максимально возможное количество препарата при каждом кормлении (d_{\max}).

2. Самый лучший случай: ребенок получает минимально возможное количество препарата при каждом кормлении (d_{\min}).

3. Средний случай: ребенок получает среднее количество препарата при каждом кормлении ($d_{\text{ср}}$).

Величины d_{\max} , d_{\min} , $d_{\text{ср}}$ определяют из кривой изменения во времени концентрации препарата в грудном молоке. Подставляя значения этих величин в фармакокинетические уравнения, получают максимальные, минимальные и средние концентрационные профили (рис. 101). Кривая фактической концентрации препарата будет находиться где-то между максимальным (y_u) и минимальным (y_l) концентрационными профилями.

Кроме верхних и нижних границ концентрации лекарственного препарата в крови ребенка, желательно получить такой коэффициент, который зависел бы только от нескольких параметров и характеризовал бы свойства лекарственного препарата в отношении его переноса в организм ребенка через грудное молоко. Поскольку время поступления грудного молока в организм ребенка обычно не коррелирует с временем введения этого лекарственного препарата матери, то разумно рассмотреть отношение среднего значения концентрации препарата в организме ребенка к среднему значению его концентрации в грудном молоке. Величина средней концентрации препарата в организме ребенка определяется из уравнения для изменения концентрации при условии, что ребенок получает среднее количество препарата при каждом кормлении ($d_{\text{ср}}$). Искомое отношение определяется так:

$$r = \frac{f_b M}{\tau_s CL_1}, \quad (1)$$

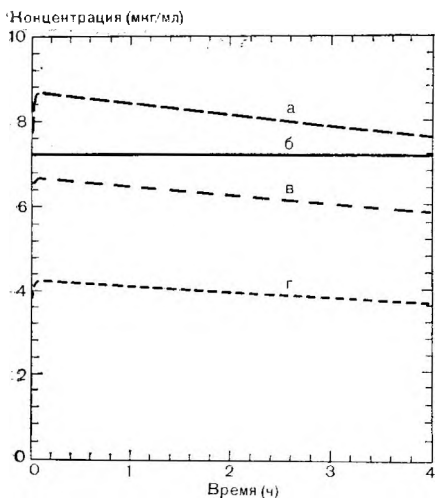


Рис. 101. Асимптотические кривые изменения во времени концентраций теофиллина в плазме крови ребенка в период между двумя последовательными поступлениями препарата в организм ребенка с грудным молоком.

В этом случае ребенка кормят через каждые 4 ч, а матери вводят по 320 мг теофиллина через каждые 6 ч. Сплошная линия (б) означает среднюю концентрацию теофиллина в грудном молоке. Три концентрационных профиля в плазме крови ребенка получены при следующих условиях: а — ребенок получает максимально возможное количество препарата при каждом кормлении; в — ребенок получает среднее количество препарата при каждом кормлении; г — ребенок получает минимально возможное количество препарата при каждом кормлении. Фактический концентрационный профиль где-то между самой верхней и самой нижней кривыми. Обратите внимание на то, что показанные здесь профили представляют собой профили при равновесном состоянии, полученные при режиме введения препарата матери через одинаковые промежутки времени.

где M — количество высосанного за одно кормление молока; f_v — доля введенного количества препарата, абсорбируемая организмом ребенка; CL_1 — клиренс лекарственного препарата у ребенка. Таким образом, параметр r зависит только от режима кормления ребенка и от двух кинетических параметров ребенка.

При условии, что имеет место быстрый обмен между плазмой крови и грудным молоком, степень накопления лекарственного препарата будет характеризоваться значениями функций y_1 , r и y_2 . Эти функции в свою очередь зависят от кинетических параметров матери и ребенка, а также от режима введения препарата матери и режима кормления ребенка. Эти параметры могут быть получены из стандартных фармакокинетических экспериментов.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют накопление теофиллина у новорожденных, вскармливаемых матерями, проходящими длительный курс лечения. Известно, что недоношенные дети с нарушениями дыхания имеют чрезвычайно низкие значения клиренса ($0,29 \pm 0,04$ мл/мин/кг) [Aranda et al., 1976]. При условии, что ребенок с массой тела 2,5 кг, которого кормят через каждые 4 ч, высасывает 0,1 мл молока за каждое кормление, коэффициент r становится равным 0,57. Здесь предполагается, что абсорбируемая доля введенной дозы препарата равна единице. Если средняя концентрация препарата в грудном молоке равна 15 мкг/мл, то средняя его концентрация в плазме крови ребенка будет составлять 8,62 мкг/мл. В этом случае пиковые значения концентрации в итоге превысят токсический уровень.

Более высокие значения клиренса были обнаружены у новорожденных с астматическим состоянием ($1,07 \pm 0,55$ мл/мин/¹/кг) [Giacoia et al., 1976]. При массе тела 3 кг $r=0,13$, а средняя концентрация препарата в плазме крови ребенка будет составлять 1,94 мкг/мл. В этом случае только пиковые концентрации могут превысить терапевтические уровни.

Модельные эксперименты: перенос теофиллина

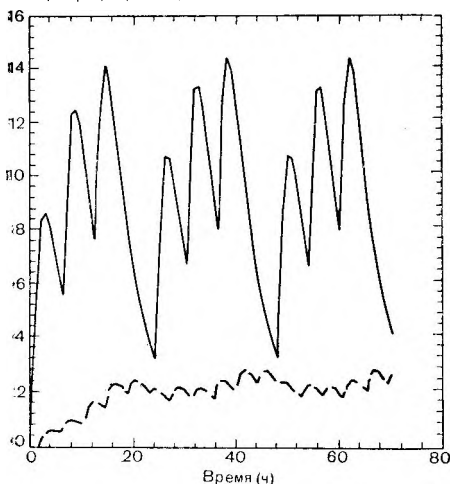
Чтобы составить представление о том, как могут выглядеть реальные кривые изменения во времени концентрации препарата в плазме крови ребенка, была выполнена серия расчетов моделирующей ЭВМ для следующего режима введения теофиллина матери: по 320 мг теофиллина вводятся в 8 ч утра, в 2 ч дня и в 8 ч вечера с 12-часовым перерывом ночью. Используемые в расчетах кинетические константы и дальнейшие детали опубликованы в другой работе [Richter, Reinhardt, 1980].

Известно, что период полувыведения теофиллина из организма новорожденных значительно больше, чем у взрослых людей. По данным, опубликованным Aranda (1976), значение периода полувыведения у новорожденных находилось в пределах от 15 до 40 ч. Аналогичные значения периода полувыведения (15—22 ч) мы наблюдали и при проведении наших собственных исследований. С увеличением возраста ребенка величина периода полувыведения снижается до уровня этого показателя у взрослых людей [Rosen et al., 1979]. Из этого очевидно, что следует ожидать значительных уровней содержания теофиллина в плазме крови новорожденного при проведении длительного курса лечения матери. Рис. 102, 103 и 104 иллюстрируют влияние величины периода полувыведения лекарственного препарата на уровни его содержания в плазме крови ребенка.

Моделирование было выполнено исходя из 3 различных периодов полувыведения лекарственного препарата: при периоде полувыведения, равном 6 ч (рис. 102), его концентрации в плазме ребенка находятся ниже терапевтического порога. При периоде полувыведения, равном 20 ч, этот пороговый уровень превышает (рис. 103). При периоде полувыведения, равном 40 ч, достигаются даже токсические концентрации препарата в плазме крови ребенка (рис. 104). Накопление лекарственного препарата происходит с малой скоростью. Можно видеть, что введение единичной дозы лекарственного препарата матери не ведет к появлению высоких концентраций его в плазме крови ребенка (рис. 105), в то время как при проведении длительного курса лечения матери в конце концов приводит к высоким концентрациям препарата в крови ребенка.

Результаты кинетического анализа и математического моделирования показывают, что следует ожидать накопления лекарственного препарата в организме ребенка при следующих условиях:

Концентрация (мкг/мл)



Концентрация (мкг/мл)

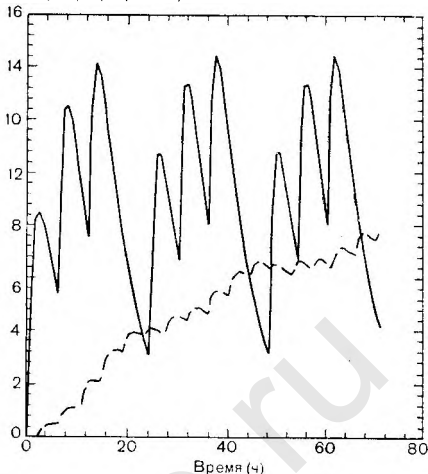


Рис. 102. Моделированные кривые изменения во времени концентраций теофиллина в грудном молоке (верхняя кривая) после введения матери по 320 мг теофиллина в 8 ч утра, в 2 ч дня и в 8 ч вечера с 12-часовым перерывом ночью. Нижняя кривая соответствует изменению во времени концентраций препарата в плазме крови ребенка, которого кормят через каждые 4 ч.

В этой серии расчетов, выполненных на моделирующей ЭВМ, период полувыведения теофиллина из организма ребенка был принят равным 6 ч. Благодаря этому короткому периоду полувыведения не происходит заметного накопления теофиллина в организме ребенка. Уровни его содержания в плазме крови остаются ниже терапевтического порога.

Рис. 103. Эти моделированные кривые рассчитаны для тех же режимов введения препарата матери и кормления ребенка, что и приведенные на рис. 102. Но здесь период полувыведения был принят равным 20 ч. Через 50 ч уровни содержания теофиллина в плазме крови ребенка достигают значений 6—8 мкг/кг. Эти уровни уже являются терапевтическими для новорожденных и недоношенных детей, получающих лечение по поводу идиопатической апноэ недоношенных.

1. Если мать проходит длительный курс лечения.
2. Если велико значение периода полувыведения лекарственного препарата из организма ребенка.
3. Если уравнивание концентраций лекарственного препарата в плазме крови и в грудном молоке происходит быстро.

Рассмотрение принятой модели

На молекулярном уровне процессы транспорта через альвеолярную поверхность раздела весьма сложны. Поражает, что принятая нами для приведенных здесь примеров кинетика так хорошо вписывается в рамки классической фармакокинетики. Тем не менее следует отдавать отчет в несовершенствах кинетического анализа, базирующегося на этой теории.

Основные положения, которые могут быть подвергнуты сомнению, следующие:

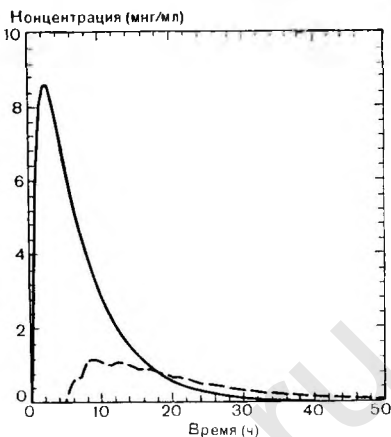
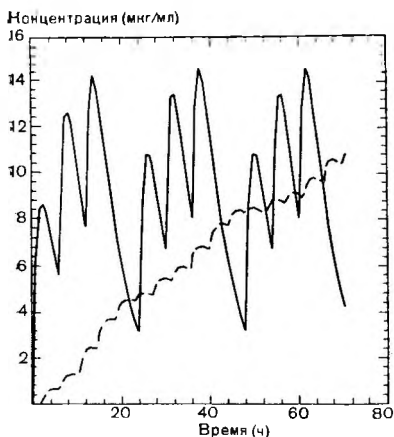


Рис. 104. Эти моделированные кривые рассчитаны для периода полувыведения, равного 40 ч (режимы введения препарата матери и кормления ребенка такие же, как и в предыдущих расчетах). Через 72 ч концентрация препарата в плазме крови ребенка достигает значения около 11 мкг/мл. В этом случае следует ожидать повреждающего воздействия на ребенка.

Рис. 105. При однократном введении препарата матери (320 мг) его концентрации в плазме крови ребенка остаются совсем небольшими. В этом случае величина периода полувыведения предполагалась равной 20 ч. Максимальная концентрация в плазме крови ребенка находится ниже терапевтического порога.

1. Допущение о быстром уравнивании концентраций в плазме крови и в грудном молоке. Это допущение, справедливость которого подтверждена пока что только для теофиллина, теобромина и дигоксина, существенно важно для того, чтобы представленная здесь кинетическая модель приобрела законную силу. Если это допущение несправедливо, то кинетика становится чрезвычайно сложной, поскольку в этом случае в модель должен быть включен и процесс накопления соответствующих порций молока. В этом случае нельзя получить простого математического выражения для описания процесса накопления препарата в организме ребенка. Расчеты, основанные на такой сложной модели, показали, что вносимые в систему возмущения, вызванные накоплением соответствующих порций молока, можно не учитывать только в том случае, если диффузия через альвеолярную поверхность раздела происходит за очень короткое время по сравнению с периодом полувыведения лекарственного препарата из организма матери.

2. Допущение о том, что можно не учитывать связывание лекарственного препарата с белком. Если основная часть лекарственного препарата связана с белками, то предлагаемый анализ должен был бы относиться только к уровню содержания свободной фракции препарата, а не к общему его содержанию.

Если указанные выше допущения не соответствуют действительности, то полученное в результате расчетов по принятой нами модели количество накопившегося в организме ребенка лекарственного препарата окажется завышенным. Следует с осторожностью решать вопрос о возможности применения данной модели к расчетам переноса других лекарственных препаратов до того, как будет выполнен тщательный экспериментальный анализ этих препаратов.

Клиническое истолкование

Клиницист должен проконсультировать свою пациентку и ответить на ее вопросы, касающиеся лекарственной терапии в период лактации. Вообще кратковременное или прерывистое использование большинства лекарственных препаратов, по-видимому, связано лишь с небольшим риском для новорожденного [см. Resogaqi в данной книге]. Если бы даже ребенок и подвергался воздействию переноса лекарственного препарата из грудного молока, все равно нужно учитывать, что грудное вскармливание имеет много преимуществ перед кормлением приготовленными на коровьем молоке питательными смесями. Таким образом, клиницист должен задаться вопросом, действительно ли необходима кормящей матери лекарственная терапия.

При рассмотрении вопроса о том, можно ли объяснить чувство дискомфорта или заболевание ребенка воздействием поступивших в его организм с грудным молоком лекарственных препаратов, следует принять во внимание особенность фармакокинетики лекарственных препаратов в организме ребенка (особенно в организме новорожденного), поскольку в организме маленьких детей скорость выведения большинства лекарственных препаратов значительно ниже, чем у здоровых взрослых людей.

Таким образом, предсказание того, не может ли вводимый матери во время лактации лекарственный препарат накопиться в организме новорожденных или более старших вскармливаемых грудью детей, является проблемой огромной важности. Описанная здесь кинетическая модель может быть использована для грубой прикидки количества накапливаемого в организме ребенка лекарственного препарата и может тем самым увеличить количество информации, необходимой клиницисту для принятия решения. Очевидно, что для того, чтобы свести к минимуму количество переносимого в организм ребенка лекарственного препарата, следует посоветовать матери кормить ребенка непосредственно перед приемом препарата или по прошествии как можно большего времени после последнего его приема. В тех случаях, когда колебания в концентрации лекарственного препарата в грудном молоке между ее пиковыми и минимальными значениями снижены благодаря примене-

нию вливаний или непрерывно выделяющихся в кровь препаратов, следует предполагать возможность поступления увеличенного количества лекарственных препаратов в организм ребенка.

В случае, когда у клинициста возникают обоснованные сомнения, число кормлений грудью следует уменьшить или совершенно прекратить грудное вскармливание.

Приложение

Кинетический анализ

Обозначения:

- t — время;
- c — эмпирический коэффициент, связывающий величину введенной матери дозы лекарственного препарата с его концентрацией в грудном молоке;
- x_m — концентрация лекарственного препарата в грудном молоке;
- λ_1, λ_2 — кинетические константы для кинетического процесса в грудном молоке;
- τ_m — промежуток времени между введениями лекарственного препарата матери;
- y — концентрация лекарственного препарата в плазме крови ребенка;
- β_1, β_2 — кинетические константы для процесса в организме ребенка;
- W — объем распределения лекарственного препарата в организме ребенка;
- M — количество молока, высасываемого ребенком за одно кормление;
- f_B — коэффициент биодоступности для ребенка;
- D — доза лекарственного препарата, вводимая матери.

Приводимый ниже анализ базируется на двухкомпарментной модели, но его можно легко распространить и на систему с большим числом компарментов. Кривая изменения во времени концентрации лекарственного препарата в грудном молоке приближенно описывается следующим уравнением:

$$x_m(t) = \frac{cD\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \left(e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t} \right). \quad (1)$$

Посредством этого приближения перенос лекарственного препарата в грудное молоко характеризуется только тремя параметрами (c, λ_1, λ_2). Концентрации лекарственного препарата в грудном молоке после повторных пероральных, или внутрисосудистых, введений, при постоянных дозах и постоянных интервалах между введениями рассчитываются по следующему уравнению:

$$x_m(t'') = \frac{cD\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \left(\frac{e^{-\lambda_2 t''}}{1 - e^{-\lambda_2 \tau_m}} - \frac{e^{-\lambda_1 t''}}{1 - e^{-\lambda_1 \tau_m}} \right), \quad 0 \leq t'' \leq \tau_m. \quad (2)$$

Ребенок, которого кормят грудью через промежутки времени t_i , таким образом, будет подвергаться воздействию лекарственных препаратов по схеме $S = (t_i, x_m(t_i)M(t_i)f_B)$. Концентрации лекарственного препарата в плазме крови ребенка после i -того кормления будут описываться следующей функцией:

$$y(t) = \frac{\beta_1}{\beta_1 - \beta_2} \sum_{i=1}^i \frac{M(t_i) x_m(t_i)}{W} \left(e^{-\beta_2(t-t_i)} + e^{-\beta_1(t-t_i)} \right). \quad (3)$$

Допуская, что интервалы между кормлениями будут равными, получим следующие выражения для расчета профилей максимальных и минимальных значений концентраций лекарственного препарата, достигнутых в конечном

итоге в плазме крови ребенка:

$$y_{\max}(t) = d_{\max} F(t), \quad (4)$$

$$y_{\min}(t) = d_{\min} F(t), \quad (5)$$

где

$$d_{\max} = \text{Max}(x_m(t^1)) M,$$

$$d_{\min} = \text{Min}(x_m(t^1)) M \quad \text{и}$$

$$F(t) = f_B \frac{M}{W} \frac{\beta_1}{\beta_1 - \beta_2} \left(\frac{e^{-\beta_2 t}}{1 - e^{-\beta_2 \tau_S}} - \frac{e^{-\beta_1 t}}{1 - e^{-\beta_1 \tau_S}} \right), \quad 0 \leq t \leq \tau_S. \quad (6)$$

Кривая фактической концентрации будет находиться где-то между профилями максимальных и минимальных концентраций:

$$y_1 \leq y(t) \leq y_u, \quad (7)$$

где $y_1 = \text{Min}(y_{\min}(t)); \quad y_u = \text{Max}(y_{\max}(t)).$

Воображаемый профиль средних значений концентрации рассчитывается по следующему уравнению:

$$y_{\text{ср}}(t) = d_{\text{ср}} F(t), \quad (8)$$

где

$$d_{\text{ср}} = \frac{cD}{\tau_m \lambda_2}.$$

Соотношение величин средних значений концентрации лекарственного препарата в грудном молоке и в плазме крови матери определяется из уравнения (1).

Таким образом, в случае двухкомпарментной модели каждый лекарственный препарат в достаточной степени характеризуется в отношении его транслактационного переноса функциями y_1, τ, y_u которые в свою очередь зависят от набора параметров $\lambda_1, \lambda_2, c, f_B, \beta_1, \beta_2, W, M, \tau_s, \tau_m$. Пример результатов расчетов, полученных таким методом, показан на рис. 101.

Принципы моделирования, рассмотренные в подразделе «Эксперименты модельные», основаны на использовании двухкомпарментных систем с внесосудистым путем введения лекарственного препарата через неравномерные интервалы времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson P. O. Drugs and breast feeding. — Sem. Perinatology, 1979, 3, 271—278.
- Aranda J. V., Sitar D. S., Parsons W. D., Loughnan P. M., Neims A. H. Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. — N. Engl. J. Med., 1976, 295, 413—416.
- Catz C. S., Giacoia G. P. Drugs and breast milk. — Pediatr. Clin. North Am., 1972, 19, 150—166.
- Giacoia G. P., Jusko W. J., Menke J., Koup J. R. Theophylline pharmacokinetics in premature infants with apnea. — J. Pediatr., 1976, 89, 829—832.
- Hyttén F. E. Clinical and chemical studies in human lactation II. Variations in major constituents during a feeding: a guide for the medical profession. C. V. Mosby, St. Louis, 1980.
- Loughnan P. M. Digoxin excretion in human breast milk. — J. Pediatr., 1978, 92, 1019—1020.
- Meyers R. F., Milsap R. L., Krauss A. N., Auld P. A. M., Reidenberg M. M. Low-dose theophylline therapy in idiopathic apnoea of prematurity. — J. Pediatr., 1980, 96, 99—104.

- Pecorari D.* Translactal passage and pharmacotherapy of lactation (Chapter 29, This volume).
- Rasmussen F.* Acta. Vet. Scand., 1961, 2, 151—154.
- Rasmussen F.* Excretion of drugs by milk. In: Concepts in Biochemical Pharmacology, ed. by N. B. Broddie, J. R. Gillette, Springer New York, 1971.
- Reinhardt D.* Arzneimittel wahrend der Stillzeit. — Sozialpadiatrie, 1980, 2, 469—473.
- Reinhardt D., Richter O.* Klinische Pharmacologie in der Padiatrie 2. Pharmakologie des Neugeborenen, Kleinkindes und Schulkindes. — Fortschritte der Medizin, 1981, 99, 1551—1554.
- Reinhardt D., Richter O.* Mechanismen der Arzneimittelubergangs in die Muttermilch. — Monatsschrift fur Kinderheilkunde, 1981, 129, 341—346.
- Resman B. H., Blumenthal H. P., Jusko W. J.* Breast milk distribution of theobromine from chocolate. — J. Pediatr., 1977, 91, 477—480.
- Richter O., Reinhardt D.* The transference of drugs from breast-feeding mothers to their infants: a pharmacokinetic model. — Biol. Research in Pregnancy, 1980, 1, 112—117.
- Rosen J. P., Danish M., Ragni M. C., Saccar C. L., Sumner J. Y., Lecks H. I.* Theophylline pharmacokinetics in the young infant. — J. Pediatr., 1979, 64, 2, 248—251.
- Schmidt E.* Neuere Aspekte der Ernährung mit muttermilch. — Deutsches Arzteblatt, 1979, 76, 639—643.
- Stec G. P., Greenberger P., Ruo T. J., Henthorn T., Morita J., Atkinson A. J., Patterson R.* Kinetics of theophylline transfer to breast milk. — Clin. Pharmacol. Ther., 1980, 28, 404—408.
- Windorfer A., Gasteiger U.* Stillen und Medikamente. — Klin. Padiat., 1978, 190, 219—225.
- Yurchak A. M., Jusko W. J.* Theophylline secretion into breast milk. — Pediatrics, 1976, 57, 518—520.

Приложение

Описание лекарственных препаратов различных классов

Группы лекарственных препаратов — подклассификация

- I. Химиотерапевтические средства
 1. Сульфонамиды и сульфоны
 2. Антимикробные средства (антибиотики)
 3. Противовирусные препараты
 4. Противомаларийные препараты
 5. Противоглистные препараты
 6. Противоопухолевые препараты и иммунодепрессанты
 7. Антисептические и дезинфицирующие средства
- II. Гормоны и лекарственные препараты, влияющие на эндокринную функцию
 1. Гормоны гипофиза:
 - а) гормоны аденогипофиза
 - б) гормоны нейрогипофиза
 2. Гормоны щитовидной железы
 3. Антитиреоидные препараты
 4. Гормоны паращитовидных желез
 5. Гормоны коры надпочечников
 6. Катехоламины
 7. Гормоны поджелудочной железы:
 - а) инсулин
 - б) глюкагон
 - в) синтетические гипогликемические препараты
 8. Половые гормоны:
 - а) гонадотропины
 - б) эстрогены
 - в) гестагенные средства
 - г) андрогены (включая анаболические препараты)
 - д) пероральные противозачаточные средства

- III. Сердечно-сосудистые и почечные препараты
 - 1. Сердечные гликозиды
 - 2. Противоаритмические препараты
 - 3. Мочегонные и гипотензивные препараты
 - 4. α -адреноблокаторы
 - 5. β -адреностимулирующие препараты
 - 6. β -адреноблокаторы
 - 7. Лекарственные препараты, действующие на сосудистую систему
- IV. Лекарственные препараты, действующие на дыхательную систему
- V. Витамины
- VI. Ненаркотические анальгетирующие и жаропонижающие средства; нестероидные противовоспалительные препараты
- VII. Противосудорожные препараты
- VIII. Стимуляторы ЦНС
- IX. Снотворные и седативные средства
- X. Психодислептические и психофармакологические препараты
- XI. Анестезирующие средства (включая местноанестезирующие средства)
- XII. Холинергические препараты
- XIII. Антихолинергические препараты
- XIV. Алкалоиды
- XV. Антиэметики
- XVI. Слабительные средства
- XVII. Радиоактивные препараты
- XVIII. Иммунологические препараты
- XIX. Диагностические и рентгеноконтрастные вещества
- XX. Антилипидемические вещества
- XXI. Лекарственные препараты, действующие на кровь и гематопоетическую систему
 - 1. Кровь
 - 2. Антианемические средства
 - 3. Коагулянты
 - 4. Антикоагулянты
- XXII. Желудочные и антацидные средства
- XXIII. Лечебные пищевые добавки (включая подслащивающие вещества)

31. Химиотерапевтические средства

Т. Маццеи (Т. Mazzei)

Сульфонамиды и сульфоны

Сульфонамиды, как аналоги парааминобензойной кислоты (ПАБК), действуют как конкурентные антагонисты этого вещества, блокируя его нормальную утилизацию бактериями для синтеза фолиевой кислоты ферментом птерилсинтетазой. Они обладают бактериостатическим действием на большое число грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Большинство сульфонамидов быстро абсорбируются из пищеварительного тракта и их можно обнаружить в моче через 30 мин после введения. Степень их связывания с белками плазмы крови варьирует от 10 до 95%. Сульфонамиды диффундируют через все ткани тела, а также проникают через плаценту, и уровни их содержания в плазме крови матери и в плазме крови плода становятся равными через 3 ч после перорального введения. Уровни их содержания в организме плода вполне достаточны для проявления антибактериального действия, но также и для оказания токсического влияния на плод. Степень их диффузии в цереброспинальную жидкость варьирует в зависимости от величины молекул. Сульфонамиды метаболизируются различными способами, но главным образом

путем соединения с ацетильными производными, экскретируемыми с мочой. Скорость ацетилирования обычно генетически predetermined, и мы можем различать два типа организмов людей, одни из которых медленно, а другие быстро инактивируют эти лекарственные препараты.

Ацетильные производные неактивны.

Различные сульфонамиды элиминируются почками с помощью различных механизмов — клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции, каждая из которых играет свою роль в этом процессе. Сообщения о результатах применения сульфонамидов для лечения беременных женщин противоречивы: некоторые исследователи считают их использование безопасным, а другие подчеркивают возможность их тератогенного действия. Однако в общем все авторы согласны с тем, что не следует назначать сульфонамиды беременным женщинам в конце срока беременности или лечить с их помощью недоношенных детей из-за опасности развития ядерной желтухи, обусловленного вытеснением билирубина сульфонамидами из связи с альбумином плазмы крови.

Ко-тримоксазол

Антибактериальная активность ко-тримоксазола вытекает из механизма его действия на два последовательных этапа синтеза тетрагидрофолиевой кислоты: сульфонамид (С) блокирует включение ПАБК в фолиевую кислоту, а триметоприм (Т) предотвращает синтез тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой. Активность такого сочетания веществ в 20—100 раз выше, чем активность одного лишь сульфаметоксазола; к действию ко-тримоксазола чувствительны большинство микроорганизмов, за исключением микобактерий и *Pseudomonas*.

Триметоприм и сульфаметоксазол по-разному абсорбируются из пищеварительного тракта: пиковые значения концентрации Т в плазме крови обычно достигаются через 2 ч, а С — через 4 ч после перорального введения. Периоды полувыведения этих препаратов равны соответственно 10 ч для С и 16 ч для Т; постоянное соотношение уровней их содержания в плазме крови и в тканях составляет приблизительно 20:1. Т может ухудшать антифолиевое действие С — сочетание этих препаратов не должно применяться для лечения детей моложе 2 мес, а также не назначаться женщинам во время беременности или в период кормления грудью.

Мидантан

Мидантан в концентрациях 0,4 мг/мл или менее блокирует репликацию вирусов гриппа А₂. Он проявляет также неантивирусное действие, возможно, стимулируя высвобождение

допамина из допаминергических окончаний в области *Substantia nigra* и *corpus striatum* у больных, страдающих дрожательным параличом.

Абсорбция мидантана происходит быстро, и пиковая концентрация его в плазме крови наблюдается через 1—4 ч после введения в дозе 2,5 мг/кг. Около 90% этого препарата экскретируется в неметаболизированном виде в мочу; он проникает и в грудное молоко. Период полувыведения мидантана равен 15 ч у здорового взрослого человека, но его значения могут возрасти до 34 ч у людей преклонного возраста.

В литературе имеется только одно сообщение о развитии врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы у ребенка после лечения матери мидантаном в дозе 100 мг в сутки в течение первых трех месяцев беременности. Сообщение о таком случае должно указывать на то, что мидантан следует применять во время беременности с осторожностью. В период кормления грудью применение мидантана явно противопоказано из-за переноса его в грудное молоко.

Йодоксуридин

Йодоксуридин действует путем включения его фосфорилированных производных вместо тимидина в дезоксирибонуклеиновую кислоту вирусов. Этот лекарственный препарат, введенный внутривенно, быстро инактивируется нуклеотидазами примерно в течение получаса и экскретируется в малых количествах с мочой. Одновременного использования йодоксуридина с местным применением кортикостероидов для лечения герпетического конъюнктивита следует избегать, поскольку при этом может произойти прогрессирование заболевания и помутнение роговицы. Системное использование йодоксуридина должно быть ограничено лечением вирусных, потенциально летальных, инфекций, поскольку этот препарат может вызвать развитие опухолей, бесплодия и генетических мутаций, если он включится в ДНК нормальных клеток.

Видарабин

Видарабин (аденина арабинозид) угнетает ДНК-полимеразу ДНК вирусов, а также и ДНК клеток млекопитающих при концентрации от 0,5 до 3,0 мг/мл. Он является мутагеном и канцерогеном. Его нельзя применять парентерально во время беременности, а также и для лечения нетяжелых инфекций, так как было выявлено его мутагенное действие.

Противомалярийные препараты

Хингамин

Основным фармакологическим действием хингамина является его противомалярийное действие. Он эффективен против шизонтов, внедрившихся в эритроциты, но не против экзоэритроцитарных стадий шизогонии плазмодиев. Механизм его противомалярийного действия является результатом взаимодействия с ДНК, после которого следует угнетение ДНК- и РНК-полимераз.

Противовоспалительные свойства хингамина обусловлены его стабилизирующим действием на лизосомальные мембраны. Хингамин также используется в качестве амебоцида.

После быстрой абсорбции хингамина из пищеварительного тракта около 50% его будет связано с белками плазмы крови и распределено в различных тканях, таких как печень, селезенка, почки и легкие, в концентрациях, превышающих его концентрацию в плазме крови. Хингамин экскретируется главным образом в мочу, медленно и частично в виде метаболитов. Период его полувыведения равен 48 ч.

Его тератогенное действие подтверждено сообщениями о появлении пороков развития нескольких видов, включая аномалии глаз и ушей, у 5 новорожденных, матери которых лечились хингамином. Поэтому следует избегать применения хингамина во время беременности из-за опасности повреждения плода, если только малярия не будет представлять собой еще большую опасность для плода.

Хлоридин

Хлоридин действует как конкурентный антагонист синтеза фолиевой кислоты, угнетая активность дигидрофолатредуктазы протозойных. Недостаток метаболитических веществ для синтеза фолатов вызывает угнетение клеточного деления у плазмодиев и токсоплазм.

Хлоридин абсорбируется из пищеварительного тракта, достигает пиковых концентраций в плазме крови через 2 ч после введения и медленно экскретируется, обладая периодом полувыведения, равным приблизительно 90 ч. Хлоридин также экскретируется в грудное молоко.

Хлоридин не следует использовать во время беременности; в литературе описан 1 случай развития множественных врожденных аномалий у новорожденного после лечения матери хлоридином.

Хинин [6-метоксихинолил-(4)-5-винилхиноклидил-(2)]-карбинол, естественный алкалоид коры хинного дерева [оптический изомер хинидина], является эффективным шизонтоцидным средством, не влияющим на спорозонты или презритроцитарные тканевые формы. Он угнетает синтез белков у простейших путем взаимодействия с ДНК. Хинин почти полностью абсорбируется из пищеварительного тракта и достигает пиковых значений концентрации в плазме крови через 1—3 ч после введения. Он в значительной части метаболизируется в печени и экскретируется в мочу; хинин легко проникает через плаценту.

За последние 40 лет были описаны более 45 случаев развития многочисленных врожденных дефектов у новорожденных после лечения матери хинином. Среди этих дефектов были: гипоплазия VIII пары черепных нервов, аномалии конечностей и внутренних органов и умственная отсталость. В большинстве этих случаев дозы хинина значительно превышали лечебную дозу, достигая 30 г, т. е. приближаясь к дозе, вызывающей развитие самопроизвольного аборта. Следовательно, хинин является тератогенным препаратом, и следует избегать его применения на протяжении всего срока беременности.

Противоглистные средства

Пиперазин

Пиперазин вызывает оцепенение аскарид, сопровождающееся вялым параличом их мышц, путем блокирования действия ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, что облегчает их последующее изгнание с калом посредством перистальтики.

Пиперазин экскретируется в мочу в различной степени (от 15 до 75%) после быстрой абсорбции из пищеварительного тракта. Поэтому пиперазин следует использовать с осторожностью при назначении больным с недостаточностью функции почек или печени.

Фенасал

Фенасал действует главным образом посредством угнетения анаэробного метаболизма гельминтов: черви быстро убиваются этим препаратом и перевариваются протеолитическими ферментами хозяина. Он лишь в незначительной степени абсорбируется из пищеварительного тракта. Применение фенасала во время беременности безопасно.

Тиабендазол

Тиабендазол угнетает гелминтоспецифичный фермент фу- мератредуктазу, но суть его противоглистной активности не полностью выяснена. Он обладает также противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим действием. Этот препарат может абсорбироваться из пищеварительного тракта, а также и через кожу. Максимальные значения концентрации препарата в плазме крови достигаются через 1—2 ч после перорального введения. Экскреция происходит главным образом через почки в виде глюкуронида или сульфата 5-гидроксити- бендазола. Насколько безопасно его применение во время бе- ременности или в период лактации, не установлено, хотя в ли- тературе и не было сообщений о случаях развития врожденных аномалий у новорожденных после его введения беременным.

Противоопухолевые и иммунодепрессивные препараты

Циклофосфамид

Циклофосфамид действует путем алкилирования составных частей ДНК после его превращения в печени в активные ме- таболиты с помощью системы цитохром Р-450-оксидазы сме- шанного действия и транспорта к местам нахождения мишени по кровеносным сосудам. Он хорошо абсорбируется из пище- варительного тракта и из мест парентерального введения, ме- таболизируется в печени и экскретируется в мочу частично в виде метаболитов раздражающего действия, а частично (30%) в неизменной форме. Пиковые значения концентрации в плазме крови достигаются через 1 ч после перорального вве- дения. Период полувыведения циклофосфамида равен 4—6 ч. Он проникает через плаценту и переносится в грудное молоко.

Степень риска тератогенного действия циклофосфамида оценивается соотношением 1:3. Циклофосфамид является по- тенциальным тератогеном, и следует избегать его использова- ния во время беременности, особенно в первом триместре. Он также обладает и мутагенной активностью: женщины должны применять адекватные методы контрацепции по меньшей мере в течение 4 мес после окончания курса лечения циклофосфами- дом.

Поскольку этот препарат проникает в грудное молоко, жен- щины должны прекратить кормление грудью, прежде чем на- чать лечение циклофосфамидом.

Фторурацил

Фторурацил, являющийся аналогом урацила, превращается внутри клеток во ФДОУ (фтордезоксисуридин), который связы- вается с тимидинсинтетазой и угнетает последующий синтез

ДНК. Он также способствует образованию неполноценной РНК и блокирует урацилфосфатазу, тем самым препятствуя использованию урацила в синтезе РНК.

После внутривенного введения препарат быстро метаболизируется в печени и экскретируется в виде двуокиси углерода через дыхательные пути и в виде мочевины и других метаболитов с мочой. Фторурацил распределяется по опухолям, слизистой кишечника, костному мозгу, печени и другим тканям в объеме, равном общему количеству жидкости в организме. Период полувыведения фторурацила после его внутривенного введения равен 10—20 мин.

Безопасность использования фторурацила во время беременности не устанавливалась; его не следует вводить беременным женщинам.

Метотрексат

Метотрексат (МТК) является химическим аналогом фолиевой кислоты. Из-за своего структурного сходства с фолиевой кислотой он обладает большим родством к дигидрофолатредуктазе — ферменту, необходимому для превращения дигидрофолата в тетрагидрофолат. Поэтому МТК может блокировать синтез пуринов, пиримидинов и ДНК.

При пероральном введении МТК в малых дозах он быстро и полностью абсорбируется; пиковые значения концентрации препарата в плазме крови достигаются через 2 ч после внутривенного или внутримышечного введения и через 1—4 ч после перорального введения. Метотрексат экскретируется в мочу в неизмененном виде и распределяется в тканях тела в высоких концентрациях. После интратекального введения или после системного лечения большими дозами метотрексата значительные концентрации препарата обнаруживаются в ЦНС. Одновременное введение лекарственных препаратов, нарушающих канальцевую секрецию (пенициллин, салицилаты и т. д.), может подавлять клиренс метотрексата.

Полагают, что метотрексат способен вызывать повреждения хромосом, однако в литературе имеются сообщения о превышающем 200 числе случаев, когда у женщин, леченных раньше метотрексатом по поводу трофобластических опухолей, родились нормальные дети.

Сообщалось о случаях возникновения самопроизвольного аборта, гибели плода и появления аномалий развития при лечении беременных женщин метотрексатом, особенно во время первого триместра беременности. Метотрексат, по нашим данным, нельзя использовать во время беременности, если только потенциальная польза для здоровья матери не превышает опасность для плода.

Меркаптопурин

Меркаптопурин превращается внутри клеток в 6-тиоинозиновую кислоту, являющуюся антагонистом рибонуклеотида пурина, которая ингибирует синтез РНК и ДНК. Он также оказывает иммунодепрессивное действие, угнетая первичный иммунный ответ посредством подавления гуморального иммунитета.

Абсорбция меркаптопурина из пищеварительного тракта происходит быстро и пиковые значения концентрации препарата в плазме крови достигаются через 2 ч после введения меркаптопурина. Меркаптопурин и его метаболиты экскретируются через почки.

Меркаптопурин является тератогеном; его применения следует избегать, особенно во время первого триместра беременности.

Антисептические и дезинфицирующие средства

Гексаметилентетрамин

Антибактериальная активность гексаметилентетрамина против грамположительных и грамотрицательных бактерий обусловлена высвобождением формальдегида во время гидролиза в кислой среде.

Этот препарат быстро абсорбируется из слизистой оболочки пищеварительного тракта и выводится в неизменном виде в мочу, где он проявляет свою антимикробную активность, поскольку в кислой среде он медленно гидролизует с высвобождением формальдегида.

Гексаметилентетрамин использовался для лечения бактериурии во время беременности без вредных последствий для плода; фактически при его применении даже снижалось число случаев преждевременных родов.

Налидиксовая кислота

Налидиксовая кислота является бактерицидным препаратом и угнетает вызывающие инфекции мочевых путей грамотрицательные патогенные бактерии, такие как *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes* и *pneumoniae* и *Proteus Pseudomonas* и грамположительные бактерии обычно резистентны к ее действию. Она угнетает синтез ДНК в чувствительных к ней микроорганизмах.

Абсорбция налидиксовой кислоты из пищеварительного тракта происходит быстро: пиковые значения концентрации препарата в плазме крови составляют 25—30 мкг/мл и достигаются через 2 ч после перорального введения. Около 90% этого препарата связывается с белками плазмы крови. Он экс-

крегируется в мочу частично в неизмененном виде, а частично в виде активных метаболитов.

Не сообщалось о проявлении какого-либо тератогенного действия налидиксовой кислоты во время беременности; несмотря на это, многие клиницисты рекомендуют проявлять осмотрительность в отношении использования ее во время беременности.

Фурадонин

Точный механизм действия фурадонина неизвестен; он угнетает различные бактериальные ферменты и может также повреждать ДНК.

Фурадонин быстро и полностью абсорбируется из пищеварительного тракта и элиминируется через почки. Он проникает через плаценту и в кровеносных сосудах пупочного канала определяются низкие уровни его содержания.

Фурадонин использовался во время беременности для лечения бактериурии без вредных последствий для плода; однако некоторые авторы рекомендуют соблюдать осторожность в отношении его применения в первом триместре беременности.

32. Химиотерапевтические средства: антибиотики

С. Мацуда (S. Matsuda)

Фармакотерапию беременных женщин отличает одна специфическая характерная особенность, не наблюдаемая в других областях медицины, — это вопрос о влиянии лекарственного препарата на плод. Общеизвестно, что большинство антибиотиков, вводимых матери, переносятся в организм плода и в определенной степени влияют на него. Известно, что лекарственные препараты проникают через плаценту посредством 3 механизмов: дисперсии, активного транспорта и ультрафильтрации. Однако на перенос лекарственных препаратов через плаценту влияют и многие дополнительные факторы (табл. 32).

Таблица 32. Факторы, влияющие на перенос лекарственных препаратов через плаценту

-
1. Разница в уровнях содержания препарата в сыворотке крови матери и в сыворотке крови плода
 2. Площадь и толщина плаценты
 3. Полярность молекул
 4. Осмотическое давление
 5. Жирорастворимость
 6. Молекулярная масса
 7. Влияние, оказываемое наличием у матери определенных заболеваний
-

Влияние антибиотиков на плод и их причинная взаимосвязь с повреждением плода нуждается в дальнейшем тщательном анализе и оценке.

Влияние антибиотиков на плод

При рассмотрении влияния лекарственных препаратов, включая антибиотики, на беременных женщин необходимо уделить внимание таким проблемам, как:

1. Тератогенность в так называемый критический период, т. е. в ранние сроки беременности.
2. Влияние на эмбриогенез, или тератогенность во второй половине беременности.
3. Перенос лекарственного препарата в организм новорожденного перед родами и в период родов.

Тератогенность в ранние сроки беременности

Различные факторы замешаны в тератогенез у плодов во время критического раннего периода беременности. Антибиотики не являются исключением.

Когда влияние лекарственного препарата на плод исследуется исходя из времени его введения, то обычно считают, что введение препарата перед имплантацией будет индуцировать самопроизвольный аборт, но не будет вызывать возникновения пороков развития. Однако плод наиболее восприимчив к воздействию лекарственных препаратов в период с 8-й по 10-ю неделю беременности. Этот период соответствует периоду органогенеза, и существует большая вероятность того, что разовьется эмбриопатия. После завершения органогенеза не будут возникать пороки развития, но все еще может развиваться фетопатология.

Предполагается, исходя из экспериментов на животных, что стрептомицин (СМ) [Nishimura, Tanimura, 1976], тетрациклин (ТЦ) [Wilson, Carter, 1962] и сульфонамидные препараты (СФ) действуют на плод как токсины или оказывают тератогенное действие в тех случаях, когда они вводятся в ранние сроки беременности.

Перенос через плаценту и тератогенность во второй половине беременности

Плацента не проявляет какой-либо специфической селективности по отношению к различным лекарственным препаратам. Перенос через плаценту регулируется главным образом молекулярной массой лекарственных препаратов. Лекарственные препараты с малой молекулярной массой легко проникают через плаценту. Антибиотики, вводимые беременным женщинам, обычно легко проникают через плаценту и переносятся в орга-

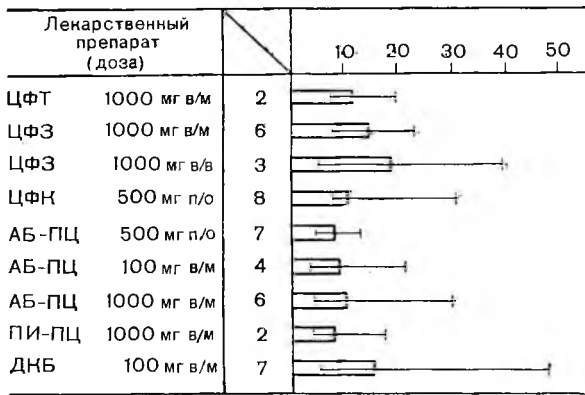


Рис. 106. Перенос внутрь плаценты (ворсинки хориона), в % от введенного количества.

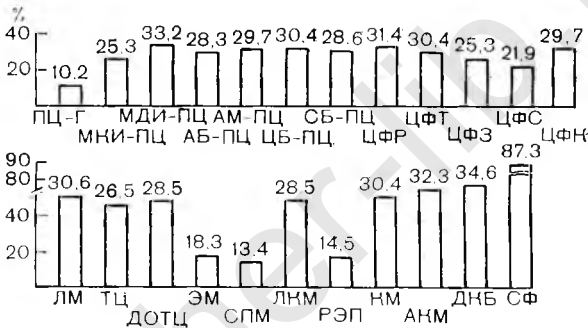


Рис. 107. Процент введенного матери количества антибиотиков, переносимый в сосуды пупочного канатика (включая химиотерапевтические средства).

низм плода. Отмечалось, что внутрь ворсинок хориона переносилось 10—20% введенного количества антибиотиков (рис. 106). Переносимое количество различных антибиотиков внутрь плаценты в поздние сроки беременности или в конце беременности обычно составляет 20—30% от введенного (рис. 107 и 108; табл. 33).

Наблюдаются не слишком большие различия в процентах переносимого через плаценту количества для различных антибиотиков; так, перенос пенициллина (ПЦ) составляет 20—30%, цефалоспоринов (ЦФС) — 20—30%, макролидов — 13—18%, канамицина (КМ) — 30%, левомицетина (ЛМ) — 30% и тетрациклина (ТЦ) — 25%. Эти величины значительно меньше аналогичных показателей для сульфонамидных препаратов, у которых через плаценту проникает еще большая часть введенного количества.

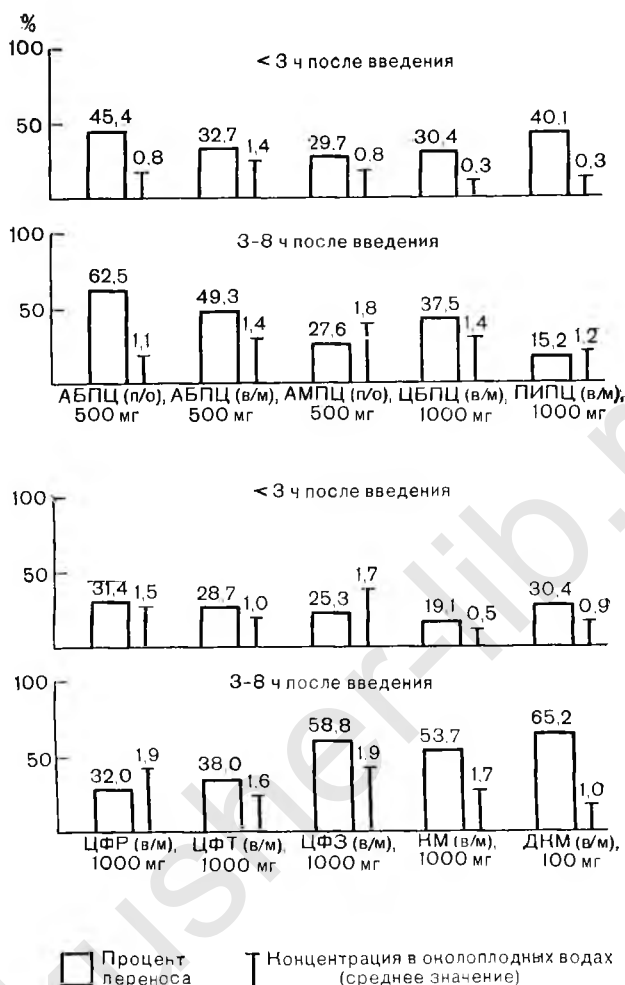


Рис. 108. Процент введенного матери количества антибиотиков, переносимый в кровеносные сосуды пупочного канатика (при сроке беременности, равном 34—41 нед).

Антибиотики, которые проникают через плаценту, попадают в почки плода и появляются в околоплодных водах значительно позже того, как будут достигнуты пиковые значения их концентраций в крови матери и в кровеносных сосудах пупочного канатика.

Лекарственными препаратами, легко переносимыми в околоплодные воды, являются: синтетический пенициллин (ПЦ) [Auby, 1966; Depp et al., 1970], цефалоспорин (ЦФС) [MacAuley, Charles, 1968; Bernard, Barton, 1977] и аминогликозиды (АГ) [Good, Johnson, 1971; Kobyletzki, 1967].

Таблица 33. Перенос антибиотиков через плаценту и их влияние на плод

Процент от введенного количества антибиотика, переносимый через плаценту	Лекарственный препарат	Влияние на плод
50%	Ампициллин Карбенициллин Метоциллин Фурадонин Сульфонамид	Неизвестно Неизвестно Неизвестно Гемолиз у плодов с дефицитом Г-6-Ф-Д Гемолиз, ядерная желтуха у плодов с дефицитом Г-6-Ф-Д
50%	Гентамицин Канамицин Стрептомицин	Токсическое действие на слуховой нерв Токсическое действие на слуховой нерв Повреждение VIII пары черепных нервов
10—50%	Цефалотин Левометицин Колистин Нафциллин Оксациллин Пенициллин Тетрациклин	Неизвестно Сосудистый коллапс Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Пороки развития костей, зубов
10%	Диклоксациллин Эритромицин Клиндамицин	Неизвестно Неизвестно Неизвестно

В случае непрерывного введения антибиотиков матери их концентрации в крови плода также поддерживаются на постоянном уровне. Когда эти лекарственные препараты в обычных дозах вводят матери в течение коротких промежутков времени, то в обычной практике, по-видимому, нет необходимости рассматривать их влияние на плод или их токсичность. Однако некоторые антибиотики, как, например, тетрациклин (ТЦ), угнетают формирование скелета у плодов животных и откладываются в твердых тканях, таких как кости и зубы (эффект, наблюдаемый для большинства лекарственных препаратов из группы ТЦ), приводя к окрашиванию зубов в желтый цвет. Появление окрашенных в желтый цвет зубов отмечается иногда и у плодов человека. Если принять во внимание эти факты, становится ясным, что введения ТЦ беременным женщинам следует избегать.

Сообщалось, что стрептомицин вызывает ухудшение слуха у новорожденных [Cowan, Vird, 1965]. При введении антибиотиков из группы аминогликозидов [КМ, АКМ, ГМ и т. д.] необходимо соблюдать большую осторожность и проводить тщательный контроль; функция почек может быть использована

Таблица 34. Концентрация антибиотиков в органах плода

Лекарственный препарат	АБ—ПЦ 1000 мг (в/м)				ЦБ—ПУ 1000 мг (в/м)		ПИ—ПУ 1000 мг (в/м)		МПИ—ПУ 1000 мг (в/м)	ЦФТ 1000 мг (в/м)			
	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1
Число случаев													
Время (ч)	3/4	2	3	6	1	4	1	3	2	1 1/2	2	3	8
Ткань													
Головной мозг	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)		
Легкие	<0,1	0,4	0,6	<0,1	0,4	<0,1	0,4	0,9	<0,1	0,5	1,0	0,4	0,7
Печень	(-)	0,3	<0,1	(-)	(-)	(-)	(-)	0,6	0,4	0,3	<0,1	<0,1	0,6
Сердце	(-)	(-)	0,4	<0,1	(-)	<0,1	0,1	<0,1	0,3	<0,1	0,5	0,3	<0,1
Почки	(-)	0,1	0,7	0,4	0,6	<0,1	0,6	0,8	1,1	0,8	1,1	0,8	0,6
Околоплодные воды	(-)		0,7		(-)		(-)			(-)		<0,3	0,5
Кровь матери	2,6	1,2	0,8	(-)	3,2	0,6	4,2	2,0	1,8	3,9	2,3	0,9	(-)
Срок беременности (нед)	17	20	16	17	16	17	19	21	16 20	18	21	16	18

Лекарственный препарат	ЦФЗ 1000 мг (в/м)			ЦФЗ 1000 мг (в/в)		КМД 1000 мг (в/в)		КМ 1000 мг (в/м)					ДКБ 100 мг (в/м)		
	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
Число случаев															
Время (ч)	1	1 2/3	5	1 1/2	4	2	3	1	2	3	4 1/2	6	7 1/3	2	5
Ткань															
Головной мозг	(-)	(-)		(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			(-)	
Легкие	0,7	0,6	0,9	<0,1	0,7	0,6	1,2	1,1	1,3	2,5	1,4	1,0	0,3	<0,1	0,4
Печень	(-)	0,4	1,0	<0,1	(-)	(-)	0,9	0,2	1,1	2,0	0,9	0,6	0,6	(-)	<0,1
Сердце	0,4	<0,1	0,4	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	(-)	<0,1	0,9	0,8	(-)	(-)	(-)	(-)
Почки	1,6	1,4	1,2	1,4	0,5	2,2	3,5	1,3	4,2	3,7	2,8	2,6	1,2	0,8	<0,1
Околоплодные воды	(-)	1,4	1,1		1,4		0,4		0,6		0,3	1,4		(-)	<0,3
Кровь матери	28,0	18,5	8,3	42,3	12,1	3,8	1,4	39,0	22,6	10,3	9,4	5,0	3,1	5,6	1,7
Срок беременности (нед)	20	16	16	21	18	16	18	17	18 16	16	18	22	17	17	18

(-) — не определяется.

в качестве показателя, позволяющего выявить побочные эффекты этих препаратов, которые усугубляются в случае почечной недостаточности.

Перенос антибиотиков в органы плода

Как упоминалось ранее, антибиотики легко проникают через плаценту, но степень переноса их внутрь различных органов плода варьирует в зависимости от особенностей лекарственного препарата и свойств организмов индивидуумов. Кроме того, концентрацию лекарственного препарата в органах человеческого плода трудно измерить. Когда мы определяли концентрацию различных антибиотиков, введенных женщинам, у которых был выполнен искусственный аборт, в различных органах плодов, то наивысшая их концентрация оказалась в почках, затем (по убывающей степени) в печени, легких и сердце, в то время как в головном мозге определялись незначительные концентрации антибиотиков [Matsuda, 1980].

Когда мы рассматриваем перенос лекарственных препаратов внутрь органов плода, мы видим, что клиренс препаратов из сыворотки крови плода происходит медленнее, чем их клиренс из сыворотки крови матери, указывая на то, что лекарственные препараты имеют тенденцию накапливаться в почках плода (табл. 34).

Перенос в грудное молоко и перенос от матери к ребенку

Перенос антибиотиков в грудное молоко обычно невелик [Forrest, 1976]. Как можно видеть из представленных в табл. 35 данных, пика переноса антибиотиков в грудное молоко не удается заметить и концентрации их в молоке тоже невелики. Количество антибиотика, переносимое из грудного

Таблица 35. Перенос антибиотиков в грудное молоко

Лекарственный препарат	Путь введения	Доза (мг)	Число случаев	Концентрация в грудном молоке (мкг/мл)				
				1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч
МДИ — ПЦ	П/о	250	2	0,08	0,10	0,10	0,08	Следы
МЕИ — ПЦ	П/о	250	3	0	Следы	Следы	Следы	
ГЭТ	В/м	500	2	0,06	0,09	0,09	0,08	0,06
ЦБ — ПЦ	В/м	1000	6	0,48	0,44	0,29	0,15	
СВ — ПЦ	В/м	500	1		0,39		0,32	
ЦФК	П/о	500	2	1,35	3,75	3,45	0,42	0
ДОКЦ	П/о	200	3		0,14	0,30		
Мино	П/о	200	2	1,20	1,40	2,3	2,0	0,24
КЛМ	П/о	150	2	0,31	0,95	1,3	0,81	
АМД	В/м	350	3	0,78	1,47	2,27	1,46	0,55
АКМ	В/м	200	4	0,06	0,22	0,55	0,87	
РФП	П/о	300	4	0,1	0,23	0,35	0,25	

молока в организм ребенка посредством лактации, настолько мало, что его концентрацию в крови новорожденного невозможно измерить. В соответствии с этим введенные матери антибиотики не претерпевают количественных изменений в результате лактации, и поэтому нельзя ожидать, что антибиотики проявят клиническую эффективность по отношению к новорожденному через грудное молоко.

Соображения относительно выбора и введения антибиотиков беременным женщинам

Беременность накладывает тяжелую нагрузку на почки; степень увеличения этой нагрузки зависит от того, насколько чувствительность к лекарственным препаратам повышается во время беременности. В экспериментах на животных показано, что у беременных животных токсичность лекарственных препаратов проявляется в значительно большей степени, чем в контрольной группе небеременных животных. Поэтому при введении антибиотиков следует проявлять большую осознанность при выборе доз и интервалов между введениями и принимать все необходимые меры и предосторожности, чтобы не допустить передозировки в течение длительных промежутков времени. Например, у страдающих токсикозом беременности женщин, у которых поражаются почки, период полувыведения антибиотиков увеличивается и их концентрация в крови может превысить пределы нормы.

В течение первого триместра беременности, включающего в себя критический период, вводить лекарственные препараты в случае необходимости следует с особой осторожностью.

К антибиотикам, используемым для профилактики и лечения инфекций у беременных женщин, относятся пенициллин (пенициллин широкого спектра действия) и цефалоспорины. С другой стороны, во время беременности следует избегать использования антибиотиков из группы тетрациклинов (ТЦ) и сульфонамидных препаратов, так же как и применения аминогликозидов при нарушении функции почек, независимо от того, насколько очевидны показания к их применению в отношении спектра их антибактериальной активности или степени их антибактериального действия.

Антибиотики из группы макролидов и линкомицинов — линкомицин (ЛКМ) и клиндамицин (КЛДМ) можно применять на всем протяжении срока беременности, хотя они и уступают синтетическому пенициллину или цефалоспорины в отношении общей их эффективности, спектра антибактериального действия и антибактериальной активности.

Для справок в табл. 36 и 37, соответственно, перечислены повреждающие эффекты различных антибиотиков в отношении плода и лекарственные препараты, которые не следует применять во время беременности.

Т а б л и ц а 36. Лекарственные препараты, оказывающие повреждающее действие на плод

Лекарственный препарат	Эффекты, зарегистрированные в экспериментах на животных	Эффекты, зарегистрированные у человека
Пенициллин	(Использовавшийся совместно с СМ). Деформация конечностей, разрыв стенки живота, микрофтальмия, гидронефроз	Желтуха
Стрептомицин	Деформация глаз, потеря слуха, повреждение печени и почек, гипоплазия, гидронефроз	Потеря слуха
Канамицин	Потеря слуха, гипоплазия почек	Потеря слуха, повреждение почек
Левомецетин	Анофтальмоз, гидронефроз, снижение массы тела, увеличение числа случаев гибели плодов	Синдром Грея, повреждение печени, тромбоцитопения
Тетрациклин	Деформация конечностей, повреждение печени и почек, снижение массы тела, увеличение числа случаев гибели плодов, разрыв стенки живота, гидронефроз	Повреждение печени и почек, несовершенный остеогенез, желтые зубы, повышенное внутричерепное давление, гипербилирубинемия, гемолиз
Рифампицин Новобиоцин	Тератогенное действие	
Производные эритромицина и олеандомицина	Снижение массы тела, повреждение печени	Желтуха
Сульфонамиды	Замедление внутриутробного роста, деформация глаз, черепно-мозговая грыжа, деформация зубов и черепа, увеличение числа случаев гибели плодов	Гипербилирубинемия, анемия, желтуха, катаракта, нарушение функций печени и почек

Во время беременности при введении антибиотиков возможно повторное повреждение органов у беременных женщин; антибиотики, вероятно, будут вызывать токсическое повреждение почек у беременных, страдающих заболеваниями почек.

Антибиотики, противопоказанные для применения во время беременности

Ниже перечислены антибиотики, введение которых беременным женщинам противопоказано из-за вызываемых ими побочных эффектов вследствие особенностей механизма их действия.

Тетрациклины

К антибиотикам этой группы относятся: тетрациклин (ТЦ), хлортетрациклин (ХТЦ), окситетрациклин (ОТЦ), метациклин (МТЦ), доксициклин (ДКЦ) и миноциклин (Мино). Было показано, что эти препараты оказывают тератогенное действие в экспериментах на животных [Filippi, Mela, 1957].

С введением тетрациклина связывали нарушение остеогенеза у плодов и отложение тетрациклина в твердой ткани с последующей гипоплазией эмали зубов и развитием желтых зубов [Davis et al., 1962; Grossman et al., 1971].

Существует также вероятность того, что тетрациклин может вызвать развитие токсокозов у плода, таких как желтуха и повышенное внутричерепное давление, а также повреждения печени и почек у матери.

Поэтому в настоящее время введение ТЦ беременным женщинам считается противопоказанным.

Доксициклин и миноциклин, которым присвоено название тетрациклинов пролонгированного действия, начали применять лишь в последние годы. Как утверждают, оба эти препарата характеризуются слабой способностью к образованию комплексов и в меньшей степени откладываются в твердых тканях. Однако, судя по строению этих веществ, они, по-видимому, идентичны обычному ТЦ по механизму действия и можно ожидать, что они будут вызывать побочные эффекты, подобные тем, которые вызывает обычный ТЦ.

Когда говорят о механизме, посредством которого антибиотики тетрациклиновой группы вызывают повреждение печени, то называют жировой гепатоз, обусловленный недостаточностью холина, и угнетение синтеза белка посредством ингибирования

Т а б л и ц а 37. Антибиотики, которые не следует вводить во время беременности

Токсичные для плода в целом	
Тетрациклин	Пороки развития скелета; несовершенный остеогенез при введении больших доз; окрашивание зубов в желтый цвет (при введении во время развития зубов)
Сульфонамиды	Гипербилирубинемия в поздние сроки беременности (ядерная желтуха, гемолиз)
Токсичные для отдельных органов плода	
Тетрациклин	Существует опасность повреждения печени, особенно при внутривенном введении
Левомецетин	Повреждение гематопозитической ткани (гипопластическая анемия)
Эритромицин-эстрат	
Триацетилолеандомицин	Повреждение печени
Аминогликозиды	Повреждение органов слуха (?)

триптофанпероксидазы. Но основными изменениями являются токсическая жировая дистрофия и некроз клеток печени. Одно время довольно часто появлялись сообщения о случаях смерти, развития желтухи, приступов тошноты, рвоты, возникновения азотемии и шока, могущих быть приписанными внутривенному введению больших доз ТЦ беременным женщинам (6—10 г/сут), что вызывало развитие желтой дистрофии печени.

Этот препарат способен вызвать развитие побочных эффектов при введении его больным с заболеваниями почек (в результате аномального удержания повышенных концентраций его в крови) или больным с заболеваниями печени. В этом смысле можно считать, что опасность возникновения таких побочных эффектов при введении ТЦ-препаратов беременным женщинам велика, поскольку у них часто обнаруживается жировой гепатоз.

Принимая во внимание то обстоятельство, что совсем не просто обнаружить симптомы жирового гепатоза и нарушений функции печени, связанных с жировым гепатозом, следует избегать введения беременным лекарственных препаратов этой группы, включая ДКЦ и Мино, хотя ежедневные дозы последних и невелики.

Левомицетин

Перенос левомицетина (ЛМ) через плаценту осуществляется за сравнительно короткий промежуток времени, и уровень его содержания в печени плода высок (в связи с этим введение больших доз этого препарата беременным женщинам противопоказано).

Предполагают, что синдром Грея, являющийся проявлением токсического действия ЛМ на новорожденных и недоношенных детей, представляет собой феномен, при котором ЛМ накапливается в необычно высоких концентрациях в крови в результате недостаточной его дезинтоксикации (недостаточного связывания ЛМ с глюкуроновой кислотой) в печени, обусловленной недоразвитием ферментных систем печени и почечной недостаточностью.

Среди всех вызываемых ЛМ разновидностей повреждений органов самым важным является повреждение кроветворных органов, проявляющееся в развитии гипопластической анемии. По этой причине введение ЛМ беременным женщинам противопоказано.

Макролиды

К антибиотикам группы макролидов относятся эритромицин (ЭМ), олеандомицин (ОМ), иозамицин (ИМ), китасамицин (КТМ) и спирамицин (СПМ).

Эти вещества имеют большую молекулярную массу и обладают относительно малой по сравнению с другими антибиотиками способностью проникать через плаценту. Что касается их влияния на плод, то не было ни одного сообщения об их тератогенном действии, но сообщалось о развитии гипербилирубинемии и угнетении эмбриогенеза. Важно запомнить, что следует избегать применения антибиотиков из группы макролидов во время беременности.

Аминогликозиды

К антибиотикам из группы аминогликозидов относятся стрептомицин (СМ), канамицин (КМ), аминодезоксиканамицин (АКМ), гентамицин (ГМ), вистамицин (ВМЦ), дибекацин, тобурамицин (ТОБ) и амикацин (АКЦ).

Побочные эффекты всех этих антибиотиков характеризуются общими чертами. Они вызывают поражение VIII пары черепных нервов (в результате чего повреждаются органы слуха и вестибулярный аппарат уха) и повреждение почек у матери и воздействуют на VIII пару черепных нервов плода. Характер поражения VIII пары черепных нервов варьирует для разных антибиотиков и затрагивает главным образом нарушение чувства равновесия (СМ, ГМ) и слуха (СМ, КМ, ГМ, ДКБ и т. д.).

У пациенток с почечной недостаточностью, вызванной токсикозом беременных, возможно повреждение почек и последующее поражение VIII пары черепных нервов, обусловленное недостаточно эффективной экскрецией антибиотиков. В связи с этим следует избегать применения антибиотиков этой группы при почечной недостаточности, а в тех случаях, когда их использование совершенно необходимо, следует уделить особое внимание выбору соответствующих доз и промежутков времени между введениями.

В свете имеющегося сообщения о развитии повреждений слуха, установленных в экспериментах на животных, и учитывая возможность повреждающего действия на слуховую функцию плода и функцию почек беременных женщин, мы считаем, что лучше, если это возможно, не применять антибиотики этой группы для лечения беременных женщин.

Пенициллин, цефалоспорины

Пенициллин (ПЦ) был самым первым из всех синтезированных антибиотиков, но было проведено неожиданно мало исследований, посвященных выяснению его вредных воздействий на плод. В 40-х и 50-х годах были опубликованы сообщения, заставляющие предположить наличие связи между вве-

днем ПЦ беременным и возникновением самопроизвольного аборта, преждевременных родов и случаями смерти новорожденного. Однако последующий длительный клинический опыт показал, что антибиотики из группы ПЦ совершенно безопасны для плода.

Это также относится и к антибиотикам из группы цефалоспоринов; выполненные на животных эксперименты почти не показали признаков тератогенности этих препаратов [Eriksson, Catz, 1973; Hirsch, 1971; Patsch, Müller, 1971].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Auby M. A.* Placental transfer of ampicillin. — J. Obstet. Gynecol., 1966, 96, 949—952.
- Bernard B., Barton L.* Maternal-fetal transfer of cefazolin in the first twenty weeks of pregnancy. — J. Inf. Dis., 1977, 136, 377.
- Conway N. B., Birt B. D.* Streptomycin in pregnancy, effect on the foetal ear. — Br. Med. J., 1965, 2, 260.
- Davis P. A., Little K., Aherne W.* Tetracyclin and yellow teeth. — Lancet, 1962, 1, 743.
- Depp R., Kind A. C., Kirby W. M., Johnson W. M.* Transplacental passage of methicillin and dicloxacillin into the fetus amniotic fluid. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1970, 107, 105.
- Eriksson M., Catz C. S.* Drugs and pregnancy. — Clin. Obstet. Gynecol., 1973, 16, 199—224.
- Filippi B., Mela V.* Malformation congenitales et antibiotiques. — Arch. Fr. Pediatr., 1957, 15, 565.
- Forrest J. M.* Drugs in pregnancy and lactation. — Med. J. Australia, 1976, 2, 138—139.
- Good R. G., Johnson G. H.* The placental transfer of kanamycin during late pregnancy. — Obstet. Gynecol., 1971, 38, 60.
- Grossman F. R., Walcheck A., Freedman H.* Tetracyclines and permanent teeth. — Pediatrics, 1971, 47, 567.
- Hirsch H. A.* The use of cephalosporin antibiotics in pregnant women. — Postgrad. Med., 1971, 47, 90—93.
- Von Kobyletzki D.* Experimentelle diaplazentare passage von gentamycin. — Int. J. Clin. Pharm., 1967, 2, 116.
- MacAulay M. A., Charles D.* Placental transfer of cephalotin. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1968, 100, 940.
- Matsuda S.* Influence of antibiotics administered to pregnant women on the fetuses in early and late stages of pregnancy. — J. Biol. Res. Pregnancy, 1980, 1, 6—8.
- Nishimura H., Tanimura T.* Clinical aspects of the teratogenicity of drugs. Excerpta Medica Amsterdam, 1976.
- Patsch R., Müller R.* Transplacentare Passage von Ampicillin in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt. — Arch. Gynaekol., 1971, 209, 371.
- Wilson M., Carter M. P.* Tetracycline and congenital limb abnormalities. — Br. Med. J., 1962, 2, 457.

33. Гормоны гипофиза

Х. Штамм (*H. Stamm*)

Гормоны передней доли гипофиза

Гормоны передней доли гипофиза называются протеогормонами. Гипофиз регулирует их продуцирование посредством действия либеринов (Л) или ингибирующих гормонов (ИГ). Эти гормоны являются тропными, т. е. они избирательно активируют деятельность желез внутренней секреции (или метаболические процессы), и поэтому называются тропинами. Многочисленные протеогормоны можно дифференцировать по их органам-мишеням, месту их образования в гипофизе, механизму действия, химическому строению (мол. масса от 1600 до 32 000) или скоростям метаболизма и катаболизма.

Активность всех протеогормонов регулируется специфическими контрольными механизмами.

Гормоны гипофиза продуцируются в течение всей жизни, хотя в пожилом возрасте объем их продуцирования снижается. Уровни их содержания в крови регулируются в соответствии с потребностью в них с помощью гормональных контрольных механизмов. Некоторые из этих гормонов продуцируются в определенном ритме. Например, соматотропный гормон (СТГ) продуцируется преимущественно ночью, а адренокортикотропный гормон (АКТГ) — ранним утром. Возможно, что этот специфический ритм продуцирования гормонов обусловлен вариациями светового дня. Таким же образом секреция гонадотропного гормона имеет 28-дневный цикл. Не установлено, до какой степени эта периодичность запрограммирована и обусловлена центральным действием и какая ее часть обусловлена регулирующим действием периферических гормональных контрольных механизмов.

Когда прекращается ингибирующее влияние яичников, т. е. после менопаузы, начинается хаотическое ациклическое продуцирование гонадотропного гормона.

Гормоны, секретируемые плацентой, очень близки по своему химическому строению к гормонам гипофиза и функционально идентичны им. Синтезируемые в клетках хориона, они буквально наводняют организмы матери и плода, и высокие уровни их содержания в крови наблюдаются уже через 1—2 нед после зачатия. К секретируемым плацентой гормонам относятся человеческий хорионический соматотропный гормон (ЧХСГ) и человеческий хорионический гонадотропный гормон (ЧХГГ). Плацентарный (и гипофизарный) соматотропный гормон может быть только частично отделен от лактогена (=лютеотропный гормон=лютеомаммотропный гормон=пролактин). ЧХГГ очень близок по своему строению и функции к гипофизарному лютеинизирующему гормону (ЛГ); эти гормоны невозможно различить физиологически, но их можно разделить с помощью радиоиммунологических методов. Среди других функций ЧХГГ и ЧХСГ способствуют процессам роста, обмена веществ и развития половых органов плода.

Все гормоны гипофиза существуют в виде коммерческих препаратов, предназначенных для терапевтических целей (табл. 38). Соматотропные гормоны (СТГ) извлекают из гипофиза людей или приматов. Адренокортикотропный гормон (АКТГ) можно получить синтетическим путем; полипептиды с меньшим числом аминокислот (24 вместо 39) полностью сохраняют эффектив-

Таблица 38. Терапевтические показания для применения гормонов гипофиза во время беременности

Соматотропный гормон (СТГ): ускоряет рост и восстановление; также обладает анаболическим действием

Адренокортикотропный гормон (АКТГ): стимулирует органы-мишени, он влияет на метаболизм глюкозы, жира и белка (глюкокортиконды), также как и на минеральный и водный баланс (минералокортиконды). Лечебное действие обусловлено нормализацией чрезмерных защитных реакций (гиперэргии и воспаления)

Тиреотропный гормон (ТТГ): стимулирует и ускоряет продуцирование и секрецию гормонов щитовидной железы (тетрайодтиронина и трийодтиронина)

Человеческие гипофизарные гонадотропные гормоны (ЧГГГ)

1. ФСГ
2. ЛГ = ИКСГ
3. ЛТГ = ЛТМГ
4. ЧМГ = (=50% ФСГ + 50% ЛГ)
5. ЧГ-ФСГ (человеческий гипофизарный — ФСГ)

Человеческие плацентарные гонадотропные гормоны

6. ЧХГ
7. ЧХС = ЧПЛ

Гонадотропный гормон беременных лошадей

8. БЛГ (лютеинизирующее действие)

Лютеотропный гормон (ЛТГ)

= пролактин

= лактоген

= лютеомаммотропный гормон (ЛМТГ)

Тяжелая гипопроteinемия
Потеря белка при ожогах
Истощающий туберкулез или амилоидоз
Остеопороз

Все формы шока
Тяжелая аллергия
Гиперчувствительность к лекарственным препаратам
Зуд

Бронхиальная астма
Сенная лихорадка
Ревматическая лихорадка и другие ревматические заболевания

Полиартрит
Язвенный колит
Узелковый периартериит
Красная волчанка
Импетиго герпетическое
Пузырчатка обыкновенная
Экссфолиативный дерматит и другие кожные заболевания

Гемолитическая анемия
Лейкемия
Рвота беременных и другие тяжелые токсикозы беременных

Показания для применения ТТГ ограничены, так как гипотиреоз можно лечить более четко и более последовательно гормонами щитовидной железы (4-йодтиронин) (=тироксин) или сушеной щитовидной железой

Не существует терапевтических показаний для использования во время беременности. Незаменимы для лечения мужского и женского бесплодия

Пролактин не оказывает лактогенного действия на человека. Его нельзя использовать каким-либо иным образом для терапевтических целей

Окситоцин

Окситоцин является препаратом выбора для стимулирования схваток во время родов. Он не проникает плацентарно к плоду. Благодаря оказываемому окситоцином сократительному эффекту на молочные железы и их протоки он показан для применения в качестве молокогонного средства. Он содержится в грудном молоке в ничтожных количествах и не влияет на ребенка

Вазопрессин

Используется для лечения состояний, связанных с недостаточностью вазопрессина (несахарный диабет); для лечения паралитической кишечной непроходимости, для остановки кровотечения при варикозном расширении вен пищевода, кишечном кровотечении, а также при послеоперационных или послеродовых кровотечениях в малом тазе. Местное введение вызывает опорожнение кишечника, что полезно при оперативном лечении. При сочетании с местноанестезирующими препаратами может наблюдаться заметное увеличение и удлинение обезболивающего действия

ность. Тиреотропный гормон (ТТГ) извлекают из гипофизов людей и животных (свиней). Экстракция ТТГ в чистом виде еще недоступна. Экстракт всегда содержит и другие гормоны гипофиза. Благодаря его избытию ЛГ получают почти исключительно из мочи беременных женщин. Фолликулолестимулирующий гормон (ФСГ) получают из мочи женщины, находящейся в менопаузе. Однако препараты ФСГ тоже получают не совсем чистыми; они содержат 50% ФСГ и 50% ЛГ.

Не следует опасаться того, что введенные матери с лечебными целями гормоны гипофиза будут проникать через плаценту и попадать в организм плода. Белковые молекулы крупного размера с трудом проникают через плаценту, а молекулы метаболитов гормонов, имеющие маленькие размеры, не оказывают действия на плод. Гормоны гипофиза не проникают и в грудное молоко. Таким образом, можно исключить их влияние на плод и ребенка.

Гормоны гипофиза оказывают высокоспециализированное действие. СТГ стимулирует синтез белка посредством ускорения образования РНК, включая транспортную РНК. Он также способствует внедрению аминокислот внутрь клетки и образованию РНС аминокислот и микросомального рибонуклеопротеина.

Как упоминалось выше, секреция АКТГ подчинена дневному и ночному ритму; днем секретируется много гормона, ночью — меньше. Кроме того, про-

дуцирование и секреция АКТГ возрастает при стрессовых ситуациях. Во время таких ситуаций АКТГ в течение нескольких секунд стимулирует биосинтез стероидов в корковом веществе надпочечников, прежде всего в зона fasciculata, где синтезируются глюкокортикоиды (гидрокортизон=кортизол и кортикостерон). В значительно меньшей степени он влияет на zona reticularis, где вырабатываются андрогены, эстрогены и гестагены, и на zona glomerulosa, где синтезируется минералокортикоид альдостерон.

Посредством протеолиза тироглобулина, содержащегося в щитовидной железе, ТТГ активирует высвобождение обоих гормонов щитовидной железы — тетрайодтиронина (тироксина, T_4) и трийодтиронина (T_3). После истощения запасов тироглобулина происходит увеличенное поглощение органических йодсодержащих веществ и ускоренный синтез гомонов. Лечение с помощью ТТГ не показано во время беременности, поскольку гипотиреоз лучше всего лечится синтетическими гормонами (см. табл. 38).

Человеческие гипофизарные гонадотропные гормоны (ЧГГГ), регулируют функционирование яичников и яичек сложным путем, детали которого хорошо известны.

Прежде всего фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) индуцирует ежемесячно рост везикулярного фолликула у женщины. В дополнение к действию ФСГ необходимо функционирование без помех лютеинизирующего гормона (ЛГ) для обеспечения нормального развития фолликулярного гормона, овуляции и лютеинизации после разрыва фолликула.

Предполагают, что у мужчин ФСГ активирует клетки Сертоли, что ведет к увеличению спермогенеза. ИКСГ (ЛГ) стимулирует интерстициальные клетки для продуцирования мужского полового гормона (тестостерона). Оба этих гормона разными путями вовлекаются в процесс метаболизма стероидов и способствуют продуцированию эстрогенов, гестагенов и андрогенов.

Гормоны нейрогипофиза

Нейрогипофиз (задняя доля гипофиза) секретирует 2 сходных по химическому строению гормона непосредственно в кровяное русло: окситоцин (питоцин) и вазопрессин (=пипрессин). В соответствии с их химическим строением оба этих гормона являются циклическими октапептидами; оба они могут быть синтезированы. По своему химическому строению они очень близки к либеринам гипоталамуса. Эти либерины также образуются в гипоталамических центрах (например, в надзрительном ядре и в околожелудочковом ядре). Они проникают нейросекреторными путями в задние доли гипофиза, где и накапливаются с тем, чтобы высвободиться вместе или по отдельности при воздействии достаточно сильного стимула. Расширение шейки матки и сосательное стимулирование молочных желез являются стимулом для высвобождения окситоцина; избыток NaCl в организме и жажда стимулируют высвобождение вазопрессина. Резерпин, аминазин, алкоголь и никотин вызывают секрецию обоих этих гормонов.

Окситоцин является специфическим гормоном, который индуцирует родовые схватки. Он вызывает сильное сокращение клеток миометрия посредством структурных изменений *in vivo* и *in vitro*, повышенную проницаемость и деполаризацию стенки клетки. Благодаря очень быстрому деактивированию окситоцина специфической окситоциназой, содержащейся в крови, мышечные

волокна матки могут быстро восстанавливаться, реполяризоваться и расслабляться, после чего индуцированные окситоцином сокращения начинаются снова. Эти физико-химические процессы ответственны за установление хорошо известного 2—5-минутного ритма, характерного для родовых схваток.

Окситоцин присутствует в концентрациях, приблизительно равных 1 мэкв/мл, в крови мужчин и небеременных женщин. Во время беременности определяются его концентрации, равные 2—8 мэкв/мл. Незадолго до начала родов, а также вскоре после начала родовых схваток концентрация окситоцина резко увеличивается; через несколько дней после рождения ребенка вновь наблюдаются нормальные уровни содержания окситоцина (1—2 мэкв/мл). Таким же образом и концентрация окситоциназы в крови увеличивается в 80 раз во время родов, а через 10—14 дней после рождения ребенка в крови остаются только ее следы.

Секреция окситоцина ведет к сокращениям мускулатуры матки *in vivo* только тогда, когда матка подготовлена для начала родов, т. е. в срок окончания беременности. Миометрий, вероятно, сенсибилизируется простагландинами для развития сильной реакции на окситоцин. Простагландины, по-видимому, возбуждают также задние доли гипофиза с тем, чтобы они начали секретировать окситоцин.

Вторым, также высокоспециализированным, действием окситоцина является сокращение альвеолярных миоэпителиоцитов и эфферентных протоков молочных желез. Это действие окситоцина начинается всего лишь через 20 с после его внутривенного введения и длится 4—5 мин, вызывая выдавливание молока из молочных желез во время кормления грудью.

Окситоцин не проникает к плоду, поскольку он полностью разрушается окситоциназой, содержащейся в избытке в плаценте. Благодаря столь быстрому его разрушению в грудном молоке присутствуют только следы окситоцина. Таким образом, окситоцин можно использовать без всяких опасений для вызывания родов и продуцирования молока (см. табл. 38).

Вазопрессин — это еще один гормон, накапливающийся в задних долях гипофиза. Сразу же после его внутривенного введения артериальное давление повышается и остается повышенным в течение долгого времени вследствие сужения просвета артериол (и капилляров). Кроме того, значительно угнетается диурез из-за вмешательства вазопрессина в механизм реабсорбции в дистальных почечных канальцах. Из-за этого действия вазопрессин и называют антидиуретическим гормоном гипофиза. В-третьих, было подтверждено, что он вызывает неспецифическое сокращение миометрия, мышц кишечника и мышечных структур венозной стенки. Даже минимальное отклонение величины осмоляльности крови от нормы вызывает соответственно высвобождение или удержание вазопрессина посредством чувствительных нервных рецепторов гипоталамуса, синокаротидной зоны, а также и гипофиза.

Отсутствие вазопрессина приводит к появлению симптомов и признаков, типичных для несахарного диабета.

Относительно большим размером его молекул объясняется то, что вазопрессин слабо проникает через плацентарный барьер. Благодаря этому в мировой литературе еще ни разу не появлялись сообщения о повреждении плода вазопрессинном.

Вазопрессин можно использовать в соответствующих дозах для лечения несахарного диабета, паралитической кишечной непроходимости и для остановки кровотечения при варикозном расширении вен пищевода, кишечных кровотечениях, а также послеоперационных и послеродовых кровотечениях в полости малого таза. Путем местного введения вазопрессина достигается идеальная остановка кровотечения без каких-либо побочных эффектов или длительное удержание введенного в вену местного анестетика. От использования вазопрессина для лечения шоковых состояний отказались, потому что его вазопресорное действие не поддается контролю.

34. Гормоны щитовидной и паращитовидной желез; анти tireоидные средства

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Kuemmerle)

Гормоны щитовидной железы

Эффективными гормонами щитовидной железы являются тироксин (T_4) и L-трийодтиронин (T_3). Диаплацентарный перенос обоих этих гормонов следует считать незначительным; для T_4 он очень мал. Проблема диаплацентарного переноса относится только к свободной фракции гормонов, поскольку перенос связанной с белками фракции невозможен. Эффективный градиент переноса определяется связывающей способностью плазмы крови плода и плазмы крови матери. Биологический период полувыведения T_4 равен приблизительно 5—8 дням, а период полувыведения T_3 — приблизительно 1—2 дням.

В качестве общего принципа следует иметь в виду, что для терапевтического применения гормонов щитовидной железы служат одни и те же показания при лечении как беременных, так и небеременных женщин. Однако вопрос о выборе вида лечения гипертиреоза все еще остается дискуссионным, и не только в отношении беременных женщин. В такой ситуации важнейшее значение имеет сотрудничество между акушером и терапевтом. Обычно эти заболевания не носят серьезного характера и клиническая картина их течения явно улучшается во время беременности.

На основании современных знаний рекомендуется применение чистых препаратов T_4 . Гормоны щитовидной железы, назначенные в качестве препаратов, подавляющих развитие зоба, или играющие роль замещающей терапии при гипотиреозе, ни в коем случае не следует отменять во время беременности. Поскольку потребность в продуцируемых щитовидной железой гормонах возрастает во время беременности, необходимо назначать такой дозовый режим приема гормонов щитовидной железы, чтобы величина дозы постоянно увеличивалась на незначительную величину (на 25—50 мкг T_4 в сутки).

Если лечение гипотиреоза у матери будет проводиться правильно, то не возникнет никакой опасности для ребенка. Поскольку гормоны щитовидной железы не транспортируются диаплацентарно, то они не оказывают непосредственного влияния на эмбрион или плод. Если семейный анамнез требует исключения возможности развития гипотиреоза у плода, то укрепить состояние плода можно посредством поддержания пониженных уровней обратного трийодтиронина (T_3) в околоплодных водах. С современной точки зрения, предпочтительнее лечение посредством введения T_4 в околоплодные воды. Следует предвидеть возможность появления признаков передози-

ровки, таких как искусственно созданный тиреотоксикоз. Из-за своего резкого действия T_4 часто вызывает явное появление таких признаков. Поэтому суммарную дозу T_4 следует разделить на 2 или 3 меньшие дозы.

Лечение радиоактивным йодом совершенно противопоказано, в то время как введение препаратов йода противопоказано только в течение эмбрионального периода (из-за опасности тератогенных эффектов) и не поддающейся точному определению дозовой зависимости). Во время фетального периода необходимого лечения следует проводить обязательно, иначе возникнет вероятность развития таких осложнений, как зоб, гипотиреоз у плода, кретинизм и, возможно, гипертиреоз. В отношении всех практических целей только первичная форма гипотиреоза (микседема) играет определенную роль во время беременности. Для лечения важно помнить, что суточная потребность в тироксине возрастает во время беременности приблизительно на 100 мкг. Необходимо тщательно продумать дозовый режим и назначать постепенно увеличивающуюся поддерживающую дозу (200—400 мкг тироксина/сут). Если гипотиреоз будет лечиться должным образом, то не возникнет никакой опасности для нормального протекания беременности и можно будет ожидать нормального развития ребенка.

Антитиреоидные средства

Диаплацентарный перенос антитиреоидных (тиреостатических) веществ происходит беспрепятственно, так что они действуют непосредственно на щитовидную железу плода. Результатом этого является развитие гипотиреоза у ребенка, который иногда выражен в меньшей, а иногда в большей степени и сопровождается хорошо известным вторичным повреждением. Прежде антитиреоидные препараты считались в принципе противопоказанными при беременности и введению этих препаратов предпочитали проведение хирургической операции на щитовидной железе. Такая точка зрения все еще дискутируется и сообщения о проведении таких операций поступают из ряда клиник. Однако эксперты Европейского и Американского обществ по изучению щитовидной железы единодушно считают, что нет оснований для того, чтобы не применять лечения антитиреоидными препаратами во время беременности в тех случаях, когда оно явно показано и должным образом проводится. Но практики одновременного с этим лечением назначения или введения гормонов щитовидной железы (часто выполняемого с целью избежать ятрогенного гипотиреоза) следует избегать. Если все-таки производится одновременное введение тироксина, то наименьшая антитиреоидная доза (часто 2,5 и 10,0 мг) карбимазола или тиамазола не подлежит титрованию. Многочисленные исследования не смогли подтвердить, что эти вещества вызывали какие-либо тератогенные повреждения.

Более или менее выраженный гипотиреоз может развиваться у ребенка в дополнение к вторичному повреждению в том случае, если будет введена большая доза антитиреоидных препаратов (вводимый в это же время гормон щитовидной железы не будет переноситься диаплацентарно). Результаты недавних исследований также опровергают высказанное ранее предположение о том, что введение антитиреоидных препаратов противопоказано во время лактации. То небольшое количество этих препаратов, которое обнаруживается в грудном молоке, вряд ли может вызвать повреждение у ребенка. Некоторые авторы считают, что назначение пропилтиоурацила имеет преимущество перед назначением карбимазола, поскольку пропилтиоурацил попадает в молоко даже еще в меньших количествах.

Несмотря на эту новую информацию, все-таки рекомендуется соблюдать осторожность и сдержанность в применении антитиреоидных препаратов во время беременности и лактации.

Гормоны паращитовидной железы

Единственным показанием для применения паратгормонов (ПТГ) во время беременности является гипопаратиреоз. Однако нарушения метаболизма кальция можно легче компенсировать введением витамина D или дигидротахистерина. По мнению Hüller, возникающая при гиперпаратиреозе гиперкальциемия у матери трансформируется диаплацентарно в гиперкальциурию у плода, что приводит к подавлению активности паращитовидных желез плода. Развивающийся в результате этого гипопаратиреоз приводит к нарушениям развития, вызывает склонность к возникновению спонтанного аборта и случаев перинатальной смерти. Однако еще нельзя считать доказанным предположение о том, что ПТГ матери оказывает непосредственное влияние на плод.

35. Гормоны коры надпочечников

Ингрид Амон (Ingrid Amon)

Глюкокортикоиды

Во время беременности происходят типичные изменения с гормонами коры надпочечников. Гипертрофия коры надпочечников; уровень содержания кортизола (гидрокортизона) в плазме крови начинает увеличиваться на III месяце беременности и продолжает возрастать до самого конца срока беременности; период полувыведения кортизола превышает 3 ч; экскреция свободной фракции кортизола почками увеличивается в последние 3 мес беременности [Weir et al., 1971; Ramsay, 1976]. Одна-

ко около 95% содержащегося в плазме крови кортизола связано с белком, преимущественно транскортином, с любым α -глобулином, концентрация которого увеличивается под влиянием эстрогенов, и альбумином. После родов концентрация кортизола в плазме крови быстро возвращается к тем значениям, которые были у женщины до беременности. Уровни содержания свободной фракции кортизола в крови матери приблизительно в 3 раза выше, чем в крови новорожденного [Simmer et al., 1974; Campbell, Murphy, 1977].

По-видимому, во время беременности кортизол вовлекается в регуляцию продуцирования плацентарного эстрогена [Simmer et al., 1974]. Greengard (1973) сделал вывод, что во время развития плода глюкокортикоиды участвуют в иницировании образования тех ферментов в организме новорожденного, которые необходимы для отложения гликогена.

Физиологический «кушингоидный синдром» может частично быть причиной развития диабета беременных и появления полос на коже живота у беременных [Wilber, 1968; Ramsay, 1976].

К глюкокортикоидам относятся эндогенный кортизол и его синтетические производные, обладающие большей биологической активностью.

Глюкокортикоиды легко абсорбируются как после перорального, так и после парентерального введения; однако скорость абсорбции зависит от вида введенного эфира. Скорость абсорбции преднизолона после местного нанесения на кожу намного меньше, чем скорость абсорбции дексаметазона и фторокортлона. Степень связывания с белком у преднизолона и других экзогенных глюкокортикоидов меньше, чем у кортизола. Глюкокортикоиды инактивируются ферментами-редуктазами в печени и внепеченочных тканях. Биологический период полувыведения кортикостероидов приблизительно в 8—12 раз выше, чем их эффективный период полувыведения.

Кортикостероиды могут проникать через плаценту. Например, уравнивание концентраций бетаметазона по обе стороны плаценты происходит через 1 ч после внутривенного или внутримышечного введения во время родов, и достигнутое соотношение концентраций в крови матери и в крови плода сохраняется до тех пор, пока вещество не будет полностью выведено из комплекса мать—плацента—плод [Petersen et al., 1980; Anderson et al., 1971].

Исследования на животных показали, что кортизон экскретируется в грудное молоко [O'Brien, 1974].

Синтетические глюкокортикоиды также широко применяются во время беременности по целому ряду показаний.

Женщины, страдающие хронической недостаточностью коры надпочечников (Аддисонова болезнь), нуждаются в том же самом медикаментозном лечении во время беременности, как и до беременности. Однако перед самопроизвольными родами или перед операцией кесарева сечения необходимо увеличить дозу препаратов [Farrell, Nitzan, 1979]. Больной необходимо назначить как минимум 20 мг/сут кортизола, его эквивалента преднизолона (7,5—10 мг/сут) или другого глюкокортикоида и небольшую дозу минералокортикоида (0,05—0,1 мг/сут фторокортизона). Для беременной, страдающей от частых приступов тошноты и рвоты (особенно в первом триместре беременности), может оказаться необходимым увеличить дозу кортикостероидов. Доза глюкокортикоида постепенно снижается на протяжении первых 7—10 дней после рождения ребенка до уровня, соответствующего нормальной возмещающей дозе, вводившейся этой больной до беременности [Ramsay, 1976].

При острой недостаточности коры надпочечников, которая может быть обусловлена преэклампсией или шоком, развившимся после случайного или послеродового кровотечения, лечение следует начать с внутривенного введения 100 мг кортизола гемисукцината [Ramsay, 1976]. Многие авторы полагают, что необязательно вводить небольшие дозы кортизона новорожденному с целью борьбы с временным угнетением функции коры надпочечников, вызванным введением матери кортикостероидов во время родов [Farrell, Nitzan, 1979], но мнения на этот счет различны.

Системная терапия кортикостероидами во время беременности необходима и возможна при таких состояниях, как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, красная волчанка и другие заболевания. В последние несколько лет введение в антенатальном периоде синтетических глюкокортикоидов, часто бетаметазона или дексаметазона (12 мг 2 раза в день в течение последних 3 дней беременности), женщинам с беременностями высокого риска стало общепринятой терапевтической практикой, направленной на предупреждение синдрома нарушения дыхания [Petersen et al., 1980].

Корре и соавт. (1977) сделали на основании своего исследования вывод о том, что длительное или кратковременное использование глюкокортикоидов во время беременности, по-видимому, не оказывает повреждающего действия на поздние стадии роста плода. Введение кортикостероидов возможно на протяжении всего срока беременности, но необходимо соблюдать особую осторожность в первом триместре беременности.

На людях не была установлена четкая причинная взаимосвязь между лечением матери кортикостероидами (преднизолоном, преднизолоном, триамцинолоном) и возникновением пороков развития у плода; однако были обнаружены положительные корреляции такого рода в отношении кортизона, особенно после введения матери больших доз этого препарата. Большинство аномалий развития составляли расщелины неба.

В экспериментах на животных было установлено, что кортикостероиды могут вызывать развитие различных аномалий, замедление внутриутробного роста плода и даже угнетение роста плаценты. Во многих исследованиях было показано, что гидрокортизон и другие кортикостероиды являются сильными тератогенами для многих видов животных [Schardein, 1976].

Минералокортикоиды

Минералокортикоиды играют важную роль в регуляции водного и электролитного метаболизма. Во время беременности скорости секреции и экскреции альдостерона и дезоксикортикостерона (ДОК) могут претерпевать типичные изменения [Ehrlich, 1978], но функциональное значение этих изменений не вполне ясно [Weir et al., 1971]. У беременных женщин, страдающих гипертонией и токсикозом беременных, значения концентраций в плазме крови альдостерона [Ehrlich, 1978] и ДОК не отличались от тех, которые отмечались у беременных с нормальным уровнем артериального давления [Grown et al., 1972]. Минералокортикоиды хорошо абсорбируются и легко диффундируют, а степень их связывания с белками составляет около 60%. Альдостерон и ДОК подвергаются полной биотрансформации и основными их метаболитами являются тетрагидросоединения, экскретируемые через почки.

Трансплацентарный перенос альдостерона невелик [Bayard et al., 1970].

Минералокортикоиды можно вводить и при беременности, например, для лечения адреногенитального синдрома, тяжелых приступов рвоты и гипотензии, хронической недостаточности коры надпочечников (о дозах см. подраздел «Глюкокортикоиды»). Grünberger и соавт. (1978) установили, что у беременных, страдающих гипотензией (артериальное давление 110/65 мм рт. ст. или ниже), внутримышечное введение 25 мг ДОК-триметилацетата вызывает повышение маточно-плацентарной перфузии, что приводит к значительному улучшению питания плода.

Следует помнить, что, несмотря на высокие уровни содержания альдостерона в плазме крови беременных женщин, они весьма чувствительны к задержке натрия, вызываемой экзогенными минералокортикоидами. Введение умеренных доз здоровым женщинам в третьем триместре беременности вызывает выраженную кумулятивную задержку натрия, которая не сопровождается выведением калия с мочой [Ehrlich, 1978].

Пока что не появлялось сообщений о выявлении каких-либо тератогенных эффектов минералокортикоидов. При использовании в больших дозах ДОК оказывает гестагенное действие, и поэтому необходима осторожность при его использовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Anderson A. M., Gennser G., Jeremy J. Y., Ohrlendor S., Sayers L., Turnbull A. C. Placental transfer and metabolism of betamethasone in human pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1971, 49, 471.
- Bayard F., Aucas I. G., Tapeer A. J., Weldon V. V., Kowarski A., Migeon C. J. Transplacental passage and fetal secretion of aldosterone. — *J. Clin. Invest.*, 1970, 49, 1389.
- Brown R. D., Strott C. A., Liddle G. W. Plasma desoxycorticosterone in normal and abnormal human pregnancy. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1972, 35, 736.
- Campbell A. L., Murphy B. E. P. The maternal-fetal cortisol gradient during pregnancy and at delivery. — *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, 1977, 45, 435.
- Ehrlich E. N. Mineralocorticoids in normal and hypertensive pregnancies. — *Sem. Perinatol.*, 1978, 2, 61.
- Farrell P. M., Nitzan M. The effects of adrenal corticosteroids on fetus, with particular reference to fetal lung maturation. — In: *The Influence of maternal hormones on the fetus and newborn*, ed. by M. Nitzan, P. Tikva. Vol. 5 of *Pediatr. Adolesc. Endocrinol.* Karger, Basel, 1979, 88—109.
- Greengard O. Effects of hormones on development of fetal enzymes. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 721.
- Grunberger W., Leodolter W., Parschalk O. Schwangerschaftshypotension: der Einfluss von Mineralokortikoiden auf die fetale ernahrung. *Geburtsh. Frauenheilk.*, 1978, 38, 1070.
- Koppe J. G., Smolders de Haas H., Kloosterman G. J. Effects of glucocorticoids during pregnancy on the outcome of the children directly after birth and in the long run. — *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod.*, 1977, 7/5, 293.
- O'Brien T. Excretion of drugs in human milk. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1974, 31, 844.
- Petersen M. C., Nation R. L., Ashley J. J., McBride W. G. The placental transfer of betamethasone. — *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 18, 245.

- Ramsay I. Thyroid and adrenal disease in pregnancy. — Br. J. Hosp. Medicine, 1976, 4, 373.
- Schardein J. L. Hormonal agents and antagonists. In: Drugs as Teratogens, ed. by J. L. Schardein, CRC Press, Cleveland, 1976, 217—219.
- Simmer H. H., Frankland M. V., Greipel M. Unbound unconjugated cortisol in umbilical cord and corresponding maternal plasma. — Gynecol. Invest., 1974, 5, 199.
- Weir R. J., Paintin D. B., Brown J. J., Fraser R. F., Lever A. F., Robertson J. I. S., Young J. A serial study in pregnancy of the plasma concentrations of renin, corticosteroids, electrolytes and proteins: and haematocrit and plasma volume. — J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmwth., 1971, 78, 590.
- Wilber J. F. Alterations of endocrine function in pregnancy. — Med. Clin. North. Am., 1968, 52, 253.

36. Катехоламины

Х. Штамм (H. Stamm)

Катехоламины — это собирательное название азотсодержащих производных пирокатехина. Естественными катехоламинами в организме человека являются норадреналин и адреналин (рис. 109). Норадреналин, представляющий собой секретируемый нейронами гормон, действует как медиаторное вещество между постганглионарными волокнами симпатической нервной системы и эффекторным органом. Адреналин — это гормональное активирующее вещество, продуцируемое мозговым веществом надпочечников.

Как упоминалось ранее, симпатическая и парасимпатическая части вегетативной нервной системы регулируют все автономно функционирующие органы тела человека: органы чувств, кожу, сердце, кровеносные сосуды, легкие, бронхиальную систему, гормональные железы, пищеварительный тракт, почки, мочевой пузырь, половые органы и т. д. Однако катехоламинные рецепторы различных органов действуют не совсем одинаковым образом. Некоторые органы реагируют только на катехоламины, без замещения азота, что иллюстрируется, например, действием молекулы норадреналина (α - и β_1 -адренорецепторы) (см. рис. 109). В противоположность этому, если к азоту присоединена короткой цепью концевая метиловая группа (как у адреналина), то такое вещество будет реагировать с β_1 - (и α) адренорецепторами (см. рис. 109). Если постоянно присоединенная к азоту боковая цепь будет более длинной, то такое вещество будет влиять на органы, содержащие β_2 - и β_1 -адренорецепторы (см. рис. 109).

Клинически для переноса адреналина через плаценту не возникает никаких затруднений. Фактически катехоламины, по-видимому, представляют собой молекулы, идеально приспособленные для переноса через хорионическую мембрану. Однако норадреналин, высвобождаемый в нервных окончаниях симпатической нервной системы, немедленно инактивируется и поэтому оказывает только локальное действие в синапсах. Поскольку не существует никаких нервных соединений между матерью и плодом, можно со 100% уверенностью считать, что плод полностью защищен от воздействия стрессовых реакций, передаваемых симпатической нервной системой.

Плод также защищен и от гуморальных стрессовых воздействий. Как упоминалось ранее, гормоны гипофиза не проникают через плаценту частично из-за большой молекулярной массы их белков, а частично вследствие их быстрого разрушения фермен-

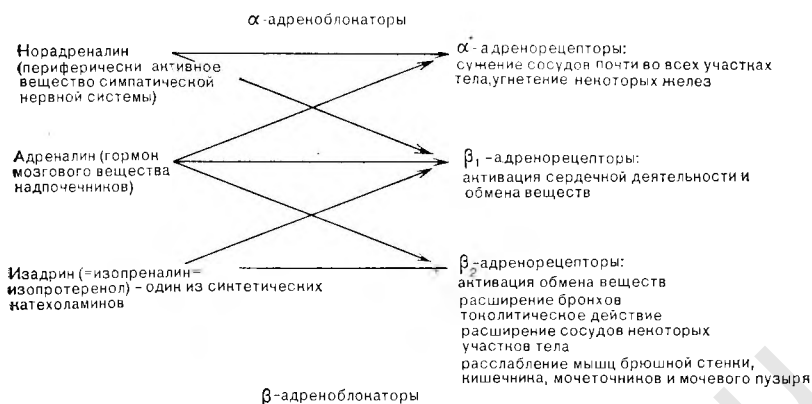


Рис. 109. Сравнительная специфичность механизма действия α-, β₁ и β₂-адреномиметических препаратов.

тами. Таким же образом стрессовый гормон мозгового вещества надпочечников адреналин проникает через плаценту лишь в очень небольших количествах, поскольку он быстро инактивируется пирол-катехин-о-метилтрансферазой и различными оксидазами в крови и плаценте. Хотя при развитии стресса у матери клинически можно зарегистрировать несомненное развитие тахикардии у плода, однако в таких случаях вряд ли можно говорить о существовании стрессовой ситуации у плода.

Классическим показанием для применения норадреналина является нейрогенный сосудистый шок, т. е. такой шок, или коллапс, который вызывается не недостаточностью объема циркулирующей крови. Естественное α-адреномиметическое вещество норадреналин вызывает развитие генерализованного сужения сосудов во всех участках тела. Однако этот эффект сравнительно слабо выражен по отношению к сосудам сердца, поскольку в сердце нет α-адренорецепторов. Норадреналин тем не менее противопоказан в случаях стенокардии. Поскольку норадреналин в большей своей части инактивируется в плаценте, то плод не подвергается большой опасности при лечении матери норадреналином. Скорее плод почти всегда погибает от недостатка кислорода, являющегося результатом шока.

Адреналин, представляющий собой физиологическое β₁-адреномиметическое вещество, влияет главным образом на сердце. Он повышает возбудимость миокарда (батмотропное действие), улучшает проводимость (дромотропное действие), увеличивает частоту сердечных сокращений (хронотропное действие) и в результате увеличивает общую работу сердца (инотропное действие). Поскольку коронарные артерии расширяются сравнительно слабо, то лечением выбора при остановке сердца является внутрисердечная инъекция адреналина. Природа фармакологического действия адреналина носит значительно более сложный

характер, чем существо действия норадреналина. Например, артериальное давление повышается только при введении больших доз адреналина, однако доказано, что введение адреналина спасает жизнь больного в случаях аллергического шока, когда адреналин вводят внутривенно или внутримышечно в сочетании с кортизоном. Как и в случае с норадреналином, повреждение (гибель!) плода может произойти не из-за введения матери адреналина, а скорее в результате первичной сердечно-сосудистой недостаточности.

Введение β_2 -адреномиметических веществ оказалось весьма ценным в двух важных случаях: для лечения бронхиальной астмы и для подавления маточных сокращений. Лекарственные препараты из группы изадрина способствуют главным образом расширению бронхов. Изоксуприн и подобные ему вещества оказывают сильное угнетающее действие на сокращения матки. Лечение β_2 -адреномиметиками во время беременности проводить можно (они безвредны даже при использовании в больших дозах), поскольку оксидазы и другие ферменты в значительной степени инактивируют их в плаценте.

37. Гормоны поджелудочной железы

Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuemmerle)

Лечение сахарного диабета

Фармакотерапевтическое лечение сахарного диабета во время беременности представляет собой особую ситуацию, нуждающуюся в подробной интерпретации. Применяемые для фармакотерапии сахарного диабета лекарственные препараты можно подразделить на 3 группы.

1. Инсулин.
2. Препараты сульфаниламидов.
3. Бигуаниды.

Для того чтобы адекватно применять эти лекарственные препараты, необходимо хорошо знать патогенез и патофизиологию сахарного диабета. Особое значение имеет знание конкретных условий, существующих во время беременности, а также понимание механизма действия и фармакокинетики отдельных веществ. В основном общие принципы лечения сахарного диабета имеют силу и в тех случаях, когда это заболевание протекает одновременно с беременностью.

Инсулин является единственным веществом из трех перечисленных выше препаратов, имеющим клинико-фармакологическое и клинико-терапевтическое значение для лечения сахарного диабета во время беременности. Применение препаратов двух других групп во время беременности абсолютно противопоказано.

Инсулин

Вопрос о том, проникает ли инсулин диаплацентарно, все еще остается открытым. Большинство исследователей считают, что здоровая неповрежденная плацента непроницаема для инсулина. Индивидуальные особенности инсулина различных типов играют важную роль при решении вопроса об их использовании для лечения.

При внутривенном введении растворимого немодифицированного инсулина его период полувыведения равен 4—5 мин; при подкожном введении его период полувыведения составляет приблизительно 4 ч, а при внутримышечном введении он равен примерно 2 ч. Продолжительность действия этого препарата в организме больного равна периоду его полувыведения.

Инсулин с промежуточной продолжительностью действия оказывает свое действие в течение приблизительно 8—16 ч; депо-инсулин пролонгированного действия оказывает эффект в течение 22—28 ч, а при введении более высоких доз его действие может продолжаться при определенных обстоятельствах до 40 ч. Применение сочетания различных типов инсулина с учетом противопоказаний каждого из них требует большого опыта, поскольку схему лечения инсулином нельзя установить на основании каких-либо клинико-морфологических эквивалентов. Скорее количество вводимого инсулина должно быть определено эмпирически для каждого отдельного случая (не существует какого-либо установленного правила, на основании которого можно было бы определить потребность больного в инсулине в соответствии с количеством сахара, экскретируемого в мочу). Поскольку почечный порог для глюкозы во время беременности часто бывает сниженным, то результаты оценки метаболизма во время беременности могут быть неправильно интерпретированы, в результате чего могут возникнуть опасные фармакотерапевтические последствия. Во время менструации и во время беременности потребность организма в инсулине возрастает.

При ведении сахарного диабета во время беременности существенно важны клиническая точность и оптимальное регулирование уровня содержания сахара в крови при непрерывном контроле, иначе плод может подвергнуться серьезной опасности (рекомендуется тесное сотрудничество акушеров, терапевтов и педиатров). Количество инсулина, с помощью которого осуществляется регулирование, варьирует в различные сроки беременности. Например, в первом триместре беременности можно допустить «мягкое» регулирование, в то время как во втором и третьем триместрах необходимо очень точное и «жесткое» регулирование. Эти фазы также соответствуют течению сахарного диабета.

Идеальной целью лечения диабета во время беременности должно быть достижение нормогликемии, а не агликозурии (из-за опасности возникновения гипогликемии). Однако при ле-

чении беременных для достижения этой цели требуются более высокие дозы инсулина, чем при лечении небеременных. По мере приближения срока родов (консервативным или оперативным путем) растворимый немодифицированный инсулин необходимо постепенно заменять депо-инсулином. Это также справедливо и для периодов лихорадочных осложнений и во время операций у небеременных женщин. Чрезвычайно трудно точно установить фиксированные схемы дозировки инсулина, поскольку сахарный диабет не то же самое, что несакхарный диабет, и требуемое регулирование варьирует в зависимости от конкретных больных; поэтому только контроль и терапевтический опыт могут помочь определить схему дальнейшего лечения.

Из сказанного выше очевидно, что наличие заболевания сахарным диабетом у беременной должно рассматриваться как показание для периодического проведения инсулинотерапии. Кроме того, необходимо использовать нейтральный инсулин, т. е. как можно более чистый (инсулин, полученный из тканей свиней), поскольку именно этот тип инсулина вызывает наименьшее число иммунологических осложнений, и антителообразование в этом случае будет минимальным.

Таким образом, инсулинотерапия должна назначаться беременным только при наличии самых точных показаний и при этом всегда необходимо учитывать флюктуации критериев регулирования, характерные для беременности. Достижение оптимального регулирования в каждом отдельном случае должно быть целью инсулинотерапии беременных.

Обычно частота возникновения пороков развития (диабетические эмбриопатия и фетопатия) у новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом, в 3—4 раза выше, чем у детей, рожденных матерями с нормальным углеводным обменом.

Пероральные противодиабетические лекарственные препараты

Существуют 2 группы пероральных противодиабетических лекарственных препаратов, которые совершенно отличаются друг от друга по механизму их действия.

1. Препараты сульфанилмочевины. Их действие основано на стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

2. Бигуаниды. Они не стимулируют секрецию инсулина; возможно, что посредством увеличения утилизации глюкозы на периферии они угнетают липо- и гликонеогенез.

Заболевание беременных сахарным диабетом не является показанием для применения препаратов сульфанилмочевины. Лекарственные препараты этой группы показаны только для лечения больных сахарным диабетом в возрасте старше 40 лет. Следовательно, эти лекарственные препараты противопоказаны на протяжении всего срока беременности (они вызывают поро-

ки развития, повышенную частоту возникновения пороков сердца, угнетение послеродовой экскреции билирубина и гипогликемию).

Таким же образом и бигуаниды абсолютно противопоказаны во время беременности. Относительно этих препаратов существуют и другие мнения, особенно в социалистических странах; однако и там тоже настойчиво рекомендуется применение инсулина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chahal P., Sidhu R., Joplin G. F., Hawkins D. F.* Treatment of thyrotoxicosis in pregnancy. — *J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 2, 11—19.
- Dillon R. S.* Handbook of Endocrinology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1973.
- Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S.* Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Mass, 1977.
- Kuemmerle H. P.* Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft u. Stillperiode. — In: *Transparanz-Telegramm*, 1980/1981, A. T. I. Arzneimittel-Informationsdienst GmbH., Berlin (West), 1980.
- Kuemmerle H. P.* Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: *Klinik der Frauenheilkunde u. Geburtshilfe*, Vol. V, ed. by W. Doderlein. Urban u. Schwarzenberg, München-Wein-Baltimore, 1978.
- Meng W.* Schildkruse. In: H. Kyank, M. Gulzow (Eds.) *Erkrankungen während der Schwangerschaft* 3. Auflage, VEB Thieme, Leipzig, 1979.
- Prout T. E.* Thyroid diseases in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 122, 669.

38. Половые гормоны

Г. Лаудан (G. Laudahn)

Используемые естественные вещества и синтетические соединения

Естественные половые гормоны, т. е. те гормоны, которые образуются в самом организме, являются важнейшими факторами для обеспечения нормального течения беременности — от оплодотворения и имплантации до рождения ребенка. Поддержание этих функций частично осуществляется протеогормонами (например, хорионическим гонадотропином, человеческим плацентарным лактогеном), частично — пептидными гормонами (например, пролактином) и в значительной степени — половыми стероидами, такими как прогестерон и эстрогены. В ранние сроки беременности происходит быстрое увеличение образования хорионического гонадотропина и прогестерона, а также непрерывное увеличение эстрогенов и человеческого плацентарного лактогена. Прогестерон является гормоном, поддерживающим развитие беременности. Помимо прогестерона и эстрогенов, во время беременности во все увеличивающемся количестве продуцируются и другие стероидные гормоны, такие как андрогены и кортикостероиды. В биосинтезе этих стероидных гормонов принимают участие как органы матери, так и органы плода, а также плацента. Благодаря такой функциональной поддержке органы плода и плацента получили название фето-плацентарного комплекса [Diczfalusy, 1969, 1971; Neumann et al., 1977].

Синтетические, химически модифицированные половые стероиды родственны естественным стероидным гормонам как в силу их основной структуры (стероидная молекула), так и по механизму их действия, однако они не про-

дуцируются в организме. Преимущество многих из этих производных состоит в том, что они действуют эффективнее и в течение более длительного времени, чем аналогичные естественные гормоны. В дополнение к этому, их можно вводить перорально. В зависимости от терапевтических показаний недостатки некоторых из этих соединений состоят в том, что, помимо своего основного действия (например, в качестве гестагенного средства), они могут также оказывать внутренне присущие им побочные эффекты (например, андрогенные эффекты). С другой стороны, некоторые из таких побочных эффектов могут быть желательными с терапевтической точки зрения: одним из таких примеров является сильное антиандрогенное действие такого гестагенного средства, как ципротерона ацетат, которое может быть использовано, например, в случаях развития вирилизации у женщин.

Кроме синтетических гормонов со стероидной структурой, существуют и некоторые нестероидные соединения, которые могут обладать характерным гормональным действием. Одним из примеров соединений этой группы являются производные стилбена.

В соответствии с особенностями их структуры синтетические гестагенные средства можно классифицировать на группы, перечисленные ниже.

1. Производные прогестерона, например, 17 α -оксипрогестеронакапронат, медоксипрогестерона ацетат, мегэстролаацетат.

2. Галогенизированные производные прогестерона, например, хлормадинаацетат и ципротеронаацетат.

3. Производные 19-норпрогестерона, например, гестонорона капронат.

4. Производные тестостерона, например, этистерон, диметистерон.

5. Производные 19-нортестостерона, например, аллилэстренол, линэстренол, норэтистерон (-ацетат и -энантат), норэтинодрел и хингестанола ацетат.

В группе синтетических эстрогенов самыми сильнодействующими соединениями являются производные эстрадиола, называемые этинилэстрадиолом и местранолом. Очень эффективные синтетические эстрогены можно также найти в группе соединений нестероидной структуры, например, такие, как производные стилбена, а именно диэтилстильбэстрол и диенэстролдиацетат. Нестероидные соединения кломифен и циклофенил следует классифицировать как очень слабые эстрогены, поскольку при сравнении их с другими синтетическими (а также и с естественными) эстрогенами видно, что они оказывают явное антиэстрогенное действие.

Синтетические андрогены представляют собой главным образом производные тестостерона, дигидротестостерона и 19-нортестостерона. Примерами таких препаратов служат метилтестостерон, метенолон, мesterolон и нандролон. Все эти производные также обладают и анаболическим действием разных степеней.

Для более детального ознакомления со структурной классификацией, а также с описанием основных и побочных эффектов различных естественных и химически модифицированных половых гормонов читатель может обратиться к соответствующим руководствам [Brotherton, 1976; Goodman, Gilman, 1975].

Основные данные, полученные в экспериментах на животных

Эндокринные факторы

Цель проводимых на животных экспериментов по изучению основных и частичных эффектов лекарственных препаратов состоит в том, чтобы сделать применение этих препаратов более безопасным для человека. Однако что касается половых гормонов, то следует иметь в виду, что перенос полученных в экспериментах на животных данных на человека особенно затруднителен, если не невозможен. Здесь будут упомянуты лишь несколько имеющих к этому вопросу отношение факторов (для более детального ознакомления см. Neumann et al., 1977; Neumann, 1978).

1. Физиологическое течение процессов размножения животных различных видов имеет явно выраженные отличия от течения этих процессов у человека (например, в отношении овуляции, имплантации, образования плаценты и функции плаценты).

2. Инплантация и поддержание развития беременности в большой степени зависят как от абсолютного значения концентраций, так и от соотношения концентраций эстроген/прогестерон. Величина этого соотношения у человека значительно отличается от его значения у животных, — насколько это вообще возможно определить.

3. Взаимодействие между стероидными гормонами, с одной стороны, и пептидами или протеогормонами — с другой, у многих видов животных отличается от характера взаимодействия между этими гормонами у человека.

4. Эффекты синтетических половых стероидов у животных различных видов по сравнению с их эффектами у человека могут быть иными как в количественном, так и в качественном отношении. Количественные различия могут заключаться как в разном основном биологическом действии, так и в силе некоторых побочных эффектов. В качественном отношении, т. е. в отношении эффектов гестагенного средства, эстрогена или андрогена, результаты экспериментов на животных в большинстве случаев хорошо соответствуют результатам исследований на людях. Однако существуют и исключения, которые касаются главным образом стероидов, обладающих внутренне присущей им эстрогенной активностью. Например, норэтинодрел в организме крыс действует как эстроген, в организме кроликов он оказывает как эстрогенное, так и гестагенное действие, а в организме женщин — только гестагенное действие.

5. Синтетические стероидные гормоны, которые очень эффективно действуют на человека при пероральном использовании, часто не оказывают никакого воздействия на животных при том же самом пути введения. Это можно объяснить различием в фармакокинетике или биодоступности этих синтетических производных у человека и у животных.

Фармакокинетика, токсикология и тератогенез

В экспериментах на животных синтетические половые стероиды проверяют прежде всего в отношении их гормонального действия. Затем исследуют абсорбцию, распределение, метаболизм и элиминацию различных соединений.

Метаболизм экзогенно вводимых половых стероидов у человека в основном аналогичен по своему характеру их метаболизму у животных. Тем не менее существуют значительные межвидовые различия как в протекании отдельных этапов метаболизма, так и в степени важности отдельных органов или тканей для процесса метаболизма. Проведение фармакокинетических исследований необходимо для того, чтобы обеспечить выполнение адекватных длительных токсикологических исследований, которые, как правило, проводятся на беременных животных. Если действие половых стероидов проверять только посредством их введения животным в соответствии со схемой «мг/кг массы тела», не приняв при этом во внимание кинетику или специфические эндокринологические основные потребности, характерные для животных данного вида, то возможность переноса полученных результатов таких токсикологических исследований на человека окажется еще более спорной [Beier et al., 1981; Neumann, Graef, 1979].

Тератологические или репродуктивно-токсикологические исследования обычно выполняют на животных нескольких видов [Degenhardt, Kleinebrecht, 1971; Neubert et al., 1971; Neubert, 1978]. Однако до настоящего времени пренебрегали необходимостью проведения фармакокинетических исследований на беременных животных в качестве части тератологических исследований и как предпосылки для интерпретации полученных результатов [Neubert, 1978]. Одной из причин такого положения может быть то обстоятельство, что фармакокинетика экзогенных стероидных гормонов, включая их фетоплацентарное распределение и метаболизм, очень трудно поддается исследованию на крупных лабораторных животных, а исследование ее у беременных женщин

почти невозможно. Биохимические исследования тканей плода человека [Juchau et al., 1980] дают возможность получить только ограниченные данные, поскольку нельзя исследовать метаболизм стероидов у плода в изолированном виде, а только как части фетоплацентарного комплекса [Diczfalusy, 1969].

Указанные выше трудности привели к такому неутешительному выводу: среди всех до сих пор исследованных моделей с использованием экспериментальных животных, включая приматов, нет ни одной такой, в которой репродуктивная физиология оказалась бы настолько сходной по всем своим механизмам с репродуктивной физиологией человека, что это позволило бы безоговорочно использовать результаты ее исследований в качестве основы для переноса их на человека при токсикологических и тератологических исследованиях действия стероидных гормонов.

В отношении результатов тератологических исследований необходимо отметить нижеследующее. Поскольку хорошо известно, что дифференциация пола во время развития плода зависит от наличия или отсутствия андрогена, то высокие концентрации андрогенов (или гестагенных средств с сильным побочным андрогенным действием), которые могут быть достигнуты в крови плода во время критической фазы развития, могут привести к «вирилизации» плодов женского пола. Равным образом под влиянием антиандрогенов может развиваться «феминизация» плодов мужского пола [Brotherton, 1976]. В обоих случаях это предсказуемое фармакологическое действие на развитие половых органов. Это не тератогенное действие в полном смысле [Villumsen, 1970], хотя его последствия могут быть классифицированы как пороки развития наружных половых органов. Изменения такого рода часто обнаруживаются при тератологических исследованиях действия таких половых стероидов. Типичные пороки развития других систем органов не вызывались этими гормонами у различных видов животных или же их нельзя было воспроизвести. С другой стороны, введение гестагенных и эстрогенных средств ведет к высокой частоте эмбриолетальности (с резорбцией или выкидышем) у животных некоторых видов. Причина такого действия, которое не наблюдается у человека, до сих пор неясна. (Для детального ознакомления с проблемами тератологии см. Hendrickx et al., 1980; Pogget, Guenzel, 1978; Tuchmann-Duplessis, 1974, 1976.)

Клиническая фармакология

Фармакокинетика

Возможность проведения фармакокинетических исследований лекарственных препаратов на беременных женщинах ограничивается главным образом этическими и медико-юридическими соображениями, а также техническими трудностями. Большинство выполненных до настоящего времени исследований было проведено или незадолго до рождения ребенка, или сразу после родов, поскольку именно в эти периоды кровь плода легко доступна для взятия через пупочный канатик. О трансплацентарном переносе веществ в ранние сроки беременности известно очень мало, если вообще что-либо известно [Nau et al., 1978].

Вирилизация человеческих плодов женского пола под действием андрогенов является доказательством того факта, что половые стероиды проникают через плаценту и могут воздействовать на плод. Этот трансплацентарный перенос и распределение препарата в тканях плода можно продемонстрировать, например, в отношении прогестерона [Bengtsson et al., 1964; Plotz, Davis, 1957], норэтистерона и медоксипрогестеронаацета-

та [Christ et al., 1965; Kolb, Schulze, 1970]. Такие исследования были выполнены с использованием молекул, меченных радиоактивной меткой. Полученные результаты, которые основаны на измерении уровней радиоактивности, а не фактической концентрации исследуемого вещества, тем не менее могут дать некоторые указания в отношении картины его распределения. Любые выводы, касающиеся соотношения между концентрациями неизмененных соединений и концентрациями возможных метаболитов, будут лишь умозрительными.

Следует ожидать, что в будущем на основе новых и специфических методов исследования (например, радиоиммунного) появится возможность получить надежные данные относительно кинетики и биодоступности экзогенных стероидов внутри фето-плацентарного комплекса. В этой связи должен быть выяснен и открытый до настоящего времени вопрос о том, какую роль в крови матери и плода играют специфически связывающие половые гормоны глобулины. Из исследований, проведенных с другими веществами, мы знаем, что во время беременности происходят изменения в способности связывания веществ с белками и что эта способность может быть разной в крови матери и в крови плода [Dean et al., 1980; Natar, Levy, 1980].

Что касается лактации, то необходимо рассматривать возможность того, что экзогенно вводимые стероиды могут проникать в грудное молоко (например, гормональные вещества, входящие в состав пероральных или парентеральных противозачаточных препаратов, которыми пользуется женщина в период лактации). Количество стероидов, достигающее новорожденного в случае полностью установившейся лактации, очень различно для разных стероидных производных. Оно зависит от структуры молекулы и метаболических факторов, а возможно, и от способа введения лекарственного препарата [Saxena et al., 1977].

Фармакотерапия половыми стероидами во время беременности

Существует широкий диапазон важных показаний для применения в гинекологии естественных и химически модифицированных половых стероидов [Ufer, 1978]. Нет необходимости в детальном рассмотрении этих показаний в данной главе. Здесь достаточно провести различие между применением половых гормонов по показаниям, когда протекание беременности находится под угрозой, и их случайным применением по недосмотру при наличии нормально развивающейся беременности. Гормональные тесты на наличие беременности (больше не применяемые в настоящее время для этой цели) относятся к особой категории: их применение в качестве метода лечения в случаях вторичной аменореи включает в себя также и дифференциальную диагностику беременности.

К числу показаний для использования половых гормонов во время беременности относятся: предупреждение самопроизвольного аборта (привычный выкидыш) и терапия угрожающего аборта. По этим показаниям вводят главным образом гестагенные средства, эстрогены или же сочетания тех и других средств; хорионический гонадотропин на практике почти не применяют в этих случаях. Введение гестагенного средства может быть использовано в качестве заместительной терапии в случаях недостаточности желтого тела. Вообще считают, что желаемый эффект обусловлен транквилизирующим воздействием гестагенных средств на мускулатуру матки, которое в дальнейшем поддерживается эстрогеном. Кроме того, эстрогены вызывают рост матки, что может иметь важное значение в случаях самопроизвольного аборта, обусловленного гипоплазией матки.

Естественный гормон, поддерживающий состояние беременности, — прогестерон — весьма слабо эффективен при пероральном его введении, а при парентеральном введении он действует очень непродолжительно. Поэтому лечение проводят производными прогестерона (например, 17 α -оксипрогестерона капронатом), иногда в сочетании с эстрогеном (например, с эстрадиол-17-валерианатом). В англо-саксонских странах в течение многих десятилетий по указанным выше показаниям применяли диэтилстильбэстрол.

Следует подчеркнуть, что в последнее время широко обсуждался вопрос о пользе применения гестагенно-эстрогенной терапии для профилактики и лечения угрожающего аборта. Дело в том, что благоприятные результаты такой терапии, о которых сообщалось в литературе, практически были получены исключительно при проведении таких клинических исследований, которые с позиций сегодняшнего дня выполнялись «неконтролируемым» образом, т. е. без создания соответствующих контрольных групп и без рандомизации. Такое положение вещей заставляет считать разумной линией поведения гормональную терапию в виде обычного метода лечения в каждом случае угрожающего аборта. Эту терапию следует использовать только при наличии сильного желания женщины иметь ребенка, особенно в случае недостаточности желтого тела [Labhart, 1978] или если в анамнезе уже имелись выкидыши.

Гормональные тесты для ранней диагностики беременности состояли в применении сочетания гестагенного и эстрогенного препаратов, вводимых или перорально, или парентерально в один прием или два дня подряд. Если в течение 10 дней после введения не развивалось кровотечение, то наличие беременности считалось очень вероятным. Однако если развивалось ответное кровотечение, то это расценивалось как случай вторичной аменореи, которую можно было успешно лечить введением гормонов. После разработки практических экстракорпоральных иммунологических тестов гормональные тесты для диагностики беременности перестали применять. Более того, в настоящее

время их не рекомендуют применять и для кратковременного лечения вторичной аменореи; предпочтительнее вводить сочетание гестагенного и эстрогенного препаратов в течение 8—12 сут с целью более полной имитации физиологических условий трансформации эндометрия.

Случайное применение в ранние сроки беременности половых стероидов и других соединений, обладающих подобным гормональным действием, может произойти при наличии ряда других показаний, при которых эти препараты полезны и успешно используются. Назовем лишь несколько из таких показаний: аменорея, дисфункциональное кровотечение и нарушения менструального цикла, нарушения способности к деторождению или даже гормональное лечение в пременопаузе. В частности, случайное применение половых гормонов может произойти, если наличие беременности не подозревается или вообще исключается (например, по результатам иммунологического теста). Кроме того, может случиться так, что женщина забеременеет в период лечения гормонами. В особенности это может произойти у способных к деторождению женщин, гормональную терапию которых проводят в дозах, не ведущих одновременно к подавлению овуляции. У женщин, принимающих пероральные комбинированные противозачаточные средства, т. е. препараты, подавляющие овуляцию, короткий перерыв в регулярном их приеме может сделать возможным зачатие. В таких редких случаях, которые тем не менее происходят, беременность будет выявлена лишь через несколько недель, и в течение всего этого периода женщина продолжает принимать противозачаточные пилюли.

В этой связи следует также подчеркнуть, что существует возможность взаимодействия пероральных противозачаточных средств с другими лекарственными препаратами. К ним относятся антибиотики (главным образом рифампицин), барбитураты, хидантоин и др. [Plotz et al., 1981]. Все эти лекарственные препараты вызывают ускоренный метаболизм стероидов, что ведет к утрате эффективности гормональных противозачаточных средств и создает возможность зачатия во время курса лечения.

По сравнению с пероральными противозачаточными средствами применение всех других видов гормонального контроля плодovitости, при которых овуляция подавляется лишь на очень короткий промежуток времени или даже не подавляется совсем, связано с гораздо большей вероятностью развития беременности. Это относится к таким методам, как инъекции депо-гестагенов (медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона энантат), введение гестагенных средств в виде «мини-пилюль», применение гестагенсодержащих подкожных «имплантатов с медленным высвобождением активного вещества» или применение внутриматочных устройств.

В определенных случаях (например, при изнасиловании) женщине вводят перорально очень высокие дозы этинилэстра-

диола или стильбэстрола с целью предотвращения беременности. Однако желаемый эффект будет достигнут только в том случае, если эти препараты будут введены в течение короткого промежутка времени между оплодотворением и имплантацией. Если имплантация уже произошла, то искусственный аборт будет невозможно вызвать даже введением очень большой дозы этих гормонов [Brotherton, 1976].

Неблагоприятные реакции

Теперь рассмотрим различные группы гормонов. Вопрос о риске развития рака у плодов и проблема тератогенного действия половых стероидов будут рассмотрены отдельно.

Андрогены

Этот раздел будет посвящен рассмотрению андрогенов, являющихся анаболическими лекарственными препаратами, и гестагенных препаратов, обладающих частичным андрогенным действием. Обладающие андрогенным действием стероиды в случае применения их в больших дозах и в течение длительного времени в чувствительной стадии беременности могут привести к вирилизации наружных половых органов (псевдогермафродитизм) у плодов женского пола. Могут наблюдаться различные степени гипертрофии клитора и сращения половых губ. Этот побочный эффект был описан впервые в 1953 г. у новорожденных девочек, матери которых получали андрогены во время беременности (тестостерон, метилтестостерон, метиландростендиол).

В 1958 г. Wilkins и соавт. первыми сообщили о случаях вирилизации у новорожденных женского пола, матери которых во время беременности получали этистерон. Этистерон представляет собой гестагенный препарат, обладающий частичным андрогенным действием. Другие гестагенные препараты, такие как медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон и норэтистерона ацетат, также обладают побочным андрогенным действием различной степени выраженности. В течение последующих лет стали известны несколько сотен случаев вирилизации плодов женского пола после введения гестагенных препаратов во время беременности [Schardein, 1977]. За исключением необходимости проведения в отдельных случаях хирургического вмешательства для коррекции этих специфических нарушений половых органов, такие дети впоследствии развиваются как нормальные женщины. В нескольких случаях было также описано развитие вирилизации после введения во время беременности прогестерона или 17α -оксипрогестерона капроната. Ни прогестерон, ни его производное не обладает каким-либо андрогенным действием. Поэтому такая взаимосвязь, в существовании которой

сомневались и сами авторы, вероятно, представляет собой случайное совпадение, поскольку вирилизация наблюдается иногда и у детей, матери которых вообще не получали никакой гормональной терапии.

Вывод из всего сказанного выше состоит в том, что если в определенных случаях необходимо проведение гормональных профилактики или терапии угрожающего аборта, то применение для этих целей гестагенных препаратов, обладающих частичным андрогенным действием, противопоказано.

В связи с их белково-анаболическим действием некоторые слабые андрогены (например, метенолона ацетат, метандростенолон, нандролонпропионат, норэтандролон и т. д.) используют также для ускорения процесса выздоровления после тяжелых заболеваний, в случаях кахексии, поздней стадии рака, нарушений эритропоэза и т. д. Лечение стероидами этой группы строго противопоказано во время беременности.

Антиандрогены

Наиболее часто используемым в клинике стероидным антиандрогеном является ципротерона ацетат, который также характеризуется сильным гестагенным и антиандрогенным действиями. В экспериментах на животных ципротерона ацетат специфически ингибирует действие естественного андрогена в период половой дифференцировки. В зависимости от введенной дозы и (или) длительности лечения результатом этого ингибирования может стать развитие определенных форм гермафродитизма у плодов мужского пола, которые можно классифицировать как «феминизацию» [Neumann et al., 1972/1977].

Теоретически такое же действие этого препарата вероятно и на плод человека, но пока еще таких случаев не наблюдалось. Тем не менее у женщин, которым назначают ципротерона ацетат (50—100 мг/сут) с целью лечения тяжелой степени вирилизации, прежде чем начать такое лечение, следует исключить наличие беременности. Затем само лечение должно выполняться под защитой противозачаточной терапии. Однако можно также использовать ципротерона ацетат в значительно меньших дозах (2,0 мг) и в сочетании с этинилэстрадиолом (50 мкг), поскольку такое сочетание снижает выраженность таких слабых форм вирилизации, как угри и себорея, а также подавляет овуляцию, действуя тем самым как противозачаточное средство.

До настоящего времени в литературе были описаны 3 случая беременности, во время которой применяли лечение сочетанием указанных препаратов. У всех 3 беременных родились в срок мальчики, не имевшие никаких аномалий развития половых органов [Moltz et al., 1979].

Что касается других стероидных соединений, обладающих антиандрогенными свойствами, например хлормадинона ацетата

(который также является гестагенным препаратом), то также не имеется сообщений об их феминизирующем влиянии на плоды мужского пола.

Гестагенные препараты

Некоторые синтетические гестагенные препараты обладают выраженным частичным андрогенным действием и могут поэтому вызывать вирилизацию плодов женского пола в матке. Такая возможность и ее последствия обсуждались детально, когда рассматривались эффекты андрогенов. В противоположность сообщениям о нескольких сотнях случаев вирилизации плодов женского пола у женщин, леченных гестагенными препаратами, имелись сообщения всего о 40 случаях феминизации плодов мужского пола (например, развитие гипоспадии). Тщательный анализ литературы по данной проблеме показывает, что такое подразумеваемое парадоксальное действие гестагенных препаратов (которые лишены антиандрогенной активности) не имеет подтверждения и далеко не доказано [Schardein, 1980].

Liukko и соавт. (1977) указывают на случаи редкого, но тяжелого осложнения в виде повышенной частоты внематочных беременностей у женщин, которые используют в качестве противозачаточных средств одни лишь гестагенные препараты (мини-пилюли). Из 238 случаев внематочных беременностей, которые наблюдали эти финские клиницисты, 30 женщин (12,6%) использовали данный метод гормональной контрацепции.

Возможно, что гестагенные препараты, вводимые во время беременности, могут также оказывать и «положительные побочные воздействия» на плод. Некоторые авторы сообщали, что дети, матери которых принимали такие препараты, быстро развивались в постнатальном периоде и достигали в школе сравнительно более высокого коэффициента умственного развития [Nishimura, Tanimura, 1976].

Эстрогены

Введение естественных эстрогенов, таких как эстрон, эстриол и эстрадиол, так же как и производных стилибена, ведет к прерыванию беременности у животных некоторых видов [Yanagimachi, Sato, 1968]. Как упоминалось ранее, это происходит у человека только в тех случаях, когда вводят очень большие дозы диэтилстильбэстрола (50 мг/сут) или этинилэстрадиола (5 мг/сут) в период между оплодотворением и имплантацией [Bacic et al., 1970; Brotherton, 1976; Nishimura, Tanimura, 1976]. Автору данной главы неизвестны какие-либо публикации о негативных результатах терапии эстрогенами, в которых сообщалось бы об отрицательном воздействии эстрогенов на плод.

Трансплацентарный онкогенез, индуцированный диэтилстильбэстролом, будет рассмотрен далее в этой главе.

В 1959 г. Bongiovanni и соавт. сообщили о случаях вирилизации 4 девочек после лечения их матерей диэтилстильбэстролом [Bongiovanni et al., 1959]. Правдоподобного объяснения этого парадоксального эффекта, который больше не наблюдался, не существует. В других случаях, когда у плодов развивался псевдогермафродитизм, матери одновременно с лечением во время беременности этинилэстрадиолом, эстрадиола валератом или связанными с белками эстрогенами получали также и андрогены [Schardein, 1977].

Антиэстрогены

Термин «антиэстрогены» используется сегодня для обозначения всех нестероидных соединений, которые хотя и сами являются слабыми эстрогенами, угнетают действие более сильных эстрогенов. Следует упомянуть 2 соединения из этой группы: производное стильбена кломифен и отличающийся от него по структуре молекул циклофенил. Оба этих соединения конкурентно блокируют гипоталамические рецепторы эстрогена. Как следствие этого посредством высвобождения либеринов происходит повышенная секреция гонадотропинов. Таким образом стимулируется созревание яйцеклетки, овуляция и образование желтого тела в яичниках. Благодаря такому действию оба этих препарата используют для лечения определенных видов бесплодия: в случае применения кломифена и реже циклофенила при чрезмерной стимуляции могут развиваться кисты яичника. При успешном лечении часто наблюдается развитие многоплодной беременности.

При использовании любого из этих двух препаратов существует возможность случайного их введения в ранние сроки беременности. Исходя из того, что уже известны опасности, связанные с введением диэтилстильбэстрола во время беременности, возникло подозрение, что и соединения, имеющие сходную структуру, главным образом кломифен, могут оказывать подобное действие на плод. Насколько известно на сегодняшний день, этого не происходит [Plotz et al., 1980; Plotz et al., 1981]. Тем не менее кажется благоразумным исключить наличие беременности у женщины, прежде чем начать ее лечение кломифеном или циклофенилом. Кроме того, желательно регулярно измерять ректальную температуру перед каждым введением препарата с целью избежать случайного введения этих препаратов в ранние сроки беременности.

Другой нестероидный антиэстроген тамоксифен упомянем только мимоходом. Основным показанием для применения этого препарата у женщин является метастазирующий рак молочной железы.

Даназол

Для даназола (этистерон-2,3-изоксазол) лишь с трудом можно найти место среди синтетических стероидных гормонов, рассматривавшихся до сих пор. Даназол оказывает антигонадо-тропное действие, в то же время не проявляя гестагенной или эстрогенной активности, но обладает частичным андрогенным действием [Brotherton, 1976]. Этот лекарственный препарат используется для лечения эндометриоза, мастопатии в легкой форме, гинекомастии и наследственного ангионевротического отека. Овуляция подавляется при суточной дозе препарата, превышающей 200 мг; при меньших дозах возможно восстановление процесса овуляции. До настоящего времени в литературе был описан только один случай случайного введения этого препарата в ранние сроки беременности; течение беременности при этом протекало без осложнений и ребенок родился здоровым [Friedlander, 1976]. В экспериментах на животных не было выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия даназола [Potts, 1977].

Гонадотропины

Хорионический гонадотропин и человеческий гонадотропин, вырабатываемый в менопаузе, используются для лечения некоторых видов аменореи и бесплодия. В некоторых случаях показано их сочетанное применение с половыми стероидами или с нестероидными лекарственными препаратами, индуцирующими овуляцию (кломифен, циклофенил). Одним из побочных эффектов является сверхстимуляция яичников.

В соответствии с современным уровнем знаний не считают, что применение гонадотропинов может вызвать повреждение плода при их введении во время беременности [Alberman, 1978; Schardein, 1977].

Характерные опасности, связанные с использованием половых гормонов во время беременности

Диэтилстильбэстрол (ДЭС) и трансплацентарный онкогенез

Этот чрезвычайно тяжелый побочный эффект в отношении плода был впервые описан Herbst и соавт. в США в 1971 г. (а, b): у девушек и молодых женщин в возрасте от 13 до 24 лет, матерей которых лечили во время беременности с помощью ДЭС по поводу различных состояний (наличия в анамнезе выкидыша, кровотечения), они обнаружили повышение частоты случаев аденоматоза влагалища или светлоклеточной аденокарциномы. Эти результаты были позднее подтверждены данными, полученными из материалов Бюро по регистрации раковых за-

болеваний штата Нью-Йорк [Greenwald et al., 1971], результатами федеральных исследовательских программ [Fink, 1978; O'Brien et al., 1979; Robby et al., 1979] и результатами ряда других исследований [Nishimura, Tanimura, 1976; Plotz et al., 1980; Plotz et al., 1981]. Лечение беременных с помощью ДЭС во всех случаях проводилось путем введения различных доз этого препарата и в самые разные сроки беременности, начиная с первого триместра, и затем в любой другой период беременности. В некоторых случаях беременным вводили вместо ДЭС другие производные стилибена (динэстрол, гексэстрол) или дополнительные дозы этинилэстрадиола и гестагенных препаратов. Однако исследование, выполненное Johnson и соавт. в 1979 г., показало, что в отличие от высокой частоты случаев развития аденоматоза влагалища у женщин, подвергавшихся внутриматочному воздействию ДЭС, число случаев возникновения этого заболевания при внутриматочном воздействии этинилэстрадиолом в сочетании в гестагенным препаратом было не выше, чем в контрольных группах, не подвергавшихся никакому воздействию.

В настоящее время большинство данных, по-видимому, указывает на то, что нестероидные эстрогены типа стилибена играют какую-то роль в случаях неонатального развития аденоматоза влагалища и светлоклеточной аденокарциномы. Механизм их действия все еще не выяснен.

У плодов женского пола, подвергавшихся внутриутробному воздействию ДЭС, по-видимому, также можно обнаружить аномалии половых путей чаще, чем у плодов, не подвергавшихся такому воздействию. Были описаны случаи развития таких аномалий, как гипоплазия и Т-образная форма матки, спайки и другие внутриматочные и эндоцервикальные изменения [Hapey et al., 1979; Kaufman et al., 1977; Rennell, 1979]. Эти факторы могут неблагоприятно влиять на способность женщины к деторождению и исходы беременности. Результаты исследований, выполненных до настоящего времени, по-видимому, подтверждают такое подозрение [Plotz et al., 1981].

Отрицательные эффекты внутриутробного воздействия ДЭС, по-видимому, не ограничиваются плодами женского пола. Исследование плодов мужского пола выявило различные аномалии половых путей: крипторхизм, кисты придатка яичка, гипоплазию яичек и капсулярную индурацию, а также тяжелые патоморфологические изменения сперматозоидов [Plotz et al., 1981].

Все эти данные делают необходимым проведение очень тщательного медицинского контроля плодов женского и мужского пола у любой женщины, в анамнезе которой подтверждено или подозревается применение ДЭС во время беременности. Однако при таком положении дел здесь следует вновь подчеркнуть, что применение ДЭС во время беременности практиковалось во всех странах, но в разной степени. Например, в Западной Германии оно никогда не имело особого значения по сравнению с приме-

Т а б л и ц а 39. Результаты перспективных эпидемиологических исследований, показывающие отсутствие взаимосвязи между введением половых стероидов и частотой пороков развития

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число обследованных женщин (Число детей с пороками развития			Пороки развития		Примечание
		подвергавшиеся воздействию препарата	не подвергавшиеся воздействию препарата	всего	тип	коэффициент относительного риска	
1. Peterson, 1969	ППС	401 (15)	641 (30)	1042	Различные	0,8	Метод статистической обработки не указан
2. Villumsen, 1970	Различные*	870 (28)	7872 (308)	8742	То же	(0,8)	*В 25% случаев воздействие производилось неизвестными гестагенными и эстрогенными препаратами и андрогенами; в 75% случаев — лечение инсулином, тироксином или кортикостероидами. Метод статистической обработки не указан
3. Robinson, 1971	ППС	1250 (452)	1250 (389)	2500	» »	(1,16)	Не обнаружено статистически значимых различий между исследуемыми и контрольными группами по частоте пороков развития (по критерию χ^2)
4. Haller, 1975	ППС до зачатия	1446 (38)	3222 (79)	4668	» »	1,1	Метод статистической обработки не указан
	ППС в ранние сроки беременности	50 (2)	4618 (115)		» »	1,6	
	АПГ	510 (13)	4158 (104)		» »	1,0	
	ГТВ	789 (21)	3879 (96)		» »	1,1	

5. ККВОП, 1976 (Королевская корпорация врачей общей практики)	ППС	4522 (86)	9617 (177)	14139	То же	1,03	Использованные методы статистической обработки детально описаны в другой работе (ККВОП, 1974)
6. Kullander, 1976	АПТ, ГТВ	112	5635	5747	» »	1,0	Статистическая обработка по критерию χ^2 . Частота рождения детей без пороков развития после воздействия лекарственных препаратов 98/5002; с пороками развития — 14/745
7. DFG, 1977	ГТВ	207 (6)	5593 (92)	5800	» »	1,8	Проведена только предварительная статистическая обработка частоты крупных пороков развития (Koller, 1978). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития ПССС (по критерию χ^2)
8. Insemm, 1978	ГТВ, АПТ, (ППС) Г (производные тестостерона), Г+Э	368 (7)	9822 (160)	10190	» »	1,2	Предварительные результаты были опубликованы Spira и соавт. (1972) и Goujard и соавт. (1977) Детально описаны биоматематические методы статистической обработки
	Г (производные прогестерона), Г+Э	1240 (26)		11062	» »	1,3	
	Естественные Э	81 (3)		9903	» »	2,3	
	Синтетические Э (включая ДЭС)	228 (5)		10050	» »	1,4	

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число обследованных женщин () Число детей с пороками развития			Пороки развития		Примечание
		подвергавшиеся воздействию препарата	не подвергавшиеся воздействию препарата	всего	тип	коэффициент относительного риска	
9. Rothman, 1978	ППС	5535 (224)	2188 (73)	7723	Различные	(1,2)	Нет значительных различий между группами. Метод статистической обработки не указан
10. Jones, 1978	АПТ (прогестерон)	155 матерей, принимавших препарат Частота пороков развития у плодов 4,5%	293 матери, не принимавшие препарат Частота пороков развития у плодов 4,2%	448	То же	(1,1)	Как в исследуемых, так и в контрольных группах были матери, у которых в анамнезе были случаи гибели плода. Метод статистической обработки не указан
11. Franklin, 1978	АПТ (оксипрогестерон)	837 матерей, принимавших препарат Частота пороков развития у плодов 14/1000	1100 матерей, не принимавших препарат Частота пороков развития у плодов 14/1000	1937	» »	(1,0)	Метод статистической обработки не указан
12. Döring, 1979	ППС	1000 (44)	500 (20)	1500	» »	1,1	Метод статистической обработки не указан
13. Ortiz-Perez, 1979	ППС	2741 (11)	2724 (20)	5465	» »	0.6	103 ребенка родились у матерей, подвергшихся воздействию гормональных препаратов, 120 детей родились у женщин, не принимавших таких препаратов. Обработка по критерию χ^2

14. Vessey, 1979

ППС
Первородящие
женщины, плани-
руемая беремен-
ность

896 (40)

Уже рожавшие
женщины, плани-
руемая беремен-
ность

871 (28)

Уже рожавшие
женщины, непла-
нируемая беремен-
ность

36 (1)

Первородящие
женщины, всегда
(никогда) не при-
нимавшие ППС

1438 (70)

Уже рожавшие
женщины, всегда
(никогда) не при-
нимавшие ППС

1433 (50)

839 (33)	1735	» »	1,2	В первых трех строках указаны не подвергавшиеся воздействию препаратов женщины. Настоящий анализ относится только к родившимся живыми новорожденным. Авторы подвергли статистической обработке всего 5700 беременностей (по критерию χ^2)	
1320 (50)	2191		0,8		
428 (15)	464		0,8		
297 (3)	1735		4,9*		*Эта цифра считается авторами случайной
758 (28)	2191		0,9		

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число обследованных женщин () Число детей с пороками развития			Пороки развития		Примечание
		подвергавшиеся воздействию препарата	не подвергавшиеся воздействию препарата	всего	тип	коэффициент относительного риска	
15. Harlap, 1980	Беременность развилась, несмотря на прием ППС	108 (19)	13832 (1062)	16826	Различные	(1,2)	Нет статистически значимых различий в частоте пороков развития (по точному методу Фишера). Среди новорожденных у матерей, прием ППС у которых не предотвратил развития беременности, наблюдалось значительно большее число близнецов и необычно большое число случаев смерти в перинатальном периоде
	ППС	2886 (210)				(0,94)	

Сокращения, использованные в табл. 39:

ГТВ — гормональные тесты на беременность;
 ППС — пероральные противозачаточные средства;
 АПТ — акушерская поддерживающая терапия;
 Э — эстрогены;
 Г — гестагенные лекарственные препараты;
 Г+Э — комбинированные препараты с различным сочетанием доз естественных или синтетических Г и Э;
 ПССС — пороки развития сердечно-сосудистой системы.

* Обратите внимание на то, что использованные лекарственные препараты содержат различные стероиды в различных сочетаниях и дозах; разные сроки беременности во время введения препаратов, разные способы введения.

нением естественных или синтетических стероидных гормонов, но в США оно было стандартным методом терапии в течение нескольких десятилетий.

Тератогенные аспекты

Более десяти лет вопрос о том, оказывают ли или нет половые гормоны тератогенный эффект на плод человека, находился в центре научных обсуждений и вызвал значительное беспокойство у широкой публики — в большей степени, чем подозрения, связанные с какими-либо иными лекарственными препаратами. В отличие от случая трансплацентарного онкогенеза, обусловленного действием нестероидного ДЭС, в литературе обсуждается вопрос о возможной тератогенности всех естественных и синтетических половых гормонов, имеющих стероидную структуру.

Начало дискуссии положила публикация Isabel Gal и соавт. в 1967 г.: сравнительное ретроспективное исследование 100 матерей, у которых родились дети с пороками развития (черепно-мозговая грыжа, гидроцефалия), и 100 матерей, у которых родились здоровые дети, показало, что в группе матерей, у которых родились дети с пороками развития, 19 женщинам проводили гормональные тесты на беременность (ГТБ), а в контрольной группе такой тест выполнялся только у 4 женщин. Gal предположила, что возможна причинная взаимосвязь между этими событиями [Gal, 1972 a, b]. Результаты исследований других авторов противоречили ее выводу. Laurence и соавт. (1971) не обнаружили никакой связи между выполнением ГТБ и пороками развития нервной трубки у плодов при проведении своего ретроспективного исследования. Подчеркивалось, что, помимо методологических недостатков в исследовании Gal [Laurence, 1972], срок беременности во время проведения ГТБ был слишком велик для того, чтобы под воздействием подозреваемого тератогена могла развиться аномалия такого типа. Фаза развития нервной трубки, чувствительная к тератогенным воздействиям, соответствует 3—4-й неделе беременности. В данном случае время проведения ГТБ в исследовании Gal соответствовало 6—7 нед беременности, — а в этот период края нервного желобка, образующего нервную трубку, должны быть уже полностью сомкнуты [Sever, 1973].

В соответствии с данными анализа мировой литературы, проведенного автором этой главы, в период между 1965 и 1980 гг. были опубликованы результаты 40 эпидемиологических исследований, посвященных вопросу выявления потенциальной тератогенности половых гормонов. В их число входят 19 перспективных и 21 ретроспективное исследование, которые включают всего около 175 000 случаев, если учесть и соответствующие контрольные группы. Результаты отдельных исследований приведены в табл. 39, 40, 41 и 42. В табл. 43 даны суммарные результаты этих исследований. Исследования были отнесены или к перспективным, или к ретроспективным в зависимости от того, какой принцип был положен в основу при отборе соответствующих случаев (независимо от того, считали ли сами исследователи данное исследование перспективным или ретроспективным) [Feinstein, 1977].

Важно отметить, что посредством эпидемиологических исследований никогда нельзя исследовать гипотезу о взаимосвязи причина — эффект, не говоря уж о том, чтобы подтвердить справедливость такой гипотезы. Статистически значимые взаимосвязи (в данном случае взаимосвязь между введением половых гормонов и возникновением пороков развития, как это дек-

Таблица 40. Результаты перспективных эпидемиологических исследований, показывающие наличие взаимосвязи между введением половых стероидов и частотой пороков развития

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число обследованных женщин () Число детей с пороками развития			Пороки развития		Примечания
		подвергавшиеся воздействию препарата	не подвергавшиеся воздействию препарата	всего	тип	коэффициент относительного риска	
1. Harlar, 1975	АПТ (Г, Э)	432 (47)	11036 (925)	11468	Разные	1,4 ($p < 0,02$)	Метод статистической обработки не указан. 129 из 432 женщин, подвергавшихся воздействию препаратов, получали точно не установленные лекарственные средства и средства, вызывающие развитие самопроизвольного аборта, которые предположительно были гормональными
2. Nora, 1976	Г, Э	100 (15)	Точно не указано (исследование продолжается)	100	»		Метод статистической обработки не указан. «Степень риска, по-видимому, будет в 2—4 раза выше, чем в обычной популяции женщин». См. также примечание к пункту 4 в этой таблице
3. Heinonen, 1977 (Совместная)	Г («одни или в сочетании»)	866 (47)	49416 (2230)		Большие + +малые	1,04 с. н*	Показатели риска соответствуют значениям

программа исследований в перинатальном периоде; «Бостонское исследование») 19776

Э (»—»—)	614 (35)	49668 (2242)
ППС	278 (13)	50004 (2264)
Г, Э, Г+Э, ППС	1042 (19)	49240 (385)
Г («один или в сочетании»)	866 (16)	49240(385)
Э (—»—)	614 (12)	»
ППС	278 (6)	»

4. Nora, 1978

Г, Э	118 (11)	118 (4)
------	----------	---------

	То же	1,08 с. н.	<p>«стандартизированных коэффициентов риска» для пороков развития соответствующих классов, наблюдаемых в больницах с одинаковой частотой; значения этих коэффициентов основаны на проведении анализа мультипликативной логистической функции риска</p> <p>Значения риска, превышающие 1,5, наблюдались также и для гипоспадии</p>
	»	0,96 с. н.	
50282	Сердечно-сосудистой системы	2,3 ($p < 0,05$)	
	Сердечно-сосудистой системы	1,8 ($p < 0,05$)	
	»	1,9 ($p < 0,05$)	
	»	2,4 с. н.	
236	Разные	2,8 ($p < 0,06$)	<p>Статистическая обработка проведена по критерию χ^2. В 6 из 11 случаев возникновения пороков развития у детей, рожденных женщинами, подвергавшимися воздействию гормонов, отмечались пороки развития сердца; у 1 ребенка были множественные пороки развития, составляющие синдром ПАСТППК (см. примечания к пунктам 6 и 10 в табл. 42 и сноску в той же таблице)</p>

Таблица 41. Результаты ретроспективных эпидемиологических исследований, показывающие отсутствие взаимосвязи между введением половых гормонов и частотой пороков развития

Автор исследования	Используемый гормональный препарат	Число случаев	Контрольная группа	Общее число	Тип пороков развития	Примечания
1. Smithells, 1965	ГТБ	Из 189 детей, подвергавшихся воздействию гормонов, 3 ребенка с пороками развития (1,6%)	Не было	189	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	Автор: «...нет никаких данных, подтверждающих предположение о том, что используемые при проведении ГТБ препараты являются тератогенными»
2. Laurence, 1971	ГТБ	Из 271 ребенка со spina bifida и анэнцефалией воздействию гормональных препаратов подвергались 22 (8,1%)	Из 323 детей со spina bifida и анэнцефалией воздействию гормональных препаратов подвергались 22 (6,8%)	594	Пороки развития ЦНС	В трех центрах проводили сравнение соответствующих парных групп матерей, у которых родились дети с дефектами развития нервной трубки. Разница между действительным и ожидаемым показателями частоты этих пороков развития находилась в пределах стандартной ошибки (метод статистической обработки не указан)
3. Nelson, 1971	АПТ, ГТБ	Из 458 детей с пороками развития воздействию гормональных препаратов подвергались 25	Из 911 здоровых детей воздействию гормональных препаратов подвергались 37	1369	Различные	Не наблюдалось различий между группами (метод статистической обработки не указан). В 3 случаях матери получали кортикостероиды, в 5 случаях — гормоны щитовидной железы

4. Oakley, 1973	ГТБ	Из 433 детей с пороками развития подвергались воздействию гормонов 46	Проводилась сравнительная оценка по количеству детей, подвергшихся воздействию гормонов, в группах матерей, родивших детей с пороками развития	433	Различные	Количество детей (%), подвергшихся воздействию гормонов, в каждой группе детей с пороками развития не имело значительных отличий от соответствующего процентного количества при суммарной обработке данных по всем группам (метод статистической обработки не указан)
5. Mulvihill, 1974a, b	АПТ	Из 88 детей с ТМС подвергались воздействию гормонов 4	Из 88 детей с ДМП подвергались воздействию гормонов 5. Из 88 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 4	264	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	«Результаты не подтверждают гипотезу о взаимосвязи между применением половых гормонов и частотой пороков развития». Метод статистической обработки не указан
6. Yasuda, 1975	ППС	Из 58 детей с ТМС подвергались воздействию гормонов 12	Из 93 здоровых детей 50 подвергались воздействию гормонов. Из 93 детей с ДРК 41 подвергался воздействию гормонов	244	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	«Нет данных, подтверждающих гипотезу о том, что гестаген-эстрогенные лекарственные препараты при их применении в первом триместре беременности являются причиной развития ТМС». Метод статистической обработки не указан
7. Gaal, 1977	Г, Э, АПТ, ГТБ	Из 3854 детей с пороками развития воздействию гормонов подвергались 394	Из 1111 здоровых детей воздействию гормонов подвергались 126	4965	Различные и, в частности, пороки развития сердечно-сосудистой системы	Нет различий между общим числом случаев и среди участников контрольных групп, а также между подгруппой с 74 случаями развития ТМС и контрольной. Метод статистической обработки не указан

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число случаев	Контрольная группа	Общее число	Тип пороков развития	Примечания
8. Bracken, 1978	ППС, ГТБ	Из 1370 детей с пороками развития подвергались воздействию гормонов 498	Из 2960 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 1123	4338	Различные	Процентное распределение числа матерей, принимавших ППС до зачатия или во время беременности, не связано с частотой пороков развития у детей (по критерию χ^2 значения t равны 0,9 и 1,3). Воздействие гормонов на плод во время беременности увеличивало частоту ДСС (статистически незначимо). Применение ППС во время беременности и одновременное употребление большого числа сигарет может оказывать отрицательное синергическое влияние на плод в ранние сроки его развития
9. Janerich, 1978	ППС	Из 607 детей с пороками развития подвергался воздействию гормонов 151	Из 607 здоровых детей подвергался воздействию гормонов 151	1214	Различные	По существу нет никакой разницы в процентном количестве детей, подвергавшихся воздействию гормонов в обеих группах. Статистическая обработка не проводилась

10. Rothman, 1979	<p>АПТ</p> <hr/> <p>ГТБ</p> <hr/> <p>ППС</p>	<p>Из 390 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 10</p> <hr/> <p>Из 388 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 14</p> <hr/> <p>Из 344 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 8</p>	<p>Из 1254 здоровых детей воздействию гормонов подвергались 20</p> <hr/> <p>Из 1246 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 35</p> <hr/> <p>Из 1126 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 20</p>	1644	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	В соответствии с полученными величинами коэффициентов распространенности не существует статистически значимой зависимости (статистическая обработка проводилась по модифицированному точному методу Фишера). Наличие причинной взаимосвязи между воздействием гормонов и развитием ДСС сомнительно; обследованные женщины, у которых дети родились с пороками развития, чаще сообщали об использовании ими других лекарственных препаратов
11. Ferencz, 1980	ППС, АПТ, ГТБ	А. Из 110 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 16	Из 186 здоровых детей подобранной группы подвергались воздействию гормонов 26. Из 110 детей здоровых, отобранных методом рандомизации, подвергались воздействию гормонов 18. Из 20 детей с СГЛС воздействию гормонов подвергался 1	426	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	А — воздействие в первом триместре беременности Б — в пределах первого месяца беременности и на протяжении всего первого триместра Нет увеличения коэффициента относительного риска при сравнении с соответственно подобранной контрольной группой. Статистическая обработка проводилась методом множественной регрессии

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число случаев	Контрольная группа	Общее число	Тип пороков развития	Примечания
	ППС, АПТ, ГТБ	Б. Из 110 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 26	Из 186 здоровых детей подобранной группы подвергались воздействию гормонов 39. Из 110 здоровых детей, отобранных методом рандомизации, подвергались воздействию гормонов 21. Из 20 детей с СГЛС подвергались воздействию гормонов 1			Сравнение с рандомизированной контрольной группой составляет предположить возможное увеличение коэффициента относительного риска, связанное с повышенной вероятностью воздействий, связанных с окружающей средой (т. е. курение, алкоголь, другие лекарственные препараты, химические вещества и т. д.)

Сокращения, использованные в табл. 41:

- ДСС — дефекты развития сердечно-сосудистой системы;
 СГЛС — синдром гипоплазии левого сердца;
 ДРК — дефекты развития конечностей;
 ТМС — транспозиция магистральных сосудов;
 ДМП — дефекты межжелудочковой перегородки.

ларировалось в некоторых исследованиях) можно интерпретировать только как различия между рассмотренными группами, которые могут быть обусловлены целым рядом причин. Даже результаты контролируемых клинических исследований с рандомизированным отбором больных для проведения определенного лечения не могут служить доказательством причинной взаимосвязи, но могут показать ее высокую вероятность. Однако по этическим соображениям проведение таких исследований невозможно (в смысле введения половых гормонов) и к тому же их практически нельзя осуществить из-за того, что для получения надежных результатов требуется рассмотреть чрезвычайно большое число случаев [Colombo et al., 1977; Ellenhorn, 1964; Neubert, 1978].

При рассмотрении результатов отдельных исследований становятся очевидными два аспекта: 1) «смешивание в кучу» гормональных препаратов и показаний для отбора рассматриваемых случаев и 2) чрезвычайное разнообразие описанных пороков развития. В большинстве исследований не было проведено дифференциации данных относительно типа гормонов, дозировки, выбора соотношений доз при использовании сочетания нескольких препаратов и способа введения половых стероидов. В них обычно не приводится детальных данных относительно срока беременности во время введения препарата или длительности его применения во время беременности, а также не дается перечень показаний, по которым вводились половые гормоны. Включенные в исследования группы женщин, подвергавшихся воздействию половых гормонов, состояли из тех женщин, которые получали гормоны в целях диагностики или лечения, а также из женщин, принимавших по ошибке пероральные противозачаточные средства в ранние сроки беременности. Что касается разнообразных пороков развития, приписываемых действию половых стероидов, то еще в 1974 г. в редакционной статье в журнале «Lancet» было сделано по этому поводу следующее критическое замечание: «Если это связано с непосредственными тератогенными действиями гормонов, то такой эффект поразительно неспецифичен, и его можно сравнить только с эффектом антимитотических лекарственных препаратов». Однако нет никаких указаний на то, чтобы такой эффект существовал. Это не следует ни из результатов экспериментальных исследований, ни из клинических работ. Исходя из современного уровня знаний кажется странным такое положение, чтобы тератоген не оказывал какого-либо специфического действия, но мог бы индуцировать все типы пороков развития [Lenz, 1980].

«Смешивание в одну кучу», упомянутое выше, представляет собой только одну из нескольких возможностей отклонения от объективного подхода, которые делают столь затруднительной интерпретацию результатов ретроспективных и проспективных эпидемиологических исследований. Для детального ознакомле-

Таблица 42. Результаты ретроспективных эпидемиологических исследований, показывающих наличие взаимосвязи между введением половых гормонов и частотой случаев пороков развития

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число случаев	Число участников контрольных групп	Всего	Тип пороков развития	Примечания
1. Gal, 1967, 1972	ГТБ	Из 100 детей с пороками развития подвергались воздействию гормонов 19	Из 100 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 4	200	Пороки развития центральной нервной системы	Пороки развития: spina bifida, гидроцефалия. Разница между обследуемой и контрольной группами статистически значима ($p < 0,01$; метод статистической обработки не указан). Подробности, касающиеся этого исследования, см. в работе Gal, 1972
2. Levy, 1973	АПТ; ГТБ	Из 76 детей с ТМС подвергались воздействию гормонов 7 (6/1)*	Из 76 детей с менделевскими нарушениями подвергались воздействию гормонов 0	152	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	Женщины из контрольной группы, дети которых страдают менделевскими нарушениями, были выбраны потому, что женщины, родившие ненормальных детей, лучше помнят все события, связанные с беременностью, чем женщины, родившие здоровых детей. Различия статистически значимы ($p < 0,001$; статистическая обработка проводилась по точному методу Фишера)

3. Nora, 1973	Г+Э	Из 224 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 20	Из 262 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 4	486	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	Вид лекарственных препаратов и состав контрольных групп не указаны. Основной порок развития — ТМС. Различия статистически значимы ($p < 0,001$; метод статистической обработки не указан). Упомянут также синдром ПАСТППК (см. примечание к № 6 данной таблицы)
4. Janerich, 1974	ППС; АПТ; ГТБ	Из 108 детей с ДРК подвергались воздействию гормонов 15 (6/6/3)*	Из 108 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 4 (2/1/1)*	216	Пороки развития конечностей	Различия статистически значимы ($p < 0,02$; метод статистической обработки не указан). Наблюдалось повышенное число рождений мальчиков после воздействия гормонами, применяемыми перорально
5. Greenberg, 1975	ГТБ	Из 149 детей с пороками развития подвергались воздействию гормонов 23	Из 149 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 8	298	Различные	Статистическая обработка не проводилась. Исследования были продолжены (см. № 9 данной таблицы)
6. Nora, 1975	Г+Э (ГТБ); Г	Из 15 детей с ПАСТППК подвергались воздействию гормонов 9	а) Из 15 детей с хромосомными аномалиями подвергались воздействию гормонов 2 б) Из 30 детей с функциональным шумом сердца подвергались воздействию гормонов 3	60	ПАСТППК	Различия статистически значимы (по критерию χ^2 с поправкой Jate): а) $p < 0,025$; б) $p < 0,005$. Воздействие имело место в период с 15-го по 60-й день беременности. Сокращение ПАСТППК предложено и определено авторами. См. также № 10 в этой таблице

Автор исследования	Использованный гормональный препарат	Число случаев	Число участников контрольных групп	Всего	Тип пороков развития	Примечания
7. Hellström, 1976	ГТБ; АПТ	Из 32 детей с ДРК подвергались воздействию гормонов 7 (3/4)*	Из 30 детей со spina bifida подвергался воздействию гормонов 1	62	Пороки развития конечностей	Авторы: «Исследование слишком небольшого объема, чтобы можно было сделать выводы, но цифры свидетельствуют о той же тенденции, что и в работе Janerich (1974)»
8. Janerich, 1977	ГТБ; АПТ; ПСС	Из 104 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 18 (10/6/2)*	Из 104 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 3 (2/1/0)	208	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	Различия статистически значимы ($p < 0,001$ по критерию χ^2). Новорожденные, подвергшиеся воздействию гормонов, с большей вероятностью умрут раньше, чем не подвергавшиеся такому воздействию
9. Greenberg, 1977	ГТБ	Из 836 детей с пороками развития подвергались воздействию гормонов 93	Из 836 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 55	1672	Различные	Различия статистически значимы ($p < 0,01$ по критерию χ^2). Общее число случаев включает и те, которые приведены в № 5 данной таблицы

10. Nora, 1978	Г+Э; Г	а) Из 60 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 14	Из 60 детей с хромосомными аномалиями подвергались воздействию гормонов 3	120	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	Различия статистически значимы (по критерию χ^2): а) $p < 0,005$; б) $p < 0,001$; в) $p < 0,001$; г) здесь включено и число случаев в исследуемой и контрольной группах предыдущего исследования (см. № 6 данной таблицы)
		б) Из 176 детей с ДСС подвергались воздействию гормонов 31	Из 352 здоровых детей подвергались воздействию гормонов 21	528	Пороки развития сердечно-сосудистой системы	
		в) Из 30 детей с ПАСТППК подвергались воздействию гормонов 13	Из 60 детей с функциональным шумом сердца подвергались воздействию гормонов 5	90	ПАСТППК	

Сокращения, использованные в табл. 42:

ДСС — дефекты развития сердечно-сосудистой системы;

ДРК — дефекты развития конечностей;

ТМС — транспозиция магистральных сосудов;

ПАСТППК — множественные пороки развития: позвоночника, ануса, сердца, трахеи и пищевода, почек и конечностей.

- Число детей, подвергавшихся воздействию разных лекарственных препаратов, в порядке их перечисления во 2-м столбце таблицы.

Таблица 43. Анализ результатов 40 эпидемиологических исследований (опубликованных в 1965—1980 гг.) в соответствии с тем, обнаружена в них или нет взаимосвязь между введением половых гормонов во время беременности и частотой пороков развития

	Взаимосвязь обнаружена	Взаимосвязь не обнаружена	Общее число
	число наблюдений (включая участников контрольных групп) () число исследований	число наблюдений (включая участников контрольных групп) () число исследований	
Перспективные исследования	62 086 (4)	93 299 (15)	155 385 (19)
Ретроспективные исследования	3 734 (10)	15 680 (11)	19 414 (21)

ния с проблемами, возникающими при проведении эпидемиологических исследований, следует обратиться к следующим источникам: Feinstein, 1977, 1978; Ibrahim, Spitzer, 1979; Klingberg et al., 1979; Sackett, 1979.

Реальная ценность эпидемиологических исследований состоит в том, что их результаты могут вызвать к жизни возникновение некой гипотезы, которая затем может быть подвергнута критическому исследованию. Однако гипотеза о причинной взаимосвязи между применением половых гормонов и возникновением пороков развития не подкрепляется ни в результате оценки автором данной главы всех результатов проведенных эпидемиологических исследований, ни критическим анализом мировой литературы, проведенным другими авторами [Johnson et al. 1979; Nocke, 1978; Plotz et al., 1981; Schardein, 1980].

Исходя из современного состояния наших знаний это утверждение остается справедливым даже в том случае, если специфические пороки развития отдельных органов рассматривать изолированно. В этой связи следует назвать пороки развития сердца, поскольку они наблюдались в ряде эпидемиологических исследований половых гормонов, и в некоторых из этих исследований была обнаружена положительная корреляция их возникновения с использованием гормонов [Heinonen et al., 1977a, b; Janerich et al., 1977; Levy et al., 1973; Nora et al., 1976], а в некоторых не было выявлено абсолютно никакой взаимосвязи между этими событиями [Ferencz et al., 1980; Gaal et al., 1977; Mulvihill et al., 1974; Rothman et al., 1979; Yasuda, Miller, 1975]. Что касается пороков развития сердца, то результаты исследований, опубликованные Nishimura и соавт. [Nishimura et al., 1974; Nishimura, 1975, 1976], делают существование такой причинной зависимости весьма сомнительным. Nishimura и его коллеги ин-

дуцировали аборт живых плодов у 466 беременных женщин, получавших гестагенные и (или) эстрогенные лекарственные препараты в ранние сроки беременности. Из числа этих плодов 397 имели срок внутриутробного развития 4—8 нед, а 69 плодов — от 8 до 20 нед. Результаты исследований этих плодов сравнили с результатами исследований 5787 плодов, матери которых не получали гормонов. Не было обнаружено никакой разницы в частоте возникновения пороков развития, выявляемых при наружном осмотре. При гистологическом исследовании сердца и магистральных сосудов у плодов двух этих групп (108 подвергавшихся воздействию лекарственных препаратов и 1034 контрольных) не было обнаружено каких-либо значительных различий.

Заключение

Что касается введения половых гормонов во время беременности, то основное правило, относящееся ко всем лекарственным препаратам, применимо и в этом случае: следует избегать введения половых гормонов, если это не вызывается действительной необходимостью, а перед любым введением должен быть точно установлен диагноз, включая оценку соотношения польза/риск в результате введения данного препарата.

Андрогены и гестагенные препараты с потенциальной андрогенной активностью, так же как и антиандрогены, противопоказаны во время беременности из-за опасности вирилизации или феминизации плода.

Использование производных стилибена, таких как диэтилстильбэстрол, также противопоказано из-за опасности трансплацентарного онкогенеза.

В соответствии с современным состоянием наших знаний гипотеза о том, что половые стероиды вызывают возникновение пороков развития у плодов человека, не имеет никакого научного обоснования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alberman E.* Fertility drugs and contraceptive agents. In: *Towards the Prevention of Fetal Malformation*, Edinburg, 1978, 89—100.
- Basic M., de Casparis A. W., Diczfalusy E.* Failure of large doses of ethinyl estradiol to interfere with early embryonic development in the human species. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 107, 531.
- Beier S., Duesterberg B., M. F., Eletreby, Elger W., Neuman F., Nishino Y.* Endocrine effects of contraceptive steroids given in excessive doses. In: *Endocrine Mechanisms in Contraception*, ed. by G. Benagiano, E. Diczfalusy, Raven Press, New York, 1981.
- Bengtsson G., Ullberg S., Wikvist N., Diczfalusy E.* Autoradiographic studies on preivable human fetuses perfused with radioactive steroids. I. Distribution of radioactive material following perfusion of progesterone-4-¹⁴C. — *Acta Endocrin.*, 1964, 46, 544—551.
- Bongiovanni A. M., Digeorge A. M., Grumbach M. M.* Masculinization of the

- female infant associated with estrogen therapy alone during gestation. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1959, 19, 1004.
- Bracken M., Holford T. R., White C., Kelsey J. L.* Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. — *Int. J. Epidemiol.*, 1978, 7, 309—317.
- Brotherton J.* Sex Hormone Pharmacology. Academic Press, London, 1976.
- Christ R. D., Krantz K. E., Warren S. C.* Placental transfer of synthetic progestins. — *Obstet. Gynecol.*, 1965, 25, 89—93.
- Colombo F., Shapiro S., Stone D., Tognoni G.* Epidemiological Evaluation of Drugs. PSG Publishing, Littleton, Mass, 1977.
- 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.
- Degenhardt K. H., Kleinebrecht J.* Principles in teratology. In: *Advances in the Biosciences 6*, ed. by G. Raspe, Pergamon Press, Oxford, 1971, 547—560.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft* Schwangerschaftsverlauf und Kindersentwicklung. Boldt, Boppard, 1977.
- Diczfalusy E.* In vitro versus in vivo steroid metabolism in the human foeto-placental unit. In: *Advances in the Biosciences 3*, ed. by G. Raspe Pergamon Press, Oxford, 1969, 51—52.
- Diczfalusy E.* Role of the fetus, placenta and mother in steroidogenesis at mid-gestation. In: *Advances in the Biosciences 6*, ed. by G. Raspe Pergamon Press, Oxford, 1971, 343—366.
- Döring G. K., Fresenius K. J.* Weitere Ergebnisse über Schwangerschaft und Geburt nach Anwendung von Ovulationshemmern. *Geburtsh. u. Frauenhkd.*, 1979, 39, 369—371.
- Editorial* Are sex hormones teratogenic? — *Lancet*, 1974, 2, 1489.
- Ellenhorn M. J.* The FDA and the prevention of drug embryopathy. — *J. New Drugs*, 1964, 4, 12—20.
- Feinstein A. R.* Clinical Biostatistics. C. V. Mosby, St. Louis, 1977.
- Feinstein A. R.* Epidemiologic studies. In: *Prinzipien und Aussagekraft epidemiologischer Studien zur Beurteilung der Arzneimittelsicherheit*, ed. by F. Mascherg, Med. Wiss. Buchreihe der Schering AG, Berlin, 1978.
- Ferencz C., Matanoski G. M., Wilson P. D., Rubin J. D., Neil C. A., Gutberlet R.* Maternal hormone therapy and congenital heart disease. — *Teratology*, 1980, 21, 225—239.
- Fink D. J.* DES task force summary report. DHEW Publication No. 79 (NIH) 1688, 1978.
- Franklin R. R.* Proceedings of the Symposium «Progesterone, Progestins, and Fetal Development» ed. by R. A. Chez. — *Fertil. Steril.*, 1978, 30, 21.
- Friedlander R. L.* Experiences with danazol therapy of endometriosis. In: *Advances in Endometriosis*, ed. by R. B. Greenblatt. *Excerpta Med. Congr. Series*, 1976, 368, 100.
- Gaal A., Meszaros M., Creizel E.* Foetal risk of the treatment with sex hormones during pregnancy (Hungarian). — *Orvoskepzes*, 1977, 52, 193—299.
- Gal I., Kirman B., Stern J.* Hormonal pregnancy tests and congenital malformation. — *Nature*, 1967, 216, 83.
- Gal I.* Risks and benefits of the use of hormonal pregnancy test tablets. — *Nature*, 1972, 240, 241—242.
- Gal I.* Hormonal imbalance in human reproduction. In: *Advances in Teratology*, Vol. 5, ed. by D. H. M. Woollam, Academic Press, New York, 1972a, 161—173.
- Gal I.* Risks and benefits of the use of hormonal pregnancy test tablets. — *Nature*, 1972b, 240, 241.
- Goodman L. S., Gilman A.* The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th Edn. Macmillan, New York, 1975.
- Goujard J., Rumeau-Rouquette C.* First-trimester exposure to progestagen/oestrogen and congenital malformations. — *Lancet*, 1977, 1, 482—483.
- Greenberg G., Inman W. H. W., Weatherall J. A. C., Adelstein A. M.* Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. — *Br. Med. J.*, 1975, 191—192.
- Greenberg G., Inman W. H. W., Weatherall J. A. C., Adelstein A. M., Has-*

- key J. C.* Maternal drug histories and congenital abnormalities. — *Br. Med. J.*, 1977, 853—856.
- Greenwald P., Barlow J. J., Nasca P. C., Burnett W. S.* Vaginal cancer after maternal treatment with synthetic estrogens. — *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 390.
- Haller J.* Nebenwirkungen hormonaler Kontrazeptiva als Dosis-Wechselbeziehungen und potentielle teratogene Effekte der Hormonalen Kontrazeptiva. In: *F. K. Beller, H. D. Boettcher, Moderne Kontrazeption*. Thieme, Stuttgart, 1975, 52—57.
- Hamar C., Levy G.* Serum protein binding of drugs and bilirubin in newborn infants and their mothers. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, 28, 58—63.
- Haney A. F., Hammond C. B., Soules M. R., Creasman W. T.* Diethylstilbestrol-induced upper genital tract abnormalities. — *Fertil. Steril.*, 1979, 31, 142.
- Harlap S., Prywes R., Davies A. M.* Birth defects and estrogens and progesterones in pregnancy. — *Lancet*, 1975, 2, 688—683.
- Harlap S., Davies A. M., Grover N. B., Prywes R.* The Jerusalem perinatal study: The first decade 1964—73. — *Isr. J. Med. Sci.*, 1977, 13—1073—1091.
- Harlap S., Eldor J.* Births following oral contraceptive failures. — *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 447—452.
- Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S.* Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Mas, 1977a.
- Heinonen O. P., Stone D., Monson R. R., Hook E. B., Shapiro S.* Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. — *N. Engl. J. Med.*, 1977b, 296, 67—70.
- Hellstroem B., Lindstein J., Nilsson K.* Prenatal sexhormone and congenital limb-reduction defects. — *Lancet*, 1976, 2, 372—373.
- Hendrickx A. G., Parker R. M., Rao P. S., McKinney B., Tarara R.* Embryotoxic studies of hormone analogue in macaques and baboons. 8th Conf. Eur. Teratology Soc., Muenster 1980, 21.
- Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C.* Registry of clear-cell carcinoma of genital tract in young women. — *N. Engl. J. Med.*, 1971a, 285, 407.
- Herbst A. L., Ulfelder H., Poskanzer D. C.* Adenocarcinoma of the vagina, association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. — *N. Engl. J. Med.*, 1971b, 284, 878.
- Ibrahim M. A., Spitzer W. O.* The Case Control Study. Consensus and Controversy. Pergamon Press, Oxford, 1979.
- Inserm* (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale) Malformations Congenitales. Risques Perinatals. Enquete prospective. Editions INSERM, Paris, 1978.
- Janerich D. T., Piper J. M., Glebatis D. M.* Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 697—700.
- Janerich D. T., Dugan J. M., Standfast S. J., Strite L.* Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. — *Br. Med. J.*, 1977, 1058—1060.
- Janerich D. T., Piper J. M.* Epidemiologic studies on the effect of oral contraceptives on subsequent pregnancies. In: *Risks, Benefits, and Controversies in Fertility control*, ed. by J. J. Sciarra, G. I. Zatuchni, J. J. Speidel. Harper and Row, Hagerstown, Md. 1978, 263—268.
- Johnson L. D., Driscoll S. G., Hertig A. T., Cole P. T., Nickerson R. J.* Vaginal adenosis in stillborns and neonates exposed to diethylstilbestrol and steroidal estrogens and progestins. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 671.
- Jones G. S.* In: *Proceedings of the Symposium «Progesterone, Progestins, and Fetal Development»* ed. by R. A. Chez, *Fertil. Steril.*, 1978, 30, 20.
- Juchau M. R., Chao S. T., Omiecinski C. J.* Drug metabolism by the human fetus. — *Clin. Pharmacokin.*, 1980, 5, 320—339.
- Kaufman P. H., Binder G. L., Gray P. M., Adam E.* Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 51.
- Klingberg M. A., Weatherall J. A. C., Papier C.* Epidemiologic methods for detection of teratogens. S. Karger, Basel, 1979.
- Kolb K. H., Schulze P. E.* Pharmakokinetische Untersuchungen von Gestagenen

- in Mensch und Pavian. In: Radioisotope in Pharmakokinetik und klinischer Biochemie, ed. by G. Hoffmann, H. A. Ladner. Schattauer, Stuttgart, 1970.
- Kullander S., Kerllén B.** A prospective study of drugs and pregnancy. 3. Hormones. — Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1976, 55, 221.
- Labhart A.** Klinik der inneren Sekretion. 3rd ed., Springer, Heidelberg, 1978.
- Laurence K. M.** Reply to Gal. — Nature, 1972, 240, 242.
- Laurence M., Miller M., Vowles M., Evans E., Carter C.** Hormonal pregnancy tests and neural tube malformations. — Nature, 1971, 233, 495—496.
- Lenz W.** Forms and causes of human malformations. — Acta Morph. Acad. Sci. Hung., 1980, 28, 99.
- Levy E., Cohen A., Fraser F. C.** Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects. — Lancet, 1973, 1, 611.
- Liukko P., Erkkola R., Laakso L.** Ectopic pregnancies during use of low-dose progestogens for oral contraception. — Contraception, 1977, 16, 575.
- Moltz L., Meckies J., Hammerstein J.** Die kontrazeptive Betreuung androgenisierter Frauen mit einem niedrig dosierten cyproteronacetathaltigen Einphasenpräparat. — Dtsch. med. Wschr., 1979, 39, 1376.
- Mulvihill J. J., Mulvihill C. G., Neill C. A.** Congenital heart defects and prenatal sex hormones. — Lancet, 1974, 1, 1168.
- Mulvihill J. J., Mulvihill C. G., Neill C. A.** Prenatal sex hormone exposure and cardiac defects in man. — Teratology, 1974, 9, A-30.
- Nau H., Liddiard C., Bass R., Lange J., Haase V.** Der diaplazentare Uebergang sowie der fetale Metabolismus von Phormaka in der ersten Haelfte der menschlichen Schwangerschaft. In: Embryotoxische Probleme in der Arzneimittelforschung, ed. by B. Schnieders, G. Stille, P. Grosdanoff. Dietrich Reimer, Berlin, 1978, 89—96.
- Nelson M. M., Forfar J. O.** Association between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. — Br. Med. J., 1971, 523—527.
- Neubert D., Merker H. J., Koehler E., Krowice R., Barrach H. J.** Biochemical aspects of teratology. In: Advances in the Biosciences 6, ed. by G. Raspe, Pergamon Press, Oxford 1971, 575—622.
- Neubert D.** Remarks on the problem of drawing conclusions on prenatal drug-safety from human data. In: Perinatale Medizin Band VII, ed. by E. Schmidt, J. W. Dudenhausen, E. Saling. Thieme, Stuttgart, 1978, 24—25.
- Neubert D.** Bedeutung pharmakokinetischer Parameter für die Teratologie. In: Embryotoxikologische Probleme in der Arzneimittelforschung, ed. by Schnieders, G. Stille, P. Grosdanoff. Dietrich Reimer, Berlin, 1978, 83—88.
- Neumann F., Doering G., Hossfeld C.** Endokrinologie II. Sexualhormone und Fortpflanzung. In: Physiologie des Menschen, ed. by O. H. Gauer, K. Kramer, R. Jung. Vols. 17, 19. Urban Schwarzenberg, Munchen 1972 (Vol. 17) and 1977 (Vol. 19).
- Neumann F., Elger W., Nishimo Y., Steinbeck H.** Probleme der Dosifindung: Sexualhormone. Arznei-Forsch/Drug Res., 1977, 27 (1), 296.
- Neumann F.** Anatomie und Physiologie der Fortpflanzung bei Mensch und Tier. In: Embryotoxikologische Probleme in der Arzneimittelforschung, ed. by B. Schnieders, G. Stille, P. Grosdanoff, Dietrich Reimer, Berlin, 1978, 4—20.
- Neumann F., Graef K. J.** Some comparative endocrinopharmacological aspects and their relevance in the interpretation of adverse drug effects. In: Pharmacological Methods in Toxicology, ed. by Z. Zbinden, F. Gross. Pergamon Press, Oxford, 1979, 271—286.
- Nishimura H., Uwabe C., Sempa R.** Examination of teratogenicity of progestogens and/or estrogens by observation of the induced abortuses. — Teratology, 1974, 10, 93.
- Nishimura H.** Prenatal versus postnatal malformations based on the Japanese experience on induced abortions in the human being. In: Ageing Gametes, ed. by R. J. Blandau. Karger, Basel, 1975.
- Nishimura H., Tanimura T.** Clinical aspects of the teratogenicity of drugs. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
- Nocke W.** Sind weibliche Sexualhormone teratogen? Ruckblick-Zwischenbilanz-Konsequenzen. — Gynaekologe, 1978, 11, 119.

- Nora A. H., Nora J. J.* A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. — *Arch. Environm. Health*, 1975, 30, 17—21.
- Nora J. J., Nora A. H.* Birth defects and oral contraceptives. *Lancet*, 1973, 1, 941—942.
- Nora J. J., Nora A. H., Perinchief A. G., Ingram J. W., Fountain A. K., Peterson M. J.* Congenital abnormalities and first-trimester exposure to progestagen/estrogen. — *Lancet*, 1, 313—314.
- Nora J. J., Nora A. H., Blu J., Ingram J., Fountain A., Peterson M., Lortscher R. H., Kimberling W. J.* Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. — *J.A.M.A.*, 1978, 240, 837—843.
- Oakley G. P., Flynt J. W., Falek A.* Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. — *Lancet*, 1973, 2, 256—257.
- O'Brien P. C., Noller K. L., Robboy S. J., Barnes A. B., Kaufman R. H., Tillee B. C., Townsend D. E.* Vaginal epithelial changes in young women enrolled in the national cooperative diethylstilbestrol adenositis (DESAD) project. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 300.
- Ortiz-Perez H. E., Fuertes de la Haba A., Bangdiwala I., Roure C. A.* Abnormalities among offspring of oral and nonoral contraceptive users. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134, 512.
- Peterson W. F.* Pregnancy following oral contraceptive therapy. — *Obstet. Gynecol.*, 1969, 34, 363—367.
- Plotz E. J., Davis M. E.* Distribution of radioactivity in human maternal and fetal tissues following administration of C¹⁴-4-progesterone. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, 95, 91—92.
- Plotz E. J., Nocke W., Schander K., Pratt V., Kaulhausen H.* Sex hormones and related compounds, including oral contraceptives. In: *Side Effects of Drugs*, Annual 4, ed. by M. N. G. Dukes. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
- Plotz E. J., Nocke W., Schander K., Pratt V., Kaulhausen H.* Sex hormones and related compounds, including oral contraceptives. In: *Side Effects of Drugs*, Annual 5, ed. by M. N. G. Dukes. Excerpta Medica, Amsterdam, 1981.
- Poggel H. A., Guenzel P.* Steroidhormone und Embryotoxizitaet. In: *Embryotoxikologische Probleme in der Arzneimittelforschung*, ed. by B. Schneiders, G. Stille, P. Grosdanoff. Dietrich Reimer, Berlin, 1978, 127—132.
- Potts G. O.* Pharmacology of danazol. — *J. Int. Med. Res.*, 1977, 5, Suppl. 3, 1.
- Rennell C. L.* T-shaped uterus in diethylstilbestrol (DES) exposure. — *Am. J. Radiol.*, 1979, 132, 979.
- Robby S. J., Kaufman R. H., Pratt J., Welch W. R., Gaffey T., Scully R. E., Richart R., Fenoglio C. M., Virata R., Tillee B. C.* Pathologic findings in young women enrolled in the national cooperative diethylstilbestrol adenositis (DESAD) project. — *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 309—317.
- Robinson S. C.* Pregnancy outcome following oral contraceptives. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 109, 354—358.
- Rothman K. J., Louik C.* Oral contraceptives and birth defects. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 522.
- Rothman K. J., Fyler D. C., Goldblatt A., Kreidberg M. B.* Exogenous hormones and other drug exposure of children with congenital heart disease. — *Am. J. Epidemiol.*, 1979, 109, 433—439.
- Royal College of General Practitioners* The outcome of pregnancy in former oral contraceptive users. — *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 83, 608.
- Rumeau-Rouquette C., Goujard J., Huel G., Kaminski M.* Congenital malformations. Perinatal risks. A prospective survey. INSERM, 1978.
- Sackett D. L.* Bias in analytic research. — *J. Chron. Dis.*, 1979, 32, 51.
- Saxena B. N., Shimanker K., Grudzinskas J. G.* Levels of contraceptive steroids in breast milk and plasma of lactating women. — *Contraception*, 1977, 16, 605—613.
- Schardein J. L.* *Drugs as Teratogens*. CRC Press, Ohio, 1977, 205—228.
- Schardein J. L.* Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. — *Teratology*, 1980, 22, 251—270.
- Sever L. E.* Hormonal pregnancy tests and spina bifida. — *Nature*, 1973, 242, 410.

- Slone D., Shapiro S.* Drugs and pregnancy. (Letter to the editor). — *Ann. Int. Med.*, 1979, 90, 275.
- Smithells R. W.* The problem of teratogenicity. — *Practitioner*, 1965, 194, 104—110.
- Spira N., Goujard J., Huel G., Rumeau-Rouquette C.* Etude du role teratogene des hormones sexuelles. Premiers resultats d'une enquete epidemiologique portant sur 20.000 femmes. — *Rev. Med. Paris*, 1972, 41, 2683—2694.
- Tuchmann-Duplessis H.* Teratogenic screening methods and their application to contraceptive products. — *Acta Endocrin.*, 1974, 75, Suppl. 185, 203.
- Tuchmann-Duplessis H.* Drug Effects on the Fetus. *Adis*, New York, 1976, 209 ff.
- Ufer J.* Hormontherapie in der Frauenheilkunde. *Grundlagen und Praxis*. 5th edn. de Gruyter, Berlin, 1978.
- Vessey M., Meisler L., Flavel R., Yeates D.* Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. — *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 86, 548—556.
- Villumsen A. L.* Environmental Factors in Congenital Malformations. F.A.D.L.s Forlag, Kopenhagen, 1970.
- Wilkins L., Jones H. W., Holman G. H., Stempfel R. S.* Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation: non-adrenal female pseudohermaphroditism. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1958, 18, 559.
- Yanagimachi R., Sato A.* Effects of a single oral administration of ethinyl estradiol on early pregnancy in the mouse. — *Fertil. Steril.*, 1968, 19, 787.
- Yasuda M., Miller J. R.* Prenatal exposure to oral contraceptives and transposition of the great vessels in man. — *Teratology*, 1975, 12, 239—244.

39. Сердечно-сосудистые — почечные лекарственные препараты

Г. Хитценбергер (G. Hitzemberger)

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды являются высокоэффективными лекарственными препаратами. В течение последних десятилетий были синтезированы чистые гликозиды, позволяющие точно дозировать отдельные препараты. Но все еще существуют нерешенные проблемы в лечении отдельных больных этими лекарственными препаратами, поскольку на активность препаратов могут влиять некоторые факторы. Это важно потому, что сердечные гликозиды представляют собой группу лекарственных препаратов, обладающих сравнительно низким значением терапевтического индекса, возможно, самым низким из всех лекарственных препаратов, обычно используемых в медицине. Беременность может быть влиятельным фактором, но, к сожалению, имеется слишком мало данных, которые могли бы служить в качестве руководящих указаний в отношении применения сердечных гликозидов во время беременности.

Среди многих сердечных гликозидов, имеющих в продаже, лишь несколько обладают такими характеристиками, которые оправдывают их использование в клинической практике. Эти характеристики определяются главным образом их фармакокинетическими свойствами. Они не должны иметь (из-за низкого

значения их терапевтического индекса) слишком большую вариабельность действия от одного больного к другому, как это было с более старыми лекарственными препаратами, содержащими сердечные гликозиды. Поэтому мы будем рассматривать только следующие сердечные гликозиды: β -метилдигоксин, β -ацетилдигоксин, дигитоксин, лантозид С и строфантин.

Фармакокинетика

β -метилдигоксин. Приблизительно 80% этого лекарственного препарата абсорбируется из пищеварительного тракта.

Определенная часть метаболизма этого препарата происходит в печени: он подвергается частичному деметилированию, так что в плазме крови обнаруживаются и дигоксин, и β -метилдигоксин. Они ведут себя по-разному: дигоксин имеет больший объем распределения, чем β -метилдигоксин. 25% дигоксина связывается с белками крови.

Период полувыведения дигоксина составляет приблизительно 40 ч, но эта величина варьирует из-за различий в метаболизме. Основной путь элиминации препарата — через почки, как посредством клубочковой фильтрации, так и с помощью канальцевой секреции, но при этом происходит некоторая реабсорбция из просвета канальцев. При почечной недостаточности период полувыведения увеличивается в соответствии со сниженным клиренсом креатинина. Недеметилированная часть препарата, однако, также экскретируется через печень; поэтому при тяжелых заболеваниях печени в плазме крови обнаруживаются высокие концентрации β -метилдигоксина [Rameis et al., 1978].

β -ацетилдигоксин. Приблизительно 80% этого препарата абсорбируется из пищеварительного тракта, отличаясь от β -метилдигоксина тем, что деацетилирование происходит в слизистой оболочке кишечника, и поэтому в центральный компартмент попадает чистый дигоксин. Следовательно, дальнейшие пути фармакокинетики β -ацетилдигоксина будут теми же, что и у дигоксина. Объем распределения β -ацетилдигоксина больше, чем объем распределения β -метилдигоксина, и поэтому его концентрации в плазме крови при одинаковых пероральных дозах будут ниже: доза β -ацетилдигоксина должна быть выше дозы β -метилдигоксина приблизительно на 50%.

Дигитоксин. Абсорбция дигитоксина из пищеварительного тракта выше, чем абсорбция двух упомянутых выше лекарственных препаратов, и составляет в среднем 90—100%. Около 90% этого препарата связывается с белками плазмы. Частично из-за разной степени связывания с белками плазмы по сравнению с упомянутыми выше препаратами объем распределения дигитоксина намного меньше, чем у дигоксинов, в результате чего его концентрации в плазме крови будут намного выше после введения в одинаковых дозах. Период полувыведения дигитоксина составляет в среднем 7 сут (!).

Дигитоксин элиминируется главным образом через печень, где он метаболизируется микросомальными ферментами печени. Одним из продуктов его биотрансформации является дигоксин. Метаболизм дигитоксина можно ускорить введением лекарственных препаратов, индуцирующих активность микросомальных ферментов, таких как фенobarбитал, фенилбутазон, фенитоин и рифампицин. Такое взаимодействие следует принимать во внимание при сочетанной терапии этими лекарственными препаратами. Однако заболевания печени не изменяют скорость элиминации дигитоксина.

Лантозид С. Степень его абсорбции из пищеварительного тракта широко варьирует от большого к большому и составляет в среднем только 40%. Поэтому его пероральное введение больше не рекомендуют. Период его полувыведения составляет приблизительно 40 ч, а элиминация происходит через почки.

Строфантин. Абсорбция этого препарата из пищеварительного тракта невелика — менее 10%, что делает неприемлемым его введение через рот. Период полувыведения составляет приблизительно 20 ч, а элиминация происходит через почки.

Фармакодинамика

Как только сердечные гликозиды достигают центрального компартмента, то фармакодинамика становится одинаковой для всех препаратов.

Лечение сердечными гликозидами во время беременности

Так же как и при отсутствии беременности, существуют только 2 показания для лечения беременных сердечными гликозидами.

1. Сердечная недостаточность.
2. Суправентрикулярная тахикардия.

При этом следует подчеркнуть, что сердечная недостаточность должна быть выраженной; сердечные гликозиды не следует использовать для профилактического лечения, поскольку их терапевтический индекс весьма невелик. Кроме того, необходимо уделять особое внимание состояниям, сопровождающимся повышенной чувствительностью миокарда, некоторые из которых нередко наблюдаются при беременности. Среди них отметим электролитные нарушения, особенно если вводят мочегонные препараты, и изменения кислотно-щелочного равновесия: гипокалиемия, гиперкальциемия, ацидоз и гипоксия увеличивают чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

Исходя из этих соображений можно вывести некоторые абсолютные и (что более важно при беременности) относительные противопоказания для применения сердечных гликозидов. Они приведены в табл. 44.

Кроме того, следует иметь в виду, что быстрого насыщения желательно добиваться только в том случае, если необходимо лечить острую сердечную недостаточность. При всех других состояниях, по-видимому, будет безопаснее предпочесть вариант

Таблица 44. Противопоказания для применения сердечных гликозидов

Абсолютные

Интоксикация гликозидами
Перед электрической стимуляцией сердца

Относительные

Брадикардия
Тяжелая экстрасистолия
Недостаток калия (магния)
Гиперкальциемия
Перед операцией на сердце (концентрация дигоксина в плазме крови должна быть снижена до $\leq 0,8$ нг/мл)

медленного насыщения, которое (по прошествии некоторого времени) также приведет к достижению терапевтических концентраций препарата в плазме крови [Marcus et al., 1966]. Для дигоксина это время (при введении его в дозах, рекомендуемых в табл. 45) будет составлять приблизительно 6—7 сут. Для дигитоксина оно будет равно 30 (!) сут. Из табл. 45 можно видеть, что величины суточных доз, необходимых для достижения медленного насыщения, равны величинам суточных поддерживающих доз после насыщения.

Специфические проблемы при введении сердечных гликозидов во время беременности могут возникнуть из-за того, что они проникают через плацентарный барьер как у экспериментальных животных, так и у беременных женщин. Их концентрации в плазме крови плода будут соответствовать концентрациям в плазме крови матери. Однако чувствительность миокарда

Таблица 45. Стандартные дозы сердечных гликозидов

Препарат	Перорально			Парентерально
	быстрое насыщение (24 ч)	медленное насыщение	поддерживающая доза (суточная)	
β -ацетилдигоксин	2,0 мг	0,3—0,4 мг	0,3—0,4 мг	1,0—1,5 мг, вводимых в течение 24 ч в виде нескольких инъекций
β -метилдигоксин	1,8—2,0 мг	0,2—0,3 мг	0,2—0,3 мг	
Дигитоксин	1,2—1,6 мг	0,15 мг ежесуточно $\times 6-7$ сут	0,15 мг	1,0—1,6 мг в виде нескольких инъекций в сутки
Лантозид С	Не рекомендуется			0,8 мг начально, затем по 0,2 мг каждые 2 ч, всего до 1,5 мг в течение 24 ч
Строфантин	Нельзя			0,25 мг начально, затем по 0,125 мг 2—3 раза в сутки

плода к сердечным гликозидам, по-видимому, менее выражена, чем у взрослых людей [Saarikoski, 1976]. К сожалению, до настоящего времени еще ничего не известно относительно изменений фармакокинетики сердечных гликозидов в организме беременной женщины, хотя и можно ожидать изменений, обусловленных повышенным минутным объемом сердца, увеличенным объемом циркулирующей крови, увеличенным притоком крови к внутренним органам и различиями в характере происходящего в печени метаболизма и в почечном клиренсе [Kraueg, Kraueg, 1977]. Эти изменения, вероятно, приведут к ослаблению действия и уменьшению продолжительности действия сердечных гликозидов во время беременности, но это еще нужно подтвердить. Однако до сих пор не было описано каких-либо токсических воздействий на плод у беременных женщин, надлежащим образом леченных сердечными гликозидами.

Противоаритмические препараты

Хотя использование противоаритмических препаратов не играет значительной роли во время беременности, иногда оно может оказаться необходимым. Поэтому наиболее часто используемые препараты этой группы будут рассмотрены ниже. Все эти препараты оказывают более или менее выраженное отрицательное инотропное действие, поэтому их следует использовать только после основательной оценки состояния сердца беременной и тщательного взвешивания показания и противопоказания к их применению.

Фармакокинетика

Хинин. Перорально вводимый хинина сульфат абсорбируется быстро, и пиковые концентрации его в плазме крови достигаются через 60—90 мин. Абсорбция хинина глюконата происходит несколько медленнее, и пиковые концентрации достигаются через 3—4 ч после его введения. От 70 до 80% препарата связывается с белками плазмы. Биотрансформация хинина происходит в печени, но полный объем этой биотрансформации выяснен не до конца. Обнаруживаются моно- и дигидроксилаты, причем количество этих метаболитов варьирует у разных больных. 20% родительского вещества выводится вместе с мочой, а остальные 80% экскретируются через печень. Период полувыведения составляет приблизительно 6 ч.

Прокаинамид. Этот препарат быстро и почти полностью абсорбируется из пищеварительного тракта: усвояемость составляет приблизительно 85%. Пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 45—75 мин после проглатывания капсул, но после проглатывания таблеток для достижения пиковых концентраций требуется больше времени. 20% лекарствен-

ного препарата связывается с белками плазмы. Выведение препарата происходит через почки и печень. Основным путем метаболизма является N-ацетилирование и, по-видимому, имеют место генетические вариации скорости ацетилирования. У людей, которым присуща большая скорость ацетилирования, до 40% введенной дозы препарата может экскретироваться в виде N-ацетилпрокаинамида. Этот метаболит является также кардиоактивным. Поскольку он экскретируется главным образом через почки, то концентрация этого метаболита в плазме крови может стать опасно высокой у больных с почечной недостаточностью. Два других метаболита, структура которых все еще неизвестна, составляют 8—15% от введенного количества прокаинамида. Около $\frac{2}{3}$ введенной дозы препарата экскретируется почками в неизменном виде. Эта часть препарата фильтруется и секретируется проксимальными канальцами и частично реабсорбируется. Период полувыведения составляет приблизительно $3,0 \pm 0,6$ ч, но может значительно превышать эту величину при почечной недостаточности. В этих условиях нужно контролировать концентрации в плазме крови как родительского вещества, так и N-ацетилпрокаинамида с тем, чтобы они не превышали допустимых уровней.

Дифенилхидантоин. Абсорбция этого препарата из пищеварительного тракта происходит медленно, и наблюдаются значительные индивидуальные различия. В среднем абсорбируется около 95% препарата. 90% препарата связывается с белками плазмы. Дифенилхидантоин элиминируется путем гидроксилирования в печени. Период полувыведения составляет приблизительно 24 ч, но он зависит от концентрации препарата в плазме крови, поскольку метаболизирующая ферментная система в печени может оказаться уже насыщенной при терапевтических концентрациях препарата в плазме крови.

Лидокаин. Лидокаин хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта, но подвергается существенному превращению в печени: лишь около 30% его достигает центрального компартмента. Концентрации его в плазме крови непредсказуемы вследствие индивидуальных различий в его метаболизме. Поэтому лидокаин всегда следует вводить парентерально. Приблизительно 50% препарата связывается с белками крови. Лидокаин не экскретируется в неизменном виде с мочой; в печени происходит его деэтилирование с образованием метаболита моноэтилглицилксилидина, который обладает противоритмическим действием, а затем образуется глицина кенлидид, у которого нет желаемой терапевтической эффективности. Период полувыведения зависит от состояния функции печени и притока крови к печени. В норме он составляет приблизительно 100 мин.

Мексилитин. Мексилитин представляет собой сравнительно новый противоритмический препарат, химическая структура которого не родственна структуре лидокаина, но который обладает сходными с лидокаином фармакодинамическими характе-

ристиками. Мексилитин хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта. Препарат метаболизируется в печени и экскретируется главным образом посредством этого органа. Почечная элиминация его зависит от величины рН мочи. Если моча сильно кислая, то до 50% препарата может экскретироваться через почки, но если величина рН мочи приближается к 8,0, то происходит реабсорбция препарата в канальцах и лишь 1% введенной дозы экскретируется через почки. Период полувыведения при нормальных условиях составляет около 10—12 ч. У больных с инфарктом миокарда он может увеличиться до 20 ч. У больных с нарушениями функции печени элиминация может быть замедлена, что приведет к накоплению препарата в крови [Hitzenberger, Fleener, 1978].

Аймалин. Алкалоид раувольфии аймалин сам по себе плохо абсорбируется из пищеварительного тракта. Лучшей биосвоемостью обладают его п-пропил-битартрат-производные. Продолжительность действия аймалина составляет несколько часов.

Ипровератил. Абсорбция препарата после его перорального введения происходит с индивидуальными различиями. В тех случаях, когда необходимо быстрое и надежное действие препарата, предпочтительнее его парентеральное введение. Продолжительность действия — несколько часов.

Дизопирамид. 90% дозы, введенной через рот, абсорбируется из пищеварительного тракта и лишь небольшой процент подвергается метаболизму в печени. Пиковые концентрации препарата в плазме крови обнаруживаются через 1—2 ч после его введения. 30% связывается с белками плазмы. Около 50% лекарственного препарата элиминируется в неизменном виде почками, 20% — в виде моно-N-деалкилированного метаболита и 10% — в виде неопознанных метаболитов. Период полувыведения составляет около 7—8 ч. У больных с почечной недостаточностью это время заметно увеличивается — до 20 ч и более.

Все, что касается β -адреноблокаторов и сердечных гликозидов, изложено в соответствующих разделах.

Фармакодинамика

Фармакодинамические эффекты сложны и до некоторой степени различны для каждого отдельного лекарственного препарата.

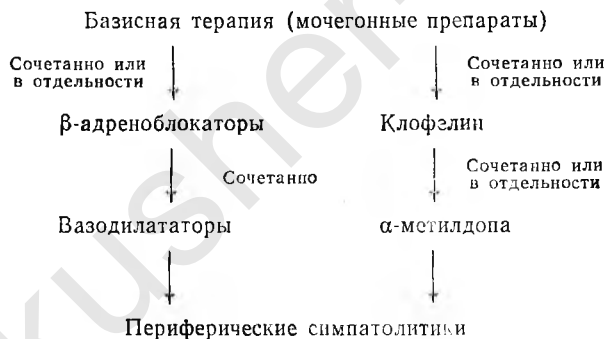
Использование во время беременности

Из рассмотренных выше противоаритмических препаратов не должны использоваться во время беременности из-за их потенциально вредного воздействия на плод указанные ниже пре-

параты. Хинин в Перечне лекарственных препаратов в 1980 г. отнесен к категории, которая включает в себя лекарственные препараты, тератогенное действие которых доказано. Противосудорожные препараты также относятся к этой группе, и поэтому дифенилхидантоин не должен использоваться во время беременности. Был описан «хидантоиновый синдром», включающий в себя пороки развития черепа и лица, гипоплазию пальцев рук, нарушения роста, психомоторные расстройства [Lecomte et al., 1981]. Был описан случай, когда при использовании дизопирамида у 31-летней беременной женщины на 32-й неделе беременности начались схватки и боли в животе через 60 мин после перорального приема 300 мг препарата [Lonhard, 1978].

Мочегонные и гипотензивные препараты

Кроме их натрийуретического действия, мочегонные препараты снижают величину артериального давления. Поэтому они рассматриваются в этом разделе вместе с гипотензивными препаратами. Мочегонные препараты занимают очень важное место в арсенале гипотензивных препаратов, особенно для осуществления базисной терапии, как это видно из схемы, представленной ниже.



Хотя эта схема имеет силу в качестве рекомендации для лечения только больных гипертонзией небеременных женщин, но по причинам, рассматриваемым далее в этом разделе, все указанные в ней лекарственные препараты могут быть использованы и для ведения гипертонзии во время беременности, а поэтому они будут описаны детально. Некоторые другие гипотензивные препараты, которые все еще находятся в стадии изучения (такие как ингибиторы фермента превращения ангиотензина или антагонисты кальция), не будут рассматриваться здесь, или потому, что их роль в данном контексте пока еще недостаточно ясна, или же потому, что слишком мало известно о возможности их применения во время беременности.

Здесь рассматриваются только те лекарственные препараты, которые широко используются в настоящее время и которые при определенных условиях можно назначать во время беременности. Иными словами, только тиазиды (исключая их производное диазоксид, действующее не как мочегонное средство) и фармакодинамически родственные им соединения будут рассмотрены в этом разделе.

Фармакокинетика

Все рассматриваемые лекарственные препараты могут проникать через плаценту и попадать в систему кровообращения плода.

Тиазиды. Хлортиазид плохо абсорбируется из пищеварительного тракта (около 10%), гидрохлортиазид абсорбируется быстро и хорошо (около 70%). Около 90% хлортиазида и 60% гидрохлортиазида связываются с белками плазмы крови. Они не претерпевают сколько-нибудь значительной биотрансформации и быстро распределяются во внеклеточной жидкости. Их элиминация происходит через почки посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В случаях почечной недостаточности эти лекарственные препараты могут также экскретироваться и через печень. Период полувыведения хлортиазида составляет $1,5 \pm 0,2$ ч, а гидрохлортиазида — $2,5 \pm 0,2$ ч.

Дисульфамид: клопамид и хлорталидон. Оба этих вещества хорошо и быстро абсорбируются из пищеварительного тракта и элиминируются почками. Часть хлорталидона элиминируется также и печенью, и в таком случае имеет место энтерогепатический круговорот. 85% абсорбированного хлорталидона связывается с эритроцитами. Значительной биотрансформации этих веществ не происходит. Период полувыведения хлорталидона составляет 44 ± 10 ч.

Фуросемид. Этот лекарственный препарат хорошо (около 65%) и быстро абсорбируется из пищеварительного тракта. Хотя происходит его значительное связывание с белками плазмы (около 96%), почечная элиминация фуросемида посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции осуществляется очень быстро. $\frac{1}{3}$ введенного препарата экскретируется с калом. Некоторая часть препарата биотрансформируется в неактивную 4-хлор-5-сульфамонлантраниловую кислоту. Период полувыведения составляет $0,85 \pm 0,70$ ч.

Этакриновая кислота. Это вещество абсорбируется из пищеварительного тракта быстро и хорошо. Большая часть препарата элиминируется почками (30—40%) в неизмененном виде, 40% связывается с уксусной кислотой и 20—40% связывается с цистеином. В небольшой степени этакриновая кислота элими-

нируется также печени, и эта часть претерпевает энтерогепатический круговорот.

Спиринолактон. Этот препарат хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта, но подвергается обширной биотрансформации, превращаясь в активное производное — канренон. Он элиминируется почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Аминоптеридин-триамтерен. Препарат абсорбируется из пищеварительного тракта в количестве 30—70%, причем 50—60% его связано с белками плазмы. Свободная фракция препарата быстро элиминируется с мочой; через 15—20 мин после введения препарат можно обнаружить в моче, и максимальная элиминация происходит через 2—4 ч после введения. Экскреция происходит посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения составляет $2,8 \pm 0,9$ ч.

Амилорид. Из пищеварительного тракта абсорбируется от 15 до 26% этого препарата. Абсорбированная часть препарата экскретируется почти исключительно с мочой. Экскретируемый продукт идентичен родительскому веществу.

Фармакодинамика

При рассмотрении фармакодинамики мочегонных препаратов следует принимать во внимание два различных эффекта этих препаратов: сам мочегонный эффект и понижающие артериальное давление эффекты, которые, возможно, непосредственно не связаны с мочегонным действием.

Лечение мочегонными препаратами во время беременности

Мочегонные препараты применяют во время беременности как для лечения отеков, так и гипертензии.

Отеки. В Шотландском исследовании из 911 больных 18% матерей получали мочегонные препараты в третьем триместре беременности [Fogfar, Nelson, 1973], а в Американском исследовании из 156 больных такие препараты получали 57% женщин [Hill, 1973]. Однако отеки во время беременности могут быть физиологическим явлением, и ценность мочегонных препаратов для предупреждения преэклампсии остается сомнительной. Никаких положительных эффектов не удалось получить при лечении этими препаратами развившейся преэклампсии. Как указывал Kincaid-Smith (1973), мочегонные препараты могут замаскировать клинические и лабораторные признаки этого заболевания и лишить врача возможности распознать обычные показания для индукции родов. Поэтому было рекомендовано использовать мочегонные препараты во время беременности только для лечения сердечных, почечных и печеночных отеков, запястного синдрома и водной интоксикации в случае передозировки окситоцина. Кроме того, следует учитывать, что беременные особенно чувствительны к индуцируемой мочегонными препаратами потере электролитов, и результатом этого может быть развитие гипонатриемии у новорожденного. К тому же сообщалось, что масса тела новорожденного была пониженной после лечения матери мочегонными препаратами, а это указывает на их влияние на рост плода [Campbell et al., 1975].

Что касается сочетания гипертензии с беременностью, то, прежде чем использовать для лечения в этих случаях гипотензивные препараты, необходимо принять во внимание ряд соображений, указанных ниже. Повышенное артериальное давление во время беременности может представлять собой гипертоническую болезнь (или симптоматическую гипертензию, обусловленную нарушением функции какого-либо органа, приводящим к повышению артериального давления), или же оно может быть проявлением токсикоза беременности. Гипертоническая болезнь может развиться во время беременности или же может предшествовать ей. С другой стороны, токсикоз беременности является заболеванием, специфическим для беременных женщин, при котором гипертензия связана с развитием заболевания почек, коррелируя с протеннурией, отеками и снижением скорости клубочковой фильтрации. Артериальное давление в норме при беременности бывает пониженным. Поэтому величина артериального давления, считающаяся нормальной у небеременной женщины, может оказаться повышенной для беременной.

В исследовании, охватывавшем 59 000 беременностей, было показано, что гибель плодов значительно возрастала в тех случаях, когда диастолическое давление у беременной было выше 84 мм рт. ст. в любой стадии беременности [Friedman, Neff, 1977]. Осознание того факта, что при беременности диапазон артериального давления, которое можно считать нормальным, снижается, может позволить раньше выявить токсикоз беременности.

Гемодинамической причиной, лежащей в основе снижения артериального давления во время беременности, является то, что периферическое сопротивление при этом значительно снижено из-за увеличения во время беременности минутного объема сердца и объема циркулирующей крови на 30—40%. Возможно, что повышенный синтез простагландинов (особенно сосудорасширяющего простагландина E_2 в матке, плаценте и стенках кровеносных сосудов) является причиной такого падения величины периферического сопротивления. С другой стороны, простагландины стимулируют секрецию ренина в почках, тем самым увеличивая выработку ангиотензина II и альдостерона. Однако чувствительность артериальной стенки к действию ангиотензина, увеличивающего артериальное давление, при этом снижена. При токсикозе беременности эта чувствительность возрастает, вероятно, благодаря уменьшению синтеза простагландина E [Ferris, 1980].

Лечение повышенного артериального давления во время беременности должно начинаться как можно раньше. Целесообразность использования мочегонных препаратов для этой цели остается спорной, потому что во время беременности содержание натрия в организме должно поддерживаться на уровне 900 мэкв, чтобы обеспечить возможность увеличения объема циркулирующей крови и нормальное развитие плода. Было установлено, что при лечении мочегонными препаратами маточный кровоток был пониженным [Grant et al., 1975].

Однако методы, использованные для оценки маточного кровотока, были признаны недостаточно точными для того, чтобы можно было сделать такие выводы. Кроме того, в нескольких контролируемых исследованиях использования тиазидов во время беременности не было выявлено какого-либо пагубного влияния на выживаемость плодов: гибель плодов в 9109 случаях беременности составляла 1,36% у беременных, леченных мочегонными препарата-

Таблица 46. Смертность плодов при токсикозе беременности в процентах

Группа больных	Использование мочегонных препаратов		Использование гипотензивных препаратов	
	да	нет	да	нет
I (диастолическое АД ≤ 95 мм рт. ст.)	1,74	2,83	3,6	2,1
II (диастолическое АД ≤ 95 мм рт. ст. + протеинурия)	4,43	1,87	11,4	2,96
III (диастолическое АД > 95 мм рт. ст. + протеинурия)	1,02	2,46	—	1,92

ми, и 2,41% у нелеченных этими препаратами (среднее количество в 5 исследованиях: 12—16). Такая разница, хотя и не является статистически значимой, не указывает на какое-либо увеличение числа случаев гибели плодов в группе беременных, леченных тиазидами [Ferris, 1980].

В табл. 46 показаны некоторые результаты, характеризующие трудность определения влияния лекарственного препарата на смертность плодов при токсикозе беременности. Эта таблица представляет собой часть результатов исследования 59 000 беременностей, выполненного Friedman и Neff [Friedman, Neff, 1977].

В группе II больных, где повышенное диастолическое артериальное давление сопровождалось протеинурией, лечение мочегонными препаратами коррелировало со значительно более высокой смертностью плодов. Однако более высокая смертность плодов в этой группе была обнаружена не только при лечении мочегонными препаратами, но и при лечении другими гипотензивными препаратами и (это не показано в данной таблице) также наркотиками, пероральными противодиабетическими препаратами и противосудорожными препаратами. Возможно, как указывает Ferris, что все эти лекарственные препараты применялись в более тяжелых случаях.

Хотя все еще не существует убедительных данных, которые доказали бы, что выживаемость плодов и матерей увеличивается в случае применения гипотензивной терапии во время беременности, осложненной токсикозом, ее проведение считается целесообразным на основании наших знаний о лечении небеременных больных женщин для снижения повышенного артериального давления. У женщин, страдающих токсикозом беременности и умерших от этого заболевания, часто обнаруживают кровоизлияния в мозг или отек легких, т. е. такие осложнения, которые можно предотвратить гипотензивной терапией.

Ferris (1980) рекомендует первоначально лечить больных со слабым токсикозом беременности постельным режимом, при положении больной лежа на боку, и седативными средствами. Если имеются отеки, то рекомендуется назначение диеты с ограничением соли (2 г натрия в сутки) и введение гидрхлортиазида.

Если наблюдается токсикоз беременности с более тяжелой гипертензией (диастолическое артериальное давление 110 мм рт.ст.) и в дополнение к этому у больной имеются отеки, то может оказаться целесообразным использование комбинации диазоксида с каким-либо диуретиком. Finperty [см. Ferris, 1980] лечил 61 больную с тяжелым токсикозом беременности, используя комбинацию диазоксида с фуросемидом, и в этой группе не было ни одного случая смерти матери, а показатели смертности плодов были на том же уровне, что и в группе больных женщин, не получавших гипотензивного лечения. Morris и соавт. (1977) использовали то же самое сочетание препаратов с хорошими результатами. Не существует убедительных данных в поддержку опасений того, что снижение артериального давления приведет к снижению маточного кровотока. Однако необходимо помнить, что окончательное излечение токсикоза беременности обеспечивают роды, и, следовательно, как только клиническое состояние больной стабилизируется, это служит показанием к родоразрешению.

Что касается показателя материнской смертности во время беременности женщин, страдающих гипертонической болезнью, то следует признать, что этот показатель невелик; но если такая смерть все же происходит, то она вызывается кровоизлиянием в мозг, злокачественной энцефалопатией или левожелудочковой недостаточностью. Поэтому лечение гипертонической болезни, по-видимому, показано. Кроме того, можно показать на основе ряда данных, что показатель смертности плодов у страдающих гипертензией женщин, леченных гипотензивными препаратами во время беременности [Ounlop, 1966; Kincaid-Smith et al., 1966; Redman et al., 1976], был значительно ниже, чем он был в предшествующие десятилетия у больных женщин, не получавших лечения. Ferris (1980) заявляет, что клиницист должен использовать те лекарственные препараты, которыми больную лечили до начала беременности, и он указывает, что довольно эффективным является сочетание симпатолитических препаратов с каким-либо мочегонным препаратом.

Фармакодинамическое действие тиазидов и дисульфамидов на нефрон может приводить к развитию побочных эффектов в виде гипокалиемии и гиперурикемии, как уже было сказано ранее. На вопрос о том, следует ли перорально вводить соли калия больным с гипокалиемией, большинство авторов отвечают отрицательно. Предлагалось использование в таких случаях дополнительных калийсберегающих мочегонных препаратов, но их действие на развитие плода недостаточно изучено. Поэтому рекомендуется при развитии гипокалиемии снижать дозу принимаемого мочегонного препарата. Кроме того, может происходить нарушение толерантности к глюкозе, ускоряющее развитие сахарного диабета. Точный механизм этого явления неясен.

Скрытая почечная недостаточность может осложниться в случае введения тиазидов и дисульфамидов. И наоборот,

Finnerty [Ferris, 1980] показал что лечение 61 больной с тяжелым токсикозом беременности комбинацией диазоксида с фуросемидом оказывало благоприятное влияние на протеинурию. Вопрос о снижении маточного кровотока под влиянием тиазидов уже обсуждался наряду с тем фактом, что у новорожденного после такого лечения матери может наблюдаться гипонатриемия.

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы играют важную роль в лечении гипертензии слабой и умеренной степени. Действительно, при этих состояниях они являются препаратами первого выбора. Кроме того, как можно видеть из нашей схемы лечения, они весьма полезны в сочетании с диуретиками; такая комбинация оказывается эффективной приблизительно для 75% больных гипертензией. Все имеющиеся в настоящее время в продаже β-адреноблокаторы обладают приблизительно одинаковой активностью в отношении снижения артериального давления независимо от их других фармакологических характеристик, таких как кардиоселективность или присущая им симпатомиметическая активность. Их фармакокинетические характеристики также очень сходны между собой и имеют лишь небольшие различия, на которые будет указано в следующем разделе.

Фармакокинетика

Абсорбционные характеристики некоторых β-адреноблокаторов приведены в табл. 47.

Обратите внимание на то, что биоусвояемость некоторых из наиболее широко используемых β-адреноблокаторов довольно низка и что она также может зависеть от дозы препарата, как например, обстоит дело с анаприлином. Это обстоятельство может быть причиной того факта, что наблюдаются столь боль-

Таблица 47

Препарат	Процент абсорбции (прохождение через слизистую оболочку пищеварительного тракта)	Процент биоусвояемости (количество вещества, достигавшее центрального компартмента)	Зависимость биоусвояемости от дозы
Олпренолол	Полная	~10	Да
Анаприлин	»	~30	»
Окспренолол	»	(?)	Нет
Пиндолол	»	~100	»
Метопролол	»	~50	»
Атенолол	»	~60	»
Надолол	»	~35	»

Таблица 48

Препарат	Период полувыведения (ч)	Экскреция с мочой (количество неизмененного препарата в процентах от введенной дозы)	Суммарная экскреция с мочой (процент от дозы)	Активные метаболиты
Олпренолол	2—3	<1	>90	Да
Анаприлин	3—4	<1	>90	»
Оксспренолол	2—3	—	70—95	—
Пиндолол	3—4	~40	>90	Нет
Метопролол	3—4	~3	>90	Нет (?)
Атенолол	6—8	~70	~85	Нет
Надолол	14—18	~75	~75	»

шие индивидуальные различия в величинах дозы, необходимой для достижения желаемого эффекта при использовании этих препаратов, поскольку значительная первоначальная их биотрансформация происходит в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Степень метаболизма в печени варьирует от большого к большому и зависит от многих факторов — индуцирования ферментов другими лекарственными препаратами, влияния факторов окружающей среды и даже от курения.

В табл. 48 приведены некоторые другие фармакокинетические параметры нескольких β -адреноблокаторов.

Табл. 48 показывает, что период полувыведения довольно невелик у большинства исследованных β -адреноблокаторов. Хотя необходимо подчеркнуть, что период полудействия этих препаратов намного больше и составляет 12 ч и более для большинства этих препаратов, возможно, из-за длительного времени их связывания с β -адренорецепторами. Поэтому за основу дозирования можно взять схему введения препарата дважды в сутки для большинства этих препаратов, а для надолола, атенолола и, возможно, метопролола — введение 1 раз в сутки.

Фармакодинамика

Самое важное динамическое действие лекарственных препаратов этого класса, являющееся результатом блокирования ими β -адренорецепторов, — это тот эффект, который они оказывают на сердечно-сосудистую систему. В случае использования неселективных β -адреноблокаторов они блокируют взаимодействие как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторов с медиаторами, что ведет к развитию реакций, указанных в табл. 49.

Табл. 49 показывает, что можно предсказать влияние β -адреноблокаторов на артериальное давление. Из-за снижения силы и частоты сердечных сокращений происходит уменьшение минутного объема сердца, а из-за сокращения гладкой мускула-

Таблица 49. Эффект антагонистов β -адренорецепторов

β_1		β_2
Сердце: сила сокращений, частота сокращений	↓	Гладкая мускулатура: сила со- кращений (кровеносные сосу- ды, бронхи, матка) ↑
Жир: липолиз	↓	Печень, скелетная мускулату- ра: гликогенолиз ↓
Почки: секреция ренина	↓ (?)	Почки: секреция ренина ↓

туры в стенках артерий происходит увеличение периферического сопротивления. Тогда суммарный эффект должен состоять в том, что величина артериального давления не изменится. И действительно, острое введение анаприлина вызывает именно такое действие. Но, как это ни удивительно, хроническое введение анаприлина приведет (через одну или несколько недель) к постепенному увеличению минутного объема сердца (главным образом благодаря увеличению ударного объема) и снижению периферического сопротивления, в результате чего средняя величина артериального давления снизится.

Однако до настоящего времени мы по-настоящему не понимаем, в чем заключается механизм, с помощью которого β -адреноблокаторы снижают величину артериального давления.

Лечение гипертензии во время беременности β -адреноблокаторами

Важность лечения высокого артериального давления и что означает «высокое артериальное давление» во время беременности уже были рассмотрены в разделе, посвященном мочегонным препаратам. Роль, которую играют β -адреноблокаторы при этом состоянии, все еще остается противоречивой.

В то время как в нескольких сообщениях о лечении β -адреноблокатором анаприлином [Cottril, 1977; Nabich, McCarthy, 1977] описывается развитие у новорожденных угнетения дыхания, брадикардии и гипогликемии (без фатального исхода), Gallery и соавт. (1978) описали 19 случаев лечения анаприлином страдающих гипертензией беременных, у новорожденных которых масса тела при рождении была выше, чем у новорожденных, матери которых страдали гипертензией такой же степени, но не получали лечения. Эти авторы считают, что в прежних сообщениях не были учтены различные привходящие случайные обстоятельства.

Мы сами (в отличие от наших прежних рекомендаций) считаем, что β -адреноблокаторы можно использовать для лечения гипертензии у беременных, но при этом необходимо особо тщательно наблюдать за новорожденным, особенно в первые 3 дня

после рождения, причем основными объектами наблюдения должны быть такие параметры, как уровень сахара в крови, частота сердечных сокращений и дыхание.

Сосудорасширяющие препараты

Если гипертензию не удается достаточно эффективно контролировать с помощью мочегонных препаратов и β -адреноблокаторов или их сочетания, то дополнительное применение сосудорасширяющих препаратов может повысить эффективность лечения. В такой ситуации могут быть использованы (и, конечно, их уже использовали во время беременности) 3 различных вещества: апрессин, празозин и диазоксид.

Фармакокинетика

Апрессин. Благодаря обширной первоначальной биотрансформации этого препарата в печени его биоусвояемость сравнительно невелика: 30—50% — по литературным данным. Основным метаболитом, по-видимому, является продукт ацетилирования. Необходимо различать людей, у которых биотрансформация в виде процесса ацетилирования протекает медленно, и тех, у которых она протекает быстро. Более низкая биоусвояемость наблюдается у людей с быстрым протеканием процесса ацетилирования по сравнению с теми, у кого он протекает медленно. Период полувыведения колеблется от 2 до 8 ч и в среднем составляет 3 ч. Около 87% апрессина связывается с белками плазмы. Лишь около 13% препарата в виде неизмененного вещества экскретируется с мочой.

Празозин. Этот препарат также подвергается существенной первоначальной биотрансформации в печени. Его биоусвояемость составляет в среднем 57%. Период полувыведения равен приблизительно 3 ч. 93% препарата связывается с белками плазмы. Менее 1% экскретируется с мочой.

Диазоксид. Хотя диазоксид в значительной степени абсорбируется из пищеварительного тракта, его использование при лечении гипертензии ограничивается только внутривенным введением при гипертонических кризах из-за его побочных эффектов при хроническом введении (см. ниже). 90% препарата связывается с белками плазмы. Плазматический клиренс низок: 7 мл/мин. Одна треть из этого количества экскретируется почками.

Лечение гипертензии во время беременности сосудорасширяющими препаратами

Как апрессин, так и диазоксид используют для лечения гипертензии во время беременности. Основной причиной их применения является то, что они редко снижают маточный кровоток. Не наблюдалось никаких вредных воздействий апрессина на мать или на плод [Walters, Humphrey, 1980]. Однако нужно принимать во внимание, что рефлексорная тахикардия может

представить определенную опасность в условиях токсикоза беременности. Поэтому настоятельно рекомендуется сочетание этих сосудорасширяющих препаратов с β -адреноблокаторами.

Что касается диазоксида, то его следует зарезервировать только для лечения гипертонических кризов из-за возможности развития у матери и новорожденного при его введении гипергликемии и задержки натрия и воды, а также из-за его угнетающего действия на сокращения матки (см. выше). Однако при гипертонических кризах диазоксид в сочетании с сильнодействующим диуретиком, таким как фуросемид, использовали с хорошими результатами как для матери, так и для плода [Ferris, 1980; Moneta et al., 1978].

Использование празозина для лечения гипертензии во время беременности плохо освещено в литературе. Поэтому его применение следует ограничивать только теми больными, у которых не удастся достичь адекватного контролирования гипертензии с помощью других препаратов.

Лекарственные препараты преимущественно центрального действия

В этом контексте будет описано применение клофелина и метилдофы.

Фармакокинетика

Клофелин. Хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта; биоусвояемость в среднем составляет 75%. Плазматический клиренс равен 3 мл/кг/мин. 60% этого клиренса обеспечивается элиминацией препарата через почки в неизменном виде. Период полувыведения составляет приблизительно 8¹/₂ ч; продолжительность действия препарата у больных гипертонией доходит до 24 ч и больше [Pettinger, 1975]. Препарат не связывается с белками плазмы.

Метилдофа. Абсорбция препарата из пищеварительного тракта в случае введения имеющихся лекарственных форм невелика, составляя только 25% вещества, в неизменном виде, со значительными отклонениями у отдельных больных. Подвергается обширной первоначальной биотрансформации в печени. Около 63% препарата экскретируется с мочой. Период полувыведения составляет около 2 ч. Не происходит существенного связывания препарата с белками плазмы. В случае нарушенной функции почек может происходить некоторое накопление препарата, но не столь значительное, чтобы возникла необходимость в изменении дозы.

Лечение клофелином и метилдофой во время беременности

Не было сообщений о каких-либо специфических повреждающих эффектах этих препаратов во время беременности. Нежелательные реакции, конечно, могут развиваться, но они редко

носят серьезный характер и не создают особых проблем во время беременности как в отношении здоровья матери, так и в отношении состояния плода. Кроме того (в особенности это касается метилдофы), тот факт, что препарат не вызывает ни снижения минутного объема сердца (по крайней мере на ранней стадии лечения), ни уменьшения почечного или маточного кровотока, послужил основанием для того, чтобы рекомендовать метилдофу для лечения гипертензии во время беременности. Kincaid-Smith и соавт. (1966) были первыми из тех, кто начал применять метилдофу во время беременности. Результаты других исследований [Redman et al., 1977; Moneta et al., 1978] подтвердили справедливость ранее высказанных утверждений о том, что этот препарат эффективно контролирует величину артериального давления и сравнительно безопасен для матери и ребенка.

Периферические симпатолитические препараты

Если ни один из описанных выше препаратов, назначенный по отдельности или в сочетании, не может обеспечить достаточно эффективного контролирования величины артериального давления, то можно использовать периферические симпатолитические препараты по отдельности или чаще в сочетании с другими препаратами. Они должны всегда использоваться только в качестве препаратов последнего выбора, так как могут вызвать целый ряд побочных эффектов, часто весьма тяжелых или даже нетерпимых. Хотя имеются некоторые различия в действии разных имеющихся в продаже препаратов этого класса, здесь будет описан более детально октадин, поскольку он наиболее широко используется и результаты его применения подробнее освещены в литературе.

Фармакокинетика

Степень абсорбции октадина из пищеварительного тракта варьирует от большого к большому в широких пределах — от 3 до 30%. Это является одной из причин того, что доза октадина, необходимая для получения удовлетворительного гипотензивного эффекта, тоже варьирует в широких пределах. Хотя октадин быстро экскретируется почками, небольшие его количества связываются с тканями, в частности с адренергическими нервными окончаниями. Это является причиной длительного действия препарата в течение 1 нед и более. Помимо родительского вещества, экскретируются 2 менее активных метаболита. Эта биотрансформация октадина происходит в печени, представляя собой первоначальное его изменение.

Лечение октадином во время беременности

Из-за того, что при хроническом введении этого препарата развивается выраженная ортостатическая гипотензия, сочетающаяся с брадикардией и снижением минутного объема сердца, октадин всегда должен рассматриваться только в качестве последнего ресурса при лечении любого гипертензивного состояния. Однако использование октадина, предпочтительно в сочетании с другими препаратами, рекомендовано для случаев тяжелой гипертензии у беременной [Ferris, 1980]. Особое внимание должно быть уделено дозировке препарата, поскольку наблюдаются широкие вариации эффектов от различных доз октадина. Поэтому подбор дозы следует начать с назначения малых доз (т. е. 10 мг в сутки), а затем постепенно увеличивать дозу частями по 2,5 мг, причем интервалы между каждым очередным увеличением дозы должны быть не меньше одной недели. Артериальное давление у больной необходимо всегда измерять как в положении лежа на спине, так и в положении стоя, для того чтобы оценить действительный гипотензивный эффект.

Лекарственные препараты, действующие на сосудистую систему

Хотя многие из описанных выше лекарственных препаратов оказывают действие на сосудистую систему, следует рассмотреть и некоторые другие виды препаратов. К ним относятся лекарственные препараты, которые обладают различными видами действия на сосудистую систему, как стимулирующим, так и угнетающим, и поэтому их используют для лечения различных состояний. Большинство из них, однако, будет использоваться во время беременности очень редко как из-за их нежелательных эффектов при этом состоянии, так и из-за редко встречающихся при беременности показаний для их применения.

Лекарственные препараты, действующие на α -адренорецепторы

α -Адреноблокаторы

Фармакокинетика

Феноксифензамин. Абсорбция этого препарата из пищеварительного тракта варьирует и в среднем составляет лишь 20—30%. Мало известно о путях его метаболизма. Более 50% препарата в неизменном виде экскретируется через 12 ч после введения, и более 80% — через 24 ч, но некоторое количество

препарата остается в определенных тканях в течение недели и более.

Фентоламин. Мало известно о характере биотрансформации этого препарата в организме. После перорального введения наблюдается только 20%-ная эффективность препарата по сравнению с его активностью при парентеральном введении, и только 10% вещества в активной форме экскретируется с мочой после парентерального введения.

Алкалоиды спорыньи. Аминокислотный алкалоид эрготамин медленно и не полностью абсорбируется из пищеварительного тракта. Пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 2 ч после введения. Препарат метаболизируется в печени, и 90% метаболитов экскретируется с желчью. По-видимому, происходит некоторое накопление эрготамин в различных тканях, чем объясняется его длительное действие, несмотря на то, что его период полувыведения составляет только 2 ч.

Дигидроэрготамин и дигидроэрготоксин (состоящий из эргокорнина, эргокрестина и эргокриптина) абсорбируются в значительно меньшей степени, чем эрготамин.

Лечение α -адреноблокаторами во время беременности

Оставляя в стороне алкалоиды спорыньи, поскольку их совершенно нельзя применять во время беременности, другие упомянутые выше вещества этого класса должны использоваться только в предоперационном лечении и во время операции по поводу феохромоцитомы — состояния, очень редко развивающегося во время беременности. Если по каким-либо причинам выполнение операции невозможно, то может возникнуть необходимость в длительном лечении. В этих условиях предпочтение должно быть отдано пероральному введению феноксibenзамина. Одновременно с ним следует вводить β -адреноблокаторы для нейтрализации действия катехоламинов на β_1 -адренорецепторы сердца. Начальная суточная доза феноксibenзамина для перорального введения должна равняться 50 мг. В предоперационном периоде необходимо вводить препарат внутривенно из расчета 1 мг/кг за 36 и за 12 ч до операции. В ходе операции можно ввести от 2 до 5 мг фентоламина для предупреждения опасных эффектов внезапно высвобождающихся больших количеств катехоламинов.

Синдром Рейно и акроцианоз также являются показаниями для применения феноксibenзамина и фентоламина, но остается спорным вопрос о том, следует ли лечить эти состояния во время беременности α -адреноблокаторами. Поскольку двигательная активность матки стимулируется медиаторами через α -адренорецепторы, то вещества, угнетающие эту физиологическую реакцию, не должны вводиться перед началом родов или во время родов. Алкалоиды спорыньи оказывают сложное действие. Они стимулируют мускулатуру матки как непосредственно, так и

посредством возбуждения α -адренорецепторов; иными словами, в этом случае наблюдается частичное стимулирующее действие [Berde, Sturmer, 1978]. Это может вызвать сокращения матки под влиянием естественных алкалоидов спорыньи, но также и при действии дигидроэрготамина. И хотя высокие дозы этих веществ необходимы для индуцирования выкидыша, беременность является абсолютным противопоказанием для применения алкалоидов спорыньи.

α -Адренергические стимуляторы

(исключая катехоламины и родственные им вещества)

При определенных обстоятельствах производные алкалоидов спорыньи могут вызывать стимуляцию α -адренорецепторов в гладкой мускулатуре кровеносных сосудов. Такое их действие служит основанием для использования дигидроэрготамина при лечении мигрени и венозной недостаточности, поскольку он оказывает тонизирующее действие на вены. Но по упомянутым выше причинам его применение во время беременности невозможно.

Сосудорасширяющие препараты

(исключая гипотензивные средства)

Здесь будут рассмотрены только те вещества, сосудорасширяющее действие которых доказано.

Фармакокинетика

Органические нитраты

Органические нитраты метаболизируются путем восстановительного гидролиза, катализируемого ферментом печени глутатионом, в результате чего образуется редуктаза органических нитратов.

Таким образом, жирорастворимые эфиры органических нитратов превращаются в более водорастворимые денитрированные метаболиты и неорганический нитрит. Манитолгексанитрат и эритролтетранитрат метаболизируются соответственно в 7 и в 3 раза быстрее, чем нитроглицерин. Нитросорбид и эринит, с другой стороны, деградируют со скоростью, соответственно равной $1/6$ и $1/10$ скорости деградации нитроглицерина.

После сублингвального введения пиковые значения концентраций нитроглицерина достигаются в плазме крови через 4 мин; период полувыведения нитроглицерина составляет лишь 1—3 мин. Динитратные метаболиты, которые менее эффективны в качестве сосудорасширяющих веществ, имеют период полувыведения, равный приблизительно 2 ч. Сублингвальное введение нитросорбида приводит к достижению пиковых концентраций

в плазме крови приблизительно через 6 мин. После перорального применения в крови обнаруживаются очень низкие концентрации препарата. Почти весь этот лекарственный препарат полностью экскретируется с мочой в виде изосорбида глюкуронида.

Антагонисты кальция

Фенигидин. Более 90% препарата с радиоактивной меткой абсорбируется после перорального или сублингвального введения. Радиоактивность начинает регистрироваться в плазме крови через 10 мин после сублингвального и через 20 мин после перорального введения препарата. Пиковые значения концентраций в плазме крови достигаются через 1—2 ч после введения. 70—80% меченого препарата экскретируется через 12 ч с мочой, а остальная часть — с калом как после перорального, так и после внутривенного введения. Период полувыведения в ранней фазе экскреции составляет 4—5 ч, а в поздней — 3—4 сут. Такая двухфазная элиминация, по-видимому, связана с характером распределения препарата в тканях и его связыванием с белками [Horster, 1975]. Фенигидин метаболизируется почти полностью.

Верапамил. См. подраздел «Противоаритмические препараты».

Пергексилен. Препарат хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта и метаболизируется в гидроксильированные производные. Период полувыведения родительского вещества и его метаболитов составляет 2—6 сут; у некоторых больных, однако, он может возрасти до 30 сут и более.

Лечение сосудорасширяющими препаратами во время беременности

Сосудорасширяющие препараты используются главным образом для лечения ишемической болезни сердца. Многие из положительных эффектов этих препаратов при этом заболевании связаны не только с их сосудорасширяющим действием, но и с другими факторами.

Среди органических нитратов самым полезным препаратом является нитроглицерин из-за быстрого начала его действия и давно установленной эффективности. Он применяется сублингвально. Начальная доза, равная 0,3 мг, снимает боль через несколько минут. Этот препарат оказывает также и профилактическое действие, если применять его непосредственно перед ожидаемым стрессом или физической нагрузкой.

Нитросорбид и другие вводимые перорально органические нитраты обычно назначают в дозах, слишком низких для достижения терапевтических концентраций препарата в плазме кро-

ви. Если желают, чтобы они оказали антиангинальное действие, то однократные дозы нитросорбида должны составлять по меньшей мере 20 мг, а однократные дозы эринита — по меньшей мере 150 мг.

Антагонисты кальция очень эффективны при лечении стенокардии. Они очень полезны не только при лечении стабильной стенокардии, но также и (в отличие от β -адреноблокаторов) при атипичной стенокардии (стенокардия Принцметала). Из-за действия этих препаратов, снижающего сократимость миокарда, их не следует вводить одновременно с β -адреноблокаторами. Однократная доза верапамила должна составлять 80 мг, так как получаемые при меньших дозах концентрации препарата в плазме крови часто оказываются недостаточными для снятия боли. Однократные дозы нифедипина должны равняться 10 мг. Оба этих препарата следует вводить несколько раз в сутки. Благодаря его большому периоду полувыведения пергексилен можно вводить 1 раз в сутки в дозе 200—400 мг.

Возможности использования органических нитратов для лечения других состояний, помимо стенокардии, были установлены в результате того, что они оказались эффективными при лечении сердечной недостаточности с застойными явлениями. Снижение предварительной нагрузки на сердце путем расширения вен и снижение последующей нагрузки путем расширения артерий и снижения периферического сопротивления — оба этих эффекта вносят свой вклад в благоприятное действие рассматриваемых сосудорасширяющих препаратов. Эти эффекты полезны главным образом при лечении острых состояний путем внутривенного введения препаратов, в то время как целесообразность их применения в виде хронического введения для лечения сердечной недостаточности остается спорной.

В настоящее время во всем медицинском мире обсуждается вопрос об использовании антагонистов кальция для лечения артериальной гипертензии. Но в то время как скорость и эффективность снижения артериального давления при введении фенигидина во время гипертонического криза просто поразительны, его пригодность для лечения этого заболевания во время хронического течения болезни пока не установлена. Кроме того, в настоящее время мало данных о действии антагонистов кальция во время беременности. Поэтому их использование для лечения во время беременности следует рассматривать только как последнее средство.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bender F.*. Arzneimittelforschung, 1970, 20, 1310.
Berde B., Sturmer E. Ergot alkaloids and related compounds. In: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Vol. 49, Springer, Berlin, 1978.
Campbell D. M. et al. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1975, 82, 572.
Cottril C. M. — J. Pediatr., 1977, 91, 812.
Doherty J. E., Perkins W. H. — Am. J. Intern. Med., 1966, 64, 489.

- Dunlop J. H. C.* — Proc. Roy. — Soc. Med., 1966, 59, 838.
- FASS* 1980 Farmaceutiska specialiteter; sverige. Lakemedelsinformation AB, Stockholm.
- Ferris T. F.* In: Hypertension Update, Health Learning Systems, Bloomfield, N. J. 1980.
- Fleckenstein-Grun G., Fleckenstein A.* In: Calcium Antagonismus, Springer, Berlin, Heidelberg. New York, 1980.
- Forfar J. O., Nelson M. M.* Clin. Pharm. Therap., 1973, 14, 632.
- Freis E. D.* Circulation, 1976, 53, 589.
- Friedman E. A., Neff R. K.* Hypertension in Pregnancy, PSG Publishing, Littleton, Mass, 1977.
- Gallery E. D. M., Saunders D. M., Hunyor S. N., Gyory A. Z.* Clin. Sci. and Molec. Med., 1978, 55,359.
- Gant N., Madden J. D., Siiteri P. K.* Am. J. Obstetr. Gynecol., 1975, 123, 159.
- Gilfrich H. J.* Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 1976, 25, 1726.
- Habich A., McCarty J. S. J.* Pediatr., 1977, 91, 808.
- Hill R. M.* Clin. Pharm. Therap., 1973, 14, 654.
- Hitzenberger G.* In: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, ed. by Kuemmerle, Garret, Spitzzy, 3rd ed., Urban u. Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1976.
- Hitzenberger G., Flener,* eds. Moderne Antiarrhythmika, Urban u. Schwarzenberg, Munchen, Wien, Baltimore, 1978.
- Hollander W., Chobanian A. V., Wilkins R. W.* Circ. Res., 1959, 19, 827.
- Hollander W., Chobanian A. V., Wilkins R. W.* Circ. Res., 1960, 22, 975.
- Horster F. A.* In: First International Nifedipine «Adalat» Symposium, University of Tokyo Press, Tokyo, 1975.
- Kincaid-Smith P.* In: Modern Diuretic Therapy in the Treatment of Cardiovascular and Renal Disease, Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
- Kincaid-Smith P., Bullen M., Mills J.* Br. Med. J., 1966, 1, 274.
- Krauer B., Krauer F.* Clin. Pharmacokin., 1977, 2, 167.
- Lecompte M., Albeengres E., Huraux-Rendu C., Tillement J. P., Gantray J. P.* Biol. Research in Pregnancy, 1981, 2, 95.
- Leonard D. F.* N. Engl. J. Med., 1978, 299, 84.
- Lund-Johansen P.* Acta Med. Scand., 1972, 192, 221.
- Magometschnigg D., Remeis H., Sterl K.* Paper presented at the 8th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Milano, Italy, 31 May—3 June, 1981.
- Marcus F. I., Burkhalter L., Cuddia C., Pawlovich J., Kapadia G. G.* Circulation, 1966, 34, 865.
- Moneta E., Militello G., Oliva G., Romaniru C., Bompiani A., Ginec M.* In: «Methyldopa in Hypertension», Merk, Sharp and Dohme International, Rahway, N. J., 1978.
- Morris J. A., Arce J. J., Hamilton C. J.* Obstet. Gynecol., 1977, 49, 675.
- Peters W. G.* In: Antihypertensive Therapy, Principles and Practices, Springer, Berlin, 1966.
- Pettinger W. A.* N. Engl. J. Med., 1975, 293, 1179.
- Rameis H., Bonelli J., Waginger H., Magometschnigg D.* Third International Symposium Leberkrankungen, Opatija, November 9—11, 1978.
- Redman C. W. G., Berling L. T., Bonnar J.* Lancet, 1976, 2, 753.
- Redman C. W. G., Beilin L. J., Bonnar J.* Br. J. Obstet. Gynecol., 1977, 84, 419.
- Saarikoski S.* Br. J. Obstet. Gynecol., 1976, 83, 879.
- Tobian L.* Ann. Rev. Pharmacol., 1967, 7, 399.
- Walters W. A. W., Humphrey M. D.* Drugs, 1980, 19, 455.
- Winer B. M.* Circulation, 1961, 23, 211.

Приложение

Применение сердечно-сосудистых и почечных лекарственных препаратов в период лактации

Сердечные гликозиды

Rasmussen и соавт. (1975) сообщили, что концентрации дигоксина в грудном молоке равны его концентрациям в плазме крови матери. Однако рассчитанное поступление дигоксина с грудным молоком в организм ребенка намного ниже, чем терапевтически активные дозы.

Противоаритмические средства

Были выполнены соответствующие исследования с дифенилхидантоином. В отличие от более старых литературных данных более поздние публикации показывают, что фактически этот лекарственный препарат даже не определяется в грудном молоке [Coradello, 1973].

Мочегонные и гипотензивные препараты

Werthman и соавт. (1972) продемонстрировали на примере хлортиазида, что даже при самых тяжелых состояниях, таких как нарушение элиминации и метаболизма, он не попадает в опасных количествах в кровь ребенка.

β -Адреноблокаторы

Существует много публикаций о результатах исследования лекарственных препаратов этого класса и большинство из них относится к анаприлину. Karlberg и соавт. (1974) показали, что концентрации анаприлина в грудном молоке примерно такие же, как и его концентрации в плазме крови матери. Из этого факта Ananth (1978) сделал вывод, что «ни при каких обстоятельствах этот лекарственный препарат не должен вводиться кормящей матери и ни одной матери, принимающей этот препарат, нельзя разрешать кормить грудью своего ребенка». Но в письме к редактору Anderson (1979) правильно указал на то, что даже если справедливо предположение о том, что соотношение концентраций препарата в плазме крови матери и в грудном молоке равно 1 : 1, то количество препарата, достигающее организма ребенка, составило бы только 20 мкг/кг/сут. Это было бы приблизительно на 3 порядка величины меньше, чем сообщавшаяся лечебная доза для грудных детей, равная 14,4 мг/кг/сут. Подобные выводы были получены и в исследовании Bauer и соавт. (1979). Исследования, проведенные с метопрололом, тоже дали подобные результаты [Sandström, 1980]. Тем не менее рекомендуется регулярно обследовать грудных детей, матери которых получают β -адреноблокаторы, в отношении возможных воздействий этих препаратов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы ребенка, а также на предмет выявления гипогликемии.

Лекарственные препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему

Алкалоиды спорыньи были исследованы Catz и Giacola (1972), которые показали, что эти препараты проникают в грудное молоко. Они сделали вывод, что применения этих лекарственных препаратов для лечения матери во время периода грудного вскармливания ребенка следует избегать.

- Ananth J. Am. J. Psychiatry, 1978, 135, 801.
 Anderson P. O. Am. J. Psychiatry, 1979, 136, 466.
 Bauer J. H., Pape B., Zajicek J., Groshoug T. Am. J. Cardiology, 1979, 43, 860.
 Catz S., Giacoia G. P. Pediatr. Clin. North Am., 1972, 19, 166.
 Coradello H. Wien. med. Wschr., 1973, 85, 695.
 Karlberg B., Lunaberg D., Aaberg H. Acta Pharmacol. Toxicol., 1974, 34, 222.
 Rasmussen F., Nawaz M., Steiness E. Acta Pharmacol. Toxicol., 1975, 36, 377.
 Sandström B., Regardh C. G. Br. Clin. Pharmacol., 1980, 9, 518.
 Werthman M., Krees S. V. J. Pediatr., 1972, 81, 781.

40. β -Адренергические стимуляторы

X. Штамм (*H. Stamm*)

β -Адренергические стимуляторы, воздействующие на сердечно-сосудистую систему

Адренергические катехоламины (общее название для N-содержащих пирокатехинов — фенилэтиламина) в зависимости от их химического строения имеют предпочтительное сродство с одним из трех следующих видов адренорецепторов: с α -адренорецепторами, вызывая преимущественно сосудосуживающие эффекты; с β_1 -адренорецепторами, вызывая главным образом кардиостимулирующий эффект, или с β_2 -адренорецепторами, вызывая в первую очередь бронхолитические и токолитические эффекты.

Все β -адренергические вещества ингибируют сокращение гладких мышечных клеток. Этот эффект проявляется в первую очередь в виде выраженного расширения сосудов почти во всех сосудистых регионах. Во-вторых, имеет место быстрое расслабление бронхов и матки. В менее выраженной степени развивается гипотония кишечника и мочевого пузыря. Расслабление гладких мышечных клеток является результатом стабилизации проницаемости клеточных мембран.

С каким из трех видов адренорецепторов (α , β_1 или β_2) будут взаимодействовать эндогенные катехоламины и на какой орган они будут воздействовать, зависит не только от химического строения этих катехоламинов, но также и от их концентрации и потребностей органа-эффектора.

Путем химической перестройки молекулы фенилэтиламина могут быть синтезированы такие лекарственные препараты, которые будут ограничены сравнительно специфическим местом действия. Если обе свободные валентности фенилэтиламина будут заняты двумя атомами водорода, то такое вещество будет взаимодействовать главным образом с α -адренорецепторами (например, норадреналин, норэфедрин). Если один атом водорода будет замещен одним или двумя атомами углерода, то такое вещество будет взаимодействовать в первую очередь с β_1 -адренорецепторами (например, адреналин, фенилэфрин, этилэфрин). И наконец, если один атом водорода в молекуле норадреналина будет замещен тремя или более атомами углерода, то полученный в результате этого лекарственный препарат будет возбуждать преимущественно β_2 -адренорецепторы.

щественно β_2 -адренорецепторы. Если боковая углеродная цепь будет сравнительно короткой, то основным эффектом такого вещества будет бронхолитическое действие. И напротив, вещество, у которого к атому азота присоединена длинная боковая углеродная цепь, будет вызывать главным образом токолитический эффект.

Ни одно из многочисленных производных катехоламина не вызывает специфических эффектов. В дополнение к адренорецепторам органов-мишеней (например, β_2 -адренорецепторам матки или бронхов) все эти лекарственные препараты влияют и на β -адренорецепторы всех других органов, хотя и в меньшей степени. Примером этого могут быть β_2 -адренорецепторы кровеносных сосудов или β_1 -адренорецепторы сердца.

Токолитическое действие и β_2 -адренергические стимуляторы

Производные катехоламина с длинной боковой углеродной цепью, присоединенной к атому азота фенилэтиламина, взаимодействуют главным образом с β_2 -адренорецепторами матки. Они вызывают выраженное расслабление матки и поэтому с успехом применяются для предупреждения преждевременных родов. Однако они также взаимодействуют с β_2 -адренорецепторами кровеносных сосудов и частично с β_1 -рецепторами сердца, приводя к развитию гипотонии и тахикардии. Высокие дозы препаратов с токолитическим действием, необходимые для эффективного расслабления матки, могут привести к чрезмерному увеличению проницаемости клеточных мембран в сердце, патологическим концентрациям Ca^{2+} и миграции K^{1+} внутрь тучных клеток, нарушению процессов поляризации и деполяризации и чрезмерной активации, связанной с мембранами аденилциклазы. Конечным результатом всего этого будут значительные функциональные нарушения. Самыми важными из них являются суправентрикулярная и желудочковая аритмии, развитие которых должно быть предотвращено любой ценой. Для предупреждения этих β_1 -адренергических побочных эффектов в настоящее время обычно одновременно с индуцирующими расслабление матки β_2 -симпатомиметиками вводят верапамил. Поскольку верапамил стабилизирует клеточные мембраны мышечных волокон сердца, считается, что он защищает сердце, являясь антагонистом кальция. Подробнее о лечении преждевременных сокращений матки с помощью β_2 -симпатомиметиков см. в главе 19.

41. Лекарственные препараты, воздействующие на дыхательную систему

P. Serra (R. Serra)

В этой главе мы намерены ознакомить читателя с существующей на сегодняшний день общей ситуацией в отношении наших знаний в области лечения заболеваний органов дыхания

во время беременности. Детальная информация относительно специфических актуальных проблем выходит за рамки данного обзора; ее можно найти в литературе, список которой приведен в конце этого раздела [Denning, Kettel, 1967; Gaensler et al., 1953; Levin, Jupa, 1976; Novy, Edwards, 1967; Sulavik, 1975; Weinberger et al., 1980].

Бронхорасширяющие препараты

Бронхорасширяющие препараты чаще всего используются во время беременности для лечения бронхиальной астмы и менее часто — для лечения астматического бронхита.

Частота случаев бронхиальной астмы у беременных оценивается в 0,4—1,3% [Weinstein et al., 1979]. Поскольку измерения показателей функции легких у беременных не выявили каких-либо особенностей течения астмы во время беременности, многие авторы полагают, что использование бронхорасширяющих препаратов в этом случае мало отличается от их применения у небеременных больных [Derbes, Sodeman, 1946; Gluck, Gluck, 1976; Schaefer, Silverman, 1961; Sims et al., 1976; Weinstein et al., 1979, 1980]. Однако было показано, что увеличение циркулирующего в крови свободного гидрокортизона и концентрации в сыворотке крови 3-циклического АМФ или снижение бронхоспастического тонуса и сопротивления в дыхательных путях может снизить [Gluck, Gluck, 1976; Sims et al., 1976; Weinberger et al., 1980] частоту и тяжесть астматических приступов у беременных. И, наоборот, антигены плода, вирусные инфекции верхних дыхательных путей и гипервентиляция могут спровоцировать тяжелые приступы или ухудшение симптомов, требующее немедленного лечения. Таким образом, следует подчеркнуть несколько особенностей действия этих лекарств во время беременности.

Вводимый перорально теофиллин обладает специфическими фармакокинетическими характеристиками. Как было недавно показано [Pollowitz, 1980; Weinstein et al., 1979], объем распределения этого препарата увеличивается во время беременности, в то время как общий плазматический клиренс остается постоянным. Поэтому абсолютная потребность больной в препарате возрастает в поздние сроки беременности. Однако, поскольку масса тела беременной при этом увеличилась, то количество мг препарата, приходящихся на 1 кг массы тела, может остаться неизменным. С практической точки зрения это означает, что следует оценивать соотношение между увеличением суммарной дозы препарата и сравнительно постоянной величиной отношения мг/кг. Кроме того, каждая больную необходимо лечить по индивидуальной схеме в зависимости от тяжести астматических приступов у нее.

Эуфиллин обладает проверенной [Weinberger et al., 1980] способностью угнетать сократимость матки (увеличивая коли-

чество циклического АМФ) у небеременных женщин. Хотя это его действие никогда не проверялось [Weinberger et al., 1980] у беременных женщин во время родов, возможность такого ингибирующего эффекта этого препарата следует принимать во внимание [Heinonen et al., 1977]. Недавно некоторые авторы обнаружили, что у больных астмой беременных, получающих лечение бронхорасширяющим препаратом теофиллином, наблюдается увеличенная средняя продолжительность родов по сравнению с нелечеными больными [McGentry, Murphy, Pollowitz, 1980]. Во время исследований на людях потенциального повреждающего действия ксантинов на плод не было выявлено никаких тератогенных эффектов [Heinonen et al., 1977]. В недавно проведенном исследовании [Arwood et al., 1979], однако, было показано, что у 2 новорожденных уровни содержания теофиллина в крови были близки к уровням его содержания в крови матери. Ни у одного из новорожденных не было отмечено никаких серьезных клинических симптомов, но так как период полувыведения этого препарата у новорожденных чрезвычайно велик, возможность развития токсических реакций у них весьма вероятна [Arwood et al., 1979; Pollowitz, 1980].

Катехоламиновые бронхорасширяющие препараты (орципреналин, тербуталин, салбутамол), по-видимому, сравнительно безопасны для беременных [Caritis et al., 1977], но в соответствии с результатами многих исследований, они угнетают сократимость матки в конце срока беременности. Фактически это свойство препарата используют для лечения преждевременных родов [Terregman et al., 1977] (стимуляция β -адренорецепторов матки). Не было продемонстрировано отчетливых повреждающих влияний этих препаратов на плод [Akerlund, Andersson, 1976; Caritis et al., 1977; Heinonen et al., 1977], хотя при проведении исследований по Американской объединенной перинатальной программе было выявлено [Heinonen et al., 1977] небольшое увеличение частоты пороков развития у новорожденных, матери которых получали адреналин во время беременности. Однако не ясно, было ли обусловлено это увеличение частоты пороков развития введением адреналина или же специфическими состояниями больных (острый приступ бронхиальной астмы, анафилаксия, другие неотложные состояния), по поводу которых этот препарат вводили [Heinonen et al., 1977]. Тербуталин часто предпочитают орципреналину из-за его более длительного действия и меньшего влияния на сердце при пероральном введении. Самым распространенным побочным эффектом обоих этих препаратов является развитие тремора. Хотя внутривенное введение салбутамола противопоказано в случаях предродовых кровотечений из-за опасности усиления кровотечения из атоничной матки, тот факт, что такая же опасность возникает по неосторожности у беременных, больных бронхиальной астмой и пользующихся салбутамоловыми ингаляторами, широко неизвестен [Hernandez et al., 1980].

Атропин, по-видимому, не опасен для плода [Heinonen et al., 1977], хотя он может вызвать развитие тахикардии у плода [Weinstein et al., 1979].

Кромолин-натрий, по-видимому, тоже безопасен при беременности [Hernandez et al., 1980; de Swiet, 1977; Weinstein et al., 1979]. Недавно сообщалось, что только 8% из введенной матери дозы препарата, равной 20 мг, абсорбируется в кровь плода [Turner et al., 1980]. Кроме того, клинические наблюдения показали, что никакого повреждения плода человека не происходит [Dykes, 1974]. Никаких тератогенных эффектов не было выявлено и в экспериментах на животных. Однако пока еще нет достаточного количества данных [Weinberger, 1980].

Кортикостероиды

Введение кортикостероидов (парентерально или перорально), по-видимому, не влияет на частоту врожденных аномалий у плодов (расщелина неба) [Fainstat, 1954; Scheinhorn, Angelillo, 1977; Weinberger et al., 1980]. Кроме того, сравнительно недавно выполненные исследования [Schatz et al., 1978; Warrel, Taylor, 1968] не смогли подтвердить наличия какого-либо повышенного риска развития выкидыша, мертворождения, неонатальной гибели или случаев развития маточных кровотечений и токсикозов беременности. В каждом случае опасность, связанная с введением кортикостероидов, по-видимому, будет явно меньшей, чем опасность, угрожающая при развитии тяжелых эпизодов гипоксемии. По мнению различных авторов [Warrel, Taylor, 1968; Weinberger et al., 1980], кортикостероиды, следовательно, можно использовать при необходимости для лечения различных заболеваний, подобных бронхиальной астме; введение кортикостероидов, по-видимому, редко вызывает развитие недостаточности надпочечников у плода [Schatz et al., 1978; Warrel, Taylor, 1968]. Однако они могут подавлять функцию надпочечников матери во время родов; как следствие этого может оказаться уместным дополнительное введение кортикостероидов [Weinberger et al., 1980]. Нет определенных данных относительно эффектов, вызываемых у плода ингаляционными стероидами [Weinberger et al., 1980].

Противотуберкулезные препараты

Химиотерапевтическое лечение и связанные с ним принципы общего ведения туберкулеза во время беременности в основном не отличаются от тех, которые применяют для лечения небеременных женщин [Weinberger et al., 1980].

Изониазид и производные этамбутола можно вводить в обычных стандартных дозах [Weinberger et al., 1980] без каких-либо изменений классической схемы лечения. Изониазид обладает

многими терапевтическими преимуществами (высокая эффективность, приемлемость для больных, низкая стоимость) и, по-видимому, является самым безопасным препаратом для использования во время беременности. Он может вызывать развитие вегетативных невритов [Snider et al., 1980; de Swiet, 1977]. По-видимому, исходя из полученных многими авторами результатов [Lowe, 1964; Scheinhorn, Angelillo, 1977], можно отметить, что хотя изониазид может проникать через плаценту, никаких тератогенных воздействий его на плод не обнаружено. Недавно выполненные исследования [Heinonen, 1977] позволили предположить, что существует повышенная (приблизительно в 2 раза) опасность развития врожденных аномалий у плода в тех случаях, когда мать получала лечение до беременности. Следовательно, использование изониазида рекомендуется только в случаях активной формы заболевания [Editorial, 1974; Scheinhorn, Angelillo, 1977].

В этих случаях рекомендуется добавочное введение пиридоксина [Brummer, 1972; Weinberger et al., 1980] в связи с повышенной потребностью в этом витамине у беременных.

Этамбутол, по-видимому, также не противопоказан во время беременности [Bobrowitz, 1974; Lewit et al., 1974; Scheinhorn, Angelillo, 1977]. Многие авторы [Snider et al., 1980; de Swiet, 1977] считают, что он уступает по общей переносимости только ИН. Никаких повреждений плода и никаких неблагоприятных реакций матери на этот препарат не было отмечено [Bobrowitz, 1974; Brummer, 1972; Scheinhorn, Angelillo, 1977].

Как известно, рифампицин может проникать через плаценту [Weinstein et al., 1979]. Более чем в 100 случаях, исследованных в литературе, не наблюдалось никаких повреждающих воздействий на плод [Scheinhorn, Angelillo, 1977]. Однако относительно небольшое количество подвергавшихся контролю «рифампициновых беременностей» исключает возможность обнаружения даже повышенной опасности развития врожденных аномалий [Snider et al., 1980]. Однако, поскольку рифампицин угнетает ДНК-зависимую РНК-полимеразу [Scheinhorn, Angelillo, 1977], его следует применять с осторожностью, по крайней мере до опубликования более детальной информации [Weinstein et al., 1979]. Эффективность пероральных противозачаточных средств, по-видимому, уменьшается, если их принимать в одно время с рифампицином [Skolnick et al., 1976]; возможно, это связано с изменением метаболизма экзогенных эстрогенов в печени [Skolnick et al., 1976]. Этот факт особенно важен для женщин в месяцы, непосредственно следующие за родами.

От использования стрептомицина для лечения беременных в настоящее время отказались в связи с опасностью сильного ототоксического воздействия его на плод [Scheinhorn, Angelillo, 1977; Weinstein et al., 1979] (даже если перенос стрептомицина через плаценту, по-видимому, довольно variabelен), а также из-за опасности необратимой потери слуха и развития вестибу-

лярных нарушений у беременных женщин [Conway, Birt, 1965; Robison, Cambon, 1964].

Здесь следует вкратце напомнить некоторые ятрогенные вредные воздействия на мать (да и на плод тоже) других противотуберкулезных препаратов [Weinberger et al., 1980]: желудочно-кишечные расстройства, вызываемые парааминосалициловой кислотой; воздействие циклосерина на ЦНС; гепатотоксичность пипразинамида и выявленные тератогенные эффекты этионамида.

Вероятность того, что у рожденного больной туберкулезом матерью ребенка разовьется активная форма этого заболевания [Ramos et al., 1974; Weinberger et al., 1980], может достигать 50%, если не будут предприняты эффективные профилактические меры [Kendig, 1969]. Вакцинация БЦЖ (однократная) [Kendig, 1969] или химиопрофилактика изониазидом (вводимым ежедневно) [Weinstein et al., 1979] рекомендуются даже в том случае, если в дальнейшем при проведении вакцинаций БЦЖ не будет наблюдаться реакции на туберкулин [Weinberger et al., 1980].

Заключение. Как было показано недавними исследованиями, в настоящее время больная туберкулезом беременная при условии адекватного лечения будет иметь такой же безопасный прогноз, как и здоровая женщина [Bobrowitz, 1974; Selikoff, Dorfman, 1965; Sulavik, 1975]. Однако вместе с тем были установлены: более высокая частота осложнений беременности [Bjerkedal et al., 1975] (токсикоз беременности, влагалищное кровотечение); более трудные роды у беременных, получавших противотуберкулезное лечение [Bjerkedal et al., 1975], и в 9 раз более высокая вероятность выкидыша, чем у здоровых женщин [Bjerkedal et al., 1975]. Факторы, обуславливающие большую вероятность всех этих осложнений, неясны. Плохое социально-экономическое положение может играть более важную роль, чем считалось прежде [Weinberger et al., 1980]. Внедрение современных систем контроля и химиотерапии не устранило сложных проблем, существующих во время беременности [Golditch, 1971; Stands et al., 1977]. Даже если рентгенография органов грудной клетки и исследование гонад (в случае необходимости) не противопоказаны [Bonebrake et al., 1978; Weinberger et al., 1980], обычное радиологическое исследование приносит мало пользы для превентивного отбора больных (McGentry, Murphy). С этой точки зрения правильное использование туберкулиновых тестов более соответствует этой задаче [Weinstein et al., 1979].

Антимикробные препараты

Антимикробные препараты показаны, в частности, для лечения бактериальных легочных инфекций (особенно пневмоний).

Поскольку в настоящее время широко используют антибиотики, которые, как было показано, являются безопасным и на-

дежным средством, главная опасность этих инфекций угрожает не матери, а плоду [de Swiet, 1977]. Фактически лихорадочное состояние и токсичность в организме матери часто бывают связаны с внутриутробной гибелью плода в ранние сроки беременности или с преждевременными родами, если срок беременности превысит 34 нед. Лечение должно быть, следовательно, направлено на быстрое снижение температуры, уменьшение токсичности, а также на уничтожение микроорганизмов.

Обычно выбирают пенициллин как наиболее подходящий антибиотик.

Тетрациклин, часто используемый для профилактики у небеременных женщин, не следует вводить во время беременности из-за опасности повреждения костей и зубов [de Swiet, 1977].

Лечение вирусных инфекций

Применяемые лекарственные препараты различаются между собой в зависимости от вида заболевания.

Грипп

Недавно Американский центр по контролю заболеваний рекомендовал, чтобы отбор беременных для противогриппозной иммунизации производился по тем же самым критериям, которые применяются по отношению ко всем остальным людям [Редакционная статья, 1978]. Не было выявлено никакой опасности ни для матери, ни для плода от вакцинации против гриппа [Редакционная статья, 1978]. С другой стороны, не существует четких данных относительно взаимосвязи заболевания гриппом со случаями выкидышей, мертворождений, недоношенности и материнской смерти [Mackenzie, Houghton, 1974; Weinberger et al., 1980]. Большое беспокойство вызывает влияние заболевания матери гриппом на плод [Mackenzie, Houghton, 1977; Wilson, Stein, 1969]. Проблема существования такой опасности также была в последние годы пересмотрена. Было указано на то, что все наблюдаемые тератогенные пороки развития встречаются среди популяции в целом и в периоды, когда эпидемии гриппа отсутствуют, и что они не представляют собой какого-либо специфического синдрома [Mackenzie, Houghton, 1974]. Однако не было опубликовано систематизированных данных, которые указывали бы на возможность воздействия лекарственных препаратов (жаропонижающих, анальгезирующих, антигистаминных, антиревматических и т. д.), используемых во время заболевания гриппом или при связанной с этим заболеванием высокой температуре [Mackenzie, Houghton, 1974]. Не было обнаружено причинной взаимосвязи между злокачественными заболеваниями у новорожденных и заболеванием матери гриппом [Bithell et al., 1973; Fedrick and Alberman, 1972; Hakulinen et al., 1973; Mackenzie, Houghton, 1974]. И в этом случае тоже отсутствуют

данные относительно повреждающих эффектов, вызванных применяемыми лекарственными препаратами [Mackenzie, Houghton, 1974].

Пневмония, вызванная вирусом ветряной оспы

Бронхопневмония этого вида, по-видимому, особенно хорошо поддается лечению сульфамидами в сочетании с высокими дозами пенициллина [Denning, Kettel, 1967]. В случаях установленной опасности контакта с инфицированными людьми следует в обязательном порядке провести профилактическую вакцинацию или введение гаммаглобулина.

Нужно помнить, что пневмония, вызванная вирусом ветряной оспы, у беременных составляет приблизительно 10% всех сообщенных случаев пневмоний [Harris, Rhoades, 1965; Pickard, 1968; Weinberger et al., 1980] и показатель летальности при этом заболевании у беременных равен 45%, по сравнению с 15—20% у небеременных женщин. Кроме того, при этом только 1 из каждых 6 беременностей [Pickard, 1968] протекает без осложнений для плода (выкидышей, внутриутробной гибели, связанной со смертью матери, недоношенности или заболевания новорожденного ветряной оспой) [Harris, Rhoades, 1965; Weinberger et al., 1980]. Гипоксию у матери следует считать основным фактором, способствующим развитию осложнений как у матери, так и у плода [Harris, Rhoades, 1965; Pickard, 1968].

Противоэмболические препараты

Противоэмболические препараты стали с недавнего времени использовать для лечения двух специфических заболеваний органов дыхания.

Эмболия легочной артерии

Эмболия легочной артерии, хотя и редко, осложняет течение беременности, но уступает только выкидышам в качестве причины случаев смерти матери в предродовом периоде (а не в послеродовом периоде) [Henderson et al., 1972]. В настоящее время рациональное использование антикоагулянтов явно улучшило прогноз для матери при этом заболевании (показатель летальности 12,8% среди нелеченых беременных женщин при тромбоемболии в предродовом периоде и 0,7% у леченных антикоагулянтами) [Villa Santa, 1965]. Однако производное кумарина — варфарин, который имеет мол. массу только 1000, может проникать через плаценту и попадать в систему кровообращения плода [Kraus et al., 1949]. Геморрагических осложнений у плода можно избежать, прекратив лечение матери кумарином перед родами [Howie, 1977].

В литературе сообщалось о развитии ряда аномалий у плода, вторичных по отношению к лечению матери кумарином, иногда связанных с приемом варфарина [Pauli et al., 1976].

Гепарин, мол. масса которого равна 20 000, не проникает через плацентарный барьер [Flessa et al., 1965] и не вызывает опасности развития кровоизлияний у плода [Weinberger et al., 1980]. Однако, поскольку он должен вводиться парентерально его применение для длительного лечения затруднительно.

Не так давно было успешно испытано сочетанное введение гепарина и кумарина [Howie, 1977; Merrill, v. d. Burg, 1976; Pridmore et al., 1975]. Также успешным оказалось длительное подкожное введение гепарина самими больными [Weinberger et al., 1980].

Больные тромбоэмболической болезнью во время беременности должны продолжать лечение антикоагулянтами, по меньшей мере в течение первых 6 нед после родов [Henderson et al., 1972]. Поскольку кумарин диффундирует в грудное молоко, его нельзя принимать кормящим матерям [Howie, 1977].

Амниотическая эмболия

Амниотическая эмболия является редким, часто катастрофическим легочным осложнением беременности, ответственным за 4—10% случаев смерти матери. Ее этиопатогенетические механизмы не выяснены. Для ее лечения успешно применяют безотлагательную гепаринизацию в сочетании с введением кортикостероидов и поддержкой дыхательной и сердечно-сосудистой систем [Chung, Merkatz, 1973; Courtney, 1974].

Лечение грибковых инфекций

Среди многих грибковых заболеваний наиболее полно исследовали кокцидиоидоз из-за опасности диссеминации этого заболевания [Harris, 1966; de March, 1975]. Диссеминация происходит в 0,2% случаев у небеременных женщин и в 20% случаев у беременных. Диссеминация заболевания более вероятна у тех больных, которые заболели во время беременности, чем у женщин, заболевших до беременности [Harris, 1966].

Было показано, что ощутимую пользу приносит введение амфотерицина В беременным с диссеминированной формой заболевания (особенно во втором и третьем триместрах беременности) [Weinberger et al., 1980]. Не наблюдалось никаких повреждающих воздействий на развитие плода или на течение неонатального периода [Ellinoy, 1973; Silberferb et al., 1972]. При нелеченых диссеминированных формах заболевания у беременных материнская смертность составляет почти 100% по сравнению с 50% у небеременных женщин [Purtilo, 1975].

Другие лекарственные препараты

Нет необходимости избегать введения антигистаминных препаратов во время беременности, если это приносит пользу. Многие вещества этой группы безопасны; их действие широко описано в литературе [Greenberger, Patterson, 1978; Turner, 1980].

Из отхаркивающих средств не следует вводить беременным женщинам особенно препараты йода, так как они могут вызвать развитие у плода зоба, угрожающего его жизни [Weinberger et al., 1980].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Akerlund M., Andersson K. E.* Effects of terbutaline on human myometrial activity and endometrial blood flow. — *Obstet. Gynecol.*, 1976, 47, 529—535.
- American Thoracic Society* Preventive therapy of tuberculous infection. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974, 110, 371—374.
- Arwood L., Dosta J., Friedman C.* Placental transfer of theophylline. — *Pediatrics*, 1979, 63, 844—846.
- Banerjee B. N., Woodward G.* Teratologic evaluation of metaproterenol in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1971, 20, 562—564.
- Bithell J. F., Draper G. J., Gorbach P. D.* Association between malignant disease in children and maternal virus infections. — *Br. Med. J.*, 1973, 1, 706—708.
- Bjerkedal T., Bahna S. L., Lehmann E. H.* Course and outcome of pregnancy in women with pulmonary tuberculosis. — *Scand. J. Respir. Dis.*, 1975, 56, 245—250.
- Blackall P. B.* Tuberculosis: Maternal infection of the newborn. — *Med. J. Aust.*, 1969, 2, 1055—1058.
- Bobrowitz I. D.* Ethambutol in pregnancy. — *Chest*, 1974, 66, 20—24.
- Bonebrake C. R., Noller N. L., Loehnen C. P., Muhm J. R., Fish C. R.* Routine chest roentgenography in pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1978, 240, 2747—2748.
- Brummer D. L.* Letter to the editor. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1972, 106, 785.
- Caritis S. N., Mueller-Heubach E., Morishima H. O., Edelstone D. I.* Effect of terbutaline on cardiovascular state and uterine blood flow in pregnant ewes. — *Obstet. Gynecol.*, 1977, 50, 603—606.
- Center for Disease Control* Influenza vaccine. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices. — *Ann. Intern. Med.*, 1978, 89, 657—659.
- Chung A. F., Merkatz I. R.* Survival following amniotic fluid embolism with early heparinization. — *Obstet. Gynecol.*, 1973, 42, 809—814.
- Coden J.* Tuberculous peritonitis in pregnancy. — *Br. Med. J.*, 1972, 3, 152.
- Conway N., Birt B. D.* Streptomycin in pregnancy: Effect on the foetal ear. — *Br. Med. J.*, 1965, 2, 260—263.
- Courtney L. D.* Amniotic fluid embolism. — *Obstet. Gynecol., Surv.*, 1974, 29, 169—177.
- Courtney L. D., Bowall R. R., Child P.* Permeability of membranes of dead fetus. — *Br. Med. J.*, 1971, 1, 492—493.
- DeMarch A. P.* Tuberculosis and pregnancy: Five- to ten-year review of 215 patients in their fertile age. — *Chest*, 1975, 68, 800—804.
- Denning H., Kettel J.* Anti-infektiose Chemotherapie. — *Dtsch. Med. Wschr.*, 1967, 9, 1126—1129.
- Derbes V. J., Sodeman W. A.* Reciprocal influences of bronchial asthma and pregnancy. — *Am. J. Med.*, 1946, 1, 367—375.
- Dykes M. H. M.* Evaluation of an antiasthmatic agent cromalyn sodium (INTAL). — *J.A.M.A.*, 1974, 227, 1061—1062.
- Ellinoy B. R.* Amphotericin B usage in pregnancy complicated by cryptococcosis. — *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 1973, 115, 285—286.

- Fainstat T.* Cortisone-induced congenital cleft palate in rabbits. — *Endocrinology*, 1954, 55, 502—508.
- Fedrick J., Alberman E. D.* Reported influenza in pregnancy and subsequent cancer in the child. — *Br. Med. J.*, 1972, 2, 485—488.
- Flessa H. C., Kapstrom A. B., Glueck H. L., Will J. J.* Placental transport of heparin. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 93, 570—573.
- Gaensler E. A., Patton W. E., Verstraeten J. M., Badger T. L.* Pulmonary function in pregnancy. III. Serial observations in patients with pulmonary insufficiency. — *Am. Rev. Tuberc.*, 1953, 67, 779—797.
- Gluck J. C., Gluck P. A.* The effects of pregnancy on asthma: A prospective study. — *Ann. Allergy*, 1976, 37, 164—168.
- Golditch I. M.* Tuberculous meningitis and pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 110, 1144—1146.
- Grand R. J., Talamo R. C., di Sant'Agnese P. A., Schwartz R. H.* Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas. — *J.A.M.A.*, 1966, 195, 993—1000.
- Greenberger P., Patterson P.* Safety of therapy for allergic symptoms during pregnancy. — *Am. Int. Med.*, 1978, 89, 234—237.
- 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.
- Harris R. E.* Coccidioidomycosis complicating pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1966, 28, 401—405.
- Harris R. E., Rhoades E. R.* Varicella pneumonia complicating pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1965, 25, 734—740.
- Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S.* Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences' Group, Littleton, Mass., 1977.
- Henderson S. R., Lund C. J., Creusman W. T.* Antepartum pulmonary embolism. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, 112, 476—486.
- Hernandez E., Angell C. S., Johnson J. W. C.* Asthma in pregnancy: Current concepts. *Obstet. Gynecol.*, 1980, 55, 739—743.
- Hapwood H. G. Jr.* Pneumonia in pregnancy. — *Obstet. Gynaecol.*, 1965, 25, 875—879.
- Howie P. W.* Thromboembolism. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1977, 4, 397—417.
- Hung C. T., Pelosi M., Langer A., Harrigan J. T.* Blood gas measurements in the kyphoscoliotic gravida and her fetus: Report of a case. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 121, 287—288.
- Kendig E. L. Jr.* The place of BCG vaccine in the management of infants born of tuberculous mothers. — *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 520—523.
- Kraus A. P., Perlaw S., Singer K.* Danger of dicumarol treatment in pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1949, 139, 758—762.
- Levin S., Jupa J. E.* Principles of antibiotic usage in obstetrics and gynecology. — *Obstet. Gynecol. Ann.*, 1976, 5, 293—313.
- Lewit T., Nebel L., Terracina S., Karman S.* Ethambutol in pregnancy: Observations on embryogenesis. — *Chest*, 1974, 66, 25—26.
- Lowe C. R.* Congenital defects among children born to women under supervision or treatment for pulmonary tuberculosis. — *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1964, 18, 14—16.
- Mackenzie J. S., Houghton M.* Influenza infections during pregnancy: Association with congenital malformations and with subsequent neoplasm in children, and potential hazards of live virus vaccines. — *Bacteriol. Rev.*, 1974, 38, 356—370.
- Mayock R. L., Sullivan R. D., Greening R. R., Jones R., Jr.* Sarcoidosis and pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1957, 164, 158—163.
- McGentry J., Murphy M. A.* Bronchodilator therapy and uterine inertia. — Poster Session at Am. Acad. All.
- Merrill L. K., v. d. Burg D. J.* The choice of long-term anticoagulants for the pregnant patient. — *Obstet. Gynaecol.*, 1976, 47, 711—714.
- Novy M. J., Edwards M. J.* Respiratory problems in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1967, 99, 1024—1045.
- Novy M. J., Tyler J. M., Shwachman H., Easterday C. L., Reid D. E.* Cystic fib-

- rosis and pregnancy: Report of a case, with a study of pulmonary function and arterial blood gases. — *Obstet. Gynecol.*, 1967, 30, 530—536.
- O'Leavy J. A. Ten-year study of sarcoidosis and pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1962, 84, 462—466.
- Oxorn H. The changing aspects of pneumonia complicating pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1955, 70, 1057—1063.
- Pauli R. M., Madden J. D., Kranzler J. K., Culpepper W., Port R. Warfarin therapy initiated during pregnancy and phenotypic chondrodysplasia punctata. — *J. Pediatr.*, 1976, 88, 506—508.
- Paterson E. P., Taylor H. B. Amniotic fluid embolism: An analysis of 40 cases. — *Obstet. Gynecol.*, 1970, 35, 787—793.
- Pickard R. E. Varicella pneumonia in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 101, 408—504.
- Pollowitz J. A. Theophylline therapy during pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1980, 243, 651—652.
- Pridmore B. R., Murray K. H., McAllen P. M. The management of anti-coagulant therapy during and after pregnancy. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1975, 82, 740—744.
- Purtilo D. T. Opportunistic mycotic infections in pregnant women. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 122, 607—610.
- Ramos A. D., Hibbard L. T., Craig J. R. Congenital tuberculosis. — *Obstet. Gynecol.*, 1974, 43, 61—64.
- Robinson G. C., Cambon K. G. Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 949—951.
- Schaefer G., Silverman F. Pregnancy complicated by asthma. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1961, 82, 182—191.
- Schatz M., Patterson R., Zeitz S., O'Rourke J., Melam H. Corticosteroid therapy during pregnancy. — *Ann. Allergy*, 1978, 41, 340—341.
- Scheinhorn D. J., Angelillo V. A. Antituberculous therapy in pregnancy: Risks to the fetus. — *West J. Med.*, 1977, 127, 195—198.
- Selkoff I. J., Dorfman H. L. Management of tuberculosis. In: J. J. Rovinsky, A. F. Guttmacher, eds. *Medical Surgical, and Gynecologic Complications of Pregnancy*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1965, 111—143.
- Silberferb P. M., Sarosi G. A., Tash F. E. Cryptococcosis and pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, 112, 714—720.
- Sims C. D., Chamberlain G. V. P., DeSwiet M. Lung function tests in bronchial asthma during and after pregnancy. — *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1976, 83, 434—437.
- Skolnick J. L., Stoler B. S., Katz D. B. Anderson Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1976, 236, 1382.
- Smate L. E., Waechter K. G. Dissemination of coccidioidomycosis in pregnancy. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 107, 356—361.
- Snider D. E. Jr., Layde P. M., Johnson M. W., Lyle M. A. Treatment of tuberculosis during pregnancy. — *Ann. Rev. Resp. Dis.*, 1980, 122, 65—79.
- Stands J. W., Jowers R. G., Bryan C. S. Miliary-meningeal tuberculosis during pregnancy: Case report and brief survey of the problem of extra-pulmonary tuberculosis. — *J. South. Car. Med. Assoc.*, 1977, 73, 282—285.
- Sulavik S. B. Pulmonary disease. In: G. N. Burrow, T. F. Ferris, *Medical Complications during Pregnancy*. W. B. Saunders, Philadelphia, 1975, 549—625.
- Swiet M. de. Diseases of the respiratory system. — *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1977, 4, 287—296.
- Teirstein A. S. Bronchiectasis. In: J. J. Rovinsky, A. F. Guttmacher, eds. *Medical, Surgical, and Gynecologic Complications of Pregnancy*. Williams and Wilkins Baltimore, 1965, 1144—149.
- Tepperman H. M., Beydoen S. N., Abdul-Karim R. W. Drugs affecting myometrial contractility in pregnancy. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1977, 20, 423—445.
- Turner E. S., Greenberger P. A., Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. — *Ann. Int. Med.*, 1980, 6, 905—918.

- Villa Santa U.* Thromboembolic disease in pregnancy. — Am. J. Obstet. Gynecol., 1965, 93, 142—160.
- Vinall P. S., Jenkins D. M.* Salbutamol and haemorrhage at spontaneous abortion. — Lancet, 1977, 2, 1355.
- Warrel D. W., Taylor R.* Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. — Lancet, 1968, 1, 117—118.
- Weinberger S. E., Weiss S. T., Cohen W. R., Weiss J. W., Johnson T. S.* Pregnancy and the lung. — Amer. Rev. Respir. Dis., 1980, 121, 559—581.
- Weinstein A. M., Dubin B. D., Podleski W. K., Spectro S. L., Farr R. S.* Asthma and pregnancy. — J.A.M.A., 1979, 241, 1161—1165.
- Weinstein L., Murphy T.* Management of tuberculosis during pregnancy. — Clin. Perinatol., 1974, 1, 395—405.
- Wilson M. G., Stein A. M.* Teratogenic effects of Asian influenza. — J.A.M.A., 1969, 210, 336—337.

42. Витамины

Х. П. Кьюмерле (H. P. Kuetmerle)

Существует только одно показание для использования витаминов: при заместительной терапии дефицита соответствующих витаминов. Однако при нормальной и разнообразной диете редко возникает необходимость заместительной терапии так называемыми поливитаминами. При определенных условиях возникает увеличение потребности организма в витаминах, особенно во время беременности. Это вызвано изменениями, происходящими в процессах метаболизма у матери, повышением скорости обмена веществ, связанных с ростом плода и повышенным накоплением некоторых витаминов в плодно-плацентарном комплексе (такое накопление было подтверждено в отношении витаминов А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, фолиевой кислоты, пантотеновой кислоты, инозитола и никотиновой кислоты). Недавно был подвергнут сомнению общепринятый взгляд на то, что потребности в витамине D во время беременности увеличиваются.

Диаплацентарный перенос витаминов определяется их водорастворимостью. Этот перенос происходит путем активного транспорта через посредство происходящих в определенной последовательности реакций, контролируемых ферментами. Например, плацентарный перенос витамина К минимален; хотя L-аскорбиновая кислота присутствует в сыворотке крови матери в очень больших концентрациях, вероятно, лишь очень небольшое ее количество проникает через плаценту. Однако после превращения ее в дегидроаскорбиновую кислоту она активно транспортируется через плаценту. Мы можем предполагать, что в организме плода L-аскорбиновая кислота может накапливаться в больших количествах.

В тех случаях, когда существуют симптомы, указывающие на наличие дефицита витаминов, следует использовать все возможности изменения образа жизни и диеты беременной, прежде чем приступить к заместительной терапии. Если показания

к введению витаминов продолжают оставаться и после этого, особую осторожность следует соблюдать в отношении больших доз витамина А, которые могут вызвать пороки развития ЦНС у плода, а также пороки развития глаз и неба. Таким же образом большие дозы витамина D ведут к возникновению надклапанного стеноза аорты.

За исключением витамина К₂, который вызывает развитие анемии у новорожденных, все важные витамины можно вводить в обычных дозах в тех случаях, когда действительно имеется такая необходимость. Необходимо придерживаться самых строгих критериев в отношении показаний к применению витаминов и самым критическим образом относиться к их использованию, особенно к введению препаратов с высокой концентрацией витаминов, и избегать быстрого парентерального введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Heinonen O. P., Slone D., Shapiro S.* Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Mass. 1977.
- Hüller H., Jährig K., Steinhoff R., Traeger A. (Eds.)* Arzneimittel in der Schwangerschaft u. Stillperiode. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1980.
- Kuemmerle H. P.* Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Vol. V, ed. by Döderlein and Wulf, Urban u. Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1978.
- Kuemmerle H. P., Stamm H.* Klinische Pharmakologie der Schwangerschaft. In: Klinische Pharmakologie u. Pharmakotherapie, 3rd ed., ed. by Kuemmerle, Garret, Spitzu. Urban u. Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1976.
- Kuemmerle H. P.* Anwendung von Arzneimitteln während der Schwangerschaft u. Stillperiode. In: Transparenz-Telegram 1980/1981. A.T.I. Arzneimittel-Informations-Dienst GmbH, Berlin (West) 1980.

43. Ненаркотические анальгезирующие и жаропонижающие средства и нестероидные противоревматические препараты

Л. Вислицкий (L. Wislicki)

Как и все другие эффекты лекарственной терапии, тератогенные эффекты лекарственных препаратов зависят от выбора времени их введения и величины дозы. Например, сообщалось об увеличении частоты дефектов развития нервной трубки в тех случаях, когда беременной при сроке беременности 5—6 нед вводили препараты, содержащие норэтистерон и этинилэстрадиол [Gal et al., 1969; Gal, 1972]. Это утверждение оспаривалось на том основании, что края нервной трубки уже должны быть сомкнуты к 28-му дню беременности [Sever, 1973]. Точно определить даты введения и количество введенных во время беременности лекарственных препаратов оказывается почти невозможным делом при проведении ретроспективных исследова-

ний и очень трудным при проведении перспективных исследований. Связанная с этим неопределенность вносит свой вклад в часто встречающуюся противоречивость выводов из результатов исследований относительно безопасности введения тех или иных лекарственных препаратов во время беременности. Тератогенность препаратов проверяется на животных часто с использованием доз, превышающих те, которые применяются для лечения людей; эти тесты могут указать, какой тип повреждения следует ожидать, но возможность их клинического использования сомнительна. Тератогенная опасность существует на протяжении всего периода беременности, поскольку функции могут повреждаться даже тогда, когда органы уже сформированы. Во время преемплантационного периода существует вероятность того, что тератогены или вызовут гибель эмбриона, или приведут к повреждению лишь нескольких клеток, не прерывая дальнейшего развития эмбриона, возможно даже без возникновения дефектов [Moore, 1977].

Достаточно обоснованные сообщения о результатах применения лекарственных препаратов во время беременности имеются лишь в отношении меньшей части лекарственных препаратов, а к публикациям об отдельных случаях следует относиться с осторожностью, поскольку связь между возникновением пороков развития и лекарственными препаратами может оказаться случайной; вероятно и то, что сообщения о таких случаях легко попадают в научную литературу, в то время как сообщения о случаях рождения здоровых детей, подвергшихся внутриутробному воздействию лекарственных препаратов при лечении матери во время беременности, не публикуются.

Большие группы женщин были обследованы в связи с изучением действия салицилатов во время беременности, но выводы были неоднозначными. В группе, состоявшей из 50 282 женщин, 9736 принимали аспирин во время первых 4 мес беременности по меньшей мере в течение 8 дней в течение одного или нескольких лунных месяцев; тератогенного действия аспирина не было выявлено [Slone et al., 1976]. Однако теми же исследователями было установлено, что у принимавших аспирин беременных отмечается повышенная частота мертворождений, неонатальной смерти и снижения веса при рождении; такие результаты авторы получали при обследовании группы, состоявшей из 41 337 женщин, из которых 26 381 принимали аспирин во время беременности («опосредованное воздействие»), а 1515 использовали этот препарат по меньшей мере 8 дней в каждом лунном месяце на протяжении не менее 6 лунных месяцев [Shapiro et al., 1975]. Таким же образом, в группе, состоявшей из 144 женщин, регулярно принимавших аспирин во время беременности, была отмечена повышенная частота случаев перинатальной смерти и сниженной массы тела новорожденных [Turner, Collins, 1975]. Влияние препарата на матерей в этой группе выражалось в развитии у них анемии и кровотечения в антенатальном периоде [Collins, Turner, 1975]. У 103 женщин, получавших по меньшей мере 3,25 г аспирина в день в течение последних 6 мес беременности, средняя продолжительность беременности увеличивалась на 9 дней, а средняя длительность родов — на 5 ч, беременность длилась более 42 нед у 42% женщин этой группы по сравнению с 3% женщин в контрольной группе [Lewis, Schulman, 1973]. Результаты, полученные при использовании другого метода статистической обработки данных, заставляли предположить, что салицилаты являются тератогенами. Исследование 599 случаев развития расщелины неба у плодов показало, что 14,9% таких новорожденных подвергались воздействию салицилатов в первом триместре беременности, 11,5% — во втором и 8% — в третьем триместре [Saxon, 1975]. В группе, состоявшей из 833 рожениц, 22,3% принимали салицилаты во время первого триместра беременности [Richards, 1969]. Аналогичные результаты были полу-

чены при обследовании групп беременных, состоявших из 458 [Nelson, Forfar, 1971] и 240 женщин [Nora et al., 1967].

В тех случаях, когда беременные принимали по 3 г аспирина в день в течение последней недели беременности, было отмечено развитие неонатальной пурпуры [Haslam, 1975] и кровоизлияний [Bleyer, Breckenridge, 1970] из-за дисфункции тромбоцитов и недостаточности фактора XII. Салицилаты угнетают высвобождение аденозиндифосфата из тромбоцитов, и поэтому они ингибируют агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарных пробок [Corby, Schulman, 1971]. Этот эффект, по-видимому, связан с необратимым ацетилированием циклооксигеназы, которая синтезирует простагландины, включая тромбоксан A_2 , являющийся сильным агрегатором тромбоцитов [McGiff, 1979]. Угнетение синтеза простагландинов, вероятно, служит причиной развития олигогидрамниона — эффекта, который будет кратко рассмотрен далее. Снижение количества околоплодных вод у восприимчивых к препарату мышей может вызвать фиксированное сгибание головы, обуславливающее нахождение языка в приподнятом положении между выступами неба, препятствующее зарастанию тканей неба, в результате чего образуется расщелина неба; эти эффекты были показаны при введении мышам кортизона [Harris, 1964] и при удалении околоплодных вод [Jost, 1969].

Введение салицилатов в последние 20 ч беременности приводило в 3 из 4 случаев к более высоким уровням их содержания в сыворотке крови новорожденных, чем в сыворотке крови матерей. Период полувыведения салицилатов в конце беременности составлял от 4,5 до 11,5 ч по сравнению с обычным его значением, равным 3 ч [Levy, Garrettson, 1974], что заставляет предположить понижение способности к связыванию. У новорожденных, которые подвергались воздействию принимаемых матерью салицилатов, остаточная способность связывания с альбумином взятой из пупочного канатика сыворотки крови была значительно снижена ($p < 0,003$), хотя уровни общего содержания белка были в норме [Palmisano, 1969]. В связи с тем что салицилаты конкурируют с несвязанным билирубином за места связывания, они увеличивают опасность развития ядерной желтухи.

Кажется вероятным, что в ранние месяцы беременности во время ограниченного периода салицилаты являются тератогенными и что такой их эффект в этот период довольно явно выражен. Существование таких критических периодов было четко показано в экспериментах на животных [Rychter, 1973]. Если такой короткий период включить в общее рассмотрение периода с большой протяженностью, то происходящие во время такого длительного периода события могут стать статистически незначимыми.

Подобные соображения применимы к статистически незначимым различиям, полученным в результате ретроспективных

исследований для определения тератогенности фенаcetина и парацетамола [Nelson, Forfar, 1971]. Сообщалось о случае многоводия, потребовавшем выполнения 8 амниоцентезов, развившемся у беременной, которая принимала 1,3 г или более парацетамола в день; ее ребенок страдал почечной недостаточностью и умер в возрасте 8 нед [Char et al., 1975]. Средний период полувыведения парацетамола составляет приблизительно 3,5 ч у новорожденных и 1,9—2,2 ч у взрослых людей [Levy et al., 1975]. Хотя у взрослых парацетамол связывается в основном с глюкуроновой кислотой, у новорожденных и детей он экскретируется главным образом в виде сульфата [Miller et al., 1976].

Как можно ожидать, употребление нескольких потенциально тератогенных лекарственных препаратов во время беременности приведет к возникновению различных пороков развития. Например, прием аспирина с последующим приемом парацетамола беременной, которая много курила, привел к развитию у новорожденного многочисленных дефектов, включая циклопию, расщелину центральной части лица, через которую была видна нервная ткань, а также удвоение полового члена; почки у ребенка отсутствовали [Benawaga et al., 1980].

В дополнение к его воздействиям в ранние сроки беременности аспирин, подобно другим ингибиторам простагландинсинтетазы, может влиять в поздних стадиях беременности на фетальный и перинатальный периоды развития. Простагландин E₁ (ПГЕ₁) расширяет артериальный проток и предотвращает его закрытие [Elliott et al., 1975], а индометацин — сильный ингибитор простагландинсинтетазы — способен вызвать его закрытие [Winter et al., 1977; Altschuler et al., 1979]. Преждевременное закрытие артериального протока может привести к недостаточному насыщению крови кислородом и развитию синдрома стойкой легочной гипертензии у новорожденного [Manchester et al., 1976], возникновению правого левого шунтирования [Perkin et al., 1980], угнетению сокращений матки [Zuckerman et al., 1974] и почечной недостаточности [Winter et al., 1977]. Сообщалось также о развитии некротизирующего энтероколита [Harnick et al., 1977].

При патологоанатомическом исследовании новорожденного, мать которого на протяжении всего периода беременности принимала ежедневно по 6 таблеток аспина, содержащего аспирин и кофеин, было обнаружено преждевременное сужение артериального протока, увеличение мышечного слоя в стенке легочной артерии и пониженное число легочных сосудов, находящихся на 1 см³ ткани легких. Аналогичные изменения артериального протока и мышечного слоя в стенке легочной артерии наблюдались и у новорожденного, мать которого получала в течение 3 дней индометацин за 2 нед до родов с целью предотвращения преждевременных родов [Levin et al., 1978]. Тяжелая кислородная недостаточность, проявлявшаяся в виде цианоза и летаргии при прекращении ингаляции кислорода, была описана

у 2 новорожденных, матери которых принимали индометацин за 4 и за 12 ч, соответственно, до родов; матерям 5 новорожденных, у которых не наблюдалось симптомов кислородной недостаточности, индометацин не давали в течение 24 последних часов перед родами [Manchester et al., 1976].

Во время родов в околоплодных водах были обнаружены ПГФ₂, а также ПГЕ₁, в то время как обычно в них присутствует только ПГЕ₁ [Karim, Devlin, 1967]. В случае самопроизвольного аборта в околоплодных водах были обнаружены ПГЕ_{2α} и ПГФ_{2α} [Karim, Hillier, 1970]. В тех случаях, когда сокращения матки подавлялись индометацином, уровни содержания ПГФ_{2α} в плазме крови снижались [Zuckerman et al., 1977]. Для иницирования аборта использовали продолжительные вливания ПГЕ_{2α} и ПГФ_{2α}; эти попытки были успешными в 50 случаях [Karim et al., 1970], в 29 случаях из 35 [Karim et al., 1969] и в 14 случаях из 15 [Karim, Filshie, 1970]. У некоторых беременных при этом наблюдались рвота и диарея. В исследовании группы из 98 беременных полное прекращение родовой деятельности было достигнуто с помощью индометацина в 76% случаев на период от 1 до 12 нед [Zuckerman et al., 1975].

Этот метод не свободен от нежелательных эффектов. В течение нескольких дней после рождения в 4 из 26 случаев у новорожденных отмечалось развитие тахипноэ, цианоза и гипоксемии [Grella, Zanog, 1978]; подобный же синдром, заставляющий предположить, что у новорожденного продолжало существовать кровообращение плодного типа, наблюдался и в ряде случаев, когда после курса лечения индометацином проводили введение ритодрина [Rubaltelli et al., 1979]. В группе, состоявшей из 51 беременной, получавшей индометацин для подавления преждевременных родов, было 3 случая перинатальной смерти, которые, как полагают, были связаны с применением этого препарата [Van Kets et al., 1979]. Сообщалось о 2 случаях гибели плода, когда индометацин применяли на 32-й и 34-й неделях беременности, при патологоанатомическом исследовании были обнаружены кровоизлияния в брюшную полость, окрашенные меконием плодные оболочки, кожные и подслизистые кровоизлияния в пищеводе и желудке; у третьего новорожденного не происходило мочеиспускание и он умер через 3 ч после рождения. В 2 из этих случаев отмечался олигогидрамнион [Itskovitz et al., 1980], который мог быть обусловлен нарушением функции почек плода и, в частности, снижением почечного кровотока [Friedman et al., 1977]; по-видимому, ингибиторы простагландинсинтазы увеличивают сопротивление почечных сосудов так же, как они увеличивают сопротивление легочных сосудов [Cantor et al., 1980].

Аналогичная реакция наблюдалась и со стороны сосудов головного мозга. Употребление больших доз анальгезирующих препаратов матерью перед родами может привести (в дополнение к развитию тахипноэ и олигурии) к угнетению дыхания новорожденного, требующего интенсивной терапии [Avey, 1975]. Результаты экспериментов на животных указывают на существование такого влияния этих препаратов на ЦНС. Дозы индометацина, подобные тем, которые вызывают олигурию и повышенные уровни содержания креатинина в плазме крови плодов и новорожденных у человека, вызывали нейротический некроз в головном мозге крыс [Altschuler et al., 1979]. Большие

дозы индометацина, введенные обезьянам бабуинам, приводили к уменьшению расширения сосудов головного мозга, индуцированного с помощью CO_2 ; такие дозы требовались потому, что соотношение концентраций препарата в плазме крови и в головном мозге было равно 0,02 [Pickard, Mackenzie, 1973].

В отдельных случаях использование других ингибиторов простагландинсинтетазы приводило к развитию аналогичных дефектов у плодов. После введения напроксена в течение 1 нед для предупреждения преждевременных родов у новорожденного наблюдались нарушения свертываемости крови, стойкая легочная гипертензия, олигурия и гипербилирубинемия; в 1 случае эти дефекты наблюдались после введения только 1 г препарата за 5 ч до родов [Wilkinson et al., 1979]. Олигогидрамнион, пневмоторакс и переходящая анурия наблюдались у новорожденного после того, как его матери во время беременности был назначен в дополнение к аспирину ибупрофен [Cantor et al., 1980].

После недельного введения матери бутадiona на 33-й неделе беременности родившийся у нее ребенок страдал аплазией эритроцитарного ростка кроветворения, хотя возможно, что это лишь случайное совпадение [Ibrahim et al., 1966].

В заключение следует сказать, что многие анальгезирующие препараты являются тератогенными, вероятно, в течение ограниченных периодов времени в ранние месяцы беременности; они могут вызвать развитие дефектов у плода и в более поздние сроки, особенно в тех случаях, когда их вводят в больших дозах незадолго до родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Altschuler G., Kraus H. F., Altmiller D. H., Sharpe G. L. Premature onset of labor, neonatal patent ductus arteriosus and prostaglandin synthetase antagonism — a rat model of a human problem. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 135, 261—265.
- Avery G. B. (ed.) *Neonatology*. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1975, 240.
- Benawara R., Mangurten H. II., Duffell D. R. Cyclopia and other anomalies following maternal ingestion of salicylates. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 1069.
- Bleyer W. A., Brockenridge R. T. The effects of prenatal aspirin on newborn hemostasis. — *J.A.M.A.*, 1970, 213, 2049—2053.
- Cantor B., Tylor T., Nelson R. M. Oligohydramnios and transient Neonatal Anemia. — *J. Reprod. Med.*, 1980, 24, 220—223.
- Char V. C., Chandra R., Fletcher A. B., Avery G. B. Polyhydramnios and neonatal renal failure — A possible association with maternal acetaminophen ingestion. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 638—639.
- Cockburn F., Drillien G. M. (ed.) *Neonatal Medicine*, Blackwell, Oxford, 1974, 760.
- Collins F., Turner G. Maternal effects of regular ingestion of salicylates in pregnancy. — *Lancet*, 1975, 2, 335—337.
- Corby D. G., Schulman I. The effects of antenatal drug administration on aggregation of platelets of newborn infants. — *J. Pediatr.*, 1971, 79, 307—313.
- Elliott B. B., Starling M. B., Neutze J. M. Medical manipulation of the ductus arteriosus. — *Lancet*, 1975, 1, 140—142.
- Friedman W. F., Heymann M. A., Rudolph A. M. Commentary: New thoughts on an old problem — patent ductus aorticus in the premature infant. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 338—340.

- Gal I.* Risks and benefits of the use of hormonal pregnancy test tablets. — *Nature*, 1972, 240, 241—242.
- Gal I., Kirman B., Stern J.* Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. — *Nature*, 1969, 209, 556—558.
- Grella F., Zanon P.* Premature labor and indomethacin. — *Prostaglandins*, 1978, 16, 1007—1017.
- Harnick E., Ertbruggen L., Senders R. C., Moulart A. J.* Problems with indomethacin for ductus arteriosus. — *Lancet*, 1977, 2, 245.
- Harris J. W. S.* Oligohydramnios and cortisone-induced cleft palate. — *Nature*, 1964, 203, 533—534.
- Haslam R. H.* Neonatal purpura secondary to maternal salicylism. — *J. Pediatr.*, 1975, 86, 653.
- Ibrahim J. M., Rawstron J., Booth J.* A case of red cell aplasia in a Negro child. — *Arch. Dis. Child.*, 1966, 41, 213.
- Itskovitz J., Abramovici H., Brandes J. M.* Oligohydramnios, meconium and perinatal death concurrent with indomethacin treatment in human pregnancy. — *J. Reprod. Med.*, 1980, 24, 137—140.
- Jost A.* Discussion. In: *Foetal Autonomy*, ed. by G. E. W. Wolstenholme, N. O'Connor, 269, Churchill, London, 1969.
- Karim S. S. M., Devlin J.* Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labor. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmnwlth.*, 1967, 74, 230—234.
- Karim S. M. M., Filshie G. M.* Therapeutic abortion using F_{2α}. — *Lancet*, 1970, 1, 157—159.
- Karim S. S. M., Hillier K.* Prostaglandins and spontaneous abortions. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmnwlth.*, 1970, 77, 837—839.
- Karim S. M. M., Hillier K., Trussel R. H., Patel R. C.* Induction of labour with prostaglandin E. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmnwlth.*, 1970, 77, 200—210.
- Karim S. M. M., Trussel R. H., Hillier K., Patel R. C.* Induction of labour with prostaglandin E. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmnwlth.*, 1969, 76, 769—782.
- Levin D. L., Fixler D. E., Morris F. C., Tyson J.* Morphologic analysis of the pulmonary vascular beds in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 478—483.
- Levy G., Garretson L. K.* Kinetics of salicylate elimination by newborn infants of mothers who ingested aspirin before delivery. — *Pediatr.*, 1974, 53, 201—210.
- Levy G., Khanna N. N., Sada D. M., Tsuzuki O., Stern L.* Acetaminophen in the human neonate. — *Pediatr.*, 1975, 55, 818—825.
- Lewis R. B., Schulman J. D.* Influence of acetylsalicylic acid on human gestation and labour. — *Lancet*, 1973, 2, 1159—1161.
- 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.*, 1976, 126, 467—469.
- McGiff J. C.* Prostaglandins. In: *Circulatory Disorders*, Triangle, 1979, 18, 101—106.
- Miller R. P., Robert R. J., Fischer L. J.* Acetaminophen elimination in neonate, children and adults. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1976, 19, 284—294.
- Moore K. L.* *The developing human*, 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1977, 136.
- Nelson M. M., Forfar J. O.* Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities in the fetus. — *Br. Med. J.*, 1971, 1, 523—527.
- Nora J. J., Nora A. H., Sommerville R. S., Hill R. M., McNamara D. G.* Maternal exposure to potential teratogens. — *J.A.M.A.*, 1967, 202, 1065—1069.
- Palmisano P. A., Cassidy G.* Salicylate exposure in the perinate. — *J.A.M.A.*, 1969, 209, 556—559.
- Perkin R. M., Levin D. L., Clark R.* Serum salicylate levels and right-to-left shunts in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. — *J. Pediatr.*, 1980, 96, 721—726.
- Pickard J. D., Mackenzie E. T.* Inhibition of prostaglandin synthesis and the

- response of baboon cerebral circulation to carbon dioxide. — *Nature New Biol.*, 1973, 245, 187—189.
- Principles for the testing of drugs for teratogenicity.* WHO Technical Report series No. 364, 7, Geneva, 1967.
- Richards I. D. G.* Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. — *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1969, 23, 218—225.
- Rubaltelli F. F., Chiozza M. L., Zanardo V., Cantara H. F.* Effect on neonate of maternal treatment with indomethacin. — *J. Pediatr.*, 1979, 94, 161.
- Rychter Z.* Concepts of critical periods in teratology. In: *European Teratology Society, Proceedings of 2nd Conference, Part 1*, 45—55, ed. by E. Klika, Universita Karlova, Prag, 1973.
- Saxon I.* Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. — *Int. J. Epidemiol.*, 1975, 4, 37—44.
- Sever L. E.* Hormonal pregnancy test and spina bifida. — *Nature*, 1973, 242, 410.
- Shapiro S., Siskind V., Monson R. R., Heinonen O. P., Kaufman D. W., Stone D.* Perinatal mortality and birth weight in relation to aspirin during pregnancy. — *Lancet*, 1976, 1, 1375—1377.
- Stone D., Siskind V., Heinonen O. P., Monson R. R., Kaufman D. W., Shapiro S.* Aspirin and congenital malformations. — *Lancet*, 1976, 1, 1373—1375.
- Turner G., Collins F.* Fetal effects of regular aspirin ingestion in pregnancy. — *Lancet*, 1975, 2, 338—339.
- Van Kets H., Thiery N., Derom L.* Perinatal hazards of chronic antenatal 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, 34, 942—945.
- Winter J., Printz M., Mendoza S., Kirpatrick S., Friedman W.* The influence of indomethacin on neonatal renal function. — *Pediatr. Res.*, 1977, 11(106), 402.
- Zuckerman H., Reiss U., Atad J., Lampert J., Ben Ezra S.* The effect of indomethacin on plasma levels of prostaglandin F₂ in women in labour. — *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 84, 339—343.
- Zuckerman H., Reiss U., Atad J., Rubinstein J.* Indomethacin as an inhibitor of immature labor. *Herefuah*, 1975, 90, 201—203.
- Zuckerman H., Reiss U., Rubinstein J.* Inhibition of human premature labor by indomethacin. — *Obstet. Gynecol.*, 1974, 44, 787—792.

44. Противосудорожные препараты

C. Мацуда (S. Matsuda)

Противосудорожные препараты используются или для купирования острых судорожных припадков, таких, как status epilepticus, или эклампсия, или же для лечения или профилактики хронической эпилепсии. В первом случае часто используются барбитураты, паральдегид и магнезия сульфат.

Существуют различные противоэпилептические средства, включая фенобарбитал, дифенин (дифенилхидантоин), гексамидин, триметин и др. Обычно эти препараты применяют в сочетании.

Около 20 лет тому назад сообщалось, что у леченных противоэпилептическими препаратами беременных наблюдается повышенная частота случаев выкидышей и мертворождений по сравнению с теми больными, которых не лечили. За этим последовало сообщение о случаях рождения детей с расщели-

Т а б л и ц а 50. Частота (в процентах) пороков развития у детей, рожденных больными эпилепсией матерями

Авторы сообщения	Эпилепсия+ +противо- эпилептиче- ские препа- раты	Эпилепсия (нелеченные)	Здоровые женщины (контрольные группы)
Janz, Fuchs (1964)	2,2	0	
Spicdel, Meadow (1972)	5,2	0	1,6
South (1972)	9,1	0	2,2
Lowe (1973)	6,7	2,7	2,8
Koppe et al. (1973)	8,8	3,0	3,5
Monson et al. (1973)	6,1	3,0	2,5
Annegers et al. (1974)	7,1	1,8	0*
Shapiro et al. (1976)	11,8	11,3	6,4
Weker et al. (1977)	4,0	2,3	1,8

* Беременность развилась или до заболевания эпилепсией, или после ремиссии.

нами неба и губы у больных эпилепсией беременных, леченных различными противоэпилептическими препаратами. И начиная с октября 1972 г. большие эпилепсией матери и рожденные ими дети с пороками развития стали привлекать к себе все увеличивающееся внимание [Wilson, 1973; Tuchmann-Duplessis, 1975; Nishimura, Tanimura, 1976]. Впоследствии в ряде обширных эпидемиологических исследований было обнаружено [Heiponen et al., 1977], что частота развития аномалий у плодов больных эпилепсией и леченных противоэпилептическими средствами беременных примерно в 2—3 раза выше, чем у плодов здоровых матерей, не получавших никакого лечения (контрольные группы). Было обнаружено также, что даже при сравнении больных эпилепсией беременных у детей тех женщин, которые не получали противоэпилептических препаратов во время беременности, частота развития аномалий была ниже, чем у детей женщин, которых лечили этими препаратами во время беременности (табл. 50). В этом случае наблюдали главным образом следующие пороки развития: расщелины губы и неба, пороки развития сердца, конечностей и аномалии ЦНС.

Дифенин часто считают ответственным за развитие аномалий у плодов. Однако, поскольку больных эпилепсией лечат различными противоэпилептическими препаратами одновременно, обычно бывает нелегко оценить влияние каждого из этих препаратов в отдельности. Тем не менее следует подчеркнуть, что частота дефектов развития плодов в 60-е годы, когда дифенин был впервые введен в лечебную практику, в целом осталась неизменной по сравнению с предыдущими годами, но возросла в несколько раз у плодов больных эпилепсией матерей. Ретроспективный обзор, выполненный национальными медицинскими институтами США, показал, что частота развития некоторых специфических аномалий у детей, рожденных больными эпилепсией матерями, принимавшими дифенин в течение первых 4 мес беременности, примерно в 2,4 раза выше, чем у детей, рожденных здоровыми матерями, не получавшими никакого лечения. Повторное исследование данных этого обзора показало повышенную частоту как всех вообще, так и крупных пороков развития у плодов больных эпилепсией матерей, получавших дифенин ежедневно в ранние сроки беременности, по сравнению

с плодами нелеченых здоровых матерей, хотя этот показатель весьма незначительно отличался от показателя частоты аномалий развития у плодов больных эпилепсией матерей, не получавших лечения. В тех случаях, когда эпилепсией страдали отцы, показатели частоты пороков развития у плодов имели промежуточные между двумя указанными выше значения [Shapiro et al., 1976]. Что касается фенобарбитала, то, по-видимому, нет данных, которые показывали бы увеличение частоты пороков развития у плода.

На основании данных того же обзора развитие специфического дифенинового синдрома (характеризующегося умственной отсталостью, пороками развития черепа и лица, недоразвитием ногтей и пальцев рук) отмечалось у 11% детей, рожденных больными эпилепсией матерями, получавшими лечение дифенином [Hanson et al., 1976]. Кроме этого, в дифениновый синдром включено развитие глаукомы и глиом. Сообщалось о нескольких случаях пороков развития наружных половых органов, хотя нередко упоминают и о случаях развития анемии, тромбоцитопении и кровоизлияний в неонатальном периоде. Сообщают, что частота случаев смерти таких детей в перинатальном периоде в 2—3 раза выше, чем детей, рожденных здоровыми матерями.

Что касается таких противозепилептических препаратов, как триметин и параметадион, то имеются сообщения о том, что в случаях применения этих препаратов во время беременности происходили выкидыши и рождение детей с пороками развития, в то время как беременности, протекавшие без применения этих препаратов, заканчивались рождением только здоровых детей. Триметиновый синдром характеризуется гипоплазией, дисфонией, V-образными бровями, эпикантусом, недоразвитием ушей и пороками развития неба и зубов [Zackai et al., 1975].

Барбитураты обычно считаются относительно безопасными препаратами, хотя были сообщения о случаях замедления внутриутробного роста и возникновения пороков развития лица.

Сравнивая пороки развития плодов, обусловленные этими противозепилептическими препаратами, Smith (1977) полагает, что наибольшая степень риска состоит в развитии у плода триметинового синдрома, приводящего у 80% леченных этим препаратом беременных к возникновению выкидышей, мертворождений или развитию аномалий у плода. С другой стороны, плодный дифениновый синдром имеет тенденцию вызывать развитие аномалий лица или конечностей, а частота его возникновения составляет приблизительно 10%. А плодный барбитуратовый синдром вызывает появление у плодов симптомов, напоминающих симптомы хидантоинового синдрома. Smith подчеркивает, что, хотя для того чтобы сказать что-либо определенное, нужно провести дополнительные исследования, введение больших доз барбитуратов во время беременности также считается опасным.

Тератогенность дифенина была показана в экспериментах

на животных, в которых были получены значительные межвидовые различия, причем у плодов человекообразных обезьян не наблюдалось появления пороков развития под действием этого препарата. Предполагается, что механизм тератогенного действия дифенина связан с недостаточностью фолиевой кислоты, хотя суть этого механизма еще недостаточно ясна.

Полагают, что хлоралгидрат и паральдегид неизбежно вызывают угнетение жизнедеятельности плода, если их вводить в высоких концентрациях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hanson J. W., Myrianthopoulos N. C., Harvey M. A. S., Smith D. W.* Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome. — *J. Pediatr.*, 1976, 89, 662—668.
- Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S.* Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Publishing Sciences Group, Littleton, Mass., 1977.
- Nishimura H., Tanimura T.* Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs, Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
- Shapiro S. D., Stone Hartz S. C., Rosenberg L., Siskind V., Monson R. R., Mitchell A. A., Heinonen O. P.* Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. — *Lancet*, 1976, 1, 272—275.
- Smith D. W.* Teratogenicity of anticonvulsive medications. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 1337—1339.
- Tuchmann-Duplessis H.* Drug Effects on the Fetus, Adis Press, Sydney, 1975.
- Wilson J. G.* Environment and Birth Defects, Academic Press, New York — London, 1973.

45. Стимуляторы центральной нервной системы

Р. Пиндер (R. Pinder), Г. Конера (H. Konera)

Лекарственные препараты, проникающие в головной мозг, являются по своей природе высоколипофильными, и поэтому они легко проникают через плаценту [Ward et al., 1980]. Такие препараты могут вызвать развитие врожденных морфологических нарушений [Nishimura, Tanimura, 1976]. В дополнение к этому, их сильное психофармакологическое действие может вызвать временные нарушения поведенческих реакций у новорожденного и ребенка более старшего возраста, и существует все усиливающееся подозрение, что некоторые из этих веществ могут продуцировать даже постоянные изменения поведения и психических свойств во время постнатального развития новорожденного [Coyle et al., 1976]. Однако тератогенность таких химических веществ в отношении поведенческих реакций у людей пока еще не была документирована. Все эти факторы имеют важное значение для решения вопроса об использовании психотропных средств во время беременности.

Стимуляторы центрального действия играют ограниченную роль в современной терапии [Hollister, 1980]. Следует избегать длительного введения таких лекарственных препаратов, поскольку они обычно вызывают развитие

толерантности и психической зависимости. Стимулирующие средства, увеличивающие возбудимость путем блокады торможения, например стрихнин или пикротоксин, не имеют терапевтического значения. Другие препараты, такие как аналептики — доксапрам, этамиван и кордиамин, которые предназначены для стимулирования дыхательных центров, используются главным образом для диагностических целей и в случаях отравления лекарственными препаратами. Некоторые лекарственные препараты, такие как меридил и пемолин, используются почти исключительно для лечения детей, страдающих гиперкинезом, в то время как другие, такие как ацефен, фенкамфамин и пентилететразол, используются преимущественно для лечения престарелых людей. Поэтому использование этих препаратов во время беременности маловероятно, и имеется очень мало сведений, на основании которых можно было бы составить мнение относительно их безопасности. Воздействие стимуляторами центрального действия на женщин, находящихся в детородном возрасте, фактически ограничивается применением производных ксантинов и амфетаминоподобных веществ, подавляющих аппетит.

Ксантины

Метилированные ксантины — кофеин и теофиллин — представляют собой приблизительно одинаково сильные стимуляторы ЦНС. Оба этих препарата также увеличивают чувствительность медуллярных центров к стимулирующему действию CO_2 , особенно в тех случаях, когда угнетено дыхание во время определенных болезненных состояний (дыхание Чейна — Стокса, апноэ у недоношенных новорожденных) или под действием лекарственных препаратов (ониаты, барбитураты). О механизме их действия все еще спорят, но в нем, по-видимому, участвуют блокада рецепторов аденозина, угнетение фосфодиэстеразы (которая разрушает циклический АМФ) и, возможно, снижение метаболизма и (или) накопление катехоламинов.

Метилксантины, вводимые перорально или ректально, легко абсорбируются, проникают во все участки тела, а также проникают через человеческую плаценту; кофеин обнаруживается в организме плода на 7—8-й неделе беременности [Goldstein, Warren, 1961]. В цереброспинальной жидкости и ткани головного мозга отмечается более высокая концентрация кофеина, чем теофиллина, по сравнению с их концентрацией в крови. Нормальный период полувыведения теофиллина из плазмы крови, равный 4—9 ч, как было установлено, возрастает до 40—150 ч у недоношенных детей, леченных по поводу апноэ [Arapda et al., 1976]. Ксантины элиминируются главным образом посредством метаболизма в печени.

Не существует каких-либо особых указаний или дозовых режимов, связанных с применением ксантинов во время беременности и лактации; но в данной ситуации следует упомянуть о том, что было установлено следующее: теофиллин особенно эффективен для лечения апноэ неустановленного происхождения у недоношенных новорожденных. Беременность не влияет на взаимодействия и нежелательные эффекты ксантинов. Следует, однако, помнить, что посредством трансплацентарного пе-

реноса и через грудное молоко может быть вызвана токсическая реакция у плода или новорожденного при введении больших доз ксантинов матери.

Недоношенные дети, по-видимому, сравнительно резистентны к отравлению теофиллином; стойкая тахикардия была единственным токсическим симптомом при уровне содержания теофиллина в плазме крови 80 мкг/мл [Cole, Davies, 1980], тогда как обычно при уровнях содержания теофиллина, превышающих 15 мкг/мл, наблюдается значительно большее число симптомов токсичности.

У новорожденных, матери которых принимали кофеин в больших дозах вплоть до момента родов, могут развиваться симптомы отмены, хотя степень тяжести этого синдрома и не столь велика, как при привыкании к опиатам, алкоголю или бензодиазепинам. Кроме того, имеются указания на то, что у женщин, потребляющих более 600 мг кофеина в сутки (что соответствует 7 чашкам кофе или 12 чашкам чая), может увеличиться частота самопроизвольных аборт, мертворождений или преждевременных родов [Weathersbee et al., 1977].

В то время как при экспериментах на растительных клетках и микроорганизмах наблюдалось сильное мутагенное действие больших доз кофеина, не было установлено, чтобы сам по себе кофеин оказывал мутагенное действие на млекопитающих.

Исследования на животных показали, что кофеин проявляет тератогенное действие на мышей, крыс и кроликов, по уровни используемых при этом доз значительно превышают те, которые достигаются в лекарственной терапии или при употреблении соответствующих напитков [Mulvihill, 1973]. Сообщалось о значительном увеличении частоты случаев резорбции и уменьшении массы плодов при рождении у крыс, которым вводили во время беременности кофеин внутривентриально в малых дозах (4 мг/сут). Это приблизительно соответствует суточной дозе кофеина, поступающей в организм человека, злоупотребляющего кофе (10 чашек в сутки) [Gilbert, Pistey, 1973]. Однако никакие врожденные пороки развития у плодов человека не приписывались действию кофеина (как поступающего с лекарственными препаратами, так и с напитками). В совместном программном исследовании перинатального периода, выполненном Национальным институтом по изучению нервных болезней и параличей на материале обследования 5773 беременностей, решительно исключается какое-либо повышение степени риска развития аномалий под воздействием используемого в лечебных целях кофеина [Heiponen et al., 1977]. Низкие дозы кофеина, содержащиеся в напитке, употребляемом любительницами кофе, могут объяснить отсутствие аномалий развития у плодов употребляющих кофе беременных. Тем не менее женщинам, привыкшим употреблять кофе в больших количествах, рекомендуется уменьшить число ежедневно выпиваемых чашек во время беременности.

Амфетамины

Амфетамины являются очень сильными стимуляторами ЦНС, обладающими периферическим α - и β -действием непрямым симпатомиметиков. Они оказывают выраженное аналептическое действие, продолжающееся в течение нескольких часов, увеличивая скорость протекания умственных процессов, замедляя наступление утомления и создавая ощущение хорошего самочувствия. Амфетамины также стимулируют медуллярный дыхательный центр. Их влияние на ЦНС, вероятно, обусловлено высвобождением медиаторов (норадреналина, допамина, серотонина) из центральных нейронов. Амфетамины редко абсорбируются после перорального введения; период полувыведения их из плазмы крови составляет примерно 12 ч; они проникают через гематоэнцефалический барьер. Кислая реакция мочи увеличивает экскрецию амфетаминов.

Частота сердцебиений плода может изменяться путем непосредственного влияния амфетаминов или высвобожденных катехоламинов или же опосредованно — через влияние этих веществ на маточный кровоток [Ward et al., 1980]. Были также сообщения о развитии у новорожденных симптомов отмены после введения фенамина или метамфетамина в поздние сроки беременности [Nishimura, Tanimura, 1976].

Симпатомиметические препараты вообще, включая декстроамфетамин, были установлены в совместном программном исследовании перинатального периода в качестве причины повышенного риска развития незначительных врожденных аномалий, включая пороки развития глаз и ушей, паховую грыжу и косую складку [Heinonen et al., 1977]. Относительная степень риска тератогенного действия декстроамфетамина аналогична степени риска такого действия всех других препаратов этого класса; этот вывод основан на данных о 22 случаях пороков развития у 18 новорожденных, явившихся результатом воздействия этим препаратом на 367 беременных. В нескольких других сообщениях указывалось, что фенамин, декстроамфетамин и метамфетамин вызывают развитие врожденных аномалий, особенно сердца и мочеполовой системы [Nishimura, Tanimura, 1976]. В этих ретроспективных исследованиях отмечалось, что по сравнению с беременными из контрольных групп амфетамины принимались гораздо чаще и (или) в более высоких дозах в ранние сроки беременности теми беременными, у которых родились дети с пороками развития, однако в одном исследовании факт повышенной частоты случаев расщелины неба у детей, матери которых принимали фенамин, рассматривался или как случайное совпадение, или как результат многофакторного влияния [Milkovich et al., 1977].

Результаты исследований тератогенности на животных не доказательны, но как фенамин [Nora et al., 1965, 1968], так и метамфетамин [Kasirsky, Tansy, 1971] оказывали тератогенное

действие на мышей, а метамфетамин — также и на кроликов. Однако не было отмечено никаких пороков развития сердечно-сосудистой системы у плодов этих животных.

Отсутствие убедительных показаний для применения и возможность появления неблагоприятных побочных эффектов, включая повреждение плода, должны отбить охоту применять амфетамины во время беременности.

Анорексигенные средства

Помимо самого фенамина, целый ряд вводимых перорально фенаминподобных препаратов, обладающих аналогичными симпатомиметическими свойствами, используют в качестве анорексигенных средств. Путем предположительного непосредственного действия на гипоталамический центр насыщения они обеспечивают снижение массы тела за счет понижения потребности в пище, а не в результате усиления интенсивности обмена веществ. Поэтому они принесут пользу только в том случае, если их прием будет сочетаться со строгим диетическим режимом. Чрезмерная прибавка массы тела часто наблюдается при беременности и в этих случаях часто назначают такие препараты. Потенциальная возможность возникновения психологической зависимости и развития симптомов отмены при употреблении этих препаратов беременной делает вполне возможным развитие симптомов отмены и у новорожденного, если мать принимала подавляющие аппетит препараты вплоть до самых родов.

Появился ряд сообщений о случаях врожденных аномалий у ребенка после приема матерью мефолоина в ранние сроки беременности, но в самом крупном исследовании, включающем 192 беременности, во время которых женщины принимали мефоллин, не было обнаружено ни одного случая возникновения аномалий у новорожденного [Notter, Oclande, 1962]. Мефоллин не проявлял тератогенного действия и при экспериментах на мышах, крысах или кроликах [Tuchmann-Duplessis, 1970].

Самыми распространенными препаратами, подавляющими аппетит, являются мазиндол и фенфлурамин [Pinder et al., 1975]. В экспериментах на животных не было получено данных о том, чтобы какой-либо из этих препаратов оказывал тератогенное действие, хотя фенфлурамин вызывал у беременных крыс задержку роста плодов, повышение числа случаев гибели плодов и замедление развития поведенческих реакций у новорожденных крысят [Vorhees et al., 1979].

Фенфлурамин быстро проникает через плаценту у приматов, достигая концентраций в околоплодных водах, примерно равных его концентрациям в плазме крови матери; однако исследования 30 беременных, страдавших ожирением и получавших по 60 мг фенфлурамина в сутки на протяжении всего срока беременности, показали, что у всех 30 родились живые дети без врожденных аномалий [Pinder et al., 1975].

Возможность повреждающих воздействий на плод и новорожденного, а также отсутствие доказанных специфических преимуществ от лечения анорексигенными средствами по сравнению с другими видами лечения ожирения делают фенаминоподобные средства, подавляющие аппетит, противопоказанными для применения во время беременности и в период лактации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aranda J. V., Sitar D. S., Parsons W. D., Loughnan P. M., Neims A. H.* Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 413.
- Cole G. F., Davies D. P.* Theophylline poisoning. — *Br. Med. J.*, 1980, 1, 52.
- Coyle I., Wayner M. J., Singer G.* Behavioral teratogenesis. A critical evaluation. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1976, 4, 191.
- Gilbert E. F., Pistey W. R.* Effect on the offspring of repeated caffeine administration to pregnant rats. — *J. Reprod. Fertil.*, 1973, 34, 495.
- Goldstein A., Warren R.* Passage of caffeine into human gonadal and fetal tissue. — *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 11, 166.
- Heinonen O. P., Slone D., Shapiro S.* Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Mass., 1977.
- Hollister L. E.* Psychiatric disorders. In: *Drug Treatment*, ed. by G. S. Avery. Adis Press, Auckland, 1980, 1057—1121.
- Kasirsky G., Tansy M. F.* Teratogenic effects of methamphetamine in mice and rabbits. — *Teratology*, 1971, 4, 131.
- Milkovich L., Bea J., Van den Berg B. J.* Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 637.
- Mulvihill J. J.* Caffeine as teratogen and mutagen. — *Teratology*, 1973, 8, 69.
- Nishimura H., Tanimura T.* Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
- Nora J. J., Sommerville R. J., Fraser F. C.* Homologies for congenital heart diseases: Murine models influenced by dextroamphetamine. — *Teratology*, 1968, 1, 413.
- Nora J. J., Trasler D. G., Fraser F. C.* Malformation in mice induced by dexamphetamine sulphate. — *Lancet*, 1965, 2, 1021.
- Notter A., Delande W. F.* Prevention of excess weight in pregnant women of normal appearance (Apropos of 192 cases continuous series). — *Gynaecol. Obstet.*, 1962, 61, 359.
- Pinder R. M., Brogden R. N., Sowyer P. R., Speight T. M., Avery G. S.* Fenfluramine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in obesity. — *Drugs*, 1975, 10, 241.
- Tuchmann-Duplessis H.* Influence of certain drugs on the prenatal development. — *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1970, 8, 777.
- Vorhees C. V., Brunner R. L., Butcher R. E.* Psychotropic drugs as behavioral teratogens. — *Science*, 1979, 205, 1220.
- Ward R. M., Singh S., Mirkin B. L.* Fetal clinical pharmacology. In: *Drug Treatment*, ed. by G. S. Avery. Adis Press, Auckland, 1980, 76—96.
- Weathersbee P. S., Olsen L. K., Lodge J. R.* Caffeine and pregnancy — a retrospective survey. — *Postgrad. Med.*, 1977, 62, 64.

46. Снотворные и седативные средства

Д. Пекорари (D. Pecorari)

Снотворные и седативные средства составляют смешанную группу лекарственных препаратов, основной функцией которых является широкоохватное угнетение всех видов активности ЦНС; различие между успокоением (состояние, характеризующееся понижением стремления к деятельности, возбуждению и реагированию) и химическим усыплением (состояние сонливости, облегчающее засыпание или поддерживающее состояние сна) носит количественный, а не качественный характер.

Общую анестезию (наркоз) в ее традиционных аспектах можно рассматривать как дальнейший шаг в сторону увеличения степени угнетения ЦНС; фактически многие снотворные средства, использованные в достаточно больших дозах, вызывают развитие общей анестезии, а некоторые из них (как, например, тиопентал натрия) используются только в качестве средства для общей анестезии.

Еще примерно 30 лет тому назад снотворные и седативные средства использовались не только для вызывания сна, но также и для лечения в дневное время состояний беспокойства и некоторых психических заболеваний. В настоящее время для лечения этих состояний существует много лекарственных препаратов, обладающих более избирательными механизмами действия, так что истинные снотворные средства назначают для этих целей редко.

Транквилизаторы и препараты, специально разработанные для лечения психических заболеваний, не будут рассматриваться здесь, поскольку они обсуждаются в разделе, посвященном психодислептическим и психофармакологическим препаратам. Поэтому содержание настоящей главы будет ограничено рассмотрением хлоралгидрата, бромидов, барбитуратов, некоторых недавно разработанных лекарственных препаратов небарбитуратового ряда и некоторых экстрактов из растений, все еще используемых до сих пор.

Из более старых седативных и снотворных средств, известных еще до начала нашего века, только хлоралгидрат и бромиды заслуживают краткого рассмотрения.

Хлоралгидрат иногда еще используют в некоторых европейских странах, но от его применения отказались во многих странах в пользу других равно эффективных, но лучше переносимых веществ. Средняя величина однократной дозы для взрослого человека составляет от 500 до 2000 мг при пероральном введении в виде жидкого препарата или в капсулах. Для того чтобы свести к минимуму раздражение пищеварительного тракта, хлоралгидрат не следует принимать на пустой желудок; по этой причине он не пригоден для рожениц, которых обычно держат во время родов на режиме «ничего через рот». Использование

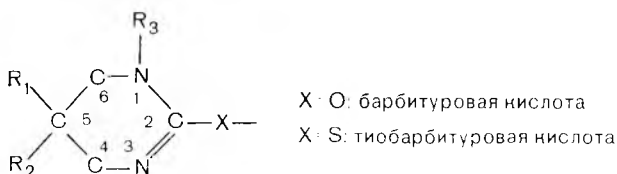


Рис. 110. Структура молекулы барбитуровой кислоты и тиобарбитуровой кислоты с соответствующими возможными замещениями в них.

снотворных доз хлоралгидрата во время беременности, по-видимому, не оказывало повреждающего воздействия на плод.

Бромиды используются в настоящее время в качестве слабых седативных средств, главным образом в комбинированных препаратах вместе с другими ингредиентами. Бромиды проникают через плаценту; при длительном введении или при использовании больших доз бромидов они могут вызвать замедление внутриутробного роста плода. Бромиды также экскретируются в грудное молоко, и у вскармливаемых грудью детей наблюдалось их седативное действие и появление кожной сыпи [Onnis, Grella, 1977]. Однако кратковременное введение бромидов в рекомендуемых дозах (в составе имеющихся в продаже препаратов) как во время беременности, так и в период лактации не связано со значительным риском развития опасных побочных эффектов. По мере того как появлялись более эффективные седативные средства, от предпочтительного использования бромидов, принятого в прошлом, постепенно отказывались, и в настоящее время эти вещества редко назначают больным, особенно беременным женщинам.

Барбитураты представляют собой большую группу веществ, оказывающих общее угнетающее действие на большинство типов клеток, хотя нервные клетки обладают значительно большей чувствительностью к барбитуратам, чем клетки всех других типов. Барбитураты получают путем замещения различными радикалами атомов водорода у углерода в положении 5 или у азота в положении 3 в молекуле барбитуровой кислоты (малонилмочевина) или в молекуле тиобарбитуровой кислоты (малонилтиомочевина) (рис. 110), первые вещества также называют оксибарбитуратами, а вторые вещества называют тиобарбитуратами.

По традиции барбитураты подразделяют на 3 основные группы в соответствии с продолжительностью их воздействия; вещества, относящиеся к первым двум группам, используются главным образом в качестве снотворных и седативных средств, а вещества, относящиеся к третьей группе, используются почти исключительно для выполнения внутривенной общей анестезии.

В США в названиях барбитуратов применяется окончание -al, а в странах британского содружества окончание -one. В тех странах, где официаль-

ным языком является не английский, могут быть приняты оба окончания в тех случаях, когда используется английское название барбитуратов; иногда это может привести к неправильному пониманию. В этой главе будут использоваться британские окончания в тех случаях, когда существуют официальные британские названия этих препаратов.

Барбитураты пролонгированного действия характеризуются медленным началом и большей продолжительностью действия (более 8 ч). Некоторые из этих препаратов, например фенобарбитал, применяются также в качестве противосудорожных средств.

Барбитураты со средней продолжительностью действия характеризуются более быстрым началом действия, а продолжительность их действия после введения одной снотворной дозы составляет около 6 ч.

Барбитураты кратковременного действия являются высокожирорастворимыми веществами, и поэтому они характеризуются очень быстрым началом действия; в тех случаях, когда они вводятся внутривенно в качестве средств для общей анестезии, сон наступает через несколько секунд. Короткая продолжительность их действия обусловлена главным образом перераспределением их из ЦНС в другие ткани, а не особенностями их метаболизма и экскреции.

Все барбитураты проникают через плаценту. После парентерального введения единичной дозы веществ пролонгированного действия и веществ со средней продолжительностью действия уравнивание их концентраций в крови матери и плода достигается примерно через 30 мин; при введении веществ кратковременного действия их перенос через плаценту начинается через 30 с, а уравнивание концентраций достигается через 2—3 мин после внутривенного введения. Барбитураты также экскретируются в небольших количествах в грудное молоко; это, по-видимому, воздействует в какой-то мере на ребенка (седативный эффект) только в том случае, если мать принимает очень большие дозы барбитуратов в течение длительного времени.

Если употреблять их в течение достаточно длительного времени, то развивается постепенно увеличивающаяся толерантность по отношению к снотворному действию всех барбитуратов; однако толерантность к их летальному действию развивается в меньшей степени, так что широта их терапевтического действия уменьшается. Длительное применение барбитуратов может также привести к развитию симптомов физической и психической зависимости; в этих случаях при прекращении приема препаратов может развиваться синдром отмены.

Иногда симптомы отмены могут быть настолько тяжелыми, что они представляют угрозу для жизни. Описаны также случаи развития синдрома абстиненции после рождения у детей, матери которых принимали большие дозы барбитуратов продолжительное время в период беременности.

Чрезмерная передозировка барбитуратов часто бывает смертельной и является распространенным способом самоубийства. По всем описанным выше причинам применение барбитуратов становится все более и более ограниченным, за исключением использования их для общей анестезии с тех пор как появились менее опасные препараты, такие, как бензодиазепины.

Прием время от времени седативных или снотворных доз барбитуратов при беременности (включая первые недели беременности) не оказывает повреждающего действия на плод. Введение барбитуратов с целью получения седативного эффекта во время родов может вызвать определенную степень угнетения жизнедеятельности ребенка после его рождения и может привести к потенцированию действия наркотиков и других седативных средств, но если имеется возможность проведения адекватной реанимации, то не возникнет серьезных последствий для здорового ребенка.

Было высказано предположение о том, что длительное применение барбитуратов (особенно фенобарбитала) в качестве противосудорожных средств большими эпилепсией беременными может оказывать тератогенное действие и вызывать нарушения свертываемости крови у ребенка. Однако как в отношении дифенилхидантоина, так и в отношении других противоэпилептических препаратов не существует обоснованных данных, подтверждающих это предположение, а также отсутствуют статистически значимые данные, хотя и описано несколько таких случаев [D'Ambrosio, Vizioli, 1980].

За последние 30 лет были синтезированы и поступили в продажу другие вещества, обладающие седативным и снотворным действием, химическая структура молекул которых отличается от производных барбитуровой кислоты. К ним относятся: этхлорвинол, этинамат, глутетимид, метаквалон, метилнентинол, метиприлон и другие. Нет опубликованных данных относительно того, чтобы их использование в рекомендованных дозах во время беременности оказывало бы какое-либо повреждающее действие на плод; это особенно следует подчеркнуть в отношении глутетимида, который имеет химическую структуру молекул, весьма сходную со структурой молекулы талидомида.

Настой и экстракты из таких растений, как *Marticaria chamomilla*, *Valeriana officinalis* и *Passiflora incarnata*, являются популярными лекарствами от бессонницы и для купирования слабой степени тревоги. При использовании их в рекомендуемых дозах их фармакологическое действие, вероятно, минимально, а их очевидная польза обусловлена, по всей вероятности, эффектом плацебо. По этой же причине не существует опасности возникновения побочных эффектов для плода. Следовательно, в большинстве случаев, когда у беременной нет явных заболеваний, но она просит назначить ей седативное средство, эти препараты должны быть препаратами первого выбора.

- American Medical Association A.M.A. Drug Evaluation.* 4th ed. A.M.A., Chicago, 1980.
- Bowman W. C., Rand M. J.* Textbook of Pharmacology. 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1980.
- D'Ambrosio G., Vizioli B.* Epilepsia a gravidanza. Il Pendiero Scientifico, Roma, 1980.
- Donald I.* Practical Obstetric Problems. 5th ed. Lloyd-Luke, London, 1979.
- Dukes M. N.* Meyler's Side-Effects of Drugs. Vol. 8. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
- Goodman-Gilman A., Goodman L. S., Gilman A.* Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th ed. Macmillan, New York, 1980.
- Hawkins D. F.* Obstetric Therapeutic Bailliere-Tindall, London, 1974.
- Onnis A., Grella P.* I farmaci in gravidanza. Piccin, Padova, 1977.
- Pecorari D.* Puericultura prenatale e perinatale. In: Careddu P. Manuale di puericultura. Vol. I. Piccin, Padova, 1980.

47. Психодислептические и психофармакологические средства

Г. Копера (H. Kopera), Р. Пиндер (R. Pinder)

Применение психодислептических веществ во время беременности представляет собой большую опасность, чем применение большинства психофармакологических препаратов, не из-за того, что они обладают какой-либо токсичностью, а из-за неконтролируемого и обычно нелегального их употребления. Эти вещества, как правило, загрязнены примесями и их часто употребляют в сочетании с несколькими другими наркотиками беременные, питание которых может быть вовсе неполноценным. С другой стороны, психофармакологические препараты обычно продаются только по назначению врача через обычные медицинские каналы. Тем не менее широко распространенное использование этих препаратов женской половиной населения (особенно, транквилизаторов бензодиазепинового ряда) увеличивает степень любого, возможно связанного с их применением, риска. Ни одно психофармакологическое средство не может считаться абсолютно безопасным для матери или для плода. Следовательно, необходимо соблюдать величайшую осторожность при использовании таких препаратов во время беременности и в период лактации; величайшее значение в этих случаях имеют правильный подход к выбору показаний для применения, дозовый режим, период беременности, во время которого проводится лечение, и длительность приема лекарственного препарата [Amon, 1980; Kiemmerle, 1978].

Психодислептические средства

Психодислептические вещества (психоделические вещества, психотомиметики, галлюциногены) отличаются от других веществ своей способностью вызывать развитие состояний изме-

ненных восприятия, мышления и ощущения, что иначе может быть испытано только во сне и иногда при религиозной экзальтации [Jaffe, 1980]. Они могут вызывать изменения психики, сходные с теми, которые возникают при некоторых психотических состояниях. Не существует никаких показаний для их лечебного применения во время беременности или в период лактации.

Основными психодислептическими веществами являются индийская конопля (гашиш, марихуана), диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), различные производные фенилэтиламина, такие как мескалин и фенциклидин — диссоциирующий анестетик. Существует много других психодислептических веществ, обладающих разнообразным строением и разным происхождением, но об их эффектах во время беременности известно мало [Brimblecombe, Pinder, 1975]. Холинолитические препараты, многие из которых обладают психодислептическими свойствами, не будут рассматриваться в этой главе.

В отличие от многих наркотиков, вызывающих привыкание, психодислептические средства не вызывают развития физической зависимости. Поэтому маловероятно развитие у новорожденных или у матерей привыкания к ним или симптомов отмены. Однако нелегально употребляемые психодислептические средства редко являются тем, за что их выдают продавцы, и поэтому бывает трудно оценить степень риска, связанную с использованием чистой формы этих веществ.

Каннабиноиды

Индийская конопля (марихуана, гашиш), хотя и широко употребляется из-за вызываемых ею эйфорических эффектов, не является психодислептическим средством в строгом смысле этого слова, поскольку она вызывает дереализацию и галлюцинации только в случае употребления ее в чрезвычайно высоких дозах [Brimblecombe, Pinder, 1975]. Ее психологические эффекты обусловлены главным образом Δ^9 -тетрагидроканнабинолом (ТГК), но в их возникновение могут вносить свой вклад также и другие каннабиноиды. Механизм действия этого наркотика неизвестен. Обычным методом его использования является курение, реже применяют пероральное введение. Активные составляющие наркотика быстро абсорбируются и дают ожидаемый эффект; этот эффект длится 2—3 ч.

Не существует доказательств того, что экстракты из индийской конопли или чистый ТГК обладают тератогенным действием на плод человека [Nishimura, Tanimura, 1976], ни каких-либо данных о том, что они безопасны в этом отношении. Единственный описанный случай, связанный с возможностью такого действия, относится к рождению ребенка, страдавшего полиоипией и пороками развития ЦНС, у матери, курившей марихуану и принимавшей самые разнообразные наркотики, включая ЛСД, на протяжении всего срока беременности. Однако вполне вероятно, что индийская конопля способна увеличить частоту случаев фетальной резорбции, выкидышей и замедления внутриутробного роста, а также вызвать развитие дефектов поведенческих реакций у новорожденного. Была обнаружена аберрация хро-

мосом у лиц, употребляющих индийскую коноплю, но нет никаких данных о наследуемых генетических эффектах этого наркотика. Имелись также сообщения о том, что ТГК вызывает нарушение клеточного деления, а также биосинтеза нуклеотидов и других составных частей клетки.

Обширные исследования, проведенные на беременных мышах, крысах, хомячках, кроликах и шимпанзе, показали отсутствие пороков развития у плодов после подкожного, внутривенного или перорального введения экстрактов индийской конопли или чистого ТГК в период органогенеза [Fleischman et al., 1975; Nishimura, Tanimura, 1976; Sofia et al., 1979]. Эти результаты не являются следствием того, что плод защищен от воздействия, поскольку было показано, что ТГК легко проникает через плаценту различных лабораторных животных. Однако сообщалось и о некоторых токсических влияниях на мать и плод, включая снижение плодовитости и массы тела матери, увеличение частоты резорбции плодов, уменьшение числа плодов в одном помете, уменьшение размеров тела и развитие отеков у плодов. После введения матери ТГК у новорожденных крыс наблюдались гиперактивность и замедленные рефлексы [Coyle et al., 1976].

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД)

Индолалкиламин ЛСД является синтетическим веществом, обладающим высокой психодислептической активностью [Wimblescombe, Pinder, 1975]. Его структура сходна со структурой алколоидов спорыньи, и поэтому можно ожидать, что его применение во время беременности будет связано с риском развития сокращений матки. С многократным употреблением ЛСД на протяжении длительных периодов времени приходится редко встречаться. Соматические и психические эффекты ЛСД проявляются через несколько минут после перорального приема препарата; они длятся около 8—12 ч, хотя было установлено, что период полувыведения этого вещества составляет приблизительно 3 ч.

ЛСД может быть слабым мутагеном, вызывающим хромосомные aberrации [Dishotsky et al., 1971; Long, 1972], но пока еще не установлена связь между этими наблюдениями и эффектами ЛСД во втором поколении. На основании результатов обширных исследований на животных самых различных видов не удалось установить, чтобы ЛСД вызывал дисморфогенез [Long, 1972], и никаких определенных выводов относительно влияния чистого ЛСД на репродуктивную функцию человека сделать нельзя [Nishimura, Tanimura, 1976].

Были опубликованы результаты нескольких ретроспективных исследований, указывающие на возникновение пороков развития скелета и ЦНС после употребления женщинами как до, так и во время беременности нелегально приобретенного ЛСД [Nishimura, Tanimura, 1976]. Самое обширное ретроспективное обозрение, включающее 148 случаев беременности, показало, что суммарная частота самопроизвольных аборт в тех случаях, когда один или оба родителя подвергались воздействию ЛСД (как вводимого по медицин-

ским показаниям, так и нелегально приобретенного), составляла 37% [McGothlin et al., 1970]. В случае введения чистого ЛСД только по медицинским показаниям (82% пациентов) выявленная частота самопроизвольных абортос составляла 15%, что находится в пределах считающегося нормальным диапазоном в 15—20%. У 14 из 120 родившихся живыми детей были различные нарушения, ни одно из которых нельзя с уверенностью отнести на счет генетического повреждения.

Перспективные исследования включают в себя небольшую группу, состоящую из 10 беременных, употреблявших ЛСД во время беременности [Aase et al., 1970]; в результате этих беременностей родились 10 здоровых детей. В самой большой группе, состоявшей из 140 женщин, употреблявших, по их признанию, ЛСД как до, так и во время беременности, наблюдение велось за течением и исходами 148 беременностей [Jacobson, Berlin, 1972]. Из 83 новорожденных у 8 были обнаружены крупные пороки развития скелета и ЦНС. У 4 из 14 эмбрионов, исследованных после выполнения медицинского аборта, наблюдались крупные аномалии, и 4 из 8 последовательных беременностей привели к развитию эмбрионов или новорожденных с аномалиями. Из числа беременностей, выявленных до 12-недельного срока, 43% закончились самопроизвольным абортос. Установлению строгой корреляции между повышенным риском нарушений репродуктивной функции и употреблением ЛСД препятствовали такие приводящие факторы, как использование этими женщинами других нелегально приобретенных наркотиков, наличие инфекционных заболеваний и в высшей степени скудное питание.

Мескалин

Мескалин представляет собой психодислептическое вещество, входящее в состав мексиканского кактуса мескала, который с давних пор употребляли на Американском континенте. Он является лишь одним из многих естественных и синтетических β -фенилэтиламинов, обладающих психодислептическими свойствами [Brimblecombe, Pinder, 1975]. Несмотря на многовековое употребление мескалина людьми, о потенциальной возможности его дисморфогенного действия известно очень мало. Можно ожидать, что мескалин будет оказывать вредные фармакологические эффекты на плод, поскольку фенилэтиламины обладают сильным симпатомиметическим действием. Однако, несмотря на то что уже несколько поколений американских индейцев употребляют мескалин, не было установлено разительного увеличения частоты генетических нарушений или врожденных пороков развития у детей индейцев [Jaffe, 1980].

Исследования, выполненные на хомячках, показали, что пероральное введение мескалина в дозах 16—32 мг/кг в период с 7-го по 10-й день беременности снижает выживаемость плодов, замедляет процесс образования костной ткани и вызывает жировой гепатоз [Hirsch, Fritz, 1974]. Однократные подкожные инъекции мескалина в дозе 0,45—3,25 мг/кг на 8-й день беременности приводили к порокам развития ЦНС у новорожденных хомячков [Geber, 1967].

Фенциклидин

Фенциклидин (арилциклогексиламин) является употребляемым в ветеринарии анальгезирующим средством, вводимым перед выполнением общей анестезии; его больше не используют для обезболивания при лечении людей, потому что он вызывает

спутанность сознания и длительный фармакогенный делирий [Brimblecombe, Pinder, 1975]. В настоящее время он является основным лекарственным препаратом, употребляемым наркоманами [Legner, Burns, 1978]. Фенциклидин оказывает различные виды токсического воздействия на людей, характер которых непредсказуем и чрезвычайно тяжелый, особенно у новорожденных. Вследствие его высокой жирорастворимости фенциклидин быстро проникает через плаценту и стойко удерживается в головном мозге и жировой ткани [James, Schnoll, 1976]. Его употребление во время беременности представляет опасность как для матери, так и для плода. Приматы и предположительно люди, по-видимому, особенно чувствительны к эффектам фенциклидина на ЦНС; у грызунов этот препарат проявляет в большей степени свои симпатомиметические свойства.

Тем не менее у крыс, получавших фенциклидин внутривенно в дозах 25—30 мг/кг в период с 6-го по 15-й день беременности, было зарегистрировано рождение потомства с крупными пороками развития; при более низких дозах отмечались аномалии скелета [Jordan et al., 1978]. Однако у мышей дозы фенциклидина, требующиеся для того, чтобы вызвать увеличение частоты случаев пороков развития у плодов, оказывались токсичными для самок [Marks et al., 1980]. Может происходить и тератогенное изменение поведенческих реакций в результате стойких изменений уровня содержания 5-гидроокситриптамина в головном мозге крысят после введения матери фенциклидина во время беременности [Tonge, 1974].

Психофармакологические препараты

Основными классами лекарственных препаратов, применяемых для лечения расстройств психической деятельности, являются нейролептики, антидепрессанты и транквилизаторы. Хотя эти препараты широко применяются почти в течение 30 лет, существующие данные относительно степени опасности их использования во время беременности не систематизированы и в большинстве случаев носят невероятный характер. Самое большое перспективное исследование, которое включает более 50 000 беременностей, было выполнено при содействии Национального института нервных болезней, болезней общения и параличей в виде Совместной программы исследований перинатального периода [Heinonen et al., 1977]. Литий применяется из-за его способности облегчать маниакальные и депрессивные состояния, связанные с его применением во время беременности опасности достаточно хорошо документированы в различных официальных регистрах, в которых ведется учет результатов лечения литием.

Нейролептики

Основными лекарственными препаратами, используемыми для лечения психозов (нейролептики, транквилизаторы), являются фенотиазины, тиоксантены, другие гетероциклические соединения, такие как бутирофеноны и дифенилбутилпиперидины.

Многие из многочисленных фармакологических эффектов таких препаратов были выяснены, но механизм их действия на аминорецепторы, серотонинрецепторы и холинорецепторы, который, как полагают, и вызывает нейролептический эффект, все еще остается спорным. Характер абсорбции нейролептиков при пероральном их введении довольно трудно предсказать. Эти препараты весьма липофильны, они концентрируются в тканях с обильным кровоснабжением и легко проникают через плаценту; аминазин, например, был выявлен в плазме крови плода человека, а его метаболиты — в околоплодных водах. Период полувыведения аминазина из плазмы крови варьирует от 10 до 20 ч, но в некоторых случаях его метаболиты обнаруживались в моче даже через 6 мес после прекращения приема препарата. Фармакологическое действие обычно длится 24 ч и более.

Нейролептические препараты имеют высокий терапевтический индекс. Хотя имеющаяся информация о действии бутирофенонов и других гетероциклических соединений во время беременности и в период лактации и носит довольно фрагментарный характер (в этом отношении значительно больше известно о фенотиазинах), среди этих данных нет убедительных доказательств, на основании которых можно было бы оценить степень опасности использования этих препаратов. Вообще говоря, различные нейролептики можно считать безопасными, и отказ от их назначения может оказаться более вредным, чем их введение, как для беременной, так и для плода [Ananth, 1976]. Кроме общих правил, принятых в отношении лекарственной терапии во время беременности, не требуется соблюдать никаких специфических предосторожностей, касающихся дозового режима и взаимодействия с другими препаратами, при назначении нейролептиков во время беременности или в период лактации.

В отличие от токсического действия фенотиазинов на печень взрослого человека (холестатическая желтуха) не наблюдалось, за исключением одного сообщения об ультраструктурных изменениях печени [O'Donoghue, 1974], ни таких эффектов у плода, ни увеличения частоты возникновения желтухи в неонатальном периоде. Подобно этому пигментная дегенерация сетчатки, которая наблюдается у взрослых, леченных большими дозами фенотиазинов и (или) получающих эти препараты в течение длительного времени (и которая была выявлена также и в экспериментах на животных), не наблюдалась у новорожденных. У новорожденных могут происходить нарушение термогенеза, не вызывающее дрожание мышц, и нарушение температурной регуляции, обусловленные конкурентным антагонизмом многих нейролептиков по отношению к α -адренорецепторам; сообщалось также о случаях развития у новорожденного экстрапиримидных реакций, наблюдающихся до 10 мес, если не проводить лечения [Ward et al., 1980].

В недавно опубликованном обзоре сообщений о случаях мутагенного действия нейролептиков [Gebhart, 1979] было высказано соображение о том, что необходимо провести более обширные исследования этой проблемы, по-

сколько в настоящее время эти препараты следует считать слабыми мутагенами.

В различных исследованиях и, в частности, в двух больших перспективных исследованиях, проведенных в нескольких медицинских центрах, были получены противоречивые данные относительно связи между введением нейролептических фенотиазинов в первом триместре беременности и развитием врожденных аномалий. Так, при проведении Совместной программы исследования перинатального периода при анализе данных о более чем 50 000 беременностях не было обнаружено увеличения частоты случаев пороков развития [Heinonen et al., 1977; Slone et al., 1977], тогда как в другом исследовании (12 000 беременностей) было выявлено общее увеличение числа пороков развития при употреблении фенотиазинов, имеющих в своей молекуле боковую цепь с тремя атомами углерода, как у аминазина [Rumeau-Rouquette et al., 1977]. Об аналогичных расхождениях результатов исследований сообщали и в отношении бутирофенонов, но в этих случаях было проанализировано значительно меньшее число беременностей. Однако большинство наблюдений указывает на отсутствие подтвержденной связи между пороками развития и приемом нейролептических препаратов [Leuschner et al., 1980].

У животных воздействие фенотиазинов на плод в ante-, peri- и постнатальном периодах вызывает развитие ряда аномалий, таких как несостоявшаяся или отсроченная имплантация, уменьшение числа особей в одном помете, самопроизвольный аборт, а также более высокую частоту случаев неонатальной смерти и постнатальные функциональные, биохимические, гистологические нарушения и изменение поведенческих реакций у новорожденных. По поводу существования тератогенного действия фенотиазинов происходит много споров. В тех случаях, когда заявляют о наличии тератогенного действия, по-видимому, оно зависит главным образом от структуры примененного вещества и от того, какие виды животных были использованы в эксперименте. В разных исследованиях тератогенных эффектов, а также peri- и постнатальной токсичности бутирофенонов в экспериментах на животных получены значительно отличающиеся друг от друга результаты; большинство исследователей не обнаружило тератогенного действия и лишь незначительную постнатальную токсичность [Leuschner et al., 1980]. Однако у нейролептических препаратов вообще и фенотиазинов в частности отсутствует последовательная тенденция вызывать дисморфогенез у животных [Nishimura, Tanimura, 1976].

Антидепрессанты

Маниакально-депрессивный психоз чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и он обычно начинается в те годы, когда женщина находится в детородном возрасте. Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) — вещества с трициклической структурой (а недавно было также создано новое поколение антидепрессантов с бициклической, трициклической с мостиковой группой, тетрациклической и другими структурами) — так же, как и соли лития, используются для лечения нарушений настроения.

В соответствии с современной точкой зрения, антидепрессанты (за исключением лития, который будет рассмотрен отдельно), по-видимому, действуют через посредство медиаторов. Эти препараты хорошо абсорбируются после перорального введения и распределяются по всему организму; период полувыведения этих препаратов составляет от 10 до 80 ч, а их биотрансформация происходит посредством окисления.

Хотя безопасность применения антидепрессантов во время беременности и в период лактации недостаточно хорошо установлена (особенно для вновь синтезированных соединений), очень сомнительно, чтобы они представляли какую-либо опасность для матери или плода. Собранные по всему свету данные по контролю за рождениями не дают оснований связывать употребление матерью трициклических антидепрессантов с развитием дефектов у новорожденных [Edelstein, 1980; Thomann, Hess, 1980]. Результаты Совместной программы исследований перинатального периода не показали наличия повышенного риска развития аномалий при лечении матери антидепрессантами, за исключением случаев применения ИМАО (но эти последние данные базировались только на 3 случаях рождения детей с пороками развития). Тем не менее возможность тератогенного и токсического действия трициклических антидепрессантов на ткани плода все еще обсуждается [Goldberg, DiMascio, 1978; Morselli, 1977].

У новорожденных, матери которых принимали антидепрессанты на протяжении всего срока беременности вплоть до родов, могут развиваться такие симптомы, как одышка, тахипноэ, цианоз, раздражительность, тахикардия и затруднения с сосанием [Ananth, 1976]. У некоторых антидепрессантов нового поколения отсутствуют многие присущие трициклическим антидепрессантам побочные эффекты, такие как холинолитическое действие и сердечно-сосудистые эффекты [Korega, 1979; Korega et al., 1980]. По всей вероятности (хотя это пока еще не доказано), эти препараты будут более безопасны для матерей и их новорожденных, чем трициклические антидепрессанты.

Проведенные на лабораторных животных исследования заставили предположить, что введение некоторых ИМАО в антенатальном периоде может подавлять развитие эмбриона, а лечение в антенатальном периоде имипрамином, амитриптилином или хлоримипрамином может вызвать уменьшение числа особей в одном помете, снижение массы тела плодов и некоторые изменения поведенческих реакций [Broitman, Donoso, 1978; Nishimura, Tanimura, 1976; Thomann, Hess, 1980]. Не существует данных, доказывающих, что эти препараты обладают эмбриотоксическим или дисморфогенным действием, за исключением тех случаев, когда их используют в дозах, токсичных для матери. Это также справедливо для многих более новых антидепрессантов, включая трициклические доксепин и диметакрин [Nishimura, Tanimura, 1976], трициклический с мостиковой группой мапротилин [Pinder et al., 1977], тетрациклический миансерин [Brogden et al., 1978] и нетрициклические виллоксазин [Pinder et al., 1977] и номифенсин [Brogden et al., 1979].

Соли лития

Соли одновалентного катиона лития широко используются как для лечения острых маний, так и для профилактики рецидивирующего маниакально-депрессивного заболевания. Механизм их действия, обуславливающий стабилизирующий настроение эффект, неясен, но предполагают, что они воздействуют на биологические мембраны. Литий быстро и полностью абсорби-

руется из пищеварительного тракта. Период полувыведения лития из сыворотки крови при хроническом его использовании составляет от 15 до 30 ч. Терапевтический индекс лития невелик, и поэтому необходимо определять его концентрацию в сыворотке крови, используя ее в качестве руководства для выбора соответствующей дозировки.

Во время беременности клиренс лития увеличивается почти на 100%, а во время родов он резко снижается до того уровня, который был до беременности. Следовательно, может оказаться необходимым увеличить дозы лития для поддержания терапевтической концентрации его в крови в течение всего срока беременности, и эти дозы следует снизить после родов; усиленно рекомендуется прекратить введение лития в перинатальном периоде или по меньшей мере обеспечить тщательный контроль уровнем содержания лития в плазме крови. Литий проникает через плаценту, и во время родов его концентрации в крови матери и в крови, содержащейся в пупочном канатике, будут равны. В случае использования во время беременности натрийвыводящих мочегонных препаратов и диеты с низким содержанием натрия у матери и у плода может развиваться интоксикация литием [Goldfield, Weinstein, 1973]. У новорожденных могут развиваться и сохраняться в течение нескольких дней такие симптомы, как угнетение ЦНС, гипотония, цианоз, шум сердца, дыхательная недостаточность, вялость, плохой сосательный рефлекс и апатия; может также наблюдаться гепатомегалия. Во время послеродового диуреза может происходить токсическое накопление лития в организме матери. Концентрация лития в грудном молоке составляет приблизительно от $1/10$ до $1/2$ его концентрации в сыворотке крови матери; поэтому, если мать продолжает принимать литий, то рекомендуется искусственное вскармливание ребенка [Rosenbaum et al., 1979].

Исследования, проведенные как на животных, так и на людях, заставляют предположить, что воздействие литием на плод в ранние сроки беременности оказывает дисморфогенное действие [Nishimura, Tamimura, 1976]. У 20 из 189 зарегистрированных «литиевых детей» (дети, рожденные матерями, принимавшими литий в первом триместре беременности) наблюдались пороки развития; в 15 случаях это были пороки развития сердца и крупных сосудов [Amdisen et al., 1980].

Это можно интерпретировать как тератогенное действие лития, хотя это и нельзя рассматривать как неопровержимое доказательство. Кроме того, может поражаться щитовидная железа не только у матерей, но также и у «литиевых детей», у которых может развиваться врожденный зоб [Schou et al., 1968]. Поэтому можно считать, что безопасность применения солей лития во время беременности является по меньшей мере сомнительной, и, следовательно, их использование в этот период не рекомендуется. Однако если лечение литием представляется совершенно необходимым, то важно поддерживать его концентрацию в плазме крови на нижней границе терапевтического

уровня и избегать применения мочегонных средств и ограничения потребления соли, а также не допускать грудного вскармливания.

Транквилизаторы

Традиционные седативные снотворные средства, обладающие транквилизирующим действием, так же как и некоторые антидепрессанты и некоторые фенотиазины, часто назначают для лечения состояний тревоги; они рассматриваются в других разделах этой книги. В настоящей главе рассматриваются только производное пропандиола — мепробамат и бензодиазепиновые соединения; эти лекарственные препараты также называют малыми транквилизаторами.

Глицериновое производное мепробамата — бискарбамат является сильным мышечным релаксантом, который приобрел огромную популярность в качестве транквилизатора и используемого в дневное время седативного средства, несмотря на непрерывно возобновляющиеся сомнения в том, что он не эффективнее, чем любой другой барбитурат или даже плацебо [Greenblatt, Shader, 1971]. Это соединение легко абсорбируется, имеет период полувыведения от 6 до 17 ч, метаболизируется в печени.

Бензодиазепины приобрели уникальное положение среди транквилизаторов вследствие их эффективности и относительной безопасности. Точный механизм их действия неизвестен. Кинетика различных бензодиазепинов довольно сложна, абсорбция их хорошая и большинство этих соединений превращаются в активные метаболиты. В результате этого их действие часто пролонгируется (в среднем 6—8 ч). Период полувыведения сильно колеблется (от 3 до 200 ч) и может быть для диазепам в 3—4 раза длительнее у недоношенных детей, чем у рожденных в срок новорожденных или детей более старшего возраста. Элиминация бензодиазепинов и их метаболитов, которые легко и быстро проникают через плаценту, происходит медленно у плодов, так что уровни содержания этих веществ в крови плода могут быть такими же или даже выше, чем в крови матери [Ward et al., 1980].

Хлосепид и диазепам широко применяют во время беременности, и особенно при токсикозах беременных, в качестве мышечных релаксантов, транквилизаторов и противосудорожных препаратов, но их следует применять с осторожностью. Медленная их элиминация из организма новорожденного (например, высокие уровни их содержания могут сохраняться в крови ребенка в течение нескольких дней после его рождения) может привести к развитию состояния гипотонии («синдром вялого младенца»). При использовании их в течение долгого времени бензодиазепины могут вызвать развитие физической зависимости и симптомов отмены у новорожденных, проявляющихся в дрожании, гипертонусе мышц, повышенной рефлекторной воз-

Судимости, поносе, рвоте и тахипноэ, длящихся до 8 мес после рождения [Rementeria, Bhatt, 1977]. Может также быть нарушена частота сердечных сокращений. Новорожденные, матерей которых лечили большими дозами хлорзепада или диазепам, вводимыми внутривенно или внутримышечно, могут иметь низкие оценки по шкале Апгар, угнетение дыхания или приступы апноэ, они могут отказываться от кормления, быть гипотоничными, не реагирующими на раздражение и у них может быть гипертермия [Kogczyn, 1980]. Не было сообщений о том, чтобы мепробамат оказывал вредные воздействия на новорожденного [Belafsky et al., 1969]. Лечение бензодиазепинами или мепробаматом кормящей матери может плохо влиять на грудное вскармливание из-за медленной биотрансформации малых количеств препаратов, попадающих в организм ребенка вместе с грудным молоком.

Потенциальные дисморфогенные свойства хлорзепада, диазепам и мепробамата мало изучены, а проведенные на животных эксперименты не дают непротиворечивых результатов [Nishituga, Taniura, 1976], за исключением случаев расщелины неба у мышей, явно вызванных диазепамом [Barlow et al., 1980]. Были выполнены 3 больших перспективных исследования на людях, включая Совместную программу исследований перинатального периода (включающую 50 282 беременности), у которых не было получено данных, которые свидетельствовали бы о повышенной летальности (мертворождения, случаи неонатальной и детской смерти вплоть до 4-летнего возраста) или повышенном числе пороков развития у 1870 новорожденных, матери которых получали во время беременности мепробамат или хлорзепад [Hartz et al., 1975; Heinonen et al., 1977]. Однако у тех новорожденных, которые подвергались воздействию мепробамата в ранние сроки беременности, частота пороков развития составляла 5,6% по сравнению с частотой в 4,2% у тех детей, которые подвергались воздействию этого препарата в поздние сроки беременности; при использовании хлорзепада частота пороков развития у детей, подвергавшихся его воздействию в ранние и в поздние сроки беременности, была одинаковой. Эта тенденция к увеличению частоты пороков развития при воздействии транквилизаторов на плод в ранние сроки беременности была подтверждена как для мепробамата, так и для хлорзепада при обследовании 19 044 родившихся живыми детей [Milkovich, Van den Berg, 1974]. Частота тяжелых врожденных аномалий (2,6%) у детей, не подвергавшихся воздействию ни одного из этих препаратов, почти не отличалась от величины этого показателя в случаях введения матери мепробамата (2,7%) или хлорзепада (3,6%) в поздние сроки беременности, но возрастала до 11,4 и 12,1% соответственно в тех случаях, когда эти препараты вводились в ранние сроки беременности. Эти различия хотя и велики, но не достигают статистически значимых величин. В третьем исследовании почти у 20 000 бере-

менных [Crombie et al., 1975] хлосепид и диазепам, по-видимому, не оказывали тератогенного действия, но у тех детей, матери которых получали мепробамат, частота пороков развития возросла с 2% до более чем 5%.

По-видимому, возникло сильное подозрение относительно того, что при употреблении мепробамата, а, возможно, также и бензодиазепинов в ранние сроки беременности они вызывают дисморфогенные эффекты. Поэтому из соображений благоразумия следует считать, что применение этих препаратов не рекомендуется в первом триместре беременности и что можно допустить их применение в третьем триместре беременности только при соблюдении осторожности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aase J. M., Laestadiou N., Smith D. W. Children of mothers who took LSD in pregnancy. — *Lancet*, 1970, 2, 100.
- Amdisen A., Schou M. Lithium. In: Meyler's Side Effects of drugs, ed. by M. N. G. Dukes. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1980, 43—50.
- Amon K. Psychopharmaka. In: Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode, ed. by H. Huller, K. Jahrig, R. Steinhoff, A. Traeger. Volk und Gesundheit, Berlin, 1980, 100—107.
- Ananth J. Side-effects on fetus and infant of psychotropic drug use during pregnancy. — *Int. Pharmacopsychiatry*, 1976, 11, 246.
- Barlow S. M., Knight A. F., Sullivan F. M. Diazepam-induced cleft palate in the mouse. — *Teratology*, 1980, 21, 149.
- Belafsky H. A., Breslow S., Hirsch L. M., Shangold J. E., Stahl M. B. Meprobamate during pregnancy. — *Obstet. Gynecol.*, 1969, 34, 378.
- Brimblecombe R. W., Pinder R. M. Hallucinogenic Agents, Wright-Scientific, 1975, Bristol.
- Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. M. Mianserin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. — *Drugs*, 1978, 16, 273.
- Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. Nomifensin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. — *Drugs*, 1979, 18, 1.
- Broitman S. T., Donoso A. O. Effects of chronic imipramine and chlorimipramine oral administration on maternal behaviour and litter development. — *Psychopharmacology*, 1978, 56, 93.
- Coyle I., Wayner M. J., Singer G. Behavioural teratogenesis. A critical evaluation. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1976, 4, 191.
- Crombie D. L., Pincet R. J., Fleming D. M., Rumeau-Rouquette C., Goujard J., Huel G. Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 198.
- Dishotsky N. I., Loughman W. D., Mogar R. E., Lipscomb W. R. LSD and genetic damage. — *Science*, 1971, 172, 431.
- Edelstein E. L. Antidepressant drugs. In: Meyler's Side Effects of Drugs, ed by M. N. G. Dukes. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1980, 21—42.
- Fleischman R. W., Hayden D. W., Rosenkrants H., Braude M. C. Teratologic evaluation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice, including a review of the literature. — *Teratology*, 1975, 12, 47.
- Geber W. F. Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide and bromolysergic acid in the hamster. — *Science*, 1967, 158, 265.
- Gebhart E. Zur Frage der erbgutschadigenden Nebenwirkungen von psychotropen Substanzen. — *Forsch. Med.*, 1979, 97, 45, 105.

- Goldberg H. L., DiMascio A.* Psychotropic drugs in pregnancy, ed. by M. A. Lipton, A. DiMascio, K. F. Killam. Raven Press, New York, 1978, 1047—1055.
- Goldfield M. D., Weinstein M. R.* Lithium carbonate in obstetrics: Guidelines for clinical use. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 116, 15.
- Greenblatt D. J., Shader R. I.* Meprobamate: A study of irrational drug use. — *Am. J. Psychiatry*, 1971, 127, 1297.
- Hartz S. C., Heinonen O. P., Shapiro S., Siskind V., Slone D.* Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development and childhood mortality. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 726.
- Heinonen O. P., Slone D., Shapiro S.* Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group. Littleton, Mass, 1977.
- Hirsch J., Fritz H. I.* A comparison of mescaline with epinephrine and norepinephrine in the hamster. — *Teratology*, 1974, 9, A19.
- Jacobson C. B., Berlin C. M.* Possible reproductive detriment in LSD users. — *J.A.M.A.*, 1972, 222, 1367.
- Jaffe J. H.* Drug addiction and drug abuse. In: *Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. by A. Goodman Gilman, L. S. Goodman, A. Gilman. Macmillan, New York, 1980, 525—584.
- James S. H., Schnoll S. H.* Phencyclidine, Tissue distribution in the rat. — *Clin. Toxicol.*, 1976, 9, 573.
- Jordan R. L., Young T. R., Harry G. J.* Teratology of phencyclidine in rats. Preliminary studies. — *Teratology*, 1978, 17, a40.
- Kopera H.* Herz- und Kreislaufwirkungen der Antidepressiva. — *Med. Klin.*, 1979, 74, 1339.
- Kopera H., Fluch N., Harpf H., Klein W. W., Stulmijer S. M.* Cardiovascular effects of mianserin — a comparative study with amitriptyline and a placebo in healthy subjects. — *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1980, 18, 104.
- Korczyn A. D.* Hypnotics and sedatives. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*, ed. by M. N. G. Dukes. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 1980, 59—75.
- Kuemmerle H. P.* Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe* Vol. 5, Suppl. 1978, ed. by G. Doderlein, H. Schwalm. Urban u. Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore, 1978, 641—691.
- Lerner S. E., Burns R. S.* Phencyclidine use among youth: History, epidemiology, and acute and chronic intoxication. In: *PCP Phencyclidine Abuse: An Appraisal*, ed. by R. C. Peterson, R. C. Stillman. National Institute of Drug Abuse. Dept. of Health, Education and Welfare, Pub. No (ADM) 78—728. U. S. Government Printing Office, Washington D. C., 1978, 66—119.
- Leuschner F., Neumann W., Hempel R.* Toxicology of antipsychotic agents. In: *Handbook of Experimental Pharmacology. Psychotropic agents. I. Antipsychotics and antidepressants*, ed. by F. Hoffmeister, G. Stille, Springer, Berlin. Heidelberg, New York, 1980, 225—265.
- Long S. Y.* Does LSD induce chromosomal damage and malformation? A review of the literature. — *Teratology*, 1972, 6, 75.
- Marks T. A., Worthy W. C., Staples R. E.* Teratogenic potential of phencyclidine in the mouse. — *Teratology*, 1980, 21, 241.
- McGohtlin W. H., Sparkes R. S., Arnold D. O.* Effect of LSD on human pregnancy. — *J.A.M.A.*, 1970, 212, 1483.
- Milkovich L., Van den Berg B. J.* Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 1268.
- Morselli P. L.* Psychotropic drugs. In: *Drug Disposition during Development*, ed. by P. L. Morselli. Spectrum, New York, 1977, 431—474.
- Nishimura H., Tanimura T.* Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.
- O'Donoghue S. E. F.* Metabolic activity in the human fetus and neonate as shown by administration of chlorpromazine. — *J. Physiol. (Lond.)*, 1974, 242, P105.
- Pinder R. M., Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S.* Maprotiline. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in mental depressive states. — *Drugs*, 1977, 13, 321.

- Pinder R. M., Brogden R. N., Speight T. M., Avery G. S.* Viloxazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. — *Drugs*, 1977, 13, 401.
- Rementeria J. L., Bhatt K.* Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. — *J. Pediatr.*, 1977, 90, 123.
- Rosenbaum A. H., Maruta T., Richelson E.* Drugs that alter mood. Lithium. — *Mayo Clin. Proc.*, 1979, 54, 401.
- Rumeau-Rouquette C. J., Goujard J., Huel G.* Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. — *Teratology*, 1977, 15, 57.
- Schou M., Amdisen A., Jensen S. E., Olsen T.* Occurrence of goitre during lithium treatment. — *Br. Med. J.*, 1968, 3, 710.
- Slone D., Siskind V., Heinonen O. P., Monson R. R., Kaufman D. W., Shapiro S.* Antenatal exposure to phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality-rate, birth-weight and intelligence quotient score. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 128, 486.
- Sofia R. D., Strassbaugh J. E., Banerjee B. N.* Teratologic evaluation of synthetic Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rabbits. — *Teratology*, 1979, 19, 361.
- Thomann P., Hess R.* Toxicology of antidepressant drugs. In: *Handbook of Experimental Pharmacology. Psychotropic agents. I. Antipsychotics and antidepressants*, ed. F. Hoffmeister, G. Stille, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1980, 527—549.
- Tonge S. R.* Permanent alterations in 5-hydroxytryptamine metabolism in discrete areas of rat brain following exposure to drugs during the period of development. — *Life Sci.*, 1974, 15, 245.
- Ward R. M., Singh S., Mirkin R. L.* Fetal clinical pharmacology. In: *Drug Treatment*, ed. by G. S. Avery. Adis, Auckland, 1980, 76—96.

48. Лекарственные средства для проведения общего обезболивания и местноанестезирующие средства

Д. Пекорари (D. Pecorari)

Основные лекарственные средства, предназначенные для общего обезболивания, для удобства рассмотрения можно подразделить на 2 следующие основные группы: ингаляционные и внутривенные (табл. 51). Все они вызывают общее состояние угнетения ЦНС с обратимой утратой сознания и восприятия афферентных раздражений, хотя механизмы их действия могут быть различными и многие из них обладают характерными фармакологическими свойствами.

Местноанестезирующие средства (см. табл. 51) действуют главным образом на нервные волокна и концевые аппараты чувствительных нервов, предотвращая генерирование импульсов и(или) блокируя их проведение по нервным волокнам.

Все виды воздействия как средств, применяемых для общего обезболивания, так и местноанестезирующих препаратов обратимы по истечении предсказуемых промежутков времени.

Все средства, применяемые для общего обезболивания, и местноанестезирующие препараты достигают плода как в ранние, так и в поздние сроки беременности. Плод при этом тоже

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Ингаляционные		Внутривенные	
<i>Летучие (жидкие)</i>	<i>Газообразные</i>	<i>Барбитураты</i>	<i>Небарбитураты</i>
Хлороформ*	Циклопропан*	Гексенал	Альфацалон +
Энфлуран	Этилен*	Метоекситон	+ альфадолон (ал-
Эфир	Закись азота	Тиопентал	тесин)
Флуороксен			Этомидат
Фторотан			Предион*
Метоксифлуран			Кетамин
Трихлорэтилен			Пропанидид
			Натрия гаммаок-
			сибутират*

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Эфиры	Амиды
<i>Краткосрочного действия</i>	<i>Пролонгированного действия</i>
2-Хлорпрокаин (несакаин)	Бупивакаин (маркаин)
Новокаин (прокаин)	Совкаин (дибукаин)*
	Этидокаин (дуранест)
<i>Пролонгированного действия</i>	<i>Промежуточной длительности действия</i>
Дикаин (тетракаин)	Лидокаин (ксилокаин, лигнокаин)
	Мепивакаин (карбокаин)
	Пропитокаин (цитанест, прилокаин)

* Вещества, которые в настоящее время используются редко или совсем не применяются.

подвергнется анестезии, а затем восстановит свое исходное состояние, как и мать, не испытав какого-либо особого повреждения, при условии, что вентиляция, кровообращение и метаболический баланс в организме будут поддерживаться в допустимых пределах эффективности. Даже во время эмбриональных фаз развития введение клинических доз средств для выполнения общего обезболивания с целью проведения показанных хирургических вмешательств, по-видимому, не увеличивает риска развития аномалий [Shnider, Webster, 1965].

Повышенную опасность возникновения самопроизвольных аборт и преждевременных родов, а также потенциальное тератогенное действие связывают с длительным нахождением беременных (женщин-врачей, медсестер и т. д.) в атмосфере операционных комнат, особенно тогда, когда еще не было соответствующих систем, предназначенных для эффективного удаления из операционных утечек газов и паров анестезирующих веществ. Несмотря на тот факт, что убедительных данных, доказывающих справедливость таких предположений, не существует, вероятно благоразумно, чтобы беременные избежали длительного пребывания в атмосфере операционных комнат.

В тех случаях, когда средства для проведения общего обезболивания используются для обеспечения оперативного вмешательства при патологических родах или во время естественных родов, плацентарный перенос происходит настолько быстро, что невозможно добиться того, чтобы ребенок родился, не успев подвергнуться значительному воздействию используемого вещества (или веществ). После более чем 100-летнего применения наркоза при родах многим врачам (включая акушеров, но особенно педиатров и более поздней их категории неонатологов) до сих пор, по-видимому, недоступно понимание того, что в большинстве случаев сонливый ребенок, рожденный матерью, которой вводили средства для выполнения общего обезболивания, — это просто здоровый сонливый ребенок, а не обязательно ребенок с угнетенной жизнедеятельностью, подвергшийся интоксикации или асфиксии. Действительно важным при данных обстоятельствах является как раз предвидеть тот факт, что ребенок может быть рожден «анестезированным», и незамедлительно провести соответствующие реанимационные мероприятия. Очень печально, что так много людей все еще рассматривает лекарственное обезболивание родов в качестве удобного козла отпущения в тех случаях, когда происходят какие-либо отклонения от нормы, связанные с рождением ребенка или с его постнатальной адаптацией.

Ингаляционные вещества элиминируются через легкие, поэтому если обеспечить эффективную легочную вентиляцию ребенка (самопроизвольную или искусственную), то последует его быстрое полное возвращение в исходное состояние. Элиминация средств для общего обезболивания осуществляется очень быстро в тех случаях, когда для наркоза использовались газы, как, например, закись азота или циклопропан, тогда как при использовании летучих веществ она может потребовать большего времени. После очень длительного воздействия на мать смесей закиси азота с кислородом развитие диффузионной гипоксии представляет собой теоретическую опасность как для матери — когда возобновляется дыхание воздухом, так и для ребенка — когда он начинает дышать воздухом после рождения. Поэтому в этих случаях рекомендуется осуществить непродолжительную легочную вентиляцию чистым кислородом, до тех пор пока вся закись азота не будет выведена из организма. Однако в акушерской практике очень редко встречаются такие ситуации, когда беременные подвергались бы столь длительному воздействию смесей закиси азота с кислородом, чтобы риск развития диффузионной гипоксии превратился в реальность.

При использовании внутривенных препаратов их элиминация из организма ребенка зависит от метаболизма (главным образом в печени) и экскреции (главным образом через почки). Поскольку обе эти функции могут быть не полностью развиты у новорожденного (не только у недоношенного, но и у рожденного в срок), время, требующееся для возвращения ребенка

в исходное состояние, может быть более длительным, чем в случае применения ингаляционных препаратов; поэтому может оказаться необходимым тщательное наблюдение за состоянием ребенка в течение нескольких часов (приблизительно можно считать, что длительность такого наблюдения должна быть пропорциональной скорости метаболизма и экскреции, а также рассчитанному количеству внутривенно введенного матери препарата, перенесенному в организм плода).

При современной стандартной методике осуществления наркоза в случае оперативного вмешательства во время патологических родов, основанной на использовании довольно небольшой дозы соответствующего препарата для премедикации (например, тиопентала не более 300 мг внутривенно) с последующим поддержанием обезболивания с помощью ингаляционного препарата и мышечного релаксанта (такого, как сукцинилхолин, который не проникает в значительных количествах через плаценту), всякого рода нарушений у новорожденного, непосредственно связанных с токсичностью средства для общего обезболивания, никогда не должно возникать при обычных обстоятельствах.

Что касается местноанестезирующих препаратов, то все они проникают через плаценту в измеримых количествах, хотя биологическое значение их действия на плод и новорожденного обычно весьма незначительно, за исключением некоторых редко встречающихся обстоятельств, о которых будет сказано позднее. Трансплацентарный перенос местноанестезирующих препаратов обеих категорий («эфир» и «амид») определяется факторами, общими для веществ всех типов, а именно: величиной общей введенной дозы, концентрационным градиентом, временным профилем уровней содержания вещества в крови и т. д. Однако относящиеся к категории «эфиров» местноанестезирующие средства быстро биотрансформируются в крови матери (и, весьма вероятно, также и в плаценте) ферментами эстеразами, так что доступное для переноса к плоду количество этих веществ уменьшается и, следовательно, общий перенос их будет невелик. Для относящихся к категории «амидов» местноанестезирующих средств, поскольку они не метаболизируются так быстро, как «эфир», основными дополнительными факторами, влияющими на их перенос через плаценту, являются степень связывания с белками и степень ионизации (период полувыведения из плазмы крови, например, лидокаина составляет приблизительно 90 мин после внутривенного введения).

Степени связывания этих веществ с белками следующие (адаптировано из Crowford, 1978): пропитокаин — 55%; лидокаин — 64%; мепивакаин — 77%; бупивакаин — 94%; этидокаин — 95%.

Поскольку лишь свободная часть препарата доступна для переноса через плаценту, вещества с более высокой способностью к связыванию с белками будут с меньшей вероятностью переноситься в больших количествах от матери к плоду.

Величина pK_a у всех современных местноанестезирующих препаратов немного превышает величину pH артериальной крови, определяемую в норме у взрослых людей. Величина pH крови плода обычно ниже значения pH крови матери, и в случаях угнетения жизнедеятельности плода на его стороне увеличивается ацидоз. Следовательно, находящиеся в крови плода местноанестезирующие препараты будут ионизированы в большей степени, чем те, которые находятся в крови матери. Поскольку лишь недиссоциированные молекулы доступны для переноса через плаценту в обоих направлениях, большая степень ионизации этих веществ в крови плода будет способствовать их некоторому накоплению в фетальном компартменте, особенно в тех случаях, когда различия в величинах pH в крови матери и в крови плода будут больше, чем в норме. Это объясняет, почему уровни содержания относящихся к «амидам» местноанестезирующих препаратов в крови плода могут быть при определенных условиях выше, чем в крови матери.

Несмотря на эти наблюдения, правильно выполненная местная анестезия (без чрезмерной передозировки вводимого препарата) безвредна для плода как в случае выполнения ее при любом сроке беременности, так и в случае выполнения местной анестезии при рождении ребенка (при самопроизвольных родах или патологических родах с оперативным вмешательством). В последние годы были описаны некоторые статистически значимые, но не имеющие клинического значения воздействия, оказываемые на ребенка вводимыми матери для обезболивания во время рождения ребенка местноанестезирующими препаратами; эти эффекты находятся в диапазоне от слабого и преходящего угнетения жизнедеятельности ребенка непосредственно после его рождения до более продолжительных, но одинаково безвредных изменений некоторых поведенческих реакций [Scanlon, Sostek, 1979].

Действительно, серьезные осложнения наблюдались только при проведении парацервикальной анестезии или в случае, когда раствор анестезирующего препарата был случайно введен в подлежащую часть плода при попытке выполнить сакральную анестезию или парацервикальную блокаду. В то время как это последнее происшествие является, несомненно, несчастной случайностью и, следовательно, не нуждается в дальнейших комментариях, необходимо кратко упомянуть о возможных опасностях осложнений, непосредственно связанных с самой (проводимой по всем правилам) парацервикальной блокадой. Этот вид регионарной анестезии выполняют в первом периоде родов с целью прерывания болевых раздражений от сокращений матки, передающихся по нервам, проходящим через сплетение Франкенгейзера и включающим в свой состав большое количество чувствительных волокон, отходящих от матки.

Для проведения парацервикальной блокады соответствующий объем раствора местноанестезирующего препарата (5—

10 мл) вводят с помощью шприца с каждой стороны через свод влагалища сбоку от шейки матки. При выполнении этой процедуры могут возникнуть следующие нежелательные эффекты.

1. Некоторое количество местноанестезирующего препарата может быть введено непосредственно в маточную артерию и попасть в межворсинчатое пространство без предварительного разведения в системе кровообращения матери; в случае низко расположенной плаценты перенос некоторого количества препарата может, вероятно, произойти и через стенку матки.

2. Может произойти продолжительное сужение маточных артерий, вызванное местноанестезирующим препаратом, даже если его ввели без добавления адреналина; это в свою очередь приведет к снижению кровоснабжения межворсинчатого пространства и развитию асфиксии у плода.

Довольно распространенным следствием упомянутых выше эффектов, наблюдаемых в различных сочетаниях, является появление брадикардии у плода, которая развивается через несколько минут после введения местноанестезирующего препарата и может продолжаться до получаса. Были также описаны несколько отдельных случаев гибели плода. Однако следует подчеркнуть, что при условии тщательного выполнения некоторых технических деталей при осуществлении парацервикальной блокады (поверхностная инъекция непосредственно под слизистую оболочку влагалища; использование разведенных растворов препарата, предпочтительно бупивакаина или хлорпрокаина), рекомендованных Jacobson (1979), частоту появления и степень тяжести побочных эффектов для плода можно снизить до минимума, а возникновение самых серьезных несчастных случаев устранить полностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Crawford J. S.* Principles and Practice of Obstetric Anaesthesia. 4th ed. Blackwell, Oxford, 1978.
- Jacobson L.* Paracervical blockade during labor. In: E. M. Scarpelli, E. V. Cosmi: op. cit. 1978.
- Onnis A., Grella P.* I farmaci in gravidanza. Piccin, Padova, 1977.
- Pecorari D.* Puericultura prenatale e perinatale. In: Careddu P. Manuale di Puericultura. Vol. I. Piccin, Padova, 1980.
- Scanlon J. W., Sostek A. M.* Prenatal drugs and neonatal behavior. In: E. M. Scarpelli, E. V. Cosmi: op. cit. 1979.
- Scarpelli E. M., Cosmi E. V.* Reviews in Perinatal Medicine. Vol. 2. Raven Press, New York, 1978.
- Scarpelli E. M., Cosmi E. V.* Reviews in Perinatal Medicine. Vol. 3. Raven Press, New York, 1979.
- Shnider S. M., Levinson G.* Anesthesia for Obstetrics. Williams and Wilkins, Baltimore, 1979.
- Shnider S. M., Webster G. M.* Maternal and fetal hazards of surgery during pregnancy. — Amer. J. Obstet. Gynecol., 1965, 92, 891.

49. Холинергические средства

X. Штамм (*H. Stamm*)

Холинергические вещества называют также парасимпатомиметическими веществами. К ним относятся производные ацетилхолина, представляющего собой активный ингредиент, высвобождаемый в нервных окончаниях парасимпатической нервной системы. Ацетилхолин также действует в качестве ганглионарного медиатора между преганглионарными симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами и нервными клетками постганглионарных волокон. Он также высвобождается в концевых пластинках двигательных нервов для активации поперечнополосатых мышц.

Ацетилхолин синтезируется в холинергических нервных окончаниях холинацетазой. После этого он сохраняется в запасе с тем, чтобы высвободиться при возбуждении этих нервов и вступить во взаимодействие с рецепторами органа-эффектора. Затем, после запуска желаемой реакции с помощью холинэстераз и псевдохолинэстеразы, он опять очень быстро распадается.

Существуют 2 возможных способа синтеза парасимпатомиметиков.

1. Изменить ацетилхолин химическим путем так, чтобы он стал стабильным и оказывал длительное действие.

2. Разработать такие вещества, которые угнетали бы холинэстеразу и тем самым позволили увеличить продолжительность действия эндогенного ацетилхолина.

Многие химические производные ацетилхолина обладают ацетилхолиноподобным действием, например карбахол, бетанехол и ацетил- β -метилхолин. Ряд алкалоидов также обладают очень сильным ацетилхолиноподобным действием: пилокарпин, получаемый из листьев бразильского растения *Pilocarpus jaborandi*; мускарин, получаемый из грибов, и ареколин, получаемый из *Arecathechu* (арековой пальмы). Эти алкалоиды имеют определенное химическое строение с ацетилхолином. Однако, поскольку они не являются эфирами, они не подвергаются дезинтоксикации и по этой причине очень токсичны.

Ингибиторы холинэстеразы можно подразделить на 2 группы: азотистые соединения и эфиры фосфорной кислоты. К 1-й группе принадлежат алкалоид физостигмин, получаемый из африканского растения калабарские бобы, и его производные — неостигмин и прiidостигмин. Эфиры фосфорной кислоты не играют никакой роли в терапии, но они имеют важное значение для токсикологии. Их используют в качестве инсектицидов и в военных целях в качестве нейротоксинов.

Вызывая деполаризацию концевых пластинок, ацетилхолин действует в качестве ганглионарного медиатора нервных импульсов между проксимальными и дистальными вегетативными нейронами. Он также является активатором периферических парасимпатических нервных окончаний и стимулирует концевые органы парасимпатической нервной системы (прежде всего гладкомышечные волокна). И наконец, он служит медиатором между двигательными нервами и рецепторами поперечнополосатых мышц. Однако ганглионарные синапсы и поперечнополосатые мышцы значительно менее чувствительны к ацетилхолину, чем концевые органы парасимпатической нервной системы. Самыми важными эффектами парасимпатической активности, или введения экзогенного ацетилхолина, являются: а) сужение зрачков одновременно со снижением внутриглазного давления; б) увеличение потоотделения; в) ослабление работы сердца (инотропное, хронотропное, батмотропное и дромотропное) и г) общее расширение сосудов. Таким образом, при проведении лечения ацетилхолином необходимо учитывать опасность развития сердечной недостаточности. Тонус бронхов повышается (следует проявлять большую осторожность в отношении больных бронхиальной астмой!). Важным является усиление тонуса гладкой мускулатуры пищеварительного тракта. Однако высокие дозы ацетилхолина могут вызвать развитие рвоты и поноса. В пище-

варительных железах будут наблюдаться выраженное увеличение проницаемости и активности секреторных клеток. Увеличивается тонус мускулатуры мочевого пузыря, осуществляющей его опорожнение, и происходит расширение сфинктера мочевого пузыря.

Парасимпатомиметики не оказывают ожидаемого (тонизирующего) действия на матку. В теле матки имеется сравнительно мало парасимпатических нервных волокон и рецепторов ацетилхолина. Таким образом, холинергические препараты неэффективны для медикаментозной стимуляции схваток.

Показания для проведения лечения холинергическими лекарственными препаратами во время беременности и в послеродовом периоде основываются на парасимпатомиметических эффектах этих препаратов. Не следует забывать, что рецепторы разных органов неодинаково реагируют на различные производные ацетилхолина и ингибиторы холинэстеразы. Поэтому следует выбирать каждый раз соответствующий специфичный препарат в соответствии с желаемым эффектом. Препаратом выбора при послеоперационном или вызванном лекарствами (нейролептиками) параличе кишечника является пиридостигмин. Функциональную ишурию лучше всего лечить бетанехолом. Суправентрикулярная и пароксизмальная тахикардия особенно хорошо реагируют на карбахол. В случаях заболевания глаукомой применяют капли карбахола, неостигмина или пилокарпина.

Ацетилхолин сам по себе не оказывает никакого влияния на плод, поскольку он мгновенно разрушается. Не было сообщений о том, чтобы при использовании лечебных доз производных ацетилхолина или ингибиторов холинэстеразы они оказывали какое-либо вредное воздействие, хотя они и проникают диаплацентарно в организм плода. Возможно, это можно объяснить тем, что рецепторы ацетилхолина у плода развиваются лишь в очень поздней стадии фетогенеза.

Также и в период лактации лечебные дозы холинергических препаратов вряд ли оказывают вообще какое-нибудь действие на плод через грудное молоко. Однако при токсических дозах справедливым будет прямо противоположный вывод. В этом случае у ребенка развиваются те же самые симптомы отравления, что и у матери. Препаратом выбора при отравлении ацетилхолином является атропин.

50. Холинолитические средства

Ингрид Амон (Ingrid Amon)

Прототипами холинолитических средств (антимускаринов) являются алкалоиды растения красавки — атропин (d,l-гиосциамин) и скополамин (l-гиосцин). Полусинтетические производные этих веществ обладают более высокой (атропина метобромид) или более низкой (бутила скополамин) антимускариновой активностью, но более выраженным ганглиоблокирующим действием. Кроме того, существуют различные синтетические третичные (тропиамид, циклопентилат) и четвертичные (изопропамид) амины, обладающие холинолитическим действием, но без центральных эффектов.

Холинолитические препараты снижают тонус гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, мочеполовой системы, бронхов и т. д. Кроме того, они воздействуют на глаза (мидриаз), сердце (угнетение вагальных рефлексов) и секреторные органы (угнетение секреции).

Препараты красавки хорошо абсорбируются после перорального и парентерального введения. Атропин обладает коротким периодом полувыведения, потому что это соединение быстро гидролизуется эстеразами. После местного введения в глаза атропина или третичных аминопроизводных могут развиваться системные эффекты.

Холинолитические препараты способны проникать через плаценту. Атропин быстро проникает через плаценту и значительная часть введенного матери препарата быстро попадает в организм плода [Oppen et al., 1979; Kanto et al., 1981]. Не обладая свойством накапливаться в организме, он довольно быстро элиминируется. После внутримышечного введения пиковые концентрации в плазме крови достигаются через 1—2 ч, а средний период полувыведения составляет около 2 ч [Kanto et al., 1981]. Атропин не обнаруживается в околоплодных водах. В грудном молоке обнаруживаются только следы как атропина, так и скополамина (0,1 мг/дл) [Vorherr, 1974]. Тем не менее атропин не следует вводить в больших количествах кормящей матери, потому что он угнетает лактацию и может вызвать интоксикацию ребенка [O'Brien, 1974]. Введение атропина матери может предотвратить развитие брадикардии у плода, возникающей в результате кровотечения у матери, но он не устранит вызванную этим кровотечением гипоксию [Abouleish, 1975]. Проведенные на людях фармакодинамические исследования показали, что частота сердечных сокращений у плода возростала сверх пределов физиологического колебания после введения атропина матери (40 мкг/кг массы тела) только после 17-й недели беременности [Resch et al., 1978], хотя как холинорецепторы, так и адренорецепторы у человека уже хорошо развиты и в более ранние сроки его внутриутробной жизни [Bogeus, 1968].

Холинолитические препараты широко применяют для лечения желудочно-кишечных заболеваний. Кроме того, их назначают для проведения премедикации перед операцией (0,5 мг сульфата атропина подкожно), в качестве спазмолитических средств (атропин, бутила скополамин, изопропамид) и по многим другим показаниям, но во время беременности их следует назначать с осторожностью.

Скополамин часто использовался не только из-за его холинолитического действия, но и из-за его способности вызывать амнезию. Его сочетание с наркотическими анальгезирующими препаратами (морфином или мелепридином) не применяют в современной акушерской практике из-за развития угнетения жизнедеятельности плода и депрессии у матери, а также возбуждения роженицы и неадекватного обезболивания [Abouleish, 1975].

Новорожденные обладают такой же степенью чувствитель-

ности к атропину, как и взрослые [Junge, 1971]. Инъекция атропина в дозе 0,5—1,0 мг матери может повлиять на адаптацию новорожденного после рождения [Kivalo, Saarikoski, 1977]. Атропин вызывает блокаду плода [Hon et al., 1961; Junge, 1971], за которой следует развитие брадикардии или тахикардии [Hellman et al., 1961; Jenssen, 1979]. После повторного введения атропина матери у плода может развиваться мидриаз.

Castellanos (1967) не обнаружил пороков развития у новорожденных, матери которых принимали во время беременности холинолитические препараты, вероятно, в качестве спазмолитических средств. Атропина сульфат вызывал небольшое число случаев развития аномалий скелета у плодов мышей, но не вызывал никаких пороков развития у собак [Back et al., 1961].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abouleish E.* The placenta and placental transfer of drugs at term. *Pennsylvania Med.*, 1975, 78, 56.
- Back K. C., Newberne J. W., Weaver L. C.* A toxicopathologic study of endobenzyl bromide, a new cholinergic blocking agent. — *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1961, 3, 422.
- Boreus L. O.* Demonstration of a receptor reserve for acetylcholine in the human fetus. — *Acta Physiol. Scand.*, 1968, 72, 194.
- Castellanos A.* Malformations in children whose mothers ingested different types of drugs. — *Rev. Colomb. Pediatr. Pueric.*, 1967, 23, 421.
- Hellman L. M., Morton G. W., Wallach E. D., Tolles W. E., Fillisti L. P.* An analysis of the atropine test for placental transfer in 28 normal gravidas. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 82, 1055.
- Hon E. H., Bradfield A. H., Hess O. W.* The electronic evaluation of the fetal heart rate. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1961, 82, 291.
- Jenssen H.* Fetal systolic time intervals in late pregnancy effect atropine. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1979, 58, 519.
- Junge H. D.* Die Wirkung von Atropin auf die Herzfrequenz des Feten sub partu. In: *Fortschritte der perinatalen Medizin*, ed. by E. Saling, K. A. Huter. Thieme, Stuttgart, 1971, 182—185.
- Kanto J., Virtanen R., Isali E., Maernpaa K., Liukko P.* Placental transfer and pharmacokinetics of atropine after a single maternal intravenous and intramuscular administration. — *Acta Anaesth. Scand.*, 1981, 25, 85.
- Kivalo I. S., Saarikoski* Quantitative measurements of placental transfer and distribution of radioactive atropine in fetus. — *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.*, 1970, 59, 80.
- O'Brien T.* Excretion of drugs in human milk. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1974, 31, 844.
- Onnen I., Barrier G., D'Athis P., Sureau C., Olive G.* Placental transfer of atropine at the end of pregnancy. *Europ.* — *J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 15, 443.
- Resch B. A., Papp J. G., Herzog J.* Die Wirkung von Atropin auf die fetale Herzfrequenz. — *Zbl. Gynakol.*, 1978, 100, 496.
- Vorherr H.* Drug excretion in breast milk. — *Postgrad. Med.*, 1974, 56, 97.

51. Алкалоиды

Ингрид Амон (Ingrid Amon)

Алкалоиды опия

В опии обнаруживаются 2 типа алкалоидов: фенантрены и бензоизохинолины. К фенантренам относятся морфин — алкалоид, который определяет обезболивающее действие опия, и кодеин; бензоизохинолины, примером кото-

рых служит папаверин, не являются наркотическими анальгезирующими средствами, а представляют собой спазмолитические препараты.

Наркотические анальгезирующие средства обладают центральным действием. Они снижают ощущение боли у пациента и эффективные реакции на нее. Толерантность к боли развивается быстро. Наркотические анальгезирующие средства угнетают дыхание, снижая чувствительность дыхательного центра к двуокиси углерода.

Морфин является также эффективным противодарейным средством даже при использовании его в сравнительно малых дозах (2,0 мг), обычно в форме водно-спиртового раствора порошка опия.

Более слабые наркотики, подобные кодену, используют в качестве противокашлевых средств, поскольку они угнетают кашлевой рефлекс.

Морфин и другие морфиноподобные препараты могут проникать через плаценту. Было установлено, что после внутримышечного введения матери 2 мг морфина хлорида на 10 кг массы тела величина соотношения концентраций препарата в организме плода и в организме матери увеличивается на протяжении приблизительно 1½ ч. У матери максимальная концентрация морфина в плазме крови была достигнута через 1 ч после этой инъекции [Laitinen et al., 1975].

Морфин инактивируется путем N-деметилирования и глюкуронидирования. Было установлено, что метаболизм морфина в печени был снижен у новорожденных крыс [George et al., 1971], а также у новорожденных детей.

Морфин и коденн проникают в грудное молоко лишь в небольших количествах, и при лечебных дозах они не оказывают значительного влияния на ребенка [O'Brien, 1974; Vorherr, 1974].

У детей, рожденных матерями с развившимся привыканием к морфину и другим наркотикам, возникают симптомы отмены.

Сообщалось о развитии клинического угнетения жизнедеятельности новорожденного, проявлявшегося в угнетении дыхания, миозе, отсутствии рефлексов и гипотонии, после использования морфина и других наркотиков во время родов. Опиаты могут угнетать дыхание у новорожденного, при этом отмечается более высокая чувствительность к морфину, чем к меперидину, вероятно, из-за большей проницаемости головного мозга ребенка для морфина [Way et al., 1965]. Следует избегать использования морфина во время беременности и родов в тех случаях, когда ребенок и без того подвергается повышенному риску.

Синтетические наркотики, например меперидин (50—100 мг внутримышечно или внутривенно) и пентазоцин (20—30 мг/м), более безопасны для плода. Но следует помнить, что после введения меперидина во время родов у плода могут развиваться вредные эффекты, зависящие от времени введения препарата матери [Morrison et al., 1973; Kuhnert et al., 1979]. Поэтому во время родов наркотические анальгезирующие средства следует вводить только в первой половине первого периода родов или в том случае, если рождение ребенка должно произойти на протяжении следующего часа.

Если разовьется угнетение дыхания, то можно ввести матери антагонист наркотиков налоксон (0,01—0,03 мг/кг внутри-

венно) за 10—15 мин до рождения ребенка или же ввести его в пупочную вену сразу после рождения ребенка; при этом его действие проявится через 30—90 с после введения; можно также ввести его новорожденному внутримышечно; в этом случае начало его действия будет наблюдаться через 3—5 мин после введения [Abouleish, 1975].

Наркотические анальгезирующие средства вызывают развитие дефектов нервной системы у животных. Было показано, что вызванные морфином пороки развития у плодов мышей связаны со снижением концентрации кислорода и последующей гипогликемией, возникшими из-за угнетающего действия морфина на ферменты окисления, а также на переносящие кислород цитохромы [Gurtner, Burns, 1972]; кроме того, пороки развития могут быть связаны и с вызываемым морфином сужением сосудов плаценты [Arcuri, Gautieri, 1973]. Врожденные аномалии у детей, рожденных женщинами, принимающими наркотики, наблюдаются редко [Schardein, 1976].

Папаверин не обладает морфиноподобным действием. Он оказывает периферическое спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру сосудов, кишечника, бронхов и т. д. Во время беременности его можно использовать в неизменных дозах по общим показаниям, таким же как и при отсутствии беременности, и до сих пор не было обнаружено каких-либо противопоказаний для его применения.

Алкалоиды красавки

См. раздел «Холинолитические средства».

Алкалоиды кураре

Самым важным алкалоидом кураре является d-тубокурарин. Несмотря на широко распространенное мнение о том, что алкалоиды кураре из-за их большой водорастворимости не проникают через плаценту в значительных количествах, имеется несколько сообщений о переносе через плаценту тубокурарина [Older, Harris, 1968; Finster et al., 1973; Ishii et al., 1974], а также в других миорелаксантах.

Скорость прохождения d-тубокурарина от матери к плоду меньше, чем у других миорелаксантах, поэтому именно его предпочитают использовать для проведения акушерской анестезии. При использовании d-тубокурарина в лечебных дозах при проведении операции кесарева сечения (0,2 мг/кг массы тела) он не оказывает вредного воздействия на новорожденного [Langanke, Warm, 1980]. Однако неблагоприятное влияние может оказывать являющаяся результатом его применения гипотония, снижающая маточно-плацентарную перфузию.

После повторного применения во время беременности высоких доз d-тубокурарина для лечения столбняка или по другим показаниям, не имеющим отношения к анестезии, отмечалось рождение парализованных детей [Older, Harris, 1968; Jago,

1970]. Кураре вызывал развитие тератогенных эффектов (косолапость) у плодов крыс, но не оказывал повреждающего влияния на плоды мышей [Jacobs, 1971; Shoro, 1972].

Алкалоиды спорыньи

Эргометрин, особенно его метилированное производное метилэргометрин, широко применяется в акушерской практике для профилактики и лечения послеродовых кровотечений и ослабленного обратного развития изменений матки в послеродовом периоде.

Оба этих алкалоида спорыньи быстро стимулировали матку самки кролика *in situ*, при этом оказалось, что динамическая реакция была пропорциональной дозе внутривенно введенного вещества [Mäntyla et al., 1976; Fregnan, Glässer, 1964].

Allonen и соавт. (1976) исследовали кинетику метилэргометрина у женщин в послеродовом периоде на 3-й или 6-й день после родов. Они обнаружили, что абсорбция препарата из пищеварительного тракта в послеродовом периоде до некоторой степени замедлена. Пиковые концентрации препарата в сыворотке крови, измеренные через 3 ч после его введения, были приблизительно такими же, как у здоровых добровольцев-мужчин через $\frac{1}{2}$ ч.

Период полувыведения препарата варьировал от $\frac{1}{2}$ до 2 ч, а после повторного перорального введения метилэргометрина в дозе 0,125 мг 3 раза в сутки не было обнаружено его накопления в плазме крови [Mäntyla et al., 1977a]. Во время беременности действие одиночной дозы метилэргометрина на матку женщины длится на протяжении 6 ч [Roth-Brandel et al., 1970]; не существует корреляций между концентрацией препарата в плазме крови и уровнем реакции матки [Allonen et al., 1978]. Метилэргометрин быстро проникает в грудное молоко собак-биглов. Через 30 мин после внутривенного введения или через 1 ч после перорального введения концентрации метилэргометрина в грудном молоке были равны его концентрации в плазме крови [Mäntyla et al., 1977b].

При сосании алкалоиды спорыньи могут вызвать целый ряд различных симптомов, начиная от рвоты и поноса и кончая слабым пульсом и нестабильным артериальным давлением. Поэтому во всех случаях, когда это возможно, следует избегать его введения кормящим матерям [O'Vriien, 1974]. Послеродовая секреция молока, по-видимому, не нарушается при введении метилэргометрина [Del Pozo et al., 1975].

Подходящая доза метилэргометрина перед родами и в послеродовом периоде составляет 0,1—0,2 мг при внутривенном или внутримышечном введении или 0,125—0,25 мг 2—3 раза в сутки при пероральном введении.

Дигидрогенированные алкалоиды эрготоксина, которые действуют как сосудорасширяющие средства, можно вводить во

время беременности, если для этого имеются показания, в тех же самых дозах, как и небеременным женщинам.

Эргометрин и в меньшей степени метилэрготметрин могут вызвать развитие таких побочных эффектов, как тахикардия, головная боль, тошнота, рвота, понос, слабость и гипертензия [Pauerstein, 1973].

Введение 0,2 мг метилэрготметрина подвергнутым анестезии беременным в первом триместре беременности ведет к увеличению артериального давления в бедренной и легочной артериях [Secher et al., 1978].

Было показано, что из всех алкалоидов спорыньи только эргометрин и эрготамин оказывают тератогенное действие на плоды крыс [Morris et al., 1967; Carpent, Desdin, 1969], что вызывается воздействием этих препаратов на сердечно-сосудистую систему матери, а не их непосредственным эмбриотоксическим действием [Schön et al., 1975].

Алкалоиды раувольфии

Резерпин представляет клинический интерес особенно из-за гипотензивного и нейролептического действия. Резерпин истощает запасы тканевых катехоламинов и специфически ингибирует симпатические рефлексы.

У новорожденных, матери которых принимают резерпин, наблюдались закладывание носа, брадикардия, летаргия, угнетение дыхания, чрезмерная секреция и тенденция к гипотермии [Alper et al., 1975]. Cohlan (1964) установил, что у 16% новорожденных 77 матерей, принимавших резерпин за 2 дня до родов, наблюдались различные степени такого «резерпинового» синдрома. Это нарушение функций вегетативной нервной системы плода обусловлено истощением запасов катехоламинов, вызываемым проникающим через плаценту резерпином [Adams, Joelsson, 1966]. Резерпин проникает и в грудное молоко. Длительное лечение матери резерпином может оказаться опасным для вскармливаемого грудью ребенка [Vorherr, 1974], а также может вызвать развитие галактореи и матери [O'Brien, 1974].

Сообщалось об отсутствии тератогенного действия резерпина при лечении этим препаратом беременных женщин [Sobel, 1960], а в выполненных на животных исследованиях было показано, что алкалоиды раувольфии оказывали тератогенное действие только у одного вида животных [Schardein, 1976].

Хинин

Хинин — алкалоид коры хинного дерева — является цитотоксическим препаратом, обладающим сильным жаропонижающим действием. Он широко используется в качестве противомалярийного средства и средства, индуцирующего роды.

Хинин способен проникать через плаценту. Пиковые концентрации в плазме крови в сосудах пупочного канатика достигались через 1—3 ч после перорального введения матери

хинина гидрохлорида, причем концентрации в плазме крови матери были выше, чем в плазме крови, взятой из сосудов почечного канатика [v. Kobyletzki, Schmidt, 1963].

Во время периода лактации хинина сульфат обнаруживался в малых количествах в грудном молоке [Vorherr, 1974]. Лечебные дозы не оказывают значительного влияния на ребенка [O'Brien, 1974].

Dilling и Gemmell (1929) сообщили, что введение хинина во время родов ведет к повышению частоты случаев смерти новорожденных.

Хинин не следует вводить во время беременности. Применение хинина во время беременности у женщин неоднократно связывали с развитием врожденных аномалий и вредными гематологическими эффектами у новорожденных. Большинство пороков развития, о которых сообщалось, были вызваны применением высоких доз хинина, предназначенных для стимулирования выкидышей (до 30 г), а не обычных противомаларийных доз. В выполненных на животных исследованиях хинин не оказывал слишком сильного тератогенного действия [Schardein, 1976].

Другие алкалоиды

Многие другие алкалоиды (например, колхицин, неостигмин, физостигмин и хинидин) не противопоказаны для использования при беременности [из Physicians Desk Reference, 28th ed., 1974]. Предполагают, что такие алкалоиды, как антрахинон или эмодин, назначаемые после родов в качестве слабительных средств для нормализации функции кишечника, проникают в грудное молоко в количествах, достаточных для того, чтобы вызвать повышенную активность кишечника и понос у вскармливаемого грудью ребенка [Vorherr, 1974].

Никотин следует рассматривать только с токсикологической точки зрения. Концентрация никотина, которая может быть достигнута в организме курящей матери, снижает количество кислорода, достижимого для плода, оказывает отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему и ухудшает перфузию плаценты, а это приводит к тому, что рождаются дети, имеющие сниженную массу тела при рождении [Suzuki et al., 1971].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abouleish E.* The placenta and placental transfer of drugs at term. — *Pennsylvania Med.*, 1975, 78, 56.
- Adamson K., Joelsson I.* The effects of pharmacologic agents upon the fetus and newborn. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1966, 96, 437.
- Allonen H., Juvakoski R., Kanto J., Laitinen S., Mäntyla R., Kleimola T.* Methylergometrine: Comparison of plasma concentration and clinical response of two brands. — *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1978, 16, 340.
- Alper M. H.* Effects of maternal analgesia and anaesthesia on the newborn. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1975, 2, 661.

- Arcuri P. A., Gautieri R. F.* Morphine-induced fetal malformations. 3. Possible mechanisms of action. — *J. Pharm. Sci.*, 1973, 62, 1626.
- Carpent G., Desclin L.* Effects of ergocornine on the mechanism of gestation and on fetal morphology in the rat. — *Endocrinol.*, 1969, 84, 315.
- Cohlan S. Q.* Fetal and neonatal hazards from drugs administered during pregnancy. — *N. Y. St. J. Med.*, 1964, 64, 493.
- Del Pozo E., Brun del Re R., Hinselmann M.* Lack of effect of methyl-ergonovine on postpartum lactation. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 123, 845.
- Dilling W. J., Gemmell A. A.* A preliminary investigation of foetal deaths following quinine induction. — *J. Obstet.*, 1929, 36, 352.
- Finster M., Poppers P. G., Horowitz P. H., Matteo R. S.* Placental transfer of d-tubocurarine. *Abstr. Scient. Papers, A.S.A. Ann. Meeting*, 1973.
- Fregnan G. B., Glässer A. H.* Activity of eledoisin, other polypeptides and ergometrine on the uterus in situ of rabbit and other animal species. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, 16, 744.
- George W. J., Rogers G. M., Gibson J. L., Harbison R. D.* Morphine and ethylmorphine metabolism in neonatal rats. — *Fed. Proc.*, 1971, 30, 559.
- Gurtner G. H., Burns B.* Possible facilitated transport of oxygen cross the placenta. — *Nature*, 1972, 240, 473.
- Ishii S., Sugiyama Y., Kozuka Y.* A clinical study of the placental transmission of d-tubocurarine chloride during cesarean section. — *Jap. J. Anaesthesiol.*, 1974, 23, 642.
- Jacobs R. M.* Failure of muscle relaxants to produce cleft palate in mice. — *Teratol.*, 1971, 4, 25.
- Jago R. H.* Arthrogryposis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. — *Arch. Dis. Child.*, 1971, 45, 277.
- Kobyletzki D. v., Schmidt G.* Experimentelle Untersuchungen zur Frage der intrauterinen Asphyxie nach Chinin-Wehenkuren. — *Arch. Gynakol.*, 1963, 198, 110.
- 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.
- Laitinen L., Kanto J., Erkkola R.* The transfer of morphine across the human placenta. *I.R.C.S. — Med. Sci. Clin. Pharmacol. Ther., Metabol. Nutr., Reproduc.*, *Obstet. Gynecol.*, 1975, 3, 38.
- Langanke D., Warm R.* Muskelrelaxantien. In: *Anaesthesie und Intensivtherapie in der Geburtschilfe und Neonatologie*, ed. by D. Langanke, R. Warm. Thieme, Leipzig, 1980, 125—127.
- Mäntyla R., Kanto J.* Pharmacokinetics of methylergometrine (methylergonovine) in the rabbit and man. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1977a, 40, 561.
- Mäntyla R., Kleimola T., Iisalo E.* Excretion of methylergometrine into the breast milk of dogs. — *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1977b, 41 (Suppl.), 63.
- Morris J. M., van Wagenen G., Hurteau G. D., Johnston D. W., Carlsen R. A.* Compounds interfering with ovum implantation and development. I. Alkaloids and antimetabolites. — *Fertil. Steril.*, 1967, 18, 7.
- Morrison J. C., Wiser W. L., Rosser S. I., Gayden J. O., Bucovaz E. T., Whybrow W. D., Fish S. A.* Metabolites of meperidine related to fetal depression. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 115, 1132.
- O'Brien T.* Excretion of drugs in human milk. — *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1974, 31, 844.
- Older P., Harris J.* Placental transfer of tubocurarine. — *Br. J. Anaesth.*, 1968, 40, 459.
- Pauerstein C.* Ergot derivatives. — *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1973, 16, 272.
- Roth-Brandel U., Bygdeman M., Wigvist N.* A comparative study on the influence of prostaglandin E₁, oxytocin, and ergometrine on the pregnant human uterus. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1970, 5 (Suppl.), 1.
- Schardein J. L.* Narcotic analgesics; Antihypertensive and vasodilator drugs; Antiparasitical agents. In: *Drugs as Teratogens*, ed. by J. L. Schardein, CRC Press, Cleveland, 1976, 58—60, 99—100, 193—195.
- Schön H., Leist K. H., Grauwiler J.* Single-day treatment of pregnant rats with ergotamine. — *Teratol.*, 1975, 11, A32.

- Secher N. J., Arnsbo P., Wallin L.* Haemodynamic effects of oxytocin (Syntocinon) and methyl ergometrine (Methergin) on the systematic and pulmonary circulations of pregnant anaesthetized women. — *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1978, 57, 97.
- Shoro A. A.* Club-foot and intrauterine growth retardation produced by tubocurarine chloride in the rat fetus. — *J. Anat.*, 1972, 111, 506.
- Sobel D. E.* Fetal damage due to ECT, insulin coma, chlorpromazine, or reserpine. — *Arch. Gen. Psychiatry*, 1960, 2, 606.
- Suzuki K., Horiguchi T., Comas-Urrutia A., Mueller-Heubach E., Morishima H. O., Adamson K.* Pharmacology effects of nicotine upon the fetus and mother in the rhesus monkey. — *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 111, 1092.
- Vorherr H.* Drug excretion in breast milk. — *Postgrad. Med.*, 1974, 56, 97.
- Way W. L., Costley E. C., Way E. L.* Respiratory sensitivity of the newborn infant to meperidine and morphine. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1965, 6, 454.

52. Противорвотные средства

X. Штамм (H. Stamm)

Несколько групп лекарственных препаратов включают в себя препараты, обладающие противорвотными свойствами. К ним относятся прежде всего антигистаминные препараты, холинолитические препараты, антагонисты допамина, нейролептики и другие седативные средства, действующие на ЦНС. Поскольку рвота всегда нарушает метаболизм сахара и электролитов (вызывая ацетонемия и ацетонурия), то и фруктоза, и глюкоза обладают противорвотным действием. Считают, что подавляют рвоту и некоторые витамины группы В и С (пиридоксин, витамин В₂).

Показания для назначения противорвотных средств в настоящее время охватывают весьма широкий диапазон причин. При неукротимой рвоте беременных и при укачивании на транспорте противорвотным средствам приписана столь важная роль, что мы даже не можем себе представить, чтобы можно было обойтись без них. Их, кроме того, применяют при постнаркотической и послеоперационной рвоте, а также в качестве вспомогательного средства при использовании лекарственных препаратов, обладающих рвотным действием, например опиатов, простагландинов и цитостатических препаратов. Они могут применяться даже в случаях атонии или обструкции кишечника.

Антигистаминные средства

Помимо серотонина и таких катехоламинов, как норадреналин и адреналин, гистамин является одним из четырех биогенных аминов организма человека. Он также широко распространен у животных и растений. Как и серотонин, его можно считать тканевым гормоном. Начальная форма гистамина содержится в тучных клетках крови и тканей, располагаясь главным образом в легких, коже и пищеварительном тракте. После высвобождения в результате воспалительных и аллергических стимулов гистамин очень быстро разрушается дезаминоксидазой (гистаминазой). Следовательно, он очень редко достигает плаценты и никогда не проникает к плоду.

Самыми важными его эффектами являются генерализованное сужение хвостов и расширение сосудов. Первый эффект приводит к развитию бронхальной астмы, а второй вызывает возникновение выраженной проницаемости кровеносных сосудов, приводящей к развитию симптомов воспаления (краснота, припухлость, повышение температуры, болезненность). Гистамин также активирует секрецию кислоты желудочными железами.

Известен целый ряд антигистаминных средств. Все эти вещества имеют химическую структуру, сходную со структурой гистамина. Так как они вызывают конкурентную блокаду рецепторов гистамина, то их используют в качестве десенсибилизирующих средств.

Основными показаниями к их применению являются бронхиальная астма, выраженные аллергические или воспалительные реакции, аллергический шок, зуд, крапивница, сенная лихорадка, гиперчувствительность к лекарственным препаратам и сывороточная болезнь. Благодаря их селективному блокированию рецепторов гистамина в желудке H_2 -антигистаминные препараты используют для лечения повышенной желудочной секреции и заболеваний желудка.

Механизм противорвотного действия антигистаминных средств неизвестен. Однако тем временем антигистаминные средства настолько хорошо зарекомендовали себя на практике, что их широко используют при неукротимой рвоте беременных и укачивании на транспорте. Поскольку их молекулы имеют малые размеры и жирорастворимы, антигистаминные средства быстро проникают через плаценту так же, как и через гематоэнцефалический барьер плода. В случаях длительного использования высоких доз во время беременности может случиться, что (и такие случаи были описаны) блокада рецепторов гистамина приведет к развитию умственной (и физической) отсталости, последствия которой будут сказываться всю жизнь.

Другие лекарственные препараты

Некоторые седативные средства, воздействующие на ЦНС, обладают противорвотным действием. Самые эффективные из них относятся к группе бензодиазепинов (диазепам, брумзаепам) и производным бутирофенона (галоперидол и дигидробензеперидол, или ДГБП). Последние препараты принадлежат к классу антагонистов допамина и действуют в общем как нейролептические препараты. Препараты обеих этих групп легко проникают через плаценту и через гематоэнцефалический барьер. При длительном применении их в больших дозах необходимо соблюдать крайнюю осторожность, с тем чтобы избежать замедления умственного развития ребенка.

Для подавления рвоты применяют также домперидон и метоклопрамид, являющиеся специфическими антагонистами допамина в гастродуоденальной зоне. Блокируя рецепторы допамина в этом отделе кишечника, они и нормализуют, и активируют транспорт содержимого желудка в менее чувствительную тощую кишку.

Домперидон почти не проникает через плаценту и совершенно не проникает через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, его можно без опасений применять во время беременности.

И наконец, в качестве противорвотных средств используют такие ингибиторы ацетилхолина, как атропин (d,l-гиосциамин) и скополамин (d,l-гиосцин). Их эффективность в этом отношении ниже, чем у антигистаминных средств. Поэтому их обычно применяют в сочетании с другими противорвотными средствами. В обычных дозах такие препараты можно назначать во время беременности.

53. Слабительные средства

Х. Штамм (H. Stamm)

В соответствии с их химическим строением слабительные средства состоят из веществ нескольких классов, каждое из которых обладает совершенно отличными от других фармакологическими эффектами. Их удобнее всего подразделить на следующие 5 групп.

1. Вещества, раздражающие тонкий кишечник.
2. Вещества, раздражающие толстый кишечник.
3. Вещества, разжижающие кишечное содержимое.
4. Вещества, вызывающие увеличение объема кишечного содержимого.
5. Смазывающие вещества.

Вещества, раздражающие кишечник, называют также сильнодействующими слабительными. Они показаны в тех случаях, когда необходимо обеспечить быстрое начало действия и сильный эффект, например при атонии кишечника или при отравлениях. Их назначают также в качестве предварительной подготовки к операциям и перед проведением рентгенологического исследования кишечника с применением рентгеноконтрастных веществ. Вещества, вызывающие увеличение объема кишечного содержимого, обеспечивают мягкий слабительный эффект. Их назначают в случаях хронических запоров и типичных для беременных частых запоров. В случаях гиперкинетического запора применение слабительных средств противопоказано; в этих случаях требуется использовать спазмолитические препараты.

Вещества, раздражающие тонкий кишечник

Некоторые масла и смолистые вещества обладают способностью разложения жирных кислот посредством гидролиза. Раздражение слизистой оболочки приводит к развитию энтерита и вследствие воспаления к экссудации жидкости в полость кишечника. Оба этих механизма вызывают усиленную перистальтику. Через 1—4 ч после приема таких препаратов происходит эвакуация содержимого всего кишечника выделяемой жидкостью.

В то время как часто применяемое касторовое масло оказывает сравнительно мягкое действие, смолистые вещества нередко вызывают серьезное воспаление тонкого кишечника. По этой причине их больше не применяют в настоящее время (подофиллин, *Resina jalapae*, *Fructus colocynthidis*). Сильнодействующие слабительные средства особенно противопоказаны во время беременности, потому что, помимо сильных сокращений мускулатуры кишечника, они индуцируют и рефлексорные схватки.

Вещества, раздражающие толстый кишечник

Некоторые группы веществ способны предотвращать реабсорбцию воды и вызывать экссудацию жидкости, стимулируя воспаление толстого кишечника. Через 4—6 ч под действием всех этих трех механизмов развивается более или менее интен-

сивная перистальтика толстого кишечника и, следовательно, сравнительно мягкое опорожнение кишечника. Сильнодействующие слабительные средства, воздействующие на толстый кишечник, оказывают свое действие путем непосредственного контакта со слизистой оболочкой и последующего раздражения этой оболочки. Однако все раздражающие вещества реабсорбируются и вновь выводятся в толстый кишечник, мочу и грудное молоко. Экскреция раздражающих веществ, происходящая через 6—10 ч, вновь стимулирует перистальтику.

Вещества, раздражающие толстый кишечник, встречаются и в естественном виде в природе в виде гликозидов антрахинона. Довольно эффективны антронолы (эмодин), мгновенно выводящиеся в кишечнике. Гликозиды антрохинона присутствуют в листьях сенны, корне ревеня, коре крушины, коре американской крушины и в алоэ. Однако алоэ не используют, потому что, помимо раздражения слизистой оболочки кишечника, оно вызывает и раздражение почек.

Бисакодил (диацетоксидифенилпиридал-метан) оказывает действие, сходное с действием эмодина. Его мягкое действие проявляется через 6—10 ч, и он практически не оказывает каких-либо генерализованных побочных эффектов. Поэтому он является препаратом выбора среди многих имеющихся в продаже слабительных средств. Натрия пикосульфат, представляющий собой эфир серной кислоты, содержащийся в бисакодиле, действует быстрее. Еще один относящийся к этой группе препарат — фенолфталеин — иногда вызывает развитие аллергии.

Применения сильнодействующих слабительных средств в послеродовом периоде избегают, потому что они проникают в грудное молоко и вызывают понос у ребенка. Из-за их способности проникать через стенку кишечника и плацентарный барьер следует избегать назначения сильнодействующих слабительных средств во время беременности и предпочтительнее назначать в этот период более мягкие слабительные.

Вещества, разжижающие кишечное содержимое

Поскольку организм стремится поддерживать равные величины осмотического давления крови и содержимого кишечника, плохо абсорбируемые соли, такие, как Na_2SO_4 (средняя соль) или MgSO_4 (эпсолит), будут привлекать большое количество воды в просвет кишечника. Через несколько часов после введения таких солевых слабительных рефлекс растяжения кишечника приводит к стимулированию перистальтики и дефекации. Эти солевые слабительные довольно эффективны и оказывают лишь незначительные побочные эффекты. В случаях почечной или же сердечной недостаточности наблюдалась потеря кальция и магниевая сонливость. Во время беременности и грудного вскармливания такие слабительные разрешается применять без колебаний.

Вещества, вызывающие увеличение объема кишечного содержимого

Растительный клей (агар) и определенные виды целлюлозы, например семя льна, имеют свойство абсорбировать воду и разбухать. Рефлекс растяжения кишечника приводит к стимулированию перистальтики и дефекации. Твердые разбухающие вещества следует принимать вместе с большим количеством воды, потому что иначе они могут привести к развитию запора и обструкции кишечника. Поскольку в этих случаях ничего не реабсорбируется, то такие вещества особенно хорошо подходят для использования во время беременности и в период лактации.

Смазывающие вещества

Парафиновое масло состоит из смеси алифатических углеводов. Они не перевариваются и действуют путем превращения в эмульсию содержимого толстого кишечника. Парафиновое масло следует назначать с осторожностью, поскольку оно угнетает реабсорбцию жирорастворимых, активных веществ и тем самым может серьезно ухудшить общее самочувствие. Иногда происходит реабсорбция, сопровождающаяся затяжными реакциями на инородное тело в брюшной полости. Могут также возникнуть парафинозы в бронхиальном дереве, поскольку маленькие капли парафина, циркулирующие в крови, элиминируются там.

Из-за этих побочных эффектов назначения парафинового масла детям и женщинам во время беременности следует избегать.

54. Иммунологические агенты

Ингрид Амон (Ingrid Amon)

Иммунный ответ может быть изменен под влиянием различных факторов, обладающих специфическим или неспецифическим действием; они могут угнетать или стимулировать иммунный ответ.

Из всех факторов, влияющих на иммунный ответ, наибольшее значение в отношении профилактики и лечения во время беременности имеют иммунизации. Введение вакцин вызывает развитие специфического иммунитета. Иммунный ответ может выразиться в продуцировании антител (иммуноглобулинов), которые локализуются в гаммаглобулиновой фракции жидких сред организма (гуморальный иммунитет), или же он может быть опосредован через Т-лимфоциты (клеточный иммунитет).

Иммунологически активны в особенности пять следующих иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD и IgE; два последних имеют мало отношения к инфекции [Larsen, Galask, 1977]. IgG действует главным образом против растворимых антигенов. Он становится эффективным только во второй фазе после развития инфекции или иммунизации и период его полувыведения составляет 3—4 нед. IgG, по-видимому, находится в динамическом равновесии по обе стороны плаценты, но это уравнивание не является результатом

одной лишь диффузии [Gitlin, 1974]. Хотя плод и получает посредством трансплацентарного переноса материнской IgG, он может продуцировать этот иммуноглобулин и сам начиная с 12-й недели беременности и далее [Gitlin, Biasucci, 1969].

IgM определяется приблизительно через одну неделю после иммунизации или развития инфекции. Он эффективен против определенных антигенов, локализованных на поверхностях инородных клеток, и в основном не выходит за пределы сосудистой системы. IgM проникает через плаценту лишь в очень небольших количествах [Cochran, Good, 1974]. Синтез IgM клетками плода начинается примерно с середины 10-й недели беременности [Gitlin, Biasucci, 1969]. К моменту окончания срока беременности концентрация IgM в сыворотке крови плода составляет от 5 до 15 мг/дл [Buckley et al., 1969]. После развития внутриутробной инфекции концентрации IgM и IgA могут быть выше [Wilken, 1980].

ИIS-секреторный IgA обеспечивает иммунологическую защиту поверхностей различных слизистых оболочек, в то время как разновидность 7SIgA присутствует в сосудистой системе, а также в системе макрофагов и может обеспечить защиту против определенных вирусных инфекций [Cochran, Good, 1974]. Новорожденный может получать IgA из молозива. IgA и IgE не переносятся от матери к плоду внутриутробно [Larsen, Galask, 1977; Ovary, 1974].

Пассивная иммунизация

При пассивной иммунизации вводится гомологичная сыворотка (человеческие глобулины) или гетерологичная сыворотка (глобулины животных). Если это необходимо, то пассивную иммунизацию можно проводить на всех стадиях беременности, но безопасным будет только введение человеческих иммуноглобулинов. Введение глобулинов животных может привести к развитию тяжелых аллергических реакций, таких как анафилактический шок, что осложнит течение беременности.

Иммунные сыворотки содержат главным образом иммуноглобулины IgG, которые бывают 2 типов: стандартные гаммаглобулины, полученные из смеси плазмы многих доноров, и гипериммуноглобулины, полученные из плазмы выздоравливающих больных [Varadun et al., 1976].

В табл. 52 рассмотрена пассивная иммунизация во время беременности и лактации.

Перенос антител IgG от матери к плоду может привести к тяжелым патологическим нарушениям, таким как гемолитическая болезнь новорожденных, в тех случаях, когда в эритроцитах плода имеются антигенные детерминанты по резус-фактору, специфически унаследованные от отца, которых, однако, нет в эритроцитах матери.

Поэтому иммунопрофилактика иммуноглобулином IgG-анти-D представляет большую ценность в следующих случаях гемолитической болезни, обусловленной резус-несовместимостью [Wilken, 1980]:

— резус-отрицательные беременные, имеющие I и II группы крови, и резус-положительный новорожденный, совместимый с матерью по изоантигенам системы ABO;

Т а б л и ц а 52. Пассивная иммунизация во время беременности

Иммунная сыворотка	Показания	Триместр беременности		Перинатальный период	Период лактации
		I	II/III		
Человеческие глобулины (гомологичная сыворотка)					
Стандартный гамма-глобулин	Вирусный гепатит А Корь Недостаточность антител	+	+	+	+
Гипериммуноглобулин	Вирусный гепатит В Столбняк Краснуха Коровья оспа Ветряная оспа	+	+	+	+
Иммуноглобулин анти-D при резус-несовместимости матери и плода				+	
Глобулины животных (гетерологичная сыворотка)	(+)	(+)	(+)	(+)	
Дифтерийная сыворотка	Дифтерия				
Ботулической анти-токсин	Ботулизм				
Сыворотка против змеяного яда	Укус змей				

+ иммунизация без риска;

(+) иммунизация только по неотложным показаниям;

[Из: Barandun et al., 1976; Willgeroth, Rummel, 1979; Wilken, 1980].

— нерожавшие резус-отрицательные женщины после выкидыша, внематочной беременности или пузырного заноса.

Иммуноглобулин IgG-анти-D должен быть введен на протяжении первых 72 ч, соответственно, после рождения ребенка, выкидыша или прерывания беременности.

Активная иммунизация

(вакцинация)

Вакцинация живыми или убитыми вакцинами стимулирует выработку организмом специфических антител, что обеспечивает долгосрочный иммунитет. Эти антитела переносятся к плоду через плацентарный барьер [Agarwal et al., 1971].

Таблица 53. Активная иммунизация во время беременности

Вакцина	Показания	Триместр беременности		Перинатальный период	Период лактации	Примечания
		I	II/III			
Убитые вакцины	Столбняк	+	+	+	+	Если ранее не иммунизирована При специальных показаниях После установленного контакта с носителем заболевания
	Дифтерия	-	(+)	(+)	+	
	Полиомиелит (вакцина Солка)	+	+	+	+	
	Бешенство	(+)	(+)	(+)	(+)	
	Грипп	(+)	(+)	(+)	(+)	
Живые вакцины	Холера	(+)	(+)	(+)	(+)	Если необходимо для путешествия
	Тиф/паратиф: перорально; парентерально	(+)	(+)	(+)	(+)	Возможны повреждающие эффекты
	Оспа: первая вакцинация;	-	-	-	-	
	ревакцинация	-	(+)	(+)	(+)	
	Полиомиелит	(+)	(+)	(+)	(+)	Если необходимо для путешествия
	Желтая лихорадка	-	(+)	(+)	(+)	
	Краснуха	-	-	-	-	
	Корь	-	-	-	-	Нет крайней необходимости
	Эпидемический паротит	-	-	-	-	
	БЦЖ	-	-	-	-	
	-	-	-	-		

+ Иммунизация без большого риска;

(+) Иммунизация только по неотложным показаниям;

- Иммунизация противопоказана;

[Из: Barandun et al., 1976; Willgeroth, Rummel, 1979; Wilken, 1980].

Вакцинация убитыми вакцинами во время беременности не связана с большим риском.

Если беременная женщина не иммунизирована или не полностью иммунизирована, можно выполнить вакцинацию против столбняка [Stickle, 1971]. Вакцинацию против бешенства (одновременно с введением антирабической сыворотки) во время беременности следует выполнять только в случаях установленного контакта с носителем заболевания. В зависимости от эпидемиологической ситуации может быть показано проведение вакцинации беременной против дифтерии, полиомиелита (вакцина Солка), тифа/паратифа и гриппа. Вакцинация против холеры показана только при необходимости поездки в неблагополучные в эпидемиологическом отношении регионы.

Вакцинация содержащими живые вирусы вакцинами проти-

вопоказана в первом триместре беременности (натуральная оспа и желтая лихорадка) или на протяжении всего срока беременности (краснуха, корь, эпидемический паротит). Иммунизация против полиомиелита и желтой лихорадки показана, если это необходимо для поездки [Levine et al., 1974] или в особых эпидемиологических ситуациях.

Сообщалось о нескольких случаях возникновения пороков развития у новорожденных после вакцинации матери вакцинами, содержащими живые вирусы эпидемического паротита, натуральной оспы и краснухи [обзор Schardein, 1976]. Вирус краснухи вызывает пороки развития глаз, сердца и внутреннего уха, а также умственную отсталость [Sever, 1967]. С другой стороны, в нескольких сотнях или даже тысячах других случаев не отмечалось повреждающего действия на плод вакцинации матери против оспы или краснухи [см. ссылки на литературу в обзоре Schardein, 1976].

Данные, относящиеся к вакцинации во время беременности, приведены в табл. 53.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Agarwal S. C., Bardoloi Saraljit Sehgal J. N. S., Gupta A. N. Placental transmission of neutralizing antibodies to poliomyelitis virus. — *Indian J. Med. Res.*, 1971, 59, 1703.
- Barandun S., Skvaril F., Morell A. Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin. — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1976, 106, 533.
- Buckley R. H., Younger J. B., Brumley G. W. Evaluation of serum immunoglobulin concentrations in the perinatal period by use of a standardized method of measurement. — *J. Pediatr.*, 1969, 75, 1143.
- Cochran T. E., Good W. The distribution of immunoglobulins and albumin between maternal and cord serum at delivery. — *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmwth.*, 1974, 81, 980.
- Gitlin D., Biasucci A. Development of G, A, M, β_1C/β_{1a} , C'I esterase inhibitor, ceruloplasmin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen plasminogen, α_1 -antitrypsin, orosomucoid, β lipoprotein, α_2 macroglobulin and prealbumin in the human conceptus. — *J. Clin. Invest.*, 1969, 48, 1433.
- Gitlin D. Maternofetal immunoglobulin transfer mechanisms. In: *Immunology in Obstetrics and Gynaecology*, ed. by A. Centaro, N. Carretti, G. M. Addison. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974, 240—251.
- Larsen B., Galask P. Protection of the fetus against infection. — *Sem. Perinatol.*, 1977, 1, 183.
- Levine M. M., Edsall G., Bruce-Chwatt L. J. Live-virus vaccines in pregnancy risks and recommendations. — *Lancet*, 1974, 2, 34.
- Ovary Z. The structure of antibody molecules as related to transplacental passage. In: *Immunology in Obstetrics and Gynaecology*, ed. by A. Centaro, N. Carretti, G. M. Addison. Excerpta Medica, Amsterdam, 1974, 231—239.
- Schardein J. L. Miscellaneous drugs. In: *Drugs as Teratogens*, ed. by J. L. Schardein. CRC Press, 1976, 266—267.
- Sever J. L. Rubella as teratogen. — *Adv. Teratol.*, 1967, 2, 127.
- Stickl H. Die Impfung der Schwangeren und des Neugeborenen, einschlie ßlich Rotelnprophylaxe. In: *Fortschritte der perinatalen Medizin*, ed. by E. Saling, K. A. Huter. Thieme, Stuttgart, 1971, 385—389.
- Wilken H. Impfungen und Antikörper-Anwendungen. In: *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode*, ed. by H. Huller, K. Jahrig, R. Steinhoff, A. Traeger. Volk und Gesundheit, Berlin, 1980, 174—179.
- Willgeroth F., Rummel W. Medikamente in der Graviditat und Stillzeit. — *Fortschr. Med.*, 1979, 97, 2180.

55. Диагностические вещества и вещества, используемые для рентгенографии, включая радиоактивные агенты

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Kuemmerle)

Диагностические вещества или кислоты используются для определения параметров кровообращения и для проверки функции печени или почек (Kuemmerle, Shapiro, Hüller и др.). Нет данных о том, что они оказывали какое-либо отрицательное воздействие на эмбрион или плод, и не существует данных о том, чтобы они вызывали пороки развития или какие-либо иные повреждения.

Радиоактивные изотопы все чаще используют в медицине как с целью диагностики, так и для лечения. Однако их не следует применять во время беременности. Степень риска для эмбриона или плода и характер повреждения зависят от периода полувыведения такого вещества. ^{131}I с периодом полувыведения около 8 сут относительно опасен по сравнению с ^{132}I , период полувыведения которого составляет 2,3 ч и который кажется относительно безопасным, так же как и ^{128}I , период полувыведения которого равен 0,25 мин.

Существуют 23 известных изотопа йода. В частности, известно, что ^{131}I вызывает гипотиреоз у плода вследствие его накопления в щитовидной железе плода. Эти радиоактивные изотопы, являющиеся коротковолновыми излучателями, могут оказывать длительное воздействие. Введение радиоактивных изотопов йода безопасно лишь до середины III месяца беременности, поскольку щитовидная железа плода приобретает способность к накоплению только на IV месяце беременности. Изотопы используются во время беременности только по показаниям, связанным с угрозой для жизни матери; для проведения изотопной нефрографии и изотопной плацентографии, однако для постановки диагноза изотопные исследования используют крайне редко. В любом случае предпочтительнее использовать иные средства и диагностические вещества, чем радиоактивные изотопы. Визуализация плаценты с помощью ультразвукового исследования фактически настолько безопасна, что для установления диагноза вполне можно обойтись без радиоактивных изотопов [Hüller et al., 1980].

Рентгеноконтрастные вещества обычно содержат йод или барий. Барий не имеет существенного значения в данном случае, поскольку он вводится только перорально и не может быть абсорбирован из пищеварительного тракта. И наоборот, контрастные вещества, содержащие йод, играют важную роль и их можно подразделить на те, которые проходят через почки, и те, которые проходят через печень. Существуют также специальные виды контрастных веществ, которые используют при необ-

ходимости для визуализации полых органов. Эти контрастные вещества представляют собой трижды йодированные ароматические соединения. Благодаря химической структуре желчи контрастные вещества менее водорастворимы и обычно токсичны. Липофильность, необходимая для прохождения их через печень, приводит также к значительному диаплацентарному переносу. Поскольку контрастные вещества, используемые для исследования желчевыводящих путей, остаются в организме человека в течение довольно длительного времени, особый интерес приобретает возможность отщепления йода (это составляет около 1% всего введенного количества йода), особенно потому, что известны случаи ингибирования поступления радиоактивного йода в щитовидную железу после введения контрастного вещества. Поскольку, по-видимому, происходит самое минимальное отщепление йода от молекулы контрастного вещества, его диаплацентарный перенос, вероятно, не представляет опасности для щитовидной железы плода.

Йодсодержащие контрастные вещества, используемые для исследования почек, имеют период полувыведения в первой фазе около 6 мин (вероятно, несвязанная часть вещества); через 30 мин их период полувыведения увеличивается приблизительно до 115 мин. Что касается экскреции во время диаплацентарного переноса, то более $\frac{4}{5}$ контрастного вещества при прохождении через печень быстро выводится с желчью. Та часть контрастного вещества, которая поступает в пищеварительный тракт, там не абсорбируется. Следовательно, максимум $\frac{1}{5}$ внутривенно введенного контрастного вещества не абсорбируется.

В настоящее время нет данных о том, что йодсодержащие контрастные вещества при введении их в обычных дозах оказывали бы какое-либо вредное влияние на плод.

Во всяком случае рентгенологические исследования противопоказаны во время беременности, за исключением необычных случаев самых неотложных показаний, по сравнению с серьезностью которого возможное влияние йодсодержащих контрастных веществ уже не будет иметь какого-либо значения. В тех случаях, когда радиологические исследования действительно необходимы, их следует выполнять в преовуляционной фазе, с тем чтобы с наибольшей вероятностью исключить любое возможное повреждение оплодотворенной яйцеклетки в период имплантации.

Многие ранее широко применявшиеся методы обследования стали ненужными с появлением таких современных методик, как ультразвуковое сканирование и компьютерная томография (КТ-сканирование).

До сих пор еще широко распространено мнение о том, что предельная дозовая нагрузка при рентгенологических исследованиях для неродившегося ребенка, т. е. биологическая доза ионизирующего излучения, которую можно использовать без

колебаний, с чистой совестью, составляет 2 рад, или 2 бэр. Однако, несмотря на всю неясность относительно точной зависимости доза — эффект, в особенности для малых доз ионизирующего рентгеновского излучения, фактом остается то, что даже самая малая доза его биологически эффективна и включает в себе опасность вероятностного радиационного повреждения. Таким образом, это широко распространенное мнение должно быть переформировано или по-другому интерпретировано. Хотя этот риск (в количественном выражении) кажется оправданным в случае крайней необходимости, ионизирующее излучение должно быть в конце концов признано опасным из-за присущих ему биологических эффектов. Не случайно, что степень опасности ионизирующего излучения можно оценить лишь приблизительно, и, скорее всего, ее никогда еще точно не определяли. Независимо от существующих инструкций и величин предельных доз, рекомендуемых в отношении ионизирующего излучения, даже при соблюдении так называемых границ толерантности можно ожидать повреждения плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S.* Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Mass., 1977.
- Hüller H., Jahrig K., Steinhoff R., Traeger A.* (Eds.) Arzneimittel in der Schwangerschaft u. Stillperiode VEB Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin, 1980.
- 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: 1981. AT. I. Arzneimittel-Informations-Dienst, Berlin (West), 1980.
- Kuemmerle H. P., Stamm H.* Klinische Pharmakologie der Schwangerschaft. In: Klinische Pharmakologie u. Pharmakotherapie, 3rd edn., ed. by Kuemmerle, Garrett, Spitzzy. Urban u. Schwarzenberg, München — Wien — Baltimore, 1976.

56. Кровь и антианемические средства

Д. Пекорари (D. Pecorari)

Анемии можно классифицировать следующим образом:

1. Анемии, обусловленные недостаточностью факторов, существенно необходимых для нормального кроветворения (железо, витамин В₁₂, фолиевая кислота и т. д.).

2. Гемолитические анемии.

3. Гипопластические анемии.

4. Постгеморрагические анемии.

5. Анемии смешанной или неясной этиологии.

Все упомянутые выше виды анемий могут развиваться и во время беременности, но подавляющее большинство обнаружи-

ваемых у беременных анемий обусловлено недостаточностью железа, иногда в сочетании с недостаточностью фолиевой кислоты.

Среди определенных групп населения довольно часто встречаются некоторые наследственные формы гемолитических анемий. Талассемии часто наблюдаются среди выходцев из стран Средиземноморья, тогда как серповидно-клеточная анемия часто встречается среди негров. Во время беременности иногда может развиться постгеморрагическая анемия (угрожающий выкидыш, предлежание плаценты, отрыв плаценты и т. д.), но чаще всего эти анемии развиваются во время родов или в ранней стадии послеродового периода. Очень часто последствия острой или хронической кровопотери отягчаются ранее существовавшими анемическими состояниями. Из-за возможных опасностей, связанных с переливаниями крови (вирусный гепатит, иммунизация к антигенам, отличным от тех, которые обычно учитываются при определении перекрестной совместимости и т. д.), переливания крови должны применяться у беременных только при острых состояниях в качестве процедуры, спасающей жизнь, или в редких случаях, когда все иные методы лечения оказываются неэффективными. В этих условиях, например в случаях пониженного объема крови, как при острой постгеморрагической анемии, следует перелить беременной цельную кровь; во всех случаях с предположительно нормальным или умеренно сниженным объемом крови, но с преобладанием сниженного количества эритроцитов средством выбора должно быть переливание эритроцитарной массы (переливание цельной крови иногда может быть противопоказано, чтобы избежать перегрузки системы кровообращения). При острой постгеморрагической анемии, если принять решение о быстром переливании крови, ее количество должно быть достаточным для того, чтобы преодолеть потенциально смертельное состояние. В большинстве случаев переливание только 500 мл крови или не является необходимым, или же неадекватно потребностям больной.

Переливание эритроцитарной массы показано во всех случаях тяжелой анемии, в которых нельзя провести этиологическую терапию или же она невозможна из-за отсутствия времени; частым примером показаний второго типа является тяжелая железодефицитная анемия, не леченная до тех пор, пока останется несколько недель до ожидаемой даты родов. К антианемическим средствам относятся железо, витамин В₁₂ и препараты фолиевой кислоты. В некоторых странах континентальной Европы (например, в Италии) до сих пор все еще назначают различные виды экстрактов печени, несмотря на тот факт, что их полезность весьма сомнительна, особенно при анемиях беременных. Благожелательная интерпретация устойчивого признания этих экстрактов основана на предположении о том, что их назначают в качестве безвредного плацебо.

Витамин В₁₂ очень редко бывает показан при беременности, хотя он и пользуется такой же популярностью, как и экстракты печени, в тех же самых странах; хотя, к счастью, даже если его перазумно назначают в дозах, намного превышающих необходимые для лечения недостаточности витамина В₁₂ физиологические дозы, он, по-видимому, не причиняет вреда ни матери, ни плоду.

Во время беременности потребность в фолиевой кислоте оценивается в 800 мкг/сут. Все еще дебатруется вопрос о том, нужно ли дополнительное введение фолиевой кислоты во время беременности, в странах Западной Европы, где можно легко воспользоваться естественными пищевыми продуктами, содержащими этот витамин; однако фолиевую кислоту можно спокойно назначать в дозах порядка 0,5 мг/сут (перорально), чтобы не опасаться развития невропатии в результате нераспознанной недостаточности витамина В₁₂. Мегалобластическая анемия беременных почти всегда является следствием дефицита фолиевой кислоты в организме; если такой дефицит существует, то его нужно лечить назначением полных лечебных доз фолиевой кислоты (например, 5 мг/сут перорально). Подобно этому фолиевая кислота показана при таких состояниях, как многие гемоглобинопатии, при которых довольно часто возникает повышенная потребность в этом витамине. По-видимому, нет оснований использовать фолиевую кислоту вместо фолиевой при любом из упомянутых выше состояний. Как фолиевая, так и фолиновая кислота (по имеющимся у нас данным) при использовании их в лечебных дозах не оказывают вредного влияния на плод.

Специфическим показанием для применения фолиновой кислоты во время беременности является необходимость лечения матери антагонистами фолиевой кислоты по поводу протозойных заболеваний, таких как малярия или токсоплазмоз. Поскольку простейшие не способны утилизировать экзогенные фолаты, в то время как клетки человека-хозяина могут это делать, считают, что одновременное введение антагониста фолиевой кислоты и фолиновой или фолиновой кислоты может защитить как мать, так и плод от возможных побочных эффектов антагонистов фолиевой кислоты (главным образом от угнетения костного мозга). Например, когда для лечения токсоплазмоза назначают стандартные взрослые дозы хлоридина (25 мг/сут перорально), то рекомендуемая суточная доза кальция фолината должна составлять от 5 до 15 мг перорально. Не ясно, защищает ли одновременное введение фолатов также и от возможной опасности возникновения пороков развития, когда вводят высокие дозы антагонистов фолиевой кислоты в первом триместре беременности (как это бывает необходимым для лечения определенных видов опухолей).

Терапию железом очень часто назначают как здоровым, так и страдающим анемией беременным.

Все еще нет единого мнения относительно полезности обязательного введения железа во время беременности (будь то в виде лекарственных препаратов или в виде специальных пищевых продуктов, обогащенных железом). Подобно этому нет согласия и относительно критериев диагностики истинной железодефицитной анемии беременных; этот вопрос еще более осложняется наличием физиологической гидремии и ускорением процесса метаболизма железа во время беременности.

Если не учитывать носящие исследовательский характер данные о трудноуловимых отличиях в патофизиологии эритроцитов, гемоглобина и железа во время беременности, то с практической точки зрения беременную во время беременности можно с допустимым приближением считать анемичной, если уровни содержания гемоглобина в плазме крови у нее будут следующими [De Leeuw et al., 1971]:

Число недель беременности	Содержание гемоглобина (г/л)
0—16	<115
17—24	<109
25—40	<103

Кроме того, если суммарная способность связывания железа в организме беременной составляет менее 30%, то дефицит железа у нее имеется почти наверняка, и терапия препаратами железа является обязательной.

В продаже имеется целый ряд различных препаратов железа для перорального употребления; препараты, содержащие неорганические соли железа, как например, сульфат железа, являются самыми дешевыми, и они столь же эффективны, как и более сложные и дорогие органические препараты железа. Единственным преимуществом некоторых органических препаратов железа (ферритин, комплексное соединение железа с хондроитинсерной кислотой и др.) является то, что они реже вызывают расстройство желудка.

Для профилактической добавки в нормальных случаях вводимые перорально дозы не должны превышать доз, эквивалентных 50—100 мг двухвалентного железа в сутки. В случаях дефицита железа можно назначать перорально дозы, эквивалентные 200—250 мг двухвалентного железа в сутки, если беременная их хорошо переносит. Довольно часто в тех случаях, когда беременная жалуется на побочные эффекты, замена одного препарата другим (возможно, более дорогим) может сотворить чудо в деле устранения большинства симптомов, на которые жаловалась беременная. Если будет диагностирована подлинная непереносимость вводимого перорально железа, то, вероятно, разумнее прибегнуть к парентеральному введению железа.

Декстран железа может вводиться как внутривенно, так и внутримышечно. Сахарат окиси железа, комплексон глюконата железа и декстрин железа вводятся только внутривенно; железосорбитовый комплексон, комплексное соединение железа с изомальтозой и некоторые хелаты железа вводятся только внутримышечно.

Большой размер молекул большинства парентеральных препаратов железа предотвращает возможность их значительного трансплацентарного переноса; что касается хелатов железа, имеющих небольшую молекулярную массу, то их трансплацентарный перенос теоретически возможен, хотя никаких экспериментальных данных относительно протекания этого процесса у человека нет.

Железосорбитовый комплексон (мол. масса 5000) экскретируется с мочой в количествах, достигающих 30% введенной дозы, так что моча приобретает примечательную коричневую окраску; то же самое происходит и с различными хелатами железа. Поэтому потери железа с мочой необходимо учитывать при расчете общей дозы железа, которая должна быть введена. Во-вторых, следует сравнить повышенный риск развития инфекций мочевых путей, обусловленный высокой концентрацией железа в моче, с ожидаемой пользой от введения одного из этих препаратов, прежде чем решать вопрос об их использовании.

При назначении парентерального введения препаратов железа суммарную дозу можно рассчитать с приемлемым приближением по нескольким различным формулам, одна из которых выглядит так:

Суммарная доза железа (в мг) = $250 \times (14 - \text{фактическая концентрация гемоглобина в крови})$.

Фактическая концентрация гемоглобина в этой формуле выражена в г/100 мл. При введении препаратов железа во время беременности к рассчитанной суммарной дозе железа следует добавить еще 500 мг, чтобы компенсировать среднюю величину физиологических потерь, связанных с нормально развивающейся беременностью.

Даже при введении больших доз все имеющиеся в продаже препараты железа не оказывают тератогенного действия на плод, даже если их вводят в первые недели беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Avery G. S. Treatment. 2nd edn. Addis Press, Sidney, 1980.
Bowman W. C., Rand M. J. Textbook of Pharmacology, 2nd edn. Blackwell, Oxford, 1980.
De Leeuw N. K., Brunton L., Cooper B. A. Anemie de la grossesse: diagnostic, prevention et traitement. Union med. Canada, 1971, 100, 491.
National Research Council Recommended Dietary Allowances, 9th edn. National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1980.

- Pecorari D., Pannacciulli I.* Metabolismo del ferro in gravidanza. — *Atti Soc. Ital. Ostet. Ginec.*, 1977, 58, 807.
- Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D.* Manuale di Clinical Ostetrica e Ginecologica. Societa editrice Universo, Roma, 1977.
- Wade A., Reynolds J. E. F.* Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 22nd edn. Pharmaceutical Press, London, 1977.

57. Коагулянты и антикоагулянты

X. Штамм (H. Stamm)

Коагулянты

Во время беременности, родов или в послеродовом периоде редко возникает необходимость в фармакотерапии с использованием веществ, способствующих свертыванию крови. Тромбоцитарные нарушения свертывания крови (тромбоцитопения, тромбопатии) редко наблюдаются во время беременности и при рождении ребенка — частота случаев 0,5% и выше (врожденные, аллергические, иммунологические, спленомегалические и т. д.).

Частота случаев геморрагических осложнений при беременности с тромбоцитарными нарушениями свертываемости крови не столь велика, как частота выкидышей или внутриутробной гибели плода (30%). После рождения ребенка обычно послеродовое кровотечение не развивается потому, что все механизмы свертывания крови и функция тромбоцитов улучшаются и интенсифицируются во время беременности. Тем не менее после родов и в послеродовом периоде у 10—20% женщин, страдающих тромбоцитопенией, наблюдаются сильные кровотечения и 2—6% этих женщин умирают от кровопотери (обычно материнская смертность составляет 0,2%). Хотя послеродовое сокращение матки и компенсаторные механизмы, ограниченные беременностью, часто обеспечивают остановку кровотечения, несмотря на почти полностью утраченную способность крови к свертыванию, всецело полагаться на эффективность этих механизмов нельзя.

Таким образом, все виды тромбоцитарных нарушений свертывания крови должны послужить предостережением для того, чтобы иметь наготове запасы крови и тромбоцитарной массы.

Послеродовые кровотечения, обусловленные плазматическими нарушениями свертывания крови, также наблюдаются редко (менее 0,1% от всех случаев родов). Однако во время беременности следует тщательно наблюдать за проявлениями геморрагического диатеза (врожденного или наследственного). Конечно, послеродовые кровотечения, обусловленные отсутствием тромбопластического фактора плазмы, обычно довольно хорошо компенсируются замещающими механизмами свертывания крови, например сокращением матки, увеличением активности других факторов свертывания крови, индуцированных небеременностью. Частота случаев тромбопластических нарушений свертывания крови настолько высока даже у беременных, что эта дополнительная опасность развития кровотечения во время ро-

дов всегда потенциально угрожает жизни матери и плода. Поэтому при родах всех женщин, у которых установлено присутствие тромбопластических нарушений свертывания крови, необходимо всегда иметь наготове запасы препаратов крови, обогащенных факторами свертывания.

Антикоагулянты

Повышенная степень свертывания крови является сравнительно частым и всегда угрожающим жизни заболеванием. Оно может приводить к образованию локализованного внутрисосудистого свертывания крови и тромбозу или же вызвать генерализованное внутрисосудистое свертывание крови и развитие коагулопатии потребления. Оба этих состояния особенно часто развиваются во время беременности и в послеродовом периоде. Тромбоз глубоких бедренных вен развивается в клинически тяжелой, угрожающей жизни форме при протекании 1—2% беременностей, а также у 1—2% рожениц в послеродовом периоде. Это составляет, соответственно, цифры, в 10 и 100 раз превышающие число случаев у здоровых женщин в той же самой возрастной группе. Кроме того, от 1 до 10% всех беременных, у которых развился этот тромбоз, умирают от эмболии легочных сосудов. Явная форма генерализованного внутрисосудистого свертывания крови, при которой требуется введение фактора I и тромбоцитарной массы, наблюдается в 0,5% всех случаев родов и приводит к смерти матери в 50% таких случаев. Таким образом, профилактика и терапия с помощью антикоагулянтов индуцированного беременностью повышения степени свертывания крови стали абсолютно необходимыми в наше время.

Для проведения антикоагулянтной терапии используют следующие препараты: гепарин; гепариноиды; кумарин; индандион; декстран; фибринолитические средства.

Гепарин является эндогенным веществом, которое подавляет свертывание крови. Подобно биогенным аминам, он также образуется в тучных клетках и находится главным образом в периваскулярных тканях, печени и легких. Коммерческие препараты гепарина все еще получают путем экстракции его из этих органов. Гепарин — это высокополимеризованный гликозамин, богатый серной кислотой, имеющий мол. массу 20 000. Возможно, из-за того, что он обладает большим отрицательным зарядом (сильные кислоты), он прерывает процесс свертывания крови на различных стадиях. Однако точный механизм его действия неизвестен. Благодаря его большому анионному отрицательному потенциалу действие гепарина можно немедленно нейтрализовать введением сильных органических катионов, таких как протамин (посредством образования солей). В случаях развития вызванного антикоагулянтами кровотечения введение протамина немедленно восстанавливает способность крови к

свертыванию. Поскольку молекула гепарина очень нестабильна, его можно вводить только парентерально. Ввиду того что гепарин распадается, его следует вводить внутривенно капельно с интервалами в 4, 6 или 8 ч или же внутримышечно в виде препарата пролонгированного действия 1—2 раза в сутки. Суточная доза составляет приблизительно 40 000 ЕД.

Гепариноиды представляют собой полусинтетические продукты обработки гликозаминов серной кислотой. Они имеют меньшую, чем гепарин, молекулярную массу, но подобно гепарину подавляют свертывание крови. Однако, поскольку широта их терапевтического действия меньше, чем у гепарина, их применение для лечения людей не допускается.

Ближайший по своим свойствам к гепарину препарат *кумарин* подтвердил свою терапевтическую ценность в качестве антикоагулянта. Это нафтохиноноподобное вещество конкурентным путем вытесняет витамин К (являющийся 2-метил-1,4-нафтохиноном) из ферментной системы клеток печени. Витамин К ответствен за синтез факторов свертывания крови II, VII, IX и X. В зависимости от индивидуальной дозы кумарина эти ферменты, которые, будучи кофакторами, содержат естественные витамины K_1 и K_2 , инактивируются полностью или частично. В связи с тем что факторы II, VII, IX и X имеют короткий период полувыведения, они полностью или частично исчезают из плазмы крови через 1—3 сут. Свертывание крови нарушается полностью или частично на различных стадиях. Естественным противоядием кумарина является витамин К. В то время как гепарин немедленно инактивируется протамином (посредством образования солей), нарушенный кумарином процесс свертывания крови лишь медленно восстанавливается после введения витамина К — через 8—12 ч, поскольку отсутствующие в крови факторы II, VII, IX и X, способствующие ее свертыванию, сначала должны быть вновь синтезированы в печени. Для терапевтических целей свертывание крови подавляется на 80—85%; это соответствует остаточному свертыванию крови, т. е. протромбиновому индексу (показатель Квика) в 15—20%.

Индандионы представляют собой вещества, сходные по химическому строению с кумарином и обладающие аналогичным действием. Они были обнаружены и введены в медицинскую практику позднее кумарина, но оказались неспособными конкурировать с кумарином или заменить его.

Путем активации превращения содержащегося в крови плазминогена (глобулин) в плазмин (=фибринолизин) с помощью киназы (например, стрептокиназы), существующей в виде лекарственного препарата, достигается очень интенсивный фибринолиз — тромболизис. Поскольку плазмин действует литически не только на фибрин, но также и на фибриноген, то очень быстро развивается гипофибриногенемия — афибриногенемия с соответствующим подавлением свертывания крови. Хотя при этом достигается очень быстрое и сильное антисвертывающее

и тромболитическое действие, инициирование такого эндогенного протеолиза является столь существенным и рискованным вмешательством, что фибринолитическую терапию следует применять только при очень серьезных тромбоэмболиях, которые в противном случае будут представлять неминуемую угрозу для жизни. Другими словами, стрептокиназа может принести пользу только в первые дни образования тромба. Организованный тромб, естественно, уже невозможно лизировать. Фибринолиз = фибриногенолиз, индуцированный плазмином (= фибринолизином), можно также подавить такими антидотами, как аминоксаноновые кислоты и сходные с ними по химическому строению вещества. Эти кислоты действуют в качестве антиплазмина точно так же, как гепарин действует в качестве антитромбина. Их применение бывает иногда показано в случаях передозировки во время терапии стрептокиназой или в редких случаях самопроизвольного патологического фибринолиза, развивающегося в связи с осложнениями после родов.

И наконец, декстран, имеющий низкую молекулярную массу (40 000), также обладает свойствами угнетать свертывание крови. Этот полисахарид, обладающий чрезвычайно вариабельными значениями молекулярной массы, применяется в виде 10% раствора (разводится в 0,9% растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы). Суточные дозы 500—1000 мл вводятся внутривенно капельно. Декстран предотвращает как агглютинацию тромбоцитов, так и агрегацию эритроцитов; таким способом он подавляет образование тромбов, не изменяя нормального времени свертывания крови. Через 8—24 ч 500—1000 мл декстрана элиминируется почками или разрушается в печени. Однако его угнетающее влияние на свертывание крови продолжается в течение нескольких дней.

Профилактика и терапия тромбоэмболической болезни во время беременности

Гепарин не проникает через плаценту и поэтому он является препаратом выбора для использования во время беременности. Кроме того, во многих отношениях с профилактической и терапевтической точек зрения он является самым подходящим антикоагулянтом. Он также является препаратом выбора при тромбозе бедренных вен, тромбозе синусов твердой мозговой оболочки, эмболии и генерализованном внутрисосудистом свертывании крови в послеродовом периоде. Гепарин также не проникает и в грудное молоко.

Профилактическая доза для предотвращения тромбоза плаценты (плацентарная недостаточность), генерализованного внутрисосудистого свертывания крови во время беременности или тромбоэмболии в послеродовом периоде составляет по 5000 ЕД 2 раза в сутки. Для предотвращения тромбоэмболии в после-

родовом периоде первая доза гепарина (5000 ЕД) должна быть введена перед рождением ребенка. Не обязательно определять свертывающую способность крови.

Суточная лечебная доза составляет 40 000 ЕД. Использование меньших суточных доз приводит к развитию повторных тромбозов и эмболий; более высокие дозы обычно вызывают кровотечение, обусловленное плохим свертыванием крови. Благодаря наличию такого клинически фиксированного узкого диапазона доз нет необходимости в определении показателей свертывающей способности крови. При первых признаках передозировки гепарина (гематурии, подкожных кровоизлияниях) необходимо перейти на введение кумарина, который создает меньшую опасность развития кровотечений. Во время беременности терапию гепарином следует продолжать вплоть до рождения ребенка; в послеродовом периоде ее следует проводить в течение по меньшей мере 3 нед после родов.

Поскольку кумарин проникает через плаценту, он может вызвать кровотечение у плода, его повреждение и гибель. Он также проникает и в грудное молоко. Таким образом, во время беременности и в послеродовом периоде кумарин или не следует применять совсем, или же вводить его в таких ограниченных дозах (величина протромбинового индекса 20—25%), что защита от тромбоемболии в этом случае не будет надежной. При использовании кумарина во время беременности нельзя избежать определения протромбинового индекса (по Квику). Если терапия кумарином проводится в послеродовом периоде, то необходимо прекратить кормление ребенка грудью.

Из-за ограниченной способности декстрана подавлять свертывание крови он пригоден только для профилактики тромбоза. Вливание 1 л декстрана (10% раствор, мол. масса 40 000) во время родов обычно предохраняет от образования тромбов в послеродовом периоде. С практической точки зрения нередко встречающиеся случаи развития аллергических реакций на введение декстрана можно предотвратить предварительным введением разновидности декстрана, обладающей наименьшей молекулярной массой (1000). Этот вид декстрана не вызывает развития аллергических реакций (шок и т. д.), но может прикрепляться к антидекстрановым антителам если они имеются у больного. Декстран не проникает в организм ребенка ни днаплацентарно, ни с грудным молоком.

Если это возможно, то фибринолитическую терапию не следует проводить во время беременности, так как она почти всегда приводит к гибели плода. Даже для матери эта терапия представляет значительную опасность (кровотечения из-за недостаточности фактора I; аллергический шок), а опасность для ребенка еще больше. Конечно, стрептокиназа, используемая для активации фибринолиза, не проникает в организм плода, но активированный плазмин, подобно всем другим материнским белкам, очень быстро и в больших количествах переносится че-

рез плаценту, вызывая недостаточность фактора I и развитие геморрагического диатеза. Генерализованное кровотечение почти всегда приводит к гибели плода.

58. Возбуждающие аппетит и способствующие пищеварению средства и антацидные средства

Д. Пекорари (D. Pecorari)

Средства, возбуждающие аппетит и способствующие пищеварению, представляют собой разнородную группу лекарственных препаратов и народных средств, используемых для улучшения пищеварения и аппетита; границы между целебными и доставляющими чувственное удовольствие продуктами довольно расплывчаты. Большинство из этих средств стимулируют желудочную секрецию и опосредованно также и секрецию поджелудочной железы.

К числу возбуждающих аппетит и способствующих пищеварению средств относятся следующие продукты:

- концентрированные мясные бульоны;
- углекислота (например, в содовой или «минеральной» воде);

- ряд ароматических веществ растительного происхождения, обладающих горьким или в каких-либо отношениях приятными и возбуждающими аппетит вкусом и запахом.

Во многих случаях фармакология этих веществ достоверно неизвестна; однако при использовании их в рекомендуемых дозах установившаяся традиция их длительного применения является достаточной гарантией их безвредности даже во время беременности.

Для того чтобы извлечь пользу из возбуждающего аппетит действия мясного бульона, рекомендуется выпить чашку горячего бульона в качестве первого блюда во время второго завтрака или обеда; добавив в бульон одну или две ложки тертого сыра-пармезана, его стимулирующее аппетит действие можно усилить без значительного увеличения содержания в нем соли, что уместно во время беременности. Другим вариантом может быть такой: всыпать в бульон щепотку порошка чесночной приправы непосредственно перед употреблением бульона или положить зубок головки свежего чеснока в горячий бульон за несколько минут до его подачи на стол, а затем вынуть чеснок перед тем как выпить бульон.

Ароматическими лекарственными средствами, имеющими более определенные фармакологические характеристики, являются корень горечавки, хинная кора и рвотный орех. Их используют в качестве возбуждающих аппетит средств из-за их пикантного горького привкуса, а не потому что в их состав вхо-

дят специфические алкалоиды, содержанием которых можно пренебречь ввиду их малого количества в обычно назначаемых препаратах (в хинной коре содержится хинин, в рвотном орехе — стрихнин). Другие ароматические препараты действуют как желчегонные средства (листья артишока) или как мягкие слабительные средства (корень ревеня, кора крушины, кора жостера и т. д.).

Различные эликсиры, содержащие смеси экстрактов упомянутых выше веществ, выпускаются в Европе под различными фирменными названиями. Среди имеющихся в Италии я лично отдаю предпочтение эликсирам «Hepatos» и «Eragema». Эти препараты обладают хорошо сбалансированными, возбуждающими аппетит желчегонными и мягкими слабительными свойствами; каждое из этих свойств очень часто бывает полезным для беременных. Я предлагаю употреблять их в неразбавленном виде (1 полную ложку) перед чашкой горячего бульона в холодную погоду, тогда как в жаркое время года их можно употреблять для приготовления освежающего напитка, смешав (по вкусу) одну ложку эликсира, минеральную воду, лимонную корку и пару кубиков льда. В обоих случаях желательно употреблять эликсир (в неразбавленном виде или в виде смеси) приблизительно за 20 мин до второго завтрака или обеда.

Антацидные средства представляют собой вещества, используемые для увеличения значения рН желудочного содержимого; их назначают для симптоматического облегчения изжоги и при лечении гастрита, рефлюкс-эзофагита и язвенной болезни.

Их можно подразделить на: 1) системные (или абсорбируемые) вещества, такие как бикарбонат натрия, лимоннокислый натрий или соли кальция в больших дозах; 2) несистемные (или неабсорбируемые) вещества, такие как препараты магния и алюминия или соли кальция в небольших дозах.

Препараты кальция и алюминия оказывают закрепляющее действие, тогда как препараты магния — слабительное действие. Во время беременности следует избегать применения больших доз системных антацидов, содержащих натрий, так как увеличенная абсорбция натрия может усилить тенденцию к развитию отеков или ускорить развитие токсикоза беременности.

Различные имеющиеся в продаже смеси антацидных средств в виде жидких или твердых (порошки, таблетки) форм можно назначать в рекомендуемых дозах нуждающимся в этом беременным, не опасаясь подвергнуть мать или плод особому риску. При выборе конкретного антацидного средства нужно соблюдать осторожность только в том отношении, чтобы избежать употребления препаратов с большим содержанием натрия, и отдавать предпочтение таким препаратам, в которых хорошо сбалансированы закрепляющие и послабляющие вещества. Из множества возможных видов взаимодействия антацидных средств с лекарственными препаратами, вероятно, самым важным во время беременности является связывание железа с магниевыми

соединениями, что приводит к значительному снижению биодоступности железа.

В соответствии с рекомендацией многих анестезиологов и акушеров антацидные средства (предпочтительно в жидкой форме) следует, как правило, вводить беременным во время родов с целью постоянного поддержания значения рН желудочного содержимого выше 2,5—3,0. Целью этой процедуры является снижение опасности развития синдрома Менделсона (аспирация кислого желудочного содержимого в легкие) в случае, если произойдет вдыхание срыгнутого содержимого желудка, например, при проведении наркоза по неотложным показаниям [Shnider, Levinson, 1979].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bowman W. C., Rund M. J.* Textbook of Pharmacology. 2nd edn. Blackwell, Oxford, 1980.
- Goodman-Gilman A., Goodman L. S., Gilman A.* Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th edn., Macmillan, New York, 1980.
- Orestono G.* Farmacologia con note di farmacognosia. Unione tipografico-editrice torinese, Torino, 1965.
- Shnider S. M., Levinson G.* Anesthesia for Obstetrics. Williams and Wilkins, Baltimore, 1979.

59. Различные химические вещества, влияющие на течение беременности

Х. П. Кьюмерле (Н. Р. Куетмерле)

Лечебные питательные вещества и пищевые заменители

В настоящее время нет проверенных данных относительно использования веществ этих классов во время беременности. Может быть рекомендовано их разумное использование во время беременности, но необходимо контролировать результаты их воздействия, чтобы определить потенциальные опасности для здоровья матери и плода.

Антилипидемические вещества

Не существует действительной необходимости использования антилипидемических веществ во время беременности. Хотя их часто назначают и вводят во время беременности, в литературе нельзя найти сообщений о возможных отрицательных эффектах таких веществ в различных стадиях беременности.

Во время всех стадий беременности и в период лактации абсолютно необходимо избегать любых отрицательных влияний, поскольку пока еще невозможно предсказать потенциальные эмбриотоксические и фетотоксические эффекты. Вещества этих

классов еще могут оказаться потенциально опасными для матери и (или) плода. Необходимо более точно выяснить результаты воздействия таких веществ на мать и на плод, прежде чем можно будет допустить их применение во время беременности.

Подслащающие вещества

В странах, в которых применение цикламатов все еще разрешено, их не следует использовать во время стадии эмбриогенеза. Эти вещества противопоказаны, потому что они могут вызвать развитие аномалий. Они проникают через плаценту и попадают в кровь плода. В результате этого величина их концентрации в крови плода составляет 25% от величины их концентрации в крови матери. Возможные цитогенетические эффекты в лимфоцитах крови человека связывали с действием цикламатов, но прямой корреляции между этими эффектами и нарушениями поведенческих реакций или пороками развития никогда не было установлено. В более поздних стадиях беременности так же, как и в период лактации, их следует вводить с большой осторожностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Heinonen O. P., Stone D., Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton, Mass. 1977.

- А**
- Аборт криминальный 110
 - самопроизвольный 9, 196
 - угрожающий 196
 - Абсорбция 65
 - Агранулоцитоз 12, 13
 - Аддисонова болезнь 183
 - Аденокарцинома влагалища 80
 - Аденоматоз влагалища 202
 - Адреналин 108, 186
 - Адренергические стимуляторы 249, 254
 - Адреноблокаторы 14
 - Адренокортикотропный гормон 175
 - Азасерин 118
 - Азидоциллин 61
 - Азотистые соединения 306
 - Аймалин 234
 - Акроцианоз 248
 - Актиномицин 99
 - Алкалоиды 16
 - антимикотические 111
 - красавки 311
 - кураре 311
 - опиия 309
 - раувольфии 312
 - спорыньи 311
 - Алкилирующие вещества 99
 - Алкоголя употребление 10
 - Альдостерон 185
 - антагонисты 15
 - Альфа-адреноблокаторы 247
 - Алюминий 15
 - Амебоцид 157
 - Аменорея вторичная 196
 - лечение 202
 - Амидопирин 12
 - Амикацин 61
 - Аминазин 61
 - Аминогликозиды 13, 173
 - Аминокислоты 118
 - Амилорид 237
 - Аминоптерин 112
 - Аминоптеридин — триамтерин 237
 - Амины биогенные 20
 - Амоксициллин 61
 - Ампициллин 61
 - Амфетамины 281
 - Амфотерицин 13, 263
 - Анаболики 16
 - Анальгетики ненаркотические 12, 104, 268
 - Анестетики местные 12, 301
 - Андрогены 11, 16, 198
 - Анемия 328
 - гемолитическая 19
 - гипопластическая 172
 - Анестезия общая 284
 - парацетвикальная 304
 - Аномалии врожденные 76
 - Анорексигенные средства 282
 - Антиандрогены 119
 - Антианемические средства 328
 - Антибиотики 13, 162
 - влияние на плод 163
 - перенос в органы плода 168
 - противоопухолевые 111
 - противопоказания при беременности 171
 - Антигистамины 11, 107, 316
 - Антидепрессанты 18, 295
 - Антикоагулянты 144, 333
 - Антилипидемические средства 340
 - Антиметаболические средства 340
 - Антиметаболические пурины 99
 - Антимикробные препараты 260
 - Антипирин 61

Антипротозойные средства 110
Антисептики 161
Антитиреондные средства 16, 181
Антиэметики 11
Антиэстрогены 201
Анурия новорожденных преходящая 273
Аплазия эритроцитарного ростка кроветворения 273
Аппетит возбуждающие средства 338
Апрессин 14, 244
Артериального протока преждевременное закрытие 107
Артрит подагрический острый 106
Аскарид оцепенение 158
Аспирин 270
Астма бронхиальная 256
— — лечение 188
Асфиксия плода 19, 34
Атропин 12
Аудиограмма 32
Ацетилдигоксин 229
Ацетилхолин 305
Ацитидинкарбоксыльная кислота 119

Б

Бактериурия беременной 161
Барбитураты 14, 285
Барвинка розового алкалоиды 112
Барий 326
Бензодиазепины 14, 297
Беременность 65
— — триместры 30
Бесплодия лечение 202
Бета-адреноблокаторы 241
— — лечение гипертензии 243
— — адреномиметики 188
Бешенство 17
Бигуаниды 190
Билирубина конъюгация 84
Биомакромолекул синтез в эмбрионе 100
Бисакодил 320
Бластогенез 8
Брадикардия плода 307
Бромиды 285
Бромкриптин 134

Бронхит астматический 256
Бронхорасширяющие препараты 256
Бутадион 12

В

Вазодилататоры периферические 14, 235
Вазопрессин 108, 179
Вакцинация 16—17, 323
Вакцины живые 324
— убитые 324
Видарабин 156
Вирилизация плода 11
Вирус гриппа А₂ 155
— оспы ветряной 262
Витамины 19, 267
— В, дефицит 78
— В₁₂ 330
Вскармливание грудное 8, 122
Выкидыш самопроизвольный 196

Г

Галогенов атомы 113
Гамета женская 92
Гаметогенез 8, 92
Гаммаглобулинов введение 262
Гашиш 105
Гексаметилен-тетрамин 161
Гексахлорофен 109
Гельминтов угнетение метаболизма 158
Гемоглобина уровень у новорожденного 332
Гентамицин 62
Гепаин 15, 334
Гепаиноиды 335
Гермафродитизм 199
Героин 34
Гестагены 200
— естественные 15
Гипербилирубинемия 12, 13
Гипервитаминоз 120
Гипертензия 108
Гиповитаминоз 120
Гипоглицин 119
Гипопаратиреоз 182
Гипоплазия VIII пары черепных нервов 158

Гипоспадия 2000
Гипотензивные средства 14, 108, 235
Гипотиреоз 115, 181
Гистидин 62
Гликозиды сердечные 15, 228
Глутамат 119
Глухота врожденная 111
Глюкагон 117
Глюкокортикоиды 117, 182
Гонадотропины 202
Гормоны 15
— гипофиза 16, 175
— гонадотропные 176
— железы поджелудочной 188
— — щитовидной 178, 180
— надпочечников 182
— нейрогипофиза 178
— половые 115, 191
Грея синдром 31, 172
Гризеофульвин 110
Грипп 261

Д

Даназол 202
Дезинфицирующие средства 161
Декстран 336
Детство 8
Диабет несахарный 179
— сахарный 27, 117
— — лечение 188
Диазоксид 244
Дигиталис 15
Дигитоксин 229
Дигоксина уровень в грудном молоке 142
Дизопирамид 234
Диметиламид лизергиновой кислоты 105
Дисморфогенез 90
Дисульфамид 236
Дифенилхидантоин 233
Дифенин 276
Дифтерия 17
Диффузия пассивная 58
Диэтилстильбэстрол 202
Диэтилэфир 62
Доксициллин 171
Дыхания органов заболевания 256

Ж

Жаропонижающие средства 268
Желез молочных гипертрофия 129
Железо 18
— терапия 331
Желтого тела недостаточность 196
Желтуха холестатическая 293
— ядерная 85
Жизни взрослой период 8
Жира содержание в грудном молоке 139

З

Заболевания беременности 7
Зоба развитие у новорожденных 79
Золотосодержащие препараты 107
Зубов изменения 128
— окрашивание в желтый цвет 166

И

Ибупрофен 273
Излучение ионизирующее 328
Изониазид 13, 258
Изотопы радиоактивные 326
Имизин 62
Иммунизация активная 323
— пассивная 322
Иммуноглобулины 321
Иммунодепрессанты 159
Имплантация 78
Индандионы 335
Индометацин 12, 272
Инсулин 14, 189
Интотоксикация лекарственная 27
Инфекции вирусные 261
— грибковые 263
— легочные 260
Иозамицин 172
Ипровератил 234
Исследования ретроспективные 81
Ишемическая болезнь сердца 250

Й

Йода дефицит 115
— изотопы 326
— препараты 16
— радиоактивный 181
Йодоксурин 156

К

- Кальция антагонисты 261
- препараты 339
- Канабис 105
- Канна бинонды 289
- Карбоангидрозы ингибиторы 15, 109
- Катехоламины 186
- Кесарево сечение 40
- Китасамицин 172
- Кишечника тонкого воспаление 318
- Клей растительный 321
- Клиндрамицин 13
- Клитора гипертрофия новорожденных 198
- Кломифенцитрат 116
- Клопамид 236
- Клоразепат 61
- Клофелин 245
- Коагулянты 333
- Колхицин 106
- Коклюш 17
- Кокцидиоз 263
- Конопля индийская 289
- Контрастные вещества 327
- Кормления ребенка режим 145
- Кортизола уровень содержания в плазме крови 182
- Кортизон 99
- Кортикостероиды 15, 183, 258
- Ко-тримоксазол 155
- Кофеин 105, 280
- Креатинина клиренс 71
- Кретинизм 115
- Кровообращение материнско-плацентарное 8
- Кровотечение дисфункциональное 197
- послеродовое 333
- Кровь 328
- болезни 27
- свертываемость 333
- Ксантины 279
- Кумарины 15, 335
- производные 114
- Курение 10, 105

Л

- Лактации период 341
- подавление 133

- фармакотерапия 132
- Лантозид С 230
- Левомецетин 13, 172
- уровень в крови новорожденного 36
- Лейцин 119
- Лекарственные вещества, вызывающие привыкание 104
- — — увеличение объема кишечного содержимого 321
- — градиента свободного концентрации 124
- — жирорастворимость 125
- — концентрации пиковозой создание 69
- — метаболизация в печени 48
- — перенос 21
- — — активный 59
- — — диаплацентарный 21, 49
- — — кинетика 57
- — — облегченный 59
- — — от матери к эмбриону 95
- — — посредством конвекции 59
- — — трансплацентарный 48, 122
- — раздражающие кишечник 318, 319
- — раздражающие кишечное содержимое 320
- — употребление во время беременности 89
- Лидокаин 233
- Линкомицин 169
- Литием лечение 103
- Лютеотропный гормон 176

М

- Магния препараты 339
- Мазиндол 282
- Макролипиды 169, 172
- Марихуана 105
- Масло касторовое 318
- парафиновое 321
- Матки сократимость 107
- — угнетение эуфиллином 256
- Мать кормящая 31
- Мебендазол 14
- Медь 84
- Меклизин 107

Мексилитин 233
Мембрана лизосомальная 99
Менструального цикла нарушения
197
Меперидин 62
Мепивакаин 62
Мепробомат 297
Меркаптопурин 161
Мескалин 105, 291
Метаболизм 65
Метотрексат 160
Метациклин 171
Метилдигоксин 229
Метилдофа 14, 245
Метоклопрамид 135
Метотрексат 112
Метронидазол 85
Мефолин 282
Мидантан 155
Микроэлементов дефицит 119
Минералокортикоиды 184
Минералы 18
Миномата болезнь 31
Миноциклин 171
Миометрий матки 40
Митозы угнетение 111
Моделирование компьютерное 56
Модель компартментная переноса
лекарственных веществ диапла-
центарного 54
— — — — — трансплацентарного
49
— — цефазолина анализа концент-
рации 45
Мозга головного плода поврежде-
ние клеток 10
Молекул размер 124
Молоко грудное 26, 31
— — величина pH 124
Моноаминоксидазы ингибиторы 103,
294
Морфин 309
Мочегонные средства 15, 109, 235
Мочеиспускание плода 56

Н

Налидиксиновая кислота 13, 161
Налоксан 310
Напроксен 273

Наркоз 11, 284
Наркомания матери 34
Наркотики 12
— синтетические 310
Нафциллин 62
Неба расщепление 117
Неврит вегетативный 259
Нейролептики 18, 293
Нестероидные противовоспалитель-
ные средства 106
Нефрография изотопная 326
Никотин 19
Нистатин 13
Нитроглицерин 249
Нитросорбид 250
Новокаин 63
Номограмма 71
Норадреналин 187

О

Обезболивание общее 301
— препараты 101
Овуляции подавление 202
Околоплодные воды 41
Оксипренолол 14
Окситоцин 20
Октадин 14, 246
Олеандомицин 172
Олигогидроамнион 273
Онкогенез трансплацентарный 202
Опнаты 12
Опухоль трофобластная 160
Орнидазол 14
Оспа 17
Отеки 237

П

Папаверин 310
Парааминобензойной кислоты ана-
логи 154
Парааминосалициловая кислота 13
Паралич дрожательный 156
Паральдегид 62
Параметадонин 277
Парасимпатолитики 19
Паратгормон 182
Парацетамол 12
Пенициллин 13, 173
Пергексилен 250

- Печени желтая дистрофия 172**
Пиноцитоз 21, 59
Пиперазин 158
Пиридоксин 135
**Пирилизина противоопухолевые ана-
логи 113**
Пищевые заменители 340
Плацента 41
Плацентарный барьер 20
Плацентография изотопная 326
Плод 65
 — лечение внутритробное 34
 — повреждение 9
 — почки 55
**Пневмония, вызванная вирусом вет-
ряной оспы 262**
Пневмоторакс у новорожденных 273
Подофиллин 112
Подслащающие вещества 341
Полиомиелит 17
Почка пересаженная 27
 — функции нарушения 71
Празозин 244
Премедикация предоперационная 308
Пренатальный период 8
Пролин 119
Прокарнамид 232
Простагландины 12
Противоаритмические средства 232
**Противовоспалительные нестероид-
ные средства 106**
Противоглистные препараты 14, 158
Противогрибковые средства 13, 110
**Противодиабетические средства 14,
117**
Противозачаточные средства 16, 115
**Противоопухолевые средства 110,
157**
**Противомалярийные средства 110,
157**
Противоопухолевые препараты 159
 — — алкилирующие 114
 — — антифолиевые 112
 — — пурина аналоги 113
Противорвотные средства 315
**Противоревматические нестероидные
средства 268**
**Противосудорожные препараты 106,
275**
- Противотрихомонадные средства 14**
**Противотуберкулезные препараты
258**
Противоэмболические препараты 262
Психических заболеваний лечение 103
Психодислептические средства 288
Психоз маниакально-депрессивный 295
**Психофармакологические средства
292**
Пупочный канатик 39
Пурамицин 99
- Р**
- Радиация ионизирующая 92**
Радиотиреоидэктомия 115
Развития пороки 9
 — — половых органов 11
 — — частота вследствие приема
лекарственных препаратов 88
Рак влагалища 31
 — молочной железы 201
 — химиотерапия 111
Режим дозовый 64
Резерпин 14, 312
Рейно синдром 248
Релаксант мышечный 297
Релаксация 133
Рентенографические вещества 326
Рибосома 99
Рифампицин 13, 259
Роды 65
- С**
- Салицилаты 12, 270**
Салуретики 15
Седативные средства 11, 102, 284
Седуксен 103
Сердца недостаточность 27, 230
 — пороки врожденные 103
**Сердечно-сосудистой системы поро-
ки развития 104**
Симпатолитики периферические 246
Симптомиметики 15
Синдром адреногенитальный 185
 — алкогольный плодный 85
 — ацетазол-амидный 109
 — варфариновый 115
 — «вялого младенца» 297
 — Грея 31, 172

— дифениновый 277
— отмены опиатов 104
— ПАСТППК 116
— Рейно 248
— хидантоинподобный 102
— Эбштейна 104
Система компартментная 54
Сканирование ультразвуковое 327
Скополамин 308
Слабительные средства 17, 317
Слуха ухудшение у новорожденно-
го 116
Смазывающие вещества 321
Смеси питательные 137
Снотворные средства 102, 284
Соматотропный гормон 175
Сонливость новорожденного 129
Сосудорасширяющие препараты 244
Спирамицин 172
Спиринолактон 15, 237
Спорыньи алкалоиды 248
Стенокардии лечение 251
Стероиды половые 195
Стильбэстрол 81
Столбняк 17
Стрептомицин 163
Строфантин 15, 230
Сульфаметоксазол 155
Сульфонамиды 13, 154
Сульфонилмочевина 14
— препараты 190
Сульфоны 154
Сыворотка гомологическая 322

Т

Талассемия 329
Талидомид 32
Тамоксифен 201
Таннин 15
Тахикардия плода 258
— — суправентрикулярная 230
Теофиллина концентрация в груд-
ном молоке 141
— перенос 147
— препараты 15
Тератогенез 31
— этиология 77
Тербуталин 257
Тестостерон 178

Тетрациклины 13, 170
Тетурам 105
Тиабендазол 159
Тиазиды 236
Тиоурацил 115
Тиреоидэктомия 115
Тиреотропный гормон 115, 176
Тироксин 16, 115, 180
Тиротропин-релизинг фактор 135
Тиф 17
Токсикоз беременности 31, 169
Томография компьютерная 327
Транквилизаторы 103, 297
Трийодтиронин 180
Триметин 277
Триметоприм 13, 111, 155
Трипановый синий 99
Триптофан 118
Тромбоз вен бедренных глубоких
334
— плаценты 336
Тромбопения 12, 13
Тромбозэмболическая болезнь 263
— — профилактика 336
Туберкулеза химиотерапия 110
Туберкулостатические препараты 13
Тубокурарин 102

У

Умственная отсталость 158
Урацил 113

Ф

Фармакокинетика 33
Фармакология клиническая 194
Феминизация плода 116, 199
Фенамин 281
Фенасал 14, 158
Фенацетин 12
Фенигидин 250
Фенилаланин 118
Фенилкетонурия 118
Фенобарбитал 102
Феноксibenзамин 247
Фентоламин 248
Фенфлурамин 282
Фенциклидин 291
Фетогенез 8

Фетопатия 190
Флуорофенилаланин 99
Фокомелии случаи 80
Фолиевая кислота 18, 112
— — антагонист синтеза 157
— — дефицит 78
Фолликулостимулирующий гормон 178
Фосфорной кислоты эфиры 306
Фторотан 101
Фторурацил 159
Фурадонин 13, 62, 162
Фуросемид 236

Х

Хидантоины 14
Химиотерапевтические средства 154
— — антибактериальные 109
Хингамин 111, 157
Хинин 12, 110, 158, 232, 313
Хлозепид 297
Хлоридин 13, 111, 157
Хлорталидон 236
Хлортиазиды 109
Холера 17
Холинергические средства 305
Холиномиметики 307
Холинэстеразы ингибиторы 306
Хорнон 39
Хромосом повреждение 92

Ц

Центральной нервной системы стимуляторы 278
Цефазолин 32
— перенос от матери к плоду 36
— уровень содержания в крови 37
— — — — матки тканях 38
— — — — миометрии 40
— — — — околоплодных водах 41
— — — — плаценте 41
— — — — пупочном канатике 38
— — — — хорионе 39
Цефалоспорины 13, 173
Цикламаты 341

Циклизин 107
Циклофосфамид 159
Ципротерон — ацетат 199
Цитостатики 19

Ш

Шизонты малярийные 157
Шок анафилактический 27
— сосудистый нейрогенный 187

Щ

Щитовидной железы лечение заболеваний 115

Э

Элениум 103
Элиминация почечная 55
Эмболия амниотическая 263
— легочной артерии 262
Эмбриона гибель 8
— нарушение питания 98
Эмбриопатия диабетическая 140
Эмбриотоксичность 90
Энфлуран 101
Эпилепсия 79
Эпителий альвеолярный 138
Эргометрин 311
Эрготамин 248
Эринит 251
Эритромицин 13, 172
Эритроцитарной массы переливание 329
Эстрогены 200
— естественные 15
Этакриновая кислота 236
Этамбутамол 13
— производные 258
Этинилэстрадиол 198
Этионин 99, 119
Этистерон 198
Эуфилин 256

Я

Яичников сверхстимуляция 202
Яйцеклетка 92