

А. П. Кирющенко
М. Л. Тараховский

**ВЛИЯНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ
НА ПЛОД**

Москва «Медицина»
1990

А. П. Кирющенко
М. Л. Тараховский

**ВЛИЯНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ,
АЛКОГОЛЯ
И НИКОТИНА
НА ПЛОД**



Москва „МЕДИЦИНА“ 1990

ББК 52.81

К 43

УДК 615.2/3.015.4:612.647+612.647.014.46:615.21.3+
+618.33-099-02:615.2/3

Рецензенты: член-корр. АМН СССР *Е. М. Вихляева*,
член-корр. АМН СССР *И. С. Заводская*

Кирющенко А. П., Тараховский М. Л.

К43 Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод.— М.: Медицина, 1990.— 272 с.: ил.
ISBN 5-225-00746-5

В монографии освещены современные представления о механизме переноса лекарственных веществ через плаценту. Приведены клинические и экспериментальные данные с анализом литературы по фармакологии и токсикологии плода.

Для акушеров-гинекологов, фармакологов, токсикологов.

К $\frac{4108160000-147}{039(01)-90}$ 168—90

ББК 52.81

ISBN 5-225-00746-5

© Издательство «Медицина»,
Москва, 1990

ПРЕДИСЛОВИЕ

Широкая программа социального развития, принятая на XXVII съезде КПСС, предусматривает дальнейшее расширение мероприятий, направленных на охрану здоровья беременных женщин, плода и новорожденных. При этом особого внимания заслуживает проблема влияния лекарственных веществ на плод.

Экологические последствия глобального распространения ксенобиотиков (промышленные загрязнения, пестициды, препараты бытовой химии, лекарственные средства) представляют опасность нарушения основ жизнедеятельности человека уже на этапе онтогенеза. Особенно велик риск все возрастающего употребления беременными лекарственных препаратов, применяемых в ряде случаев без указания врача.

Лекарственные средства, применяемые беременными, оказывают одновременное воздействие и на организм женщины, и на плод. При этом возможно как прямое, так и опосредованное отрицательное воздействие на плод лекарственных препаратов, что может привести к гибели зародыша на ранних этапах эмбриогенеза, а также к рождению детей с различными пороками развития, метаболическими нарушениями и психической неполноценностью.

Впервые о возникновении лекарственных эмбриопатий заговорили в 1961 г. в связи с широким использованием беременными ряда стран Западной Европы и Америки седативного средства талидомид. Так называемая «талидомидная катастрофа», проявившаяся массовым возникновением врожденных пороков развития конечностей у новорожденных, матери которых в ранние сроки беременности принимали талидомид, со всей очевидностью показала не-

обходимость тщательного доклинического контроля за влиянием лекарственных препаратов на плод.

Сегодня проблемы перинатальной фармакологии относят к числу важнейших проблем медицины. Это связано с тем, что за последнее время значительно расширились возможности использования лекарственных средств с целью профилактики и лечения различных патологических состояний плода и новорожденного. Вместе с тем особенности фармакокинетики целого ряда лекарственных препаратов создают предпосылки для избыточного поступления и накопления этих препаратов в организме плода, что может отрицательно сказываться на адаптации новорожденного к новым условиям существования.

К сожалению, исследования, посвященные фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод, чрезвычайно малочисленны; практически не изучены сложные механизмы взаимодействия лекарственных средств с клеточными структурами эмбриона и плода.

В монографии обобщены результаты, полученные авторами при изучении влияния на плод различных классов лекарственных веществ, а также представлены данные литературы по этому вопросу.

Авторы надеются, что проведенный ими тщательный анализ современного состояния проблемы будет способствовать не только эффективной, но и безопасной терапии различных патологических состояний плода и новорожденных.

Авторы монографии будут благодарны читателям за критические замечания и конструктивные предложения, касающиеся содержания структуры книги.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПЛОД

Влияние лекарственных препаратов на плод по общепризнанному биологическому значению, возможным медицинским и социальным последствиям — одна из актуальных проблем современной медицины. Ее значение определяется и тем, что постоянно увеличивается число женщин, применяющих лекарственные препараты во время беременности. По данным международной статистики, около 80% беременных женщин принимают лекарственные средства либо по назначению врача, либо самостоятельно [Nadykaldine P. I., 1984].

Трудности изучения влияния лекарственных препаратов на плод прежде всего связаны с экстраполированием на человека.

Общепринятыми моделями для тестирования тератогенной активности препаратов являются эмбрионы белых крыс, мышей и кроликов. Важно отметить, что если тератогенные свойства лекарственного вещества обнаружены во время опытов на крысах, то дальнейшее испытание препарата на других видах животных можно не проводить.

Вместе с тем продолжают поиски адекватных и доступных биологических объектов, пригодных для скрининговой оценки воздействия на плод лекарственных веществ. Так, например, в настоящее время для оценки эмбриолетального и тератогенного действия лекарственных препаратов широко используется метод культивирования зародышей *in vitro* [Дыбан А. П., Секирина Г. Г., Галинский Г. Ф., 1977; Попов В. Б., 1985].

Наиболее объективным доказательством потенциальной опасности для плода лекарственного препарата могут быть результаты эпидемиологического, главным образом проспективного, наблюдения [Nadykaldine P. I., 1980].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В СИСТЕМЕ МАТЬ — ПЛАЦЕНТА — ПЛОД

Фармакокинетика, являясь разделом клинической фармакологии, изучает процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ в организме. Внедрение фармакокинетики в клиническую практику обеспечивает проведение эффективной и безопасной лекарственной терапии различных заболеваний беременных с минимальным риском для плода.

Изменения фармакокинетики лекарственных препаратов влияют на поступление лекарственных веществ к плоду. Для большинства ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств, характерна прямая зависимость между концентрацией вещества в крови беременной и его содержанием (а также содержанием его метаболитов) в биологических жидкостях организма. W. J. Jusko (1972) на основании представлений о системе мать — плацента — плод как о двухкамерной фармакокинетической модели, состоящей из центрального (организм матери) и периферического (организм плода) звеньев, проанализировал фармакодинамические особенности действия химических тератогенов, в том числе лекарственных. Это позволило автору на основании ряда параметров (доза, длительность введения препарата, характер всасывания и метаболизма, срок беременности) построить алгоритм времени нахождения лекарственного средства в организме и локализации его на соответствующих клеточных рецепторах, что в конечном итоге определяет степень повреждающего (тератогенного, эмбриолетального) действия лекарственного препарата на плод.

По данным Н. Р. Kiemmerle (1980), особенности действия лекарственных средств в двухкамерной системе мать — плод определяют следующие фармакокинетические параметры: фармакокинетические особенности лекарственных средств в организме матери, распределение лекарственных средств в организме эмбриона или плода, плацентарный транспорт, метаболизм в организме плода, включая возможность ингибирования или индукции соответствующих ферментов, элиминация ксенобиотиков из организма матери, элиминация ксенобиотиков из организма плода.

По мнению J. Hüter (1981), для изучения особенностей

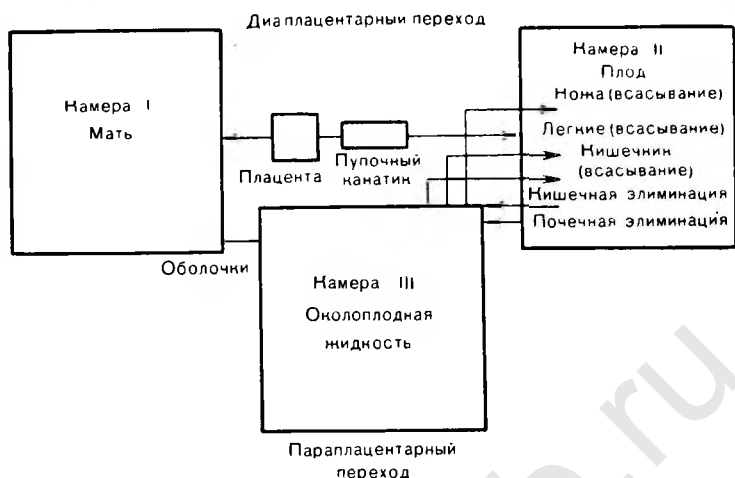


Рис. 1. Переход лекарственных средств от беременной к плоду [по J. Hüter, 1981].

фармакокинетики лекарственных препаратов во время беременности следует рассматривать не двух-, а трехкамерную систему мать — плод — амниотическая жидкость. Переход лекарственного препарата и его метаболитов из организма беременной к плоду и наоборот может происходить либо трансплацентарно, либо параплацентарно (через плодные оболочки) (рис. 1). При этом основным является трансплацентарный путь. Интенсивность трансплацентарного перехода лекарственных средств зависит от градиента концентрации препарата в крови матери и плода, растворимости в жирах, молекулярной массы, степени диссоциации и взаимодействия с белками плазмы крови.

При параплацентарном пути лекарственные препараты попадают из амниотической жидкости в легкие (аспирация) и желудочно-кишечный тракт (заглатывание околоплодных вод) плода. Элиминация лекарственных препаратов осуществляется путем выведения их почками в околоплодные воды, откуда препарат путем резорбции вновь попадает в материнский организм.

В последние годы предпринимаются попытки создания более адекватных моделей фармакокинетических процессов, происходящих в системе мать — плацента — плод. В частности, в монографии В. Крауер, Ф. Крауер, Ф. Нюттен (1984) представлена схема четырехкамерной модели пере-

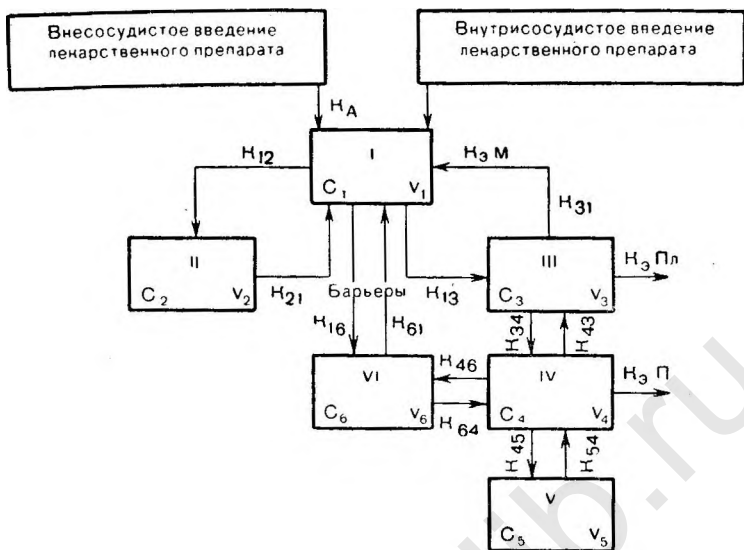


Рис. 2. Многокамерная модель перемещения и элиминации лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод.

I — кровь беременной, II — ткани беременной, III — плацента, IV — кровь плода, ткани плода, V — амниотическая жидкость; K_A — константа скорости абсорбции; K — константы скорости перехода препарата между камерами: K_{12} и K_{21} — между кровью и тканями беременной, K_{13} и K_{31} — между кровью беременной и плацентой, K_{34} и K_{43} — между плацентой и кровью плода, K_{45} и K_{54} — между кровью и тканями плода, K_{46} и K_{64} — между кровью плода и амниотической жидкостью, K_{16} и K_{61} — между кровью беременной и амниотической жидкостью; K_{3M} , K_{3Pl} и K_{3P} — соответственно константы скорости элиминации препарата из организма беременной (стрелка на рис. отсутствует), плаценты и плода; $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ — соответственно концентрация лекарственного препарата в различных камерах; $V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, V_6$ — объем распределения препарата в этих же камерах.

мещения и элиминации лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод.

В данной системе в отдельную (4-ю) камеру выделена плацента со своими объемами распределения лекарственного препарата и с константой его элиминации из органа. С нашей точки зрения, такой подход оправдан, так как именно в плаценте происходит целый ряд фармакокинетических процессов (биотрансформация лекарственных препаратов, их распределение и накопление).

Вместе с тем, учитывая возможность распределения и накопления лекарственных средств в амниотической жидкости и тканях плода, нам представляется целесообразным выделение их в отдельные камеры. На рис. 2 представлена предлагаемая нами схема многокамерной модели для

изучения фармакокинетики лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод. Уникальная особенность данной системы заключается в одновременной циркуляции лекарственных веществ и их метаболитов как в организме беременной, так и в организме плода, а также в наличии в ней двух путей перемещения препаратов — трансплацентарного и параплацентарного.

В настоящее время особенности циркуляции лекарственных препаратов в различных звеньях данной системы изучены недостаточно полно. Мало информации имеется и о процессах биотрансформации лекарственных средств в организме плода на разных этапах антенатального онтогенеза, о транспорте лекарственных средств из организма плода в амниотическую жидкость. Весьма скудными являются сведения о скорости элиминации лекарственных средств из организма плода и из плаценты.

1.1. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННОЙ

Изменения в организме женщины, происходящие при нормально протекающей беременности, оказывают непосредственное влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод [Krauer В., Krauer F., 1980]. По мнению Н. Nöschel и соавт. (1982), при изучении особенностей фармакокинетики лекарственных средств у беременных и рожениц необходимо учитывать такие факторы, как увеличение объема внутри- и внеклеточной жидкости, изменения почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, снижение биотрансформации лекарственных средств. Авторы исследовали фармакокинетические параметры ряда лекарственных средств, использовавшихся в III триместре беременности и во время родов, и сопоставляли их с данными, полученными при применении этих же препаратов у небеременных женщин. Так, были исследованы наркотические и ненаркотические анальгетики (лидол, анальгин, амидопирин, салицилат натрия), снотворные (метаквалон, фенобарбитал), некоторые диагностические средства, сульфаниламидные препараты (сульфаметоксазол, бактрим) и антибиотики (цефалексин и ампициллин). Из указанных препаратов во время родов не применялись фенобарбитал и сульфаниламиды. Для всех исследованных препаратов в III триместре беременности было характерно снижение начальной концентрации

(C°) лекарственного препарата при одновременном увеличении объема его распределения (Vd). Эти данные свидетельствуют об увеличении объема внеклеточной жидкости и включении фетоплацентарного комплекса в распределение лекарственных средств.

Известно, что степени снижения начальной концентрации (C°) и увеличения объема распределения (Vd) зависят и от физико-химических характеристик лекарственных препаратов. Общий клиренс (Cl_t) исследованных веществ почти всегда возрастал, что позволяет говорить о снижении концентрации лекарственных средств в сыворотке крови и тканях беременных. Данная закономерность была установлена для антибиотиков (ампициллина, цефалоспорины, эритромицина, аминогликозидов), сульфаниламидов; противосудорожных препаратов (фенобарбитала, карбамазепина, вальпроевой кислоты), антидепрессанта лития карбоната, сердечного гликозида дигоксина. Поэтому для поддержания оптимальной концентрации этих лекарственных препаратов в плазме крови беременных целесообразно увеличивать их терапевтические дозы [Амон И., Хюллер Г., 1987]. Наиболее выраженные различия в фармакокинетике между беременными и небеременными женщинами наблюдались в отношении сульфаниламидов и антибиотиков.

Существенным показателем эффективности терапии является время полуэлиминации лекарственных средств из организма. Время полуэлиминации большинства лекарственных средств, за исключением лидола, анальгина, цефалексина, у беременных либо не изменялось, либо укорачивалось незначительно. Учитывая вышеизложенное, при назначении препаратов в поздние сроки беременности не следует снижать их дозу или изменять интервал между введениями [Noschel H. et al., 1982].

Определение особенностей фармакокинетики лекарственных препаратов имеет принципиальное значение для проведения эффективной и безопасной терапии во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Для обезболивания родов при оперативном родоразрешении используют местные и общие анестетики, анальгетики, седативные средства. Во время беременности также применяют синтетические глюкокортикоиды, антибиотики, гипотензивные средства и др.

Эти лекарственные средства способны изменять гомеостаз новорожденного ребенка, что чаще проявляется нарушениями кислотно-основного состояния, терморегуляции,

угнетением центральной нервной системы. Также могут выявляться изменения поведенческих реакций.

Отрицательное влияние лекарственных препаратов, назначаемых матери в период родов, может быть следствием либо непосредственного действия лекарства на плод, либо его влиянием на маточно-плацентарный кровоток.

Информация об особенностях фармакокинетики лекарственных средств во время родов имеет принципиальное значение. Наибольший интерес представляют физиологические сдвиги, происходящие в организме роженицы, существенно влияющие на фармакокинетику лекарственных средств. Эти сдвиги значительно варьируют при доношенной и недоношенной беременности, а также при проведении операции кесарева сечения, родах, осложненных гипертензией или эклампсией. R. L. Nation (1980) представил сводку физиологических сдвигов и соответствующих им фармакокинетических изменений при спонтанных родах и родах, стимулированных окситоцином. Установлено, что ряд экзо- и эндогенных факторов, имеющих место во время родов, могут существенно влиять на фармакокинетику лекарственных веществ. Так, например, ухудшение всасывания происходит при одновременном назначении наркотических анальгетиков. Изменение кровотока конечностей во время родов может отрицательно влиять на всасывание лекарственных средств при их внутримышечном введении. Распределение лекарственных средств может изменяться под действием усиленной сократительной активности матки в зависимости от положения беременной во время родов. W. S. Nimmo и соавт. (1975) исследовали особенности опорожнения желудка во время родов, наблюдая всасывание парацетамола при его однократном введении внутрь. Было установлено, что во время родов опорожнение желудка не изменялось. В то же время если роженицам препарат вводили на фоне наркотических анальгетиков (меперидина, пентазоцина), абсорбция парацетамола существенно снижалась.

Во время родов могут также существенно изменяться параметры, от которых зависят особенности фармакокинетики лекарственных средств. Выше уже отмечалось, что у беременных женщин возрастает объем циркуляции крови. Во время родов этот показатель превышает таковой у небеременных женщин на 30—40%. Повышенный у беременных сердечный выброс достигает максимума в период родов, нарастая в зависимости от уровня сократительной деятельности матки.

Для трансплацентарного транспорта лекарственных средств во время родов принципиальное значение имеет характер маточно-плацентарного кровотока. Его объем во время родов составляет 500—800 мл/мин, причем примерно 80% этого количества крови накапливается в межворсинчатом пространстве. В период схваток циркуляция крови в межворсинчатом пространстве резко снижается.

Почечный клиренс лекарственных средств во время родов увеличивается по сравнению с его уровнем у небеременных женщин. Это установлено, в частности, для ампициллина и гентамицина [Hirsch H. A. et al., 1974; Daubemfeld O. et al., 1974]. При стимулированных или вызванных окситоцином родах почечный клиренс лекарственных средств снижается по сравнению с таковым у женщин со спонтанными родами. В то же время общий клиренс всех исследованных лекарственных средств был снижен, время полуэлиминации удлинялось, что указывает на ухудшенную экскрецию лекарственных средств с мочой.

Эти данные представляют практический интерес, поскольку демонстрируют возможность накопления лекарственных средств в организме женщины во время беременности и родов, что диктует необходимость осторожного их дозирования.

До настоящего времени недостаточно изучены некоторые звенья фармакокинетики большинства лекарственных препаратов, используемых для лечения заболеваний и патологических состояний беременных. Более полная информация накоплена об отдельных классах лекарственных препаратов и, в частности, о противосудорожных средствах, которые постоянно применяются у беременных, страдающих эпилепсией.

Ниже суммируются данные, определяющие особенности всасывания, распределения, метаболизма и экскреции лекарственных препаратов у беременных.

Всасывание лекарственных средств. На всасывание лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте могут оказать влияние такие факторы, как замедленное опорожнение желудка и замедленная моторная функция кишечника у беременных; сниженная секреция желудочного сока и его переваривающей активности с повышением рН желудочного сока [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981]. По данным этих авторов, замедленная скорость опорожнения желудка может обусловить снижение скорости всасывания лекарственных средств у беременных. Следует отметить, что для таких веществ, как противосудорожные средства, это не

имеет существенного значения, поскольку при их систематическом применении снижение средней концентрации в сыворотке крови не наблюдается, если окончательная степень абсорбции не изменяется.

Однако у ряда антибиотиков, анальгетиков, противорвотных средств, имеющих короткий период полуэлиминации, в результате снижения скорости абсорбции может существенно изменяться пик концентрации в крови, что в свою очередь влияет на эффективность этих лекарственных препаратов. Вследствие более длительного накопления лекарственных средств в кишечнике беременных увеличивается биодоступность плохо растворимых лекарственных средств, таких, например, как дигоксин. Вместе с тем этот же фактор может снизить биодоступность веществ, инактивируемых в желудке или тонком кишечнике. Абсорбция лекарственных веществ, вводимых путем ингаляции, может усилиться вследствие измененного у беременных объема вдыхаемого воздуха и легочного кровотока.

Распределение лекарственных веществ. При оценке особенностей распределения лекарственных средств необходимо учитывать гемодинамические сдвиги, наблюдаемые у беременных. Так, при физиологически протекающей беременности объем плазмы увеличен приблизительно на 50%, а сердечный выброс — на 30%; увеличена также скорость почечного, легочного, маточного и печеночного кровотоков. Наблюдается повышение общего объема жидкости в организме, снижение концентрации белка в сыворотке крови. Установлено увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), что получило название физиологической гиперволемии беременных [Персианинов Л. С., Демидов В. Н., 1977].

Объем плазмы у здоровых беременных выше, чем у небеременных на 900—1300 мл; он составляет в среднем 4,26 л, при этом наиболее существенное увеличение ОЦК отмечено на 29—32-й неделе беременности. В этот период наблюдается увеличение минутного объема сердца и скорости кровотока, определяющих в значительной степени уровень кровоснабжения органов. У здоровых беременных минутный объем сердца выше, чем у небеременных на 2,15 л/мин, а скорость кровотока — на 14,7%.

Важным фактором, определяющим особенности фармакокинетики лекарств в системе мать — плацента — плод, является выявленное в ряде работ усиление регионального кровообращения в матке во время беременности [Давыдов С. Н., 1954; Евдокимов И. К., 1974].

N. S. Assali и соавт. (1960) установили, что кровоток в матке увеличивается с 51,7 мл/мин при 10-недельном сроке беременности до 125 мл/мин при 25-недельном сроке.

Об изменении гемодинамики во время беременности свидетельствуют данные, полученные A. Philipson (1977), который исследовал концентрацию ампициллина в крови женщин с бактериурией в период беременности и после родов. Было установлено, что при энтеральном и парентеральном (внутривенном) введении ампициллина его концентрация в сыворотке крови в период беременности существенно ниже, чем до беременности. Автор рассматривает эти изменения как следствие физиологических сдвигов в организме беременной, влияющих на распределение и выделение лекарственных средств. Сходные данные получены в отношении цефазолина [Bernard B. et al., 1971], гентамицина [Weinstein A. et al., 1977], канамицина [God K., Johnson G., 1971].

На объем распределения лекарственных препаратов в организме беременной существенно влияет увеличение объема циркулирующей жидкости (плазмы, амниотической жидкости), а также изменение общего объема жировой ткани.

Изменения объема циркулирующей жидкости и ее перераспределения в различных водных средах организма, возникающие в период беременности, могут существенно отразиться на распределении лекарственных средств. При этом повышенное распределение ряда лекарственных препаратов можно, по-видимому, объяснить более низкой их концентрацией в сыворотке крови. Необходимо иметь в виду, что, если клиренс лекарственных средств не изменяется, не следует изменять величины поддерживающих доз, так как концентрация лекарственных препаратов в сыворотке крови не зависит от объема распределения. Вместе с тем при увеличении объема распределения насыщающие дозы должны быть увеличены с целью достижения соответствующей концентрации препаратов в сыворотке крови.

Одним из наиболее существенных факторов, влияющих на распределение лекарственных средств в организме беременной, является снижение концентрации сывороточных альбуминов. Концентрация альбумина в сыворотке крови снижается по мере увеличения срока беременности. В то же время уровень концентрации α_1 - и β -липопротеидов в сыворотке крови значительно выше у беременных, чем у небеременных женщин.

Концентрация в крови кислого гликопротеида, связы-

вающегося со щелочнореагирующими лекарственными средствами, снижается в период беременности, что, естественно, снижает уровень связывания лекарственных средств белками сыворотки крови.

Уровень связывания лекарственных средств белками сыворотки крови матери и плода определяет характер их распределения в системе мать — плацента — плод. Установлено, что уровень связывания диазепама белками сыворотки крови новорожденных был выше, чем уровень связывания этого лекарственного препарата белками сыворотки крови матери (для дифенина подобные различия не выявлены). Соответственно уровень диазепама в сыворотке крови из пупочной вены был выше, чем в сыворотке материнской крови. Приблизительно одинаковая концентрация дифенина выявлена в крови матери и новорожденного. Между величиной концентрации дифенина, не связанного с белками сыворотки крови новорожденного и матери, с одной стороны, и содержанием альбумина в сыворотке крови — с другой, установлена положительная корреляция [Namar S., Levy G., 1980].

Значительное снижение уровня связывания лекарственных средств белками сыворотки крови наблюдается после 15-й недели беременности и сохраняется в течение нескольких дней послеродового периода. Это объясняется не только изменением уровня и качества альбумина и гаптоглобина, но и конкурентным ингибированием, а также аллостерическими эффектами соединений белка с эстерифицированными жирными кислотами и с другими эндогенными субстратами, уровень которых возрастает во время беременности [Dean M. et al., 1980]. Методом равновесного диализа исследовано взаимодействие ряда лекарственных средств с сывороткой крови беременных крыс линии Loud — Evans. На 20—21-й день беременности отмечено значительное повышение не связанных с белками фракций салициловой кислоты, дифенина, дексаметазона, диазепама, что авторы объясняют увеличением в эти сроки концентрации эндогенных конкурентов взаимодействия лекарственных средств с белками [Stock B., Dean M., Levy G., 1980].

В результате изменения уровня связывания лекарственных средств с белками сыворотки крови повышается концентрация их свободной фракции, что в свою очередь оказывает влияние на печеночный клиренс, эффективность и время полуэлиминации вещества. Примерами подобного рода лекарственных средств являются диазепам, салицило-

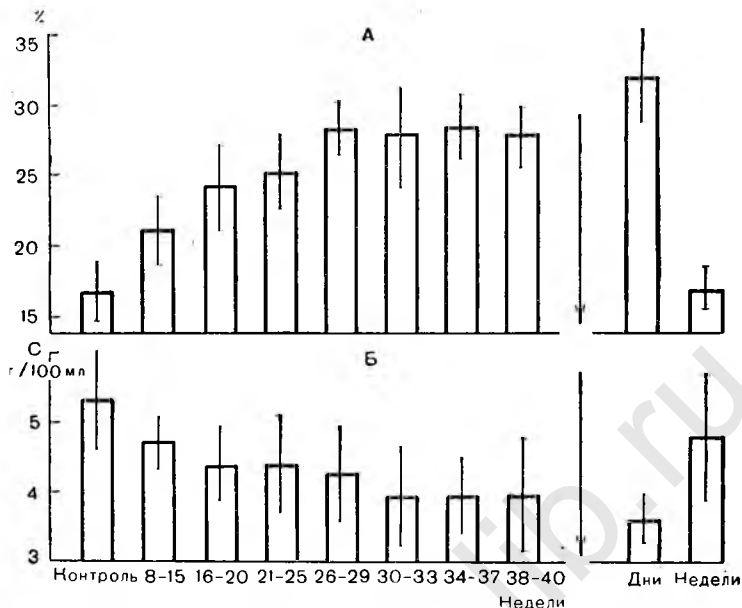


Рис. 3. Связывание салицилата натрия альбумином сыворотки крови в различные сроки беременности и в послеродовой период [по М. Dean et al., 1980].

Стрелка — роды. А — свободная фракция салицилата натрия (%)— ось ординат; Б — концентрация альбумина (г/100 мл)— ось ординат.

вая кислота, сульфоксазол и дифенин [Dean M. et al., 1980; Namar S., Levy G., 1980]. При этом уровень свободной фракции диазепама у беременных был в 3,2 раза выше, чем у небеременных женщин. Это изменение не коррелировало со снижением уровня альбумина, но сопоставлялось с повышением концентрации неэстерифицированных жирных кислот, вытесняющих диазепам из мест их связывания с белком. Повышение уровня свободной фракции диазепама способствовало повышению его печеночного клиренса, увеличению распределения в тканях и трансплацентарному транспорту препарата [Ridd M. G., Brown K. F., Moore R. E., 1982].

Корреляция между уровнем альбумина в сыворотке крови и степенью связывания с ним лекарственных средств может быть продемонстрирована на примере салицилата натрия (рис. 3).

Судя по этим данным, наиболее высокий уровень связанной фракции салицилата натрия обнаруживается на

26—40-й неделе беременности, т. е. именно в те сроки, когда отмечается более низкий уровень концентрации альбумина в сыворотке крови. Если при этом клиренс лекарственных средств не изменяется, происходит снижение их общей концентрации в крови, но концентрация свободной фракции не изменяется при продолжающемся лечении.

Однако если концентрация лекарственных средств в сыворотке крови используется для терапевтического мониторинга (например, при назначении противосудорожных средств беременным), то следует иметь в виду, что по данному показателю не могут быть получены объективные результаты, поскольку при этом не учитывается степень связывания лекарственных веществ с белками сыворотки крови [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981].

Биотрансформация лекарственных препаратов. Имеются данные о повышении уровня метаболизма лекарственных средств у беременных. Большинство наблюдений свидетельствует о необходимости увеличения во время беременности доз ряда противосудорожных препаратов (фенобарбитала, этосуксимила, карбамазепина). По-видимому, это можно объяснить усилением метаболических превращений данных препаратов в печени или изменением характера зависимости «доза — эффект» [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981].

V. Pereg и соавт. (1971) провели электронную микроскопию биоптатов печени у женщины в последнем триместре беременности и выявили у них пролиферацию гладкого эндоплазматического ретикулума. M. Davis и соавт. (1973) обнаружили увеличение почечной экскреции D-глюкозаровой кислоты, прогрессирующее по мере увеличения срока беременности и косвенно отражающее изменения микросомальных ферментов печени. Об увеличении метаболизирующей активности печени в отношении лекарственных веществ свидетельствует снижение в сыворотке крови устойчивой концентрации дифенина и карбамазепина в период беременности [Dean M. et al., 1979], а также повышение концентрации основного метаболита карбамазепина — эпоксида. Вместе с тем нельзя исключить и изменения элиминации этих веществ из организма беременной.

Одним из факторов, объясняющих возрастание метаболизма лекарственных препаратов во время беременности, является повышенное образование печеночных микросомальных ферментов (гидроксилаз), обусловленное высоким уровнем прогестерона. В то же время данное предположение весьма спорно. Известно, что если прогестины повышают активности цитохром Р-450-зависимых компонентов



монооксигеназной системы печени, то эстрогены снижают или подавляют их активность.

Однако, по мнению И. Амон, Т. Хюллер (1987), метаболизм лекарственных препаратов в организме беременных изменяется незначительно и поэтому не имеет клинического значения. Данная точка зрения противоречит целому ряду экспериментальных исследований, выявивших угнетение активности микросомальных ферментов печени во время беременности. Так, в опытах на беременных крысах было установлено снижение активности N-деметилазы и глюкуронилтрансферазы.

Выведение лекарственных средств. Для физиологически протекающей беременности характерно повышение почечного кровотока, гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина.

Именно эти факторы определяют повышенный почечный клиренс лекарственных препаратов у беременных. Особое значение данное обстоятельство приобретает для лекарственных веществ, преимущественно выделяющихся почками. Примером таких препаратов могут служить антибиотики. Установлено, что концентрация в сыворотке крови беременных ампициллина, оксациллина натриевой соли, эритромицина, гентамицина, канамицина, амикацина, фурагина ниже, чем у небеременных. Более низкие концентрации антибиотиков в крови беременных, наблюдаемые при однократном введении препарата, могут быть связаны как с повышенным объемом распределения, так и с увеличенным клиренсом с мочой. Все это указывает на необходимость введения беременным более высоких доз антибиотиков.

М. Hüter (1981) подчеркивает, что определенные особенности функционального состояния организма женщины, характерные для периодов беременности и родов, могут существенно влиять на фармакокинетику лекарственных средств. В отличие от беременности с началом родового акта снижается почечный кровоток, замедляется обратный трансплацентарный переход лекарственных препаратов. Все это значительно снижает элиминацию лекарственных веществ и способствует их накоплению в организме плода и новорожденного.

В. Н. Dvorchik (1982) характеризует особенности фармакокинетики лекарственных препаратов в организме беременных в зависимости от их элиминации. Все лекарственные средства он распределяет на две основные группы: I — лекарственные препараты, основным путем элиминации

которых является почечная экскреция; II — лекарственные вещества, системный клиренс которых обусловлен функцией внепочечных механизмов (биотрансформация, выведение печенью, другие вспомогательные пути). Группа II лекарственных веществ в зависимости от коэффициента их выведения печенью была подразделена на 3 подгруппы: II(a) — лекарственные препараты с высоким коэффициентом выведения печенью ($>0,7$); II(б) — лекарственные средства с низким коэффициентом выведения печенью ($<0,3$); II(в) — лекарственные средства со средним коэффициентом выведения печенью ($0,7—0,3$).

К I группе лекарственных препаратов, клиренс которых зависит от выделительной функции почек, относятся антибиотики, дигоксин, лития карбонат и др. В результате того, что в течение всей беременности существенно возрастает функциональная активность почек, увеличивается и общий клиренс лекарственных веществ данной группы.

Для препаратов II группы, выведение которых определяется преимущественно печеночным клиренсом, имеют значение 2 фактора — изменения печеночного кровотока и внутренний клиренс печени. Как уже упоминалось ранее, печеночный кровоток во время беременности изменяется незначительно [Крауер В., Крауер Ф., 1980]. Следовательно, не будет существенно изменяться и общий клиренс для парентерально вводимых лекарственных средств группы II(a) (альдостерон, хлорметазол, этидокаин).

Для лекарственных препаратов групп II(б) и II(в) системный клиренс будет в основном определяться скоростью процессов биотрансформации в печени, малоизученных у беременных. К препаратам, имеющим низкий коэффициент выведения печенью, относятся кофеин, теофиллин, хлоразепам, диазепам, дифенин, а к лекарственным средствам со средним коэффициентом выведения — меперидин, метронидазол, оксазепам.

1.2. ТРАСПЛАЦЕНТАРНЫЙ ПЕРЕНОС ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одним из важных факторов, определяющих характер и степень прямого влияния лекарственных препаратов на плод, является их трансплацентарный перенос. С. D. Munro (1981) разработал наглядную схему, иллюстрирующую переход лекарственных средств из материнских артериальных сосудов матки через межворсинчатое пространство,

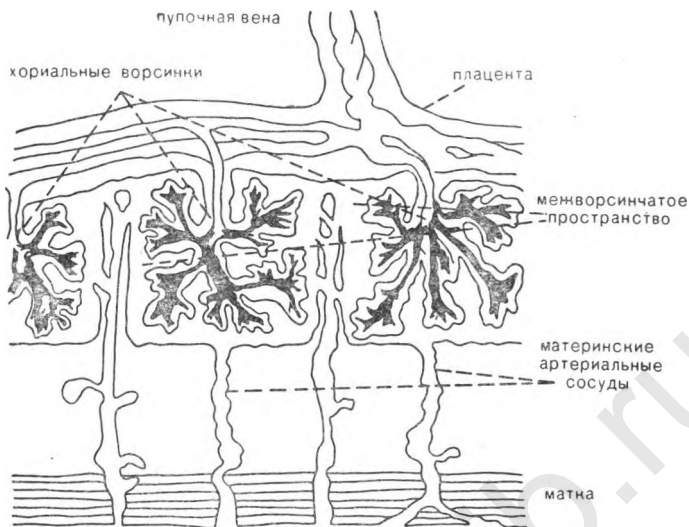


Рис. 4. Особенности трансплацентарного переноса лекарственных средств [по С. Д. Мурго, 1981].

мембраны хориальных ворсинок к сосудам плаценты и далее через пупочную вену к плоду (рис. 4).

Важно отметить, что прохождение лекарственных веществ через наружную поверхность синцитиотрофобласта ворсинок хориона значительно отличается от прохождения через другие гистогематические барьеры. Это связано с тем, что в плаценте происходит окисление целого ряда лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Отличие данного процесса от аналогичного процесса, наблюдаемого в печени плода, заключается в том, что для последнего характерна более высокая активность бензо(а)пиренгидроксилазы и близких к ней ферментов. В настоящее время отсутствуют убедительные данные об окислении в плаценте таких субстратов, как гидрохлорид этилморфина, пентобарбитал, метаболизм которых ассоциируется с различными формами цитохрома Р-450.

Понятие «плацентарный барьер» включает в себя синцитиотрофобласт (одионый слой многоядерного синцития без четких клеточных границ), цитотрофобласт (одионый слой клеток кубической формы с четко очерченными клеточными границами — слой Ланганса), а также расположенный под цитотрофобластом слой мезодермаль-

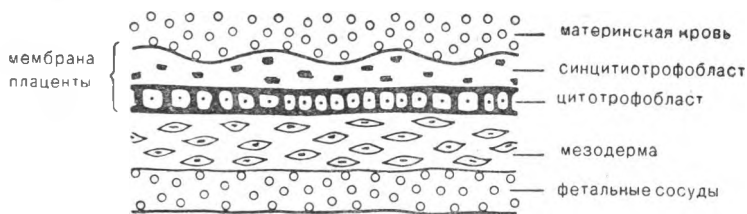


Рис. 5. Морфологический субстрат плацентарного барьера [по С. D. Мипго, 1981].

ных клеток (рис. 5). Синцитио- и цитотрофобласт состоит в основном из фосфолипидов или липопротеидов и имеют поверхностный заряд. Поэтому через эти слои легко проникают жирорастворимые неионизированные лекарственные средства. Эти вещества обладают высоким коэффициентом распределения липиды/вода. К ним относятся этиловый спирт, барбитураты, ингаляционные средства для наркоза.

Вместе с тем такие, например, вещества, как гепарин, являющиеся крупномолекулярными соединениями (молекулярная масса около 16 тыс Да) с разветвленными цепочками, несущими на концах отрицательные заряды, а также курареподобные средства типа d-тубокурарина (диплацин) — производные четвертичных аммониевых оснований, характеризующиеся высокой степенью ионизации и низкой растворимостью в жирах, — плохо проникают через плаценту. Исключение составляют те случаи, когда эти лекарственные препараты циркулируют в материнском кровотоке в очень высоких концентрациях [Beckinsall R. H., 1977].

Механизмы, лежащие в основе пассивного переноса лекарственных средств от матери к плоду, не отличаются от механизмов переноса лекарственных средств через другие мембраны. В. К. Van Kreel (1981) рассматривает трансплацентарный переход как осложненную форму трансмембранного транспорта. Предложенная им трехкамерная математическая модель трансплацентарного переноса химических, в том числе лекарственных, веществ построена с учетом количественных особенностей транспорта из материнского отсека в плодовый, а также с учетом метаболических процессов, происходящих в тканях матери и в плаценте. В плаценте осуществляются разнообразные метаболические превращения лекарственных веществ, поступающих из материнского или(и) плодового кровотока. Степень трансплацентарного переноса и уравнивание кон-

центраций лекарственных препаратов в крови матери и плода зависят от: молекулярной массы лекарственных средств, растворимости неионизированных лекарственных средств в липидах, ионизации (pK_a) лекарственных средств, зависящей от pH среды, степени их связывания белками сыворотки крови беременной и плода, интенсивности маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока. Установлено, что через плаценту проникают лекарственные препараты, хорошо растворимые в липидах и имеющую массу менее 1000 Да [Hüller H., 1982]. Согласно данным J. Prandota, D. Pankow-Prandota (1979), B. Krauer, F. Krauer, F. Nyttén (1984), плацентарный барьер проницаем для лекарственных препаратов с молекулярной массой до 600 Да. Плохо или вообще не проникают через плаценту высокоионизированные вещества и(или) вещества с большой молекулярной массой, например, вазоактивные пептиды (ангиотензины), гепарин, дитилин. Поэтому для проведения антикоагулянтной терапии у беременных целесообразно использовать гепарин. В то же время непрямые антикоагулянты (неодикумарин, фепромарон, синкумар и др.) хорошо проникают через плаценту и могут оказать неблагоприятное влияние на плод.

Существенный показатель, влияющий на распределение лекарственных средств в организме матери и плода,— степень связывания лекарственных средств белками плазмы крови. В экспериментах на крысах [Humshaw-Thomas A., F. Reynolds, 1985] было установлено, что трансплацентарный перенос несвязываемого белками сыворотки крови антипирина возрастал при увеличении скорости кровотока в пуповине. Плацентарный перенос лидокаина и петидина, связываемых белками сыворотки на 20—70%, возрастал при увеличении белка в перфузате и скорости кровотока в пуповине. Повышенный клиренс выявлен для бупивакаина, связываемого белками сыворотки крови на 80%. Клиренс этого лекарственного препарата возрастал при увеличении содержания белка в перфузате плаценты и практически не зависел от скорости кровотока в пуповине.

D. J. Birkett, J. J. Grygiel (1981) приводят наглядную схему, иллюстрирующую возможность возникновения более высокой общей концентрации лекарственных средств в сыворотке крови плода при их трансплацентарном переносе (рис. 6). Это связано с особенностями взаимодействия лекарственных средств с белками сыворотки крови беременной и плода. Лекарственные вещества в крови плода связываются с белками сыворотки крови вдвое больше,

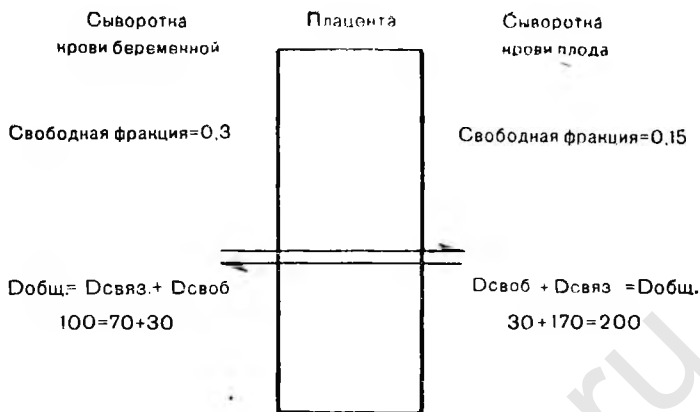


Рис. 6. Распределение лекарственных средств в организме матери и плода в зависимости от их связывания с белками сыворотки крови [по D. J. Birkett, J. J. Grygier, 1981].

чем в организме матери, что, однако, не сопровождается повышением фармакологического эффекта. T. Rosen, H. S. Schimmel (1983) полагают, что степень связывания лекарственных средств по обе стороны плацентарного барьера, уровень кровотока в плаценте определяют транспорт лекарственных средств через плаценту в такой же степени, как и градиент рН в крови беременной и плода.

Существенным фактором, определяющим трансплацентарный переход лекарственных веществ, является морфофункциональная зрелость плаценты. По мере увеличения срока беременности происходят выраженные изменения и в структуре плаценты. Тканевый слой, находящийся между капиллярной сетью плода и материнским кровотоком, истончается от 25 мк в ранние сроки беременности до 2 мк в конце ее [Munro C. D., 1981]. Это, несомненно, способствует трансплацентарному переносу лекарственных средств и, в частности, их пассивному транспорту.

Одним из определяющих факторов, влияющих на трансплацентарный перенос лекарственных средств, является интенсивность маточно-плацентарного кровотока.

Выраженное снижение маточно-плацентарного кровотока, наблюдающееся при ряде акушерских и экстрагенитальных заболеваний беременных (поздние токсикозы, декомпенсированные пороки сердца, гипертоническая болезнь и др.) приводит к нарушениям трансплацентарного перехода лекарственных средств от беременной к плоду. Вопрос

это недостаточно освещен в научной литературе. Как правило, переход кислорода через плацентарную мембрану осуществляется путем простой диффузии, количественные параметры которой определяются по формуле:

$$\frac{Q}{t} = K \frac{A/P_m - P_f}{D},$$

где $\frac{Q}{t}$ — количество кислорода, поступающего к плоду через плаценту за единицу времени; K — коэффициент проницаемости мембраны между материнским кровотоком и капиллярной сетью плода для O_2 ; A — эффективная площадь газообмена; $P_m - P_f$ — разница парциальных давлений O_2 в материнском и плодовом кровотоке; D — средняя толщина мембраны, разделяющей капиллярный кровоток матери и плода.

Уменьшение скорости кровотока в межворсинчатом пространстве, наблюдающееся при целом ряде заболеваний, приводит к снижению P_{O_2} в крови плода, а также к снижению разницы $P_m - P_f$. Компенсация возможна за счет повышения площади эффективного газообмена или уменьшения толщины хориальной мембраны [Говорка Э., 1970]. Последнее было экспериментально подтверждено Т. Tomikaga, E. W. Page (1966) на культуре ткани плаценты человека, выращенной в условиях гипоксии. При этом в отдельных зонах толщина синцитиального слоя снижалась, составляя менее 1 мк.

Формула, приведенная выше, может быть использована для количественной оценки трансплацентарного перехода тех лекарственных препаратов, которые поступают к плоду путем простой диффузии. Количество лекарственного вещества, поступающего к плоду за единицу времени $\frac{Q}{t}$, рассчитывается по формуле:

$$\frac{Q}{t} = K \frac{A/C_m - C_f}{X},$$

где K — коэффициент диффузии данного лекарственного вещества через плаценту; A — активная поверхность хориальной мембраны, на которой осуществляется транспорт лекарственного вещества; $C_m - C_f$ — различия в концентрациях лекарственного вещества в материнском и плодовом кровотоке; X — толщина хориальной мембраны [Krauer B., Krauer F., Mytten T., 1984].

Как указывалось выше, существенным фактором, определяющим трансплацентарный перенос кислорода, являет-

ся скорость кровотока в межворсинчатом пространстве. Поэтому, с нашей точки зрения, при количественной оценке трансплацентарного переноса лекарственных средств этот фактор следует иметь в виду. Однако, учитывая метаболическую функцию плаценты в отношении ряда лекарственных средств, целесообразно вместо константы диффузии (коэффициента K) использовать константу скорости элиминации плаценты ($K_{эл.п}$), характеризующую степень перехода данного лекарственного препарата к плоду путем экскреции и биотрансформации в плаценте. Тогда количество лекарственного вещества, поступающего к плоду за единицу времени (M), определяется по формуле:

$$M = K_{эл.п} \frac{Q/C_m - C_p/A}{D},$$

где $K_{эл.п}$ — константа элиминации лекарственного препарата из плаценты; Q — количество крови, проходящей через плаценту в единицу времени; $C_m - C_p$ — различия в концентрациях лекарственных веществ в материнском и плодовом кровотоке; A — активная поверхность хориальной мембраны, где осуществляется транспорт лекарственного вещества; D — средняя толщина мембраны.

При анализе фармакокинетических параметров, определяющих перенос лекарственных средств через плаценту, необходимо учитывать их возможное влияние на плацентарный кровоток. Известно, что объем кровотока в матке человека составляет около 10% сердечного выброса крови; со стороны плода пуповинный кровоток соответствует 50% общего выброса крови из сердца плода. Поэтому изменения кровотока в матке могут существенно повлиять на плацентарный транспорт лекарственных средств. Так, например, установлено, что высокие дозы β -адреномиметиков способствуют повышению кровенаполнения интервиллезного пространства плацентарной мембраны у мышей и снижению скорости плацентарного транспорта тяжелой воды, меченой тритием. Это определяет осторожное использование данных лекарственных средств с целью угнетения сократительной активности миометрия при угрозе преждевременных родов.

Н. Hüller (1982) указывает, что ряд гипотензивных средств и, в частности, дигидралазин (непресол), метилдофа, diazoxid снижают периферическое сопротивление сосудов плаценты, что приводит к повышению регионарного кровотока. Подобное действие препаратов может быть купировано введением β -адреноблокаторов.

Возможны следующие механизмы трансплацентарного поступления лекарственных средств к плоду от матери: 1) простая диффузия; 2) облегченная диффузия (с помощью переносчиков); 3) активный транспорт; 4) поступление через поры мембраны; 5) пиноцитоз [Rosen T., Schimmel M. S., 1983; Murphy J. F., 1984].

Диффузия — наиболее общий путь переноса лекарственных средств. Она зависит от градиента концентрации вещества в крови беременной и плода, площади поверхности переноса, толщины мембраны, а также таких физико-химических характеристик лекарственных препаратов, как молекулярная масса, растворимость в липидах, степень ионизации. Лекарственные средства с малой молекулярной массой, высокой растворимостью в липидах и неионизированные наиболее легко диффундируют через плацентарный барьер.

Диффузия липофильных (жирорастворимых) молекул лекарственных средств через липидную хориальную мембрану в сосуды плода осуществляется так же, как через стенку кишечника. Это наиболее важный путь диаплацентарного перехода лекарственных средств, при котором не затрачивается кинетическая энергия. Таким способом проникают через плаценту почти все изученные лекарственные средства, если они растворимы в жирах или находятся в неионизированной (липофильной) форме. В то же время гидрофильные (водорастворимые) лекарственные средства диффундируют через плацентарную мембрану очень слабо.

В отдельных случаях, например при трансплацентарном переносе глюкозы, диффузия происходит с большей скоростью, чем можно ожидать на основании ее физико-химических характеристик. Этот вид переноса называют облегченной диффузией. По-видимому, он связан с активностью клеток трофобласта и наличием той или иной системы носителя, в частности пиримидиновой и аминокислотной [Сома Х., 1987; Штамм Х., 1987].

Активный транспорт лекарственных средств через плаценту осуществляется с затратой энергии, не зависит от градиента концентрации и подчиняется законам конкурентного ингибирования. Этот путь переноса лекарственных средств изучен мало. Установлено, что таким способом через плаценту проникает фторурацил.

Диаплацентарный пассаж лекарственных препаратов осуществляется через поры, имеющиеся в хориальной мембране. Их диаметр составляет приблизительно 10 \AA

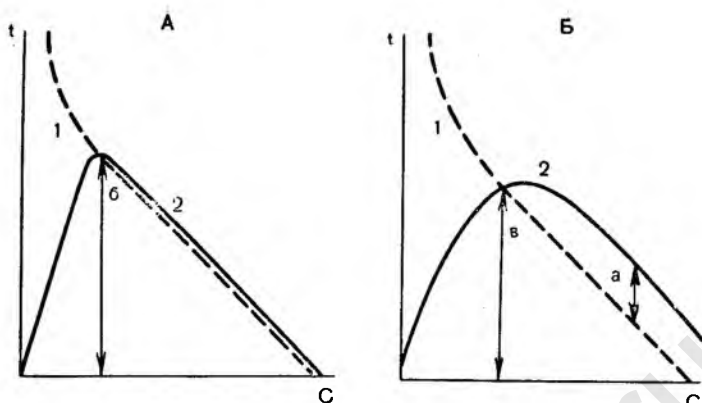
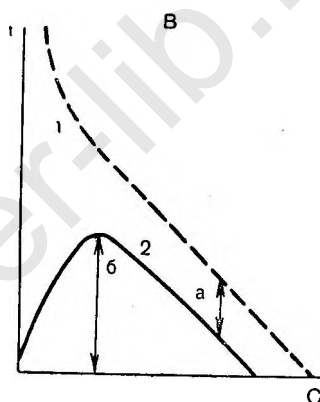


Рис. 7. Распределение лекарственных препаратов в сыворотке крови беременной и плода [по W. D. Waddell, C. Marlowe, 1981].

А — тип I, Б — тип II, В — тип III;
 1 — сыворотка крови беременной;
 2 — сыворотка крови плода; а —
 концентрационный градиент, б —
 равновесие концентраций, в — перекрест
 концентраций; концентрация лекарственного
 препарата (логарифмический масштаб) — ось абсцисс;
 время от момента введения лекарственного
 препарата беременной — ось ординат.



(1 нм), что соответствует диаметру пор в кишечном тракте и гематоэнцефалическом барьере. Молекулы водорастворимых лекарственных средств, имеющие массу до 100 Да (например, мочевины), могут проходить через эти поры.

Один из возможных путей переноса лекарственных препаратов преимущественно белковой структуры — **пиноцитоз** — поглощение микроворсинками синцития капелек материнской плазмы вместе с содержащимися в них лекарственными средствами [Munro C. D., 1981].

В зависимости от характера и степени трансплацентарного перехода лекарственных препаратов выделяют 3 типа кривых, определяющих закономерности распределения лекарственных препаратов в организме матери и плода [Waddell W. J., Marlowe C., 1981] (рис. 7).

Первый тип распределения характерен для лекарственных средств, свободно проникающих через плацентарный барьер и быстро распределяющихся в организме плода. У этих лекарственных препаратов отсутствуют различия в степени их связывания белками сыворотки крови беременной и плода. На их распределение не влияют различия в рН крови матери и плода. При этих условиях наступает очень быстрое равновесие концентрации лекарственных средств в крови беременной и плода, которое сохраняется до тех пор, пока лекарственный препарат циркулирует в системе мать — плод.

Создание более высокой концентрации лекарственных средств в крови плода, чем в крови матери, свидетельствует о существовании единственно возможного пути выведения лекарственных средств из плода — через обратное их поступление в материнский организм, где лекарственные препараты экскретируются и (или) метаболизируются. При I типе распределения лекарственных средств скорость их обратного поступления от плода настолько высока, что различия в концентрации лекарственных средств в крови беременной и плода практически несущественны. По такому типу происходит трансплацентарный перенос антиреоеидного препарата мерказолил.

При II типе распределения наблюдается отсроченный эффект выравнивания концентраций лекарственного препарата в крови беременной и плода, после чего его концентрация в крови плода становится более высокой, чем в крови беременной. Этот тип распределения обусловлен замедленным переходом лекарственных средств как через плаценту, так и в обратном направлении, что может зависеть от степени связывания лекарственных средств с белками сыворотки крови плода и от показателя рН, в соответствии с которым лекарственный препарат поступает к плоду. Подобная закономерность заслуживает особого внимания, поскольку однократное изменение концентрации лекарственного препарата в крови плода до наступления динамического равновесия может дать неверные представления о его концентрации по сравнению с концентрацией в крови матери. По II типу кривой диссоциации осуществляется распределение в системе мать — плод производных бензодиазепина — сибазона (диазепам, седуксен), нозепама (оксазепам); противосудорожного препарата вальпроевой кислоты.

Тип III характеризуется тем, что концентрация лекарственных средств в сыворотке крови плода никогда не

достигает уровня их концентраций в сыворотке крови беременной, что может быть обусловлено как прочной связью лекарственных средств с белками сыворотки крови беременной, так и (или) градиентом рН, препятствующим их проникновению к плоду. По данному типу происходит распределение дитилина, пропилтиоурацила, дигоксина и др.

Вместе с тем необходимо учитывать и такие факторы, влияющие на скорость поступления лекарственных препаратов от матери к плоду, как возможность повышенного метаболизма в организме плода, переход лекарственных средств непосредственно в кровоток матери, особенности распределения в организме плода вследствие высокого сродства к определенным органам и тканям [Waddell W. J., Maglowe S., 1981].

На транспорт лекарственных средств через плаценту может существенно повлиять и целый ряд других факторов. G. S. Dawes (1973) установил, что если материнский и плацентарный кровоток идентичны по интенсивности, то выравнивание концентрации лекарственных средств в тканях плода наступает в 3 раза медленнее, чем если бы ткани плода снабжались непосредственно от материнского кровотока.

Особенности трансплацентарного переноса лекарственных средств свидетельствуют о том, что большинство фармакологических веществ проникает к плоду при условии выраженного градиента концентраций лекарственного препарата в крови матери и плода и отсутствия метаболических превращений лекарственных средств ферментными системами плаценты. В связи с этим некоторые авторы полагают, что термин «плацентарный барьер», употребляемый в отношении перехода лекарственных средств, является не совсем точным [Munro S. D., 1981]. Поэтому в литературе встречается также термин «плацентарное сито» [Pagliaro S. A. et al. 1979], по-видимому больше соответствующий понятию «транспортная функция» плаценты по отношению к лекарственным препаратам.

1.3. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ ПЛОДА

Различная чувствительность к лекарственным препаратам плода и взрослого человека обусловлена особенностями фармакокинетики, в частности, особенностями транс-

плацентарного перехода лекарственных средств, высокой чувствительностью органов и тканей плода в период интенсивного органогенеза, различной степенью связывания лекарственных средств с белками сыворотки плода, замедленным переходом лекарственных препаратов от матери к плоду в период родов, сниженной способностью печени плода метаболизировать лекарственные средства из-за низкой активности ферментных систем, обеспечивающих ее детоксикационную функцию [Kuemmerle H. P., 1980].

Распределение лекарственных средств в организме плода зависит от таких факторов, как особенности кровообращения плода, проницаемость тканевых мембран, избирательная адсорбция лекарственных средств тканями плода, степень связывания лекарственных препаратов с белками сыворотки крови плода, характер метаболизма в его организме [Rosen T., Schimmel M. S., 1983].

Вследствие особенностей кровообращения плода происходит повторное поступление лекарственных веществ в его организм. Первоначально лекарственные препараты поступают в печень плода, причем вместе с кровью они проходят через пупочные артерии к плаценте, откуда через пупочную вену могут вновь поступать к плоду. Концентрация лекарственных средств в венозной крови пуповины определяется в основном количеством неметаболизированного вещества. Приблизительно 40—60% лекарственного препарата переходит через венозный проток к сердцу и центральной нервной системе без попадания в печеночную циркуляцию.

Экспериментально установлено, что концентрация морфина в тканях центральной нервной системы плода в 2—3 раза выше, чем в мозге матери, ввиду высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера [Peters M. A. et al., 1972]. ~~Йодиды и тетрациклин имеют~~ сродство к таким тканям, как ткани щитовидной железы и костей скелета, и поэтому могут влиять на развитие щитовидной железы и формирование костей. Липофильные вещества могут накапливаться в больших количествах в печени плода и подкожной клетчатке. Концентрация акрихина (мепакрин, атебрин) в 22 тыс. раз выше в печени плода, чем в крови [Kuemmerle H. P., 1980].

Один из параметров, определяющих различную чувствительность плода и взрослого человека к лекарственным средствам,—неодинаковая степень связывания лекарственных средств белками сыворотки крови матери и плода. Так, например, низкая способность белков сыворотки кро-

ви плода связывать салицилаты, сульфаниламиды обуславливает тот факт, что их концентрация в крови плода на 10—30% ниже, чем в крови матери [Kuemmerle H. P., 1980]. Вместе с тем по отношению к другим лекарственным веществам наблюдается обратная зависимость. Например, уровень диазепама и вальпроевой кислоты в крови спинного мозга плода при рождении выше, чем в материнской крови, из-за более выраженного связывания этих лекарственных препаратов белками сыворотки крови плода [Napar C., Levy G., 1980].

Существенное значение для фармакокинетики лекарственных средств в организме плода имеет их циркуляция в амниотической жидкости. Обычно при фармакотерапии беременных концентрация лекарственных средств в организме матери и плода является приблизительно одинаковой. Если плод элиминирует лекарственный препарат через почки в амниотическую жидкость, то оттуда лекарственное вещество может вновь поступить к плоду путем заглатывания. При этом концентрация препарата в организме плода может стать значительно выше, чем в организме матери. Вследствие сниженной элиминации из организма плода более высокий уровень лекарственных веществ, вводимых матери перед родами, может наблюдаться и у новорожденного, например при применении ампициллина, дигоксина.

Как уже отмечалось, элиминация лекарственных средств из организма плода осуществляется тремя путями: 1) их метаболизмом преимущественно в печени; 2) почечной экскрецией в амниотическую жидкость; 3) обратным поступлением от плода к матери.

Основная биотрансформация лекарственных средств в организме плода происходит в печени, хотя надпочечники, поджелудочная железа и гонады также вовлекаются в этот процесс [Pelkonen O., 1980].

На биотрансформацию лекарственных веществ в организме плода существенное влияние оказывают эндокринные факторы и факторы внешней среды. Определенная роль принадлежит также активности различных ферментных систем плода, зависящей от сроков антенатального развития. Печень плода человека содержит ферменты, окисляющие лекарственные средства уже на 12—14-й неделе беременности. Компоненты микросомальной цепи транспорта электронов (цитохрома P-450) составляют в печени плода 20—80% от уровня взрослых. Эта система способна окислять лекарственные вещества и эндогенные

субстраты *in vitro* [Rane A., Tomson G., 1980; Pelkonen O., 1983]. Гладкий эндоплазматический ретикулум гепатоцитов, в котором сосредоточено большинство ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, начинает функционировать еще до середины беременности, и поэтому субстратный метаболизм в печени плода для многих лекарственных средств может быть выявлен в ранние сроки беременности [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981]. Способность к метаболизму лекарственных средств в печени плода, в частности к их окислению, проявляется в конце периода эмбриогенеза (на 6—7-й неделях беременности; постоянного уровня она достигает на 12—14-й неделях беременности). В печени плода каждый компонент микросомальной цепи транспорта электронов цитохрома P-450 содержится в пределах $\frac{1}{5}$ — $\frac{4}{5}$ от уровня, наблюдающегося у взрослых людей, и каждый из них является активным при окислении как экзогенных (в том числе лекарственных), так и эндогенных субстратов [Rollins D. E. et al., 1979].

Активность электронов цитохрома P-450 монооксигеназы и N-АДРН-цитохром-С-редуктазы в печени плода ниже, чем у взрослых [Rosen T., Schimmel M. S., 1983]. Ткани печени плода могут осуществлять многие метаболические функции по отношению к лекарственным средствам, включая окисление, восстановление и реакцию конъюгации с различными стероидоподобными соединениями.

Интересен тот факт, что различные пути конъюгации лекарственных средств могут изменяться в период внутриутробного развития. Это подтверждают данные, полученные А. Rane, G. Tomson (1980), свидетельствующие о том, что в изолированных гепатоцитах плода человека содержатся ферменты, способные осуществлять конъюгацию ацетаминофена с глутатионом (что демонстрирует окислительный метаболизм) и с серной кислотой. В то же время отсутствуют ферменты, способные осуществлять взаимодействие с глюкуроновой кислотой. У взрослых данный препарат преимущественно метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Превазирование у плода сульфатной конъюгации объясняется, вероятно, гормональными изменениями в пренатальном периоде [Rane A., Tomson G., 1980].

Однако метаболизм ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств, с учетом системы цитохрома P-450 лимитирован. Конъюгация с глюкуроновой кислотой является низкой или вообще отсутствует. В то же время конъю-

югация с глицином и с серной кислотой развита хорошо. По-видимому, эти реакции являются специфическими для эндогенных субстратов внутриутробного развития плода, но не для лекарственных средств. Экзогенные субстраты с высокой степенью сродства блокируют центры окисления — восстановления и конъюгации ксенобиотиков.

Вместе с тем следует подчеркнуть низкую метаболическую активность печени плода в отношении ряда лекарственных средств, причем эта особенность сохраняется и в постнатальный период жизни ребенка. Так, установлена низкая способность печени плода к окислению антидиабетических сульфаниламидов, низкая активность глюкуро-нилтрансферазы (метаболизм левомецетина и др.), ацетилаз (метаболизм сульфаниламидов, изониазида и др.). Низкая степень конъюгации с глюкуроновой кислотой, обеспечивающей гидрофильность лекарственных средств и их выведение с мочой, характерна для первых 2 мес жизни ребенка. Например, период полуэлиминации толбутамида составляет от 4 до 8 ч у взрослого человека и до 40 ч у ребенка в возрасте 1 мес [Kaemmerle A. P., 1980].

В табл. 1 представлены данные о метаболизирующей активности печени плода по отношению к ряду лекарственных средств.

Как следует из табл. 1, некоторые лекарственные вещества метаболизируются в организме плода слабо.

Нельзя исключить способность плода окислять ряд соединений в промежуточные метаболиты — эпоксиды, которые могут обладать выраженным токсическим эффектом. В частности, до эпоксидных метаболитов окисляются в организме плода дифенин и талидомид [Pelkonen O., 1980].

Следует иметь в виду возможность индукции микросомальных ферментов печени плода при введении беременной ряда лекарственных средств, например фенобарбитала, усиливающего гидроксилирование и конъюгацию лекарственных средств с глюкуроновой кислотой. Систематическое введение дифенина беременным индуцирует собственный метаболизм в печени плода.

Характер метаболизма лекарственных препаратов в печени плода имеет определенные видовые различия. Так, например, у плода человека окисление лекарственных веществ катализируется микросомальной функцией печени, чего не наблюдается в большинстве случаев при экспериментах на животных.

Следовательно, результаты экспериментальных исследований на животных не могут быть использованы для

объяснения биотрансформации лекарственных средств в организме плода человека.

Таблица 1. Метаболизирующая активность печени плода по отношению к лекарственным препаратам [по D. J. Birkett, J. J. Grygiel, 1981]

Лекарственный препарат	Реакция	Метаболизирующая активность печени плода по отношению к взрослому человеку, %
Амидопирин	Окисление N-деметилирование	30
Этилморфина гидрохлорид	»	30—70
Диазепам	»	10
Анилин	Гидроксילирование	30—160
Гексобарбитал	»	40
Морфин	Конъюгация Конъюгация с глюкуроновой кислотой	10
Левомецетин	Конъюгация с глюкуроновой кислотой	10
Салицилаты	Конъюгация с глицином	30—80
Эстрогены, морфин	Конъюгация с серной кислотой	Обнаружена

Распределение и экскреция лекарственных средств в организме плода связаны с рециркуляцией их в амниотической жидкости. В последнем триместре беременности наблюдается стабильный уровень обмена водной средой и растворимыми в ней веществами, включая лекарственные препараты, между плодом и амниотической жидкостью, что осуществляется путем заглатывания и почечной элиминацией плодом в околоплодные воды. В этих условиях амниотическая жидкость представляет собой резервуар лекарственных препаратов, что может приводить к их кумуляции и в организме плода с возникновением токсического эффекта. Подобным образом оказывает токсическое влияние на плод хинидина сульфат [Witter F. R., 1981].

Следует отметить, что для фармакокинетики лекарственных средств в системе мать — плод метаболизм лекарственных средств в организме плода не имеет существенного значения. Однако особенности кровообращения плода влияют на количество лекарственного препарата, попадающего в системную фетальную циркуляцию.

Лекарственные средства выводятся из организма плода путем почечной экскреции в амниотическую жидкость, обратной диффузии через плаценту, фильтрации и всасывания через плодные оболочки [Kuemmerle H. P., 1980].

Существенным фактором, определяющим особенности фармакокинетики лекарственных средств в организме плода, является экскреторная функция почек, выводящих лекарственные средства и их метаболиты в амниотическую жидкость. Почки плода начинают функционировать на 9—12-й неделе беременности. К 35-й неделе беременности, т. е. к завершению периода нефрогенеза, почасовой диурез плода составляет 17 мл, а к моменту родов — 28 мл. Гломерулярная фильтрация у плода в период с 28 по 35 неделю беременности быстро увеличивается, после чего остается на одном уровне вплоть до момента родов (рис. 8). Изменение у плода уровня гломерулярной фильтрации в период с 28 по 35 неделю беременности отражает, по-видимому, процессы созревания имеющихся и появления новых нефронов. Судя по данным J. P. Guignard и соавт. (1979), развитие почечного кровотока у плода также претерпевает возрастные изменения. J. P. Guignard (1982) обращает внимание на возможность эндогенного (ангиотензин II, простагландины) и экзогенного (в том числе лекарственных препаратов) влияния на гемодинамику в почках плода. Например, талазолин и индометацин оказывают сосудосуживающий эффект, что приводит к снижению почечной перфузии и гломерулярной фильтрации. Возникающая при этом олигурия может способствовать задерживанию в организме других лекарственных средств, назначаемых одновременно с названными выше. Эти наблюдения указывают на необходимость осторожного применения аналогичных лекарственных препаратов в перинатальном периоде ввиду их возможного отрицательного действия на функцию почек плода и новорожденного.

Большая часть ферментов, определяющих возможность метаболизма лекарственных средств в печени и их элиминации, также проявляет низкую активность к моменту рождения ребенка. Ферменты так называемой I фазы метаболической реакции, зависящие от цитохрома P-450, достигают уровня, характерного для взрослых, к концу первой недели жизни. Ферменты II фазы реакции достигают этого уровня в более поздние сроки. Ацетилирование является низким в течение первых 4 недель жизни ребенка; конъюгация с глюкуроновой кислотой недостаточно активна к концу 2-го месяца, а конъюгация с глутатио-

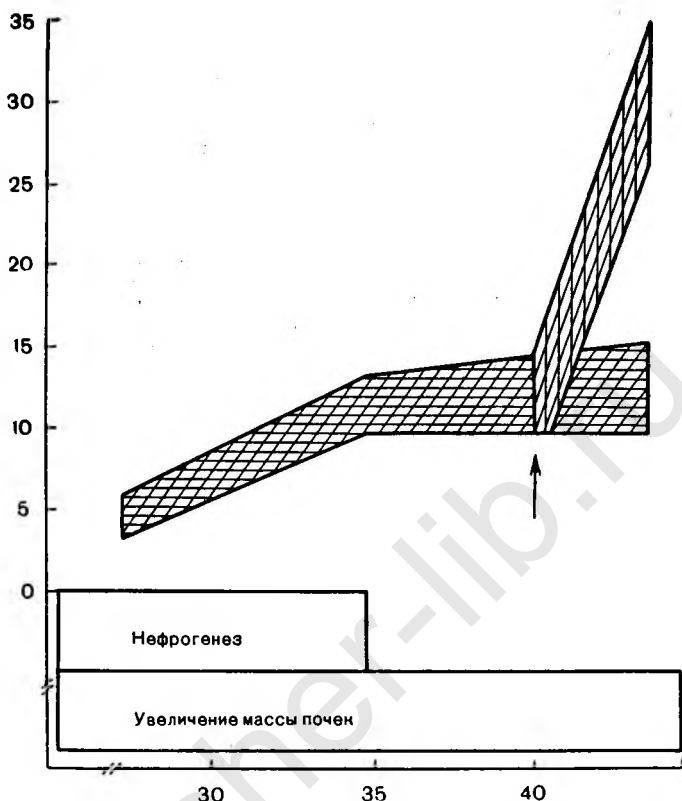


Рис. 8. Гломерулярная фильтрация в зависимости от гестационного возраста плода по клиренсу инулина [по J. P. Guignard, 1982].
 Стрелка — роды; клиренс инулина (мл/мин/м²) — ось абсцисс; гестационный возраст плода (в неделях) — ось ординат.

ном и аминокислотами достигает уровня взрослых к концу 3-го месяца жизни ребенка.

Одни и те же лекарственные вещества, например сульфаниламиды, ацетируются в основном в первые дни жизни ребенка. Их глюкуронизация наблюдается значительно позже. Примером проявления токсического действия лекарственных средств на плод и новорожденного вследствие их низкого уровня метаболизма в печени является так называемый серый синдром, возникающий при использовании левомецетина в конце беременности. Если у взрослых период полуэлиминации левомецетина равен 4 ч, то у новорожденных этот период составляет 24 ч. При

Введении новорожденным левомицетина в среднетерапевтических дозировках, назначаемых взрослым, токсическая концентрация препарата в крови новорожденного, равная приблизительно 100 мкг/мл, может сохраняться на протяжении 4—6 дней [Gladtke E., 1981]. Так как у новорожденных отмечается сниженная концентрация белка в сыворотке крови, а также имеется сниженная по сравнению со взрослыми способность лекарственных средств связываться с белками сыворотки крови, у них нередко возникает опасность появления гипербилирубинемии. Наряду с левомицетином такие препараты, как сульфаниламиды, салицилаты, кофеин, бензоаты и дифенин, могут также вытеснять билирубин из его соединения с альбумином, в результате чего желтуха новорожденных может развиваться и при относительно низких концентрациях этих веществ в крови новорожденных.

Исследования фармакокинетики у новорожденных свидетельствуют о том, что у них отмечается низкая способность осуществлять окислительную биотрансформацию лекарственных препаратов. Это, в частности, установлено при введении теофиллина недоношенным новорожденным. При этом в моче у них определяли только неизмененный теофиллин, что свидетельствовало об отсутствии окислительного метаболизма этого препарата [Aldridge A. et al., 1979]. Можно предположить, что снижение окислительной ферментативной активности печени новорожденных объясняется конкуренцией между лекарственными средствами и эндогенными субстратами, в первую очередь стероидами, содержащимися в высоких концентрациях в сыворотке крови матери перед рождением ребенка.

Хотя большинство лекарственных средств, подвергающихся окислению, имеют у новорожденных более длительный период полуэлиминации, известны случаи, свидетельствующие о том, что этот процесс не закономерный.

Многие процессы, определяющие степень выведения лекарственных средств из организма, у новорожденных протекают менее активно, чем у детей старших возрастных групп. Так, клиренс инулина, определяющий уровень гломерулярной фильтрации, составляет у новорожденных приблизительно 1 мл/(мин·кг), в то время как у детей в возрасте четырех недель он равен 3,5 мл/(мин·кг). Клиренс парааминогиппуровой кислоты, определяющий уровень секреции в канальцах почек, составляет у новорожденных 2 мл/(мин·кг) и достигает уровня взрослого человека (14 мл/мин·кг) через 7 нед после родов [Gladtke E., 1981].

Это определяет возможность задержки экскреции некоторых лекарственных средств, выводящихся преимущественно почками (бензилпенициллина и его производных и др.).

В настоящее время предпринимаются отдельные попытки определить концентрацию лекарственных средств в сыворотке крови плода. Так, D. F. Andersson и соавт. (1980) предложили это сделать расчетным методом при условии, если известен объем распределения лекарственного препарата у плода, плацентарный клиренс и клиренс из организма плода. Таким образом, фармакокинетика лекарственных средств в организме плода и новорожденного качественно и количественно отличается от их всасывания, распределения, метаболизма и экскреции в организме беременной.

1.4. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Принципиальное значение для осуществления эффективной и безопасной фармакотерапии в послеродовом периоде имеют фармакокинетические особенности назначаемых в эти сроки лекарственных средств. По данным R. J. Lewis (1982), $\frac{2}{3}$ всех лекарственных препаратов, используемых в клинике у беременных, применяются в послеродовом периоде. Максимальное количество лекарственных средств, поступающих в материнское молоко, не превышает 1—2% от дозы, введенной кормящей женщине, и поэтому, вероятно, не оказывает действия на организм ребенка [Berlin Ch. M., 1981].

На поступление лекарственных средств и их метаболитов в грудное молоко влияют те же факторы, что и на их прохождение через другие липидные мембраны. Лекарственный препарат, находящийся в организме кормящей женщины, попадает в молоко через эпителиальные клетки молочных желез. Эпителиальная липидная мембрана является барьером между имеющей слабощелочную реакцию сывороточной крови и грудным молоком, обладающим слабокислой реакцией.

Переход лекарственных средств из крови в грудное молоко зависит от молекулярной массы лекарственных препаратов, их химических свойств, константы диссоциации, растворимости в липидах, степени ионизации (pK_a), степени связывания с белками сыворотки крови женщины и грудного молока, величины pH грудного молока. Уровень

pH грудного молока варьирует в пределах от 6,35 до 7,65. Эти колебания могут существенно повлиять на уровень экскреции лекарственных средств в грудное молоко.

Лекарственные средства с низкой молекулярной массой проникают в грудное молоко на основе пассивной диффузии; более высокая степень перехода характерна для неионизированных лекарственных средств, растворимых в липидах. Переход через мембрану частично ионизированных лекарственных средств зависит от pH среды и коэффициента М/П (М — концентрация лекарственного вещества в грудном молоке; П — концентрация в плазме). Установлено, что коэффициент М/П ниже для лекарственных препаратов, имеющих кислую реакцию, чем щелочную [Соради И., 1980].

Неионизированные жирорастворимые вещества с минимальной способностью связываться с белками плазмы крови лучше диффундируют в грудное молоко. Для того чтобы лекарственное средство попало из крови в альвеолярные клетки молочной железы, ему необходимо пройти через эндотелий капилляров, интерстициальную жидкость, клеточные мембраны. Поскольку неионизированные молекулы лекарственных средств жирорастворимы, а жир — главный компонент клеточных мембран, лекарственные средства с малой молекулярной массой (менее 200 Да), неионизированные и с высокой растворимостью в липидах (например, антипирин) могут быстро попадать из крови в грудное молоко.

Так, по данным Ph. O. Andersen (1979), вместе с грудным молоком в организм ребенка поступают такие лекарственные средства, как индометацин, антибиотики группы левомецетина, бензилпенициллин, тетрациклины, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, неодикумарин, резерпин, аминазин и другие производные фенотиазина, психотропные, противосудорожные препараты.

Важное значение имеют и такие факторы, как уровень кровотока в молочной железе, суточная продукция грудного молока, его жировой, белковый состав, а также совпадение времени кормления ребенка и приема лекарственного препарата матерью.

Ведущим, но не всегда решающим фактором является соотношение концентраций лекарственных средств в грудном молоке и сыворотке крови матери. Неблагоприятный эффект от воздействия лекарственного средства на грудного ребенка наблюдается обычно в тех случаях, когда этот коэффициент ≥ 1 . Это, однако, не означает, что при

данном коэффициенте обязательно должны возникать побочные эффекты. Количество лекарственного средства, попадающего с грудным молоком к ребенку, зависит от степени всасывания лекарственного средства в пищеварительном тракте матери. Так, например, дигоксин, имеющий относительно высокий коэффициент М/П, не выявляется в крови ребенка в токсических концентрациях. В то же время некоторые лекарственные вещества, для которых этот коэффициент является низким, могут вызывать у детей побочные реакции.

D. J. Birkett, J. J. Grygiel (1981) представили соотношение концентраций ряда лекарственных средств в грудном молоке и сыворотке крови матери и их количество, попадающее в организм грудного ребенка (табл. 2).

Таблица 2. Соотношения концентраций лекарственных средств в грудном молоке и сыворотке крови матери (по D. J. Birkett, J. J. Grygiel)

Лекарственный препарат	Отношение концентраций в грудном молоке и сыворотке крови матери (коэффициент М/П)	Концентрация препарата при назначении терапевтических доз	
		в сыворотке крови матери (мг/л)	в грудном молоке (мг/л)
Карбамезепин	0,6—0,7	10	6
Диазепам	0,1	0,5	0,05
Дигоксин	0,8—0,9	0,002	0,002
Этанол	1,0	1000	1000
Флуфенаминовая кислота	0,01	5	0,05
Метотрексат	0,01	0,1	0,01
Фенobarбитал	0,17—0,28	30	5
Толбутамид	0,25	50	12,5

Низкие коэффициенты М/П для флуфенаминовой кислоты и диазепам указывают на интенсивное связывание данных лекарственных веществ с белками сыворотки крови. Исключение составляет этиловый спирт, который не связывается с белками сыворотки крови, но имеет максимальное соотношение М/П. Данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о том, что количество лекарственного средства в грудном молоке зависит как от его концентрации в сыворотке крови матери, так и от степени его связывания с белками сыворотки крови. Условно процессы фармакокинетики у кормящих женщин можно представить в виде трехкамерной открытой модели, где 1-я камера —

кровь лактирующей женщины (центральная); 2-я — интерстиций (внеклеточная жидкость) и 3-я — грудное молоко. Содержание лекарственного препарата в грудном молоке определяется такими факторами, как частота кормления ребенка и степень проникновения лекарственного средства в грудное молоко. При прекращении лактации лекарственные средства могут накапливаться в грудном молоке и резорбироваться обратно в кровоток матери.

Возможные последствия для новорожденного поступления лекарственных средств с молоком матери могут быть классифицированы следующим образом: 1) лекарственная интоксикация, связанная с поступлением значительного количества лекарственных средств к новорожденному и зависящая от особенностей фармакодинамики лекарственных препаратов; 2) неспецифические реакции, связанные со свойствами ряда лекарственных препаратов (барбитураты, транквилизаторы и др.) индуцировать активность микросомальных ферментов печени новорожденных; явления сенсibilизации; изменения микрофлоры кишечника ребенка (сульфаниламиды, антибиотики) [Kelemenne S. I., 1984].

Показанием к прекращению кормления грудью M. Maimets (1981) считает применение женщиной в период лактации кортикостероидов, диуретиков, сульфаниламидов, наркотических анальгетиков, резерпина, антитиреоидных и противосудорожных препаратов. V. Grizelj (1982) относит к числу химических, в том числе лекарственных средств, способных оказать вредное воздействие на ребенка при кормлении его грудью, противоопухолевые антиметаболиты, препараты лития, левомецетин, изониазид, фенилин (фениндион), а также радиоактивные изотопы, органические растворители, DDT. S. H. Reisinger и соавт. (1983) включают в этот список также ацетилсалициловую кислоту, аминазин, лития карбонат, транквилизаторы — производные бензодиазепина: хлорзепид (хлордиазепоксид, элениум), сибазон (диазепам, седуксен, реланиум), феназепам, нозепам (газепам) и др.; бромиды, йодиды, алкалоиды спорыньи, метронидазол, гормональные контрацептивы, антикоагулянты, антиметаболиты, радиоактивные препараты. Kelemenne S. I. (1984) рекомендует соблюдать особую осторожность при приеме кормящими женщинами таких противосудорожных средств, как дифенин, фенобарбитал, этосуксемид, вальпроевая кислота, а также седативные, снотворные средства, антидепрессанты, холинолитики. Противопоказанными к применению автор считает фенацетин,

парацетамол, индометацин, резерпин, тетрациклины, стрептомицин, сульфаниламиды, антидифтерийные, противоопухолевые средства и т. д.

Некоторые лекарственные препараты при их применении в период лактации могут вызывать у новорожденных побочные эффекты, аналогичные таковым у плода. Так, при кормлении грудью и приеме женщинами тетрациклинов впоследствии у детей может наблюдаться желтая окраска эмали зубов, при приеме сульфаниламидов и нитрофуранов — анемия новорожденных [Subramani Ch., 1983]. По мнению D. J. Birkett, J. J. Grygiel (1981), реальную опасность для детей грудного возраста представляет, кроме этилового алкоголя, применение женщинами в период лактации диазепама, фенобарбитала, препаратов лития и теofilлина. S. H. Reisner, B. Stalb, N. Eisenberg (1980) включают в этот список такие лекарственные препараты, как йодиды, аминазин, лития карбонат, диазепам, алкалоиды спорыньи, метронидазол, тетрациклин, антиметаболиты, фенолфталеин, антикоагулянты (кроме гепарина), радиоактивные препараты. Ch. M. Berlin (1981) относит к числу лекарственных средств, которые не следует назначать кормящим женщинам, препараты лития, противоопухолевые, радиоактивные средства, фенилин, левомицетин. Основанием для этого служит относительно высокий уровень лития в крови ребенка (0,33—0,5 части от уровня в крови матери), радиоактивность грудного молока при назначении женщинам радиоактивных препаратов: кровотечения у грудного ребенка, вызванные фенилином (с удлинением протромбинового и частично тромбопластинового времени); угнетение левомицетином костномозгового кроветворения; угнетение синтеза ДНК при приеме противоопухолевых антиметаболитов. Для уменьшения возможности попадания лекарственных средств к ребенку с грудным молоком во время проведения лекарственной терапии авторы предлагают назначать кормящим женщинам прием лекарственных средств сразу после окончания очередного кормления грудью и увеличение интервала времени перед последующим кормлением ребенка.

По данным P. J. Lewis, E. L. Hurden (1983), такие лекарственные средства, как мидантан, цитостатики, левомицетин, алкалоиды спорыньи, препараты йода, лития, фенилин (фениндион), выделяющиеся с молоком матери, опасны для новорожденных и поэтому не должны применяться женщинами в период кормления грудью.

К числу лекарственных средств, применение которых

противопоказано кормящим грудью женщинам, относятся те лекарственные средства, содержание которых у грудного ребенка составляет более 1% от дозы, введенной матери. Это левомецетин, дифенин, радиоактивный йод (I^{131}), фенobarбитал, соли лития и большинство противоопухолевых средств, метронидазол, тетрациклины, алкалоиды спорыньи. Осторожность должна соблюдаться при применении кормящими матерями налидиксовой кислоты, сульфаниламидов, антималярийных средств, изониазида, мепробамата, атропина сульфата, кофенна, а также при систематическом введении салицилатов. К этой группе можно отнести и циметидин — блокатор H_2 -гистаминорецепторов.

Приводим лекарственные средства, представляющие опасность для детей при грудном вскармливании.

Средства, действующие на центральную нервную систему: фенobarбитал, тиопентал, аминазин, сибазон* (диазепам, седуксен, реланиум), мепротан* (мепробамат), дифенин, гексамидин* (большие дозы), фенацетин, парацетамол, лития карбонат, микалит.

Антикоагулянты: неодикумарин, фенилин.

Гипотензивные и сосудорасширяющие средства: резерпин, анаприлин* (обзидан, индерал), теofilлин*, алкалоиды спорыньи;

Сердечные гликозиды: дигоксин*.

Слабительные средства: препараты из листьев сенны.

Диагностические средства: радиоактивный йод (I^{131}).

Средства, влияющие на обмен веществ: кортизон, его натуральные и синтетические аналоги (в больших дозах), эстрогены*, гестагены*, комбинированные прогестинэстрогенные препараты*, мерказолил.

Химиотерапевтические средства: левомецетин, циклосерин*, тетрациклины*, стрептомицина сульфат, канамицин, гентамицина сульфат, кислота налидиксовая, метронидазол* (флагил), бактрим* (бисептол), изониазид*, цитостатики.

Примечание:* обозначены лекарственные средства, побочные эффекты от применения которых не описаны в литературе, но могут иметь место вследствие того, что концентрация препаратов в грудном молоке выше, чем в крови матери. Токсическое воздействие на новорожденного может также возникнуть, если препарат является настолько биологически активным, что даже небольшие его концентрации в молоке матери могут приводить к выраженным нарушениям.

Глава 2

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПЛОД

В основе первичной фармакологической реакции, определяющей фармакодинамику лекарственного препарата в организме, лежит взаимодействие химического вещества с соответствующими рецепторами клетки.

Исходя из данной закономерности, W. J. Jusko (1972) впервые проанализировал молекулярное взаимодействие целого ряда лекарственных средств, оказывающих повреждающее действие на плод, с рецепторами клеток. Было установлено, что повреждение клеток эмбриона и плода происходит пропорционально увеличению числа рецепторов, взаимодействующих с лекарственным препаратом, и зависит от его дозы, длительности применения, особенностей фармакокинетики в системе мать — плацента — плод, а также периода онтогенеза.

В то же время первичная фармакокинетическая реакция, происходящая у плода, имеет свои особенности. Характер влияния на плод лекарственного средства зависит от времени появления и функциональной зрелости специфических рецепторов, взаимодействие с которыми и обуславливает характерную для данного препарата ответную реакцию плода.

В первую очередь это относится к лекарственным веществам медиаторного типа действия, влияние которых на клетку осуществляется через холино-, адрено- и серотонинорецепторы. Экспериментально установлено, что на самых ранних этапах эмбриогенеза эти лекарственные вещества могут оказывать неспецифическое действие на процессы клеточного деления [Бузников Г. А., 1967; Леонов Б. В., 1979]. По мере формирования у плода соответствующих рецепторных структур реакции его организма на введение данных препаратов все более будет приближаться к таковым в постнатальном онтогенезе. Примером могут служить данные E. K. Varamourgi, C. A. Shinebourne, R. L. Williams и соавт. (1973), согласно которым атропинизация беременных самок овец вызывала учащение сердцебиения у плодов в возрасте 35 нед в среднем на 9,7 уд/мин, а в более поздние сроки антенатального развития — на 24 уд/мин.

По данным P. Schifferli, R. Caldeyro-Barcia (1973), влияние атропина сульфата на плод человека зависит от исходного уровня парасимпатического тонуса плода, который значительно ниже на 15-й неделе беременности, чем в конце ее.

Взаимодействие инсулина с плазматическими мембранами гепатоцитов плода человека также изменяется в зависимости от стадии эмбриогенеза. Это обусловлено количеством и зрелостью специфических гормонсвязывающих рецепторов на различных стадиях эмбрио- и фетогенеза. Так, количество рецепторов в пересчете на 1 мкг мембран-

ного белка увеличивается с $2,5 \times 10^9$ у 15—18-недельных плодов до $4,7 \times 10^9$ у 19—25-недельных. Хотя в дальнейшем количество рецепторов на мембранах гепатоцитов не изменяется, происходит резкое повышение их срoдства к инсулину [Neufeld N. D., Scott M., Kaplan S. A., 1980].

Результат взаимодействия лекарственного препарата с рецепторами клеток плода может проявляться либо специфическим фармакодинамическим эффектом, присущим данному препарату, либо токсическим действием. В первом случае преимущественно наблюдается обратимое взаимодействие с рецепторами, во втором — необратимое.

Фармакодинамический эффект действия лекарственных препаратов используется на практике. Так, например, для лечения тахикардий у плода беременным назначают сердечные гликозиды, в частности дигитоксин [Moulin M. A. et al., 1983].

Повреждающее действие лекарственных препаратов на плод может проявляться по-разному. В частности, различают следующие виды повреждения плода: 1) тератогенный эффект (от греч. *teras, teratos* — урод, уродство), возникающий при условии, если лекарственное вещество индуцирует аномалии развития плода. По мнению D. P. Hauss (1981), к тератогенам относятся как лекарственные средства, вызывающие у плода анатомические пороки развития, так и препараты, действие которых на плод приводит к отдаленным последствиям в виде нарушений поведенческих реакций, метаболических процессов и общего развития ребенка. По определению ВОЗ, тератогенами являются лекарственные вещества, вызывающие в антенатальном периоде развития нарушения структурного (морфозы), функционального (поведенческого) и биохимического (изменения метаболизма) характера; 2) эмбриолетальный эффект, возникающий, когда лекарственное вещество вызывает до- или (и) постимплантационную гибель зародыша; 3) эмбрио- и фетотоксический эффект, проявляющиеся в тех случаях, если лекарственное вещество вызывает морфофункциональные нарушения отдельных клеточных систем эмбриона или плода.

В настоящее время частота врожденных пороков развития колеблется от 2 до 3%. Это число значительно возрастает, если учесть процент отдаленных последствий, а также частоту самопроизвольных выкидышей, обусловленных несовместимыми с жизнью пороками развития. Около 25% врожденных пороков развития обусловлено наследственной патологией, 10% — отрицательным влиянием факторов

внешней среды. В 65% наблюдений причина врожденных аномалий остается неизвестной. Предполагается, что существенная роль в их возникновении принадлежит лекарственным препаратам, применяемым беременными [Bren-
del K., Duhamel R. S., Shepard T. H., 1985].

Повреждения генетического аппарата соматических и половых клеток (мутагенный эффект), вызванные применением лекарственных препаратов, могут наблюдаться на стадиях прогенеза, эмбрио- и фетогенеза. Если мутации в соматических клетках происходят в уже сформировавшемся организме, то они, как правило, возникают в пределах ограниченного числа клеток. В то же время подобный процесс, происходящий на ранних стадиях эмбрио- и фетогенеза, распространяется на делящиеся клетки формирующихся органов или на весь организм и может приводить не только к возникновению врожденных аномалий развития, ферментопатий, но и к гибели эмбриона. Цитогенетическим эффектом (способностью вызывать хромосомные aberrации в соматических клетках человека) обладают противоопухолевые препараты, иммунодепрессанты, некоторые антибиотики, психотропные средства, гормональные препараты стероидной структуры и др., а также этиловый спирт и никотин (его метаболит котинин). Проявления мутационного процесса, индуцированного лекарственными препаратами, можно наблюдать и в половых клетках человека. Как мужские, так и женские половые клетки весьма чувствительны к воздействию ксенобиотиков.

Существенное отличие овогенеза от сперматогенеза заключается в том, что период размножения (мейоз) женских половых клеток происходит только в эмбриональном периоде. Образование овогоний прекращается после рождения девочки. Исходя из этого, повреждение женских гамет мутагенами (например, этиловым спиртом) потенциально более реально, чем сперматозонидов, так как период гаметогенеза у мужских особей длится около 8 недель. Последнее обуславливает необходимость воздерживаться от воспроизводства потомства в течение 5—6 мес после применения лекарственных препаратов, обладающих потенциальным мутагенным влиянием на половые клетки.

Таким образом, повреждение наследственного аппарата (сперматозонидов и яйцеклеток) лекарственными веществами может происходить как до оплодотворения (гаме-
топатии), так и на различных стадиях эмбрионального

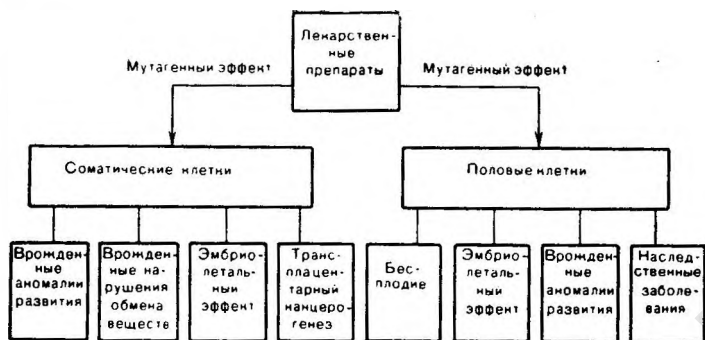


Рис. 9. Возможные последствия мутагенного эффекта лекарственных препаратов при их применении до оплодотворения, в периоды эмбрио- и фетогенеза.

развития (эмбриопатии). Это может приводить к эмбриональному эффекту, тяжелым аномалиям развития, наследственно обусловленным заболеваниями потомства, а также к бесплодию [Кудрин А. И., Зацепилова Т. А., Пашин Ю. В., 1980; Кудрин А. И., Зацепилова Т. А., 1982; Зацепилова Т. А., Кудрин А. Н., 1983].

На рис. 9 представлены возможные последствия мутагенного эффекта лекарственных препаратов при их воздействии на половые клетки до оплодотворения, а также в периоды эмбрио- и фетогенеза. Возникновение под влиянием лекарственных средств соматических мутаций в антенатальном периоде развития плода тесно связано с проблемой канцерогенеза. Впервые в 1971 г. были описаны случаи трансплацентарного канцерогенеза (тератогенеза), когда у девочек и девушек в возрасте 14—22 лет, матери которых получали в период беременности стильбены (диэтилстильбестрол), диагностировали аденоз влагалища и аденокарциному шейки матки.

Характер и степень повреждающего действия лекарственных средств на плод определяются рядом факторов, учет которых позволяет прогнозировать особенности влияния на плод того или иного препарата.

Особенности лекарственных препаратов в зависимости от стадии онтогенеза. Времени назначения лекарственного препарата беременным принадлежит решающая роль в характере повреждений эмбриона и плода. Важное значение этого фактора установлено в работах П. Г. Светлова (1978), разработавшего концепцию о критических перио-

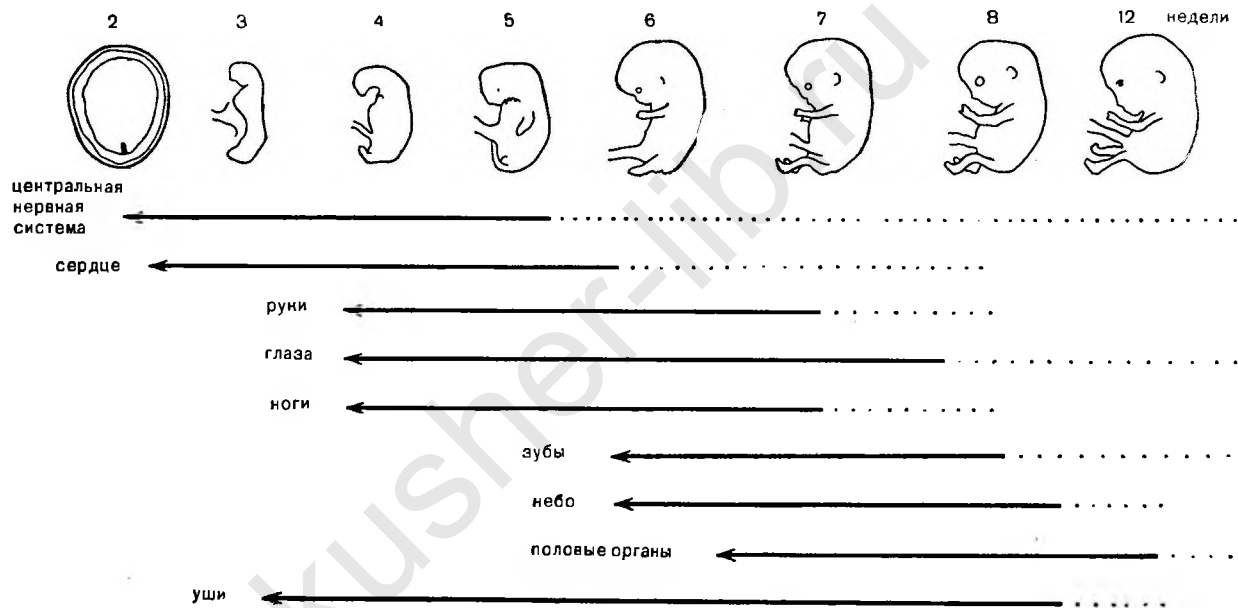


Рис. 10. Периоды развития различных органов и систем эмбриона человека [по В. Крауер, Ф. Крауер, - Ф. Нюттен, 1984].

Стрелками обозначен срок появления зачатка органа (сплошная линия — период интенсивного органогенеза, пунктирная линия — период последующего развития).

дах эмбриогенеза, наиболее существенный признак которых — высокая чувствительность клеток зародыша к действию факторов внешней среды, в том числе и химических. Для плода человека таким периодом является период интенсивного органогенеза — первые два месяца внутриутробной жизни и особенно периоды имплантации (5—6-й день) и плацентации (3—6 нед). Каждый важнейший этап эмбриогенеза начинается с короткого критического периода, характеризующегося усиленным синтезом *de novo* белков, который обеспечивает процесс морфогенеза. В развиваемых П. Г. Светловым концепциях специфическая природа повреждающего фактора внешней среды играет значительно меньшую роль, чем период внутриутробного развития в момент его воздействия на плод. J. C. G. Biggs, J. A. Allan (1981) подчеркивают, что наиболее опасный период для возникновения дисморфогенеза — первые 6 нед после оплодотворения. В течение первых двух недель после зачатия (на ранних стадиях развития оплодотворенной яйцеклетки), когда происходит имплантация, лекарственные вещества, обладающие повреждающими свойствами, действуют на все клетки зародыша, что может оказывать эмбриолетальный эффект. Начиная с 3-й и заканчивая 6-й неделей развития происходит интенсивный органогенез, в течение которого эмбрион особенно чувствителен к повреждающему действию ксенобиотиков (рис. 10).

Таблица 3. Особенности дисморфогенеза у плода человека в зависимости от сроков эмбриогенеза (по В. Krauer, F. Krauer, T. Nyttén, 1984)

Сроки от момента оплодотворения	Аномалии развития	Сроки от момента оплодотворения	Аномалии развития
24 дня	Анэнцефалия	36 дней	Расщепление верхней губы («заячья губа»)
28 дней	Менингомиелоцеле	6 нед	Диафрагмальная грыжа
27—40 »	Укорочение конечностей	6 »	Дефекты межжелудочковой перегородки сердца
30 »	Атрезия пищевода и трахеопищеводный свищ	7—8 »	Атрезия двенадцатиперстной кишки
30 »	Атрезия желчного пузыря	10 »	Пупочная грыжа
34 »	Транспозиция крупных сосудов	12 »	Гипоспадия
		7—9 мес	Крипторхизм

Выше приведены данные о возникновении наиболее распространенных аномалий развития плода человека в зависимости от сроков воздействия на эмбрион повреждающих факторов (табл. 3).

Н. Р. Куеммерле (1980) выделяет в зависимости от стадии эмбриогенеза 4 периода действия лекарственных средств:

1. **Период эмбриогенеза** (первые три месяца беременности), характеризующийся интенсивным органогенезом. В этом периоде различают 4 фазы — пренидации, имплантации, ранней дифференцировки (бластогенез) и поздней дифференцировки (органогенез). Использование лекарственных средств в период эмбриогенеза может привести к возникновению пороков развития.

2. **Период фетогенеза** начинается на 14—16-й неделе беременности и продолжается до ее окончания. В это время развиваются основные органы плода. Применение лекарственных средств в этот период нередко приводит к их повреждению, но не вызывает уродства развития.

3. **Перинатальный период** — последние несколько дней или часов перед родами (пренатальный период) и время сразу же после родов (постнатальный период).

4. **Период грудного вскармливания.**

J. Hüter (1981) представлена классификация повреждающего действия лекарственных средств на плод в зависимости от сроков применения лекарственных препаратов (рис. 11).

В соответствии с этой классификацией различают следующие виды возможного повреждающего действия лекарственных веществ: **гонадопатии**, возникающие при нарушении лекарственными веществами процессов сперматогенеза и оогенеза до оплодотворения; **бластопатии** — вследствие эмбрионального действия лекарственных веществ; **эмбриопатии** — вследствие тератогенного и эмбриотоксического действия лекарственных веществ; **фетопатии** — вследствие фетотоксического действия лекарственных веществ. **Неонатопатии**, возникающие под влиянием вводимых в период беременности и родов лекарственных средств, могут повлечь за собой нарушения процессов адаптации новорожденного.

В период антенатального развития повреждение оплодотворенной яйцеклетки лекарственными средствами может происходить после зачатия, т. е. в период нидации и гаструляции. Это проявляется эмбриолетальным эффектом, беременность заканчивается ранним абортom, который обыч-

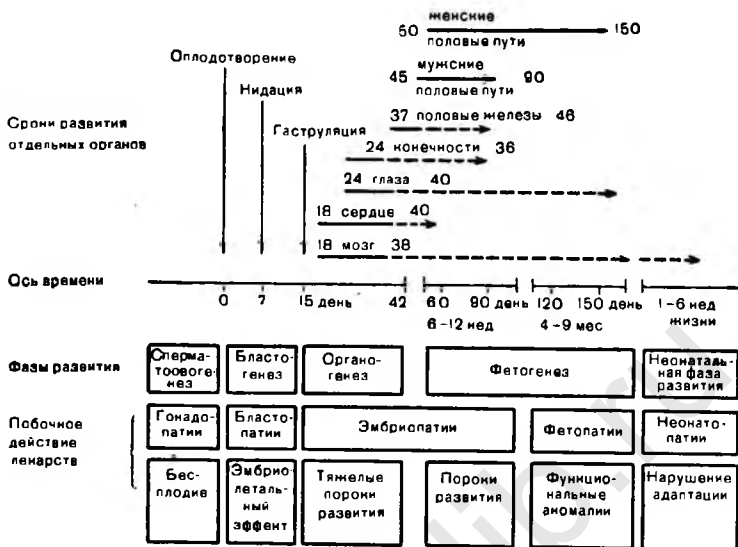


Рис. 11. Классификация лекарственных средств, оказывающих повреждающее действие на плод в зависимости от срока их применения [по J. Hüter, 1981].

но клинически не диагностируется. В период интенсивного органогенеза наиболее часто наблюдается тератогенный эффект лекарственных препаратов. Пороки развития могут возникать у плода также на 6—12-й неделе беременности. После 12-й недели беременности отрицательное влияние лекарственных средств может сказываться на развитии головного мозга, глаз, женских половых путей. Поэтому назначение лекарственных средств в первые 3 мес беременности наиболее опасно возникновением пороков развития плода (рис. 12). D. P. Hauss (1981) также указывает на возможность появления пороков развития при воздействии лекарственных средств на ранних стадиях эмбриогенеза, когда женщина еще не знает о том, что она беременна, а отсутствие менструаций ошибочно расценивается как нарушение менструального цикла. И. Р. Барилляк, М. Л. Тараховским (1973) экспериментально установлена способность ряда препаратов дихлоргидратов 2-(β-диалкилами-ноалкил) — пиридина вызывать пороки развития костной и мочеполовой систем при однократном введении крысам в первый день беременности.

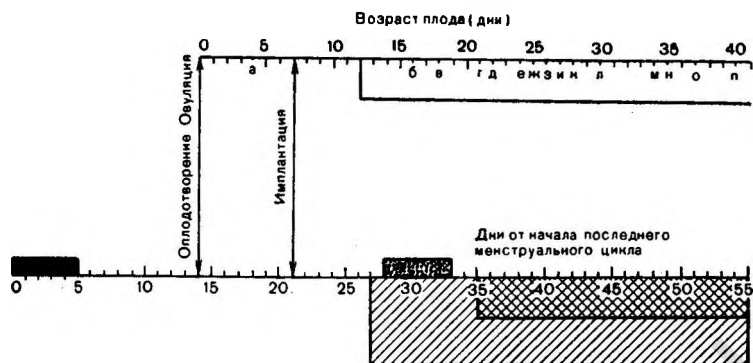


Рис. 12. Сроки возникновения тератогенного эффекта в сопоставлении со стадиями эмбриогенеза [по Р. Н. Dennis, 1981].

а — стадия бластулы; б — первичная борозда; в — нервная пластинка; г — первый сомит; д — первый сердечный толчок; е — пронефрос; ж — закрытие передних нейроспор; з — мезонефрос, закрытие ооциты 10 сомитов; и — три бронхальные дуги, закрытие задних нейроспор; к — появление щитовидной железы, закладка верхних конечностей; л — 20 сомитов, закладка легких, метанефрос; м — краниально-крестцовое расстояние (5 мм); н — закладка нижних конечностей; о — инвагинация кишки; п — расхождение пальцев рук; о — краниально-крестцовое расстояние (10 мм); п — появление мюллерова протока.

Светлый прямоугольник — чувствительность к действию тератогенов; прямоугольник в полоску — положительный тест на беременность; прямоугольник в клетку — положительный тест на беременность в моче; заштрихованный точками прямоугольник — следующая ожидаемая менструация.

В настоящее время недостаточно исследованы молекулярные механизмы дисморфогенеза при воздействии лекарственных препаратов. Известно, что периоды эмбрио- и фетогенеза характеризуются интенсивными биосинтетическими процессами и, в частности, синтезом нуклеиновых кислот, цитоплазматических и мембранных белков и липидов. Поэтому лекарственные препараты, ингибирующие процессы биосинтеза, могут существенно влиять на внутриутробное развитие плода — способствовать возникновению дисморфогенеза. Подобное действие может быть прямым или опосредованным (через материнский организм). Второй тип действия, в частности, присущ инсулину, антидиабетическим сульфаниламидам, вызывающим эмбриотоксический и тератогенный эффекты, возникающие вследствие снижения уровня сахара в крови беременной и соответственно сниженной его доставки плоду. К таким препаратам относятся также лекарственные средства, нарушающие транспортную функцию плаценты, в частности, красители, детергенты, обладающие высокой молекулярной массой.

Необходимо отметить, что большинство лекарственных

веществ, обладающих тератогенной активностью, проникают через плацентарный барьер и оказывают тератогенный эффект при непосредственном взаимодействии с клетками эмбриона и плода.

Существует определенное сходство между чувствительностью к повреждающему действию лекарственных препаратов клеток эмбриона и злокачественной опухоли, состоящее в интенсивности процессов клеточного деления. Поэтому многие из противоопухолевых цитостатических средств являются абсолютными тератогенами. Тератогенный эффект могут вызывать также лекарственные препараты, изменяющие проницаемость плазматических и внутриклеточных (лизосомальных) мембран. Вероятно, эти препараты воздействуют на процессы, происходящие на клеточных мембранах, что отражается на состоянии клеток в периоды эмбрио- и фетогенеза, а также изменяют функциональную активность лизосомальных ферментов, что в конечном итоге может вызывать генетически детерминированный некроз и гибель клеток [Brendel K., Duhamel R. S., Shepard T. H., 1985]. Авторы приводят сводную таблицу, отражающую имеющиеся в настоящее время сведения о молекулярных механизмах действия ряда лекарственных препаратов, обладающих тератогенной активностью (табл. 4).

В последнее время сформировалось новое направление в лекарственной тератологии — тератология поведения. Как известно, формирование центральной нервной системы в период эмбриогенеза человека начинается раньше, чем органогенез других систем. Нервная пластинка формируется к 18-му дню эмбриональной жизни. Однако процесс формирования данной системы является длительным и завершается в постнатальном периоде. С этим, по-видимому, связаны отдаленные последствия нарушения поведенческих реакций у новорожденных, детей старших возрастных групп при действии на плод различных экзогенных факторов, в том числе лекарственных средств. D. E. Hutchings (1980) относит к числу препаратов, оказывающих воздействие на поведенческие реакции, опиаты, транквилизаторы, психостимуляторы, снотворные средства. В частности, опиаты вызывают неонатальный абстинентный синдром и поздние поведенческие расстройства — гиперреактивность, нарушения концентрации внимания. К числу поведенческих тератогенов относится также этиловый спирт [Тимошенко Л. В., Скакун Н. П., Скакун Г. К., 1987; Сольский Я. П., Тараховский М. Л., Лещинский П. Т., Барков Л. А., 1988].

Таблица 4. Механизмы дисморфогенетического действия лекарственных препаратов (по К. Brendel, R. S. Duhamel, T. H. Shepard, 1985)

Лекарственный препарат	Объект воздействия	Механизм действия	Результат
Актиномицин Д	ДНК	Встраивание между цепями нуклеотидов в двуспиральной ДНК, подавляет синтез РНК	Утрата информационной РНК
Антиметаболиты пиримидина и пурина (меркаптопурин, фторурацил и др.)	ДНК РНК	Включение в состав ДНК нетранскрибируемых нуклеотидов	Нефункциональные белки
Алкилирующие средства (новэмбихин, допан, хлорбутин и др.)	ДНК	Сшивка биомолекул с последующей быстрой репарацией ДНК, приводящей к появлению в ней нуклеотидных замен	Торможение деления клеток
Левомецетин	Рибосомальная РНК	Нарушение суперструктуры полисом	Подавление синтеза белка
Тетрациклин	Рибосомы	Подавление связи транспортной РНК с рибосомами	Подавление синтеза белка
Талидомид	Фермент пролилгидроксилаза	Подавление ферментативной активности за счет снижения уровня аскорбиновой кислоты	Угнетение образования коллагена в костях
Кортизон	Лизосомальные мембраны	Стабилизация лизосомальных мембран	Несращение неба

Имеется возможность изучать во время опытов на животных поведенческие нарушения, вызываемые действием лекарственных средств. Так, например, систематическое введение белым крысам ряда психотропных средств: прохлорперазина (25 мг/кг в сутки, внутрь), пропоксифена

(75 мг/кг в сутки, внутрь) или фенфлюрамина (20 мг/кг в сутки, внутрь) с 7-го по 20-й день беременности вызывало характерные нарушения поведения потомства по тестам спонтанной двигательной активности, поведения в открытом поле, реакции избегания и др. [Vorhess C. V., Bruncker R. J., Butcher R. E., 1979].

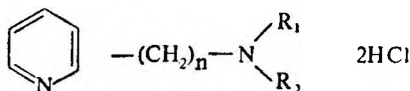
Нами [Бариляк И. Р., Тараховский М. Л., 1972, 1973] исследованы особенности влияния на плод ряда вегетотропных средств — производных 2-(β -диалкиламиноалкил) — пиридина в зависимости от срока их введения беременным белым крысам. Препараты вводились однократно на 1-й, 9-й или 13-й день беременности. Эмбриолетальный эффект этих препаратов был наиболее отчетливо выражен при введении их в первый день беременности. При введении тех же соединений на 9-й и 13-й день беременности общая эмбриолетальность не отличалась от таковой в контрольной группе. Способность соединений данного ряда вызывать уродства плода отмечалась при всех сроках наблюдения, но была особенно выражена в период интенсивного органогенеза. При введении препарата животным в 1-й день беременности преобладали различные нарушения костной системы, например, недоразвитие костей конечностей, грудины, черепа. На 9-й день беременности, кроме нарушения процесса окостенения, отмечались также дефекты мочеполовой системы: одно- и двусторонний гидронефроз, гидроуретер, крипторхизм. На 13-й день беременности к приведенным выше типам уродства присоединялись пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалия). В то же время для дихлоргидратов 2-(β -диалкиламиноалкил) — пиридина характерным являлось отсутствие эмбриолетального эффекта на ранних стадиях эмбрионального развития. Их введение крысам в 1-й день беременности не приводило к увеличению предимплантационной гибели по сравнению с контрольной группой. На 9-й день беременности эмбриолетальный эффект был выражен отчетливо, обуславливая высокую постимплантационную гибель. К 13-му дню эмбриолетальное действие препаратов ослабевало.

Особенности химического строения лекарственных препаратов. В настоящее время дискутируется вопрос о специфичности повреждающего действия химических, в том числе лекарственных, веществ на эмбриональное развитие. Безусловно, определяющей является стадия органогенеза, в течение которой действует повреждающий агент. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельст-

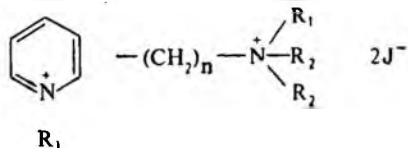
вующие о том, что различные химические препараты могут индуцировать неоднотипные изменения в эктодерме гаструлы амфибий [Светлов П. Г., 1978]. В связи с этим, по мнению автора, не следует исключать специфичность действия того или иного химического вещества, так как не только стадия эмбрионального развития, но и особенности химического строения альтерирующего агента определяют результат его повреждающего влияния на плод.

Зависимость между характером, степенью повреждающего действия на плод и особенностями химического строения лекарственных препаратов установлена для антидиабетических сульфаниламидов [Барияк И. Р., 1965], антималярийных препаратов [Дыбан А. П., Дыбан А. П. и др., 1965, 1966], производных пиридина-урацила и его аналогов [Космачевская Э. А., Тиходеева И. И., 1968], антигистаминных препаратов [King C. T. G. et al., 1965] и др. Как отмечают Н. М. Смольникова и соавт. (1982), большинство лекарственных препаратов не вызывает врожденных пороков развития, что свидетельствует о специфичности тератогенного эффекта. Значение специфичности химического агента для определения степени его повреждающего влияния на плод показано W. J. Jusko (1972) при анализе взаимодействия молекулярных механизмов тератогенов различного химического строения с рецепторами клеток плода. Было установлено, что соединения типа талидомида и циклофосамида являются абсолютными тератогенами, действие которых проявляется при введении самых минимальных доз лекарственного препарата. В отличие от этих соединений тератогены типа гидроксилмочевины и фторурацила оказывают повреждающее действие на плод при достижении определенной (пороговой) концентрации.

Зависимость между химическим строением препаратов, степенью и характером их повреждающего (тератогенного и эмбриолетального) влияния на плод исследована нами в отношении дихлоргидратов и бисчетвертичных аммониевых солей 2-(β-диалкиламиноалкил)—пиридина в соответствии с формулами [Барияк И. Р., Тараховский М. Л., 1972, 1973а, б; Тараховский М. Л., Барияк И. Р., 1977]:



где $n=1, 2$; R_1, R_2 — этил, пропил, морфолил, пиперидил.



R₁

где $n=2$; R₁, R₂ — метил, этил, морфолил, пиперидил. Повреждающее влияние производных пиридина на плод установлено во время опытов на белых беспородных крысах, которым вводились однократно на 1-й, 9-й и 13-й дни беременности внутривбрюшинно водные растворы лекарственных препаратов в дозах, составляющих $\frac{1}{3}$ ЛД₅₀. Первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках. Крысам контрольной группы в те же сроки вводили внутривбрюшинно 2 мл изотонического раствора хлорида натрия. На 20-й день беременности животных забивали, вскрывали и подсчитывали число мест имплантаций в матке, количество погибших и живых (нормальных и аномальных) зародышей; в яичниках — количество желтых тел. После фиксации в жидкости Буэна у части эмбрионов проводилось исследование состояния внутренних органов при помощи микроанатомической методики Вильсона, у остальных — после фиксации в 96% этиловом спирте — костной системы при помощи тотальных препаратов, окрашенных ализариновым красным. Токсичность соединений для взрослых животных исследовалась в опытах на беспородных белых мышах обоего пола, масса которых составляла в среднем 17—24 г. ЛД₅₀ рассчитывали по методу Miller a. Teinter в модификации М. Л. Беленького (1963). Лекарственные препараты вводились внутривбрюшинно в виде 0,5—2% водных растворов. Гибель мышей регистрировалась в течение 2 сут.

Данные о повреждающем действии исследованных препаратов на эмбриональное развитие крыс и характеристика их токсического действия на организм взрослых животных представлены в табл. 5.

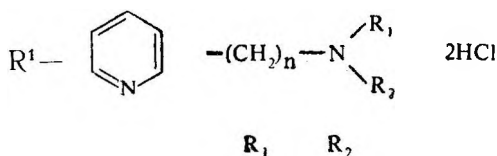
По данным, представленным в табл. 5, дихлоргидраты и бичетвертичные аммониевые соли 2-(β-диалкиламиноэтил)-пиридина обладали выраженным эмбриолетальным (за исключением препарата НД-17) и тератогенным эффектами. Однако степень повреждающего влияния лекарственных препаратов весьма существенно варьировала в зависимости от химического строения исследованных веществ. В ряду алкильных производных дихлоргидратов 2-(β-диалкиламиноалкил) — пиридина замещение этильных

Таблица 5. Тератогенное и эмбриолетальное действие производных пиридина в зависимости от химического строения препарата

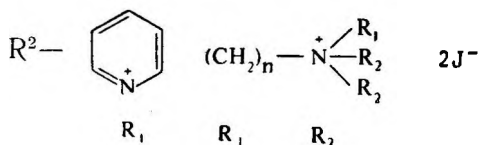
Лекарственный препарат	Шифр препарата	Общая эмбриональная смертность ¹ , %	Тератогенная активность ¹ , %	ЛД ₅₀ для мышей при внутрибрюшинном введении, мг/кг
R ¹				
Дихлоргидрат 2-(β-диэтиламиноэтил) — пиридина	НД-6	44,3	45,5	136
Дихлоргидрат 2-(β-пропиламиноэтил) — пиридина	ХГО-1	21,8	27,8	195
Дихлоргидрат 2-(β-дипропиламиноэтил) — пиридина	ХГО-3	24,0	23,7	80
Дихлоргидрат 2-(β-пиперидинометил) — пиридина	ХГО-5	27,4	7,2	81
Дихлоргидрат 2-(β-пиперидиноэтил) — пиридина	НД-17	13,0	9,4	40
Дихлоргидрат 2-(β-морфолинометил) — пиридина	ХГО-6	33,7	27,7	760
Дихлоргидрат 2-(β-морфолиноэтил) — пиридина	НД-16	45,9	29,7	410
R ²				
Дийодметилат 2-(β-диметиламиноэтил) — пиридина	НД-5	25,4	41,7	70
Дийодметилат 2-(β-диэтиламиноэтил) — пиридина	НД-15	19,7	27,1	239
Дийодэтилат 2-(β-диметиламиноэтил) — пиридина	НД-18	28,2	47,2	142
Дийодметилат 2-(β-пиперидиноэтил) — пиридина	НД-13	30,4	30,4	248
Дийодметилат 2-(β-морфолиноэтил) — пиридина	НД-11	30,0	36,3	199
Контроль		12,9	—	—

Примечание: ¹ Указанная величина является средней по отношению к общей эмбриональной смертности на 1-й, 9-й и 13-й дни беременности. Апатично определена тератогенная активность препаратов.

Соединения типа



Соединения типа



(препарат НД-6) одним или двумя пропильными радикалами (препараты ХГО-1, ХГО-3) ослабляло повреждающее (эмбриолетальное и тератогенное) действие соединений.

Ароматические производные данного ряда веществ также отличались менее выраженным повреждающим влиянием на плод. Исключение составлял препарат НД-16, у которого третичный азот был включен в состав морфолинового гетероцикла. Степень эмбриолетального эффекта данного препарата не отличалась от таковой у препарата НД-6. Включение в гетероцикл кислорода усиливало повреждающее влияние соединений на плод. Препараты ХГО-5 и ХГО-17, у которых азот был включен в состав пиперидинового гетероцикла, уступали по повреждающему влиянию на плод препаратам ХГО-6 и НД-16, у которых один из углеродных атомов шестичленного кольца был замещен кислородом. На выраженность повреждающего действия не оказывала существенного влияния длина метиленовой цепочки, соединяющей пиридиновое кольцо с атомом азота, так по своей эмбриолетальной и тератогенной активности НД-16 существенно не отличался от ХГО-6, а НД-17 — от ХГО-5.

Среди исследованных производных пиридина переход от трехвалентного азота к пятивалентному отражался на степени и характере повреждающего влияния на плод. У дихлоргидрата 2-(β-диэтиламиноэтил)-пиридина (препарат НД-6) по сравнению с его дийодметильным аналогом (препарат НД-15) были выражены как эмбриолетальный, так и тератогенный эффекты. Подобный результат отмечен в отношении эмбриолетального эффекта третичного

аналога морфолинового производного данного ряда веществ (препарат НД-16) по сравнению с его дийодметилатом (препарат НД-11). В то же время по степени тератогенной активности данные соединения практически не отличались друг от друга. Аналогичные превращения у пиперидиновых производных данного ряда приводили к противоположным результатам. Дихлоргидрат 2-(β -пиперидиноэтил) — пиридина (препарат НД-17) практически был лишен эмбриолетальной активности и обладал слабым тератогенным эффектом. У его дийодметильного производного (препарат НД-13) повреждающее (эмбриолетальное и тератогенное) влияние на плод было выражено более отчетливо.

Обращает на себя внимание значение изменений пространственной конфигурации молекулы в ее повреждающем влиянии на плод. Цис- и трансизомеры-дийодметилат-2-(β -диэтиламиноэтил)-пиридина (препарат НД-15) и дийодэтилат-2-(β -диметиламиноэтил)-пиридина (препарат НД-18) различались почти в 2 раза по тератогенной активности. В большинстве случаев препараты, обладающие выраженной тератогенной активностью, оказывали значительный эмбриолетальный эффект, и, напротив, слабое эмбриолетальное действие сопровождалось слабым тератогенным эффектом. Вместе с тем у арильных производных подобная зависимость не наблюдалась. Например, у дихлоргидрата 2-(β -пиридинометил)-пиридина выраженный эмбриолетальный эффект коррелировал со слабым тератогенным эффектом.

Не установлена зависимость между токсическим влиянием препаратов у взрослых животных и их повреждающим влиянием на плод. Токсичный препарат НД-17, если его оценить по величине LD_{50} , оказывал наименее выраженный эмбриолетальный и тератогенный эффект. Вместе с тем препарат НД-16 с относительно низкой по отношению к взрослым особям токсичностью обладал выраженным эмбриолетальным эффектом, вызывая гибель почти половины всех зародышей. Если включение кислорода в гетероцикл усиливало повреждающее влияние дихлоргидратов 2-(β -диалкиламиноалкил)-пиридина на плод, то подобные химические превращения, наоборот, приводили к ослаблению токсичности препаратов, предназначенных для половозрелых животных. Это позволяет считать, что повреждающее влияние данных соединений на эмбриогенез является следствием прямого их влияния на зародыш, а не опосредованным воздействием через мате-

ринский организм. Это прежде всего касается действия химических веществ на ранних стадиях развития эмбриона (до окончания органогенеза), что приводит к гибели зародышей в предимплантационном периоде или после его завершения.

Доза лекарственного препарата. Поскольку прямое влияние лекарственных средств определяется характером их взаимодействия с соответствующими рецепторами, важное значение имеет доза (однократная, суточная) препарата, вводимого беременной женщине, путь и кратность его введения. При этом необходимо учитывать характер и степень метаболизма лекарственного средства в организме беременной и плаценте, степень трансплацентарного перехода и его фармакокинетические особенности в организме плода. Тесная взаимосвязь этих фармакокинетических параметров с величиной дозы лекарственного препарата, а также ее значение во взаимодействии данного препарата с рецепторами клеточных структур эмбриона и плода позволяют считать дозу препарата, вводимую беременной, одним из определяющих факторов лечебного и токсического влияния лекарственных средств на плод.

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод и, в частности, более низкие метаболизм и экскреция лекарственного средства в организме плода, чем в организме взрослого, с одной стороны, и неустойчивый гомеостаз организма плода при воздействии факторов внешней среды — с другой, определяют в конечном итоге более высокую чувствительность плода к повреждающему действию лекарственных препаратов. В отличие от организма взрослого человека, у которого токсичность лекарственного средства лимитирована пороговой дозой, некоторые лекарственные препараты (тератогены типа циклофосфида) являются беспороговыми, т. е. их повреждающее действие на плод проявляется даже при воздействии самых минимальных доз [Jusko W. J., 1972]. Поэтому использование на практике принципа применения лекарственных средств у беременных в диапазоне минимальных — средних терапевтических доз является действенной мерой предупреждения возможности токсического воздействия того или иного лекарственного препарата на плод.

Наследственная предрасположенность. Особенности генотипа определяют видовую чувствительность плода к действию одного и того же лекарственного препарата [Дыбан А. П., Баранов В. С., Акимова И. М., 1970]. Так,

например, к талидомиду плод человека в 60 раз чувствительнее, чем плод мыши, в 100 раз — чем плод крысы, в 200 раз — чем плод собаки и в 700 раз — чем плод хомячка [Nadykaldine P. I., 1984].

В обзоре D. P. Hays (1981) представлены данные, характеризующие частоту пороков развития при действии одного и того же лекарственного средства у разных видов беременных животных (табл. 6).

Таблица 6. Видовая специфичность тератогенного действия лекарственных препаратов (по D. A. Hays, 1981)

Лекарственный препарат	Доза, метод введения (мг/кг)	Частота уродств, %		
		мыши	крысы	кролики
Ацетилсалициловая кислота	500 внутрь	31	—	—
Азатиоприн	10 »	0	0	57
Кортизон	5—10 внутримышечно	79	0	50
Колхамин	1,5 под кожу, внутривнутрибрюшинно	23	0	3
Этиндиола диацетат	1 внутрь, под кожу	30	0	0
Меклизин	125 внутрь	0	92	0
Метилпреднизолон	1 внутримышечно, под кожу	92	0	0
Этаперазин	250 внутрь	100	98	0

Причины различных реакций на тератогенное воздействие лекарственных препаратов в настоящее время изучены недостаточно. По-видимому, они зависят от путей метаболизма и способов образования токсичных метаболитов у некоторых видов лабораторных животных. Роль генотипа в тератогенезе показана в исследованиях, установивших различную чувствительность к лекарственным препаратам для различных видов животных и их линий одного и того же вида животных (табл. 7).

Особенности генотипа определяют также индивидуальную чувствительность плода к повреждающему действию лекарственных препаратов. Так, например, при использовании талидомида в одинаковых дозах и в одни и те же сроки беременности аномалии развития плода были зарегистрированы у 20% беременных, причем степень их выраженности существенно варьировала [Nadykaldine P. I., 1984].

В настоящее время конкретные механизмы этого явления не изучены. По аналогии с причинными факторами индивидуальной чувствительности к лекарственным препара-

там в постнатальном периоде можно предполагать, что данная закономерность обусловлена преимущественно наследственно детерминированными различиями.

Таблица 7. Роль генотипа в тератогенном действии лекарственных средств (по J. L. Hardein, 1976)

Лекарственный препарат	Вид животного	Поврежденные органы	Относительная частота возникновения уродств	
			линия животных низкой чувствительности (% уродств)	линия животных высокой чувствительности (% уродств)
Диакарб	Мышь	Передние конечности	0 (SWR/J)	80 (CBA/J)
Инсулин	»	Скелет	3 (Balb/CRr)	62 (129/Rr)
Фторурацил	»	Челюсти	4 (Balb/C)	92 (129)
Кортизон	»	Челюсти	20 (C57Bl/6J)	100 (A/J)
Букарбан	Крыса	Глаза	7 (не определено)	23 (не определено)
Талидомид	Кролик	Конечности	34 (Dutch)	67 (Wt/white)

Роль особенностей генотипа в тератогенном действии лекарственных средств подтверждают результаты популяционных исследований, проведенных на людях, свидетельствующие о том, что частота пороков развития неодинакова у представителей различных рас и национальностей. D. P. Hauss (1981) проанализировал частоту основных пороков развития у англичан, китайцев и американцев (табл. 8).

Вопрос о роли материнского организма в действии лекарственных веществ на плод может быть рассмотрен в двух взаимодополняющих аспектах. Во-первых, количество лекарственных препаратов, поступающих к плоду, существенно зависит от особенностей фармакокинетики препаратов в организме беременной. При этом существенное значение приобретают особенности патологического процесса у беременной. Так, например, при значительном увеличении объема внеклеточной жидкости, наблюдающемся при поздних токсикозах беременных, увеличивается объем распределения лекарственного вещества в организме женщины и вместе с тем снижается объем его распределения в организме плода.

Таблица 8. Частота развития пороков в различных популяциях
(по D. P. Hays 1981)

Аномалия	Количество пороков на 10 000 родов		
	англичане	китайцы	американцы
Анэнцефалия	20	12	7
Анофтальмия/Микрофтальмия	—	0,8	—
Spina bifida без анэнцефалии	14	2	—
Гидроцефалия без spina bifida	14	4	12
Аномалия сердца и больших сосудов	42	—	—
Незарращение верхнего неба	6	8	11
Незарращение верхней губы	4	6	5
Аномалии ступни	57	7	—
Врожденный вывих бедра	9	10	16
Диафрагмальная грыжа	5	—	—
Пупочная грыжа	4	3	—
Гипоспадия	18	8	4
Атрезия ануса	4	6	5
Недоразвитие конечностей	6	5	7
Агенезия почек	4	—	—
Синдактилия	7	4	10
Полидактилия	13	18	5

Качественные и количественные особенности влияния лекарственных веществ на плод зависят также от функционального состояния организма беременной, что было экспериментально подтверждено в опытах, проведенных на беременных белых крысах, у которых путем иммобилизации моделировали состояние стресса. Иммобилизация не сопровождалась тератогенным эффектом, но способствовала увеличению постимплантационной гибели зародышей. На этом фоне существенно усиливалось эмбриолетальное и тератогенное действие салицилата натрия. Если салицилат натрия, введенный на 10-й день беременности в дозе 200 мг/кг, не вызывал повреждения плода, то введенный в этой же дозе на фоне иммобилизации он вызывал уродства у 6,8% эмбрионов [Чеботарь Н. А., 1969].

В опытах на овцах установлено, что стимуляция сократительной функции матки окситоцином, простагландином $G_{2\alpha}$, метилэргометрином на фоне моделированного постгеморрагического синдрома, приводящего к дефекту транспортнотрофической функции плаценты, приводит к резкому ухудшению состояния внутриутробного плода [Филимонов В. Г., 1976].

Вполне реальной является также ситуация, при которой плод реагирует на введенный беременной лекарственный препарат даже при условии, если этот препарат не проникает через плацентарный барьер. Опосредованное влияние лекарственных веществ на плод в этой ситуации определяется функциональными сдвигами в организме беременной. Так, например, одним из осложнений при лечении ганглиоблокаторами беременных с поздними токсикозами может быть гипоксия плода. Это обусловлено возникающим под влиянием ганглиоблокаторов резким падением уровня артериального давления в организме беременной, снижением маточно-плацентарного кровотока, вследствие чего у плода могут возникнуть проявления острой кислородной недостаточности.

Так как большинство лекарственных средств проходит через плацентарный барьер, то эти вещества, вводимые беременным, могут оказать существенное влияние на потомство.

К числу лекарственных препаратов, наиболее часто применяемых во время беременности и родов, относят средства для обезболивания родов (наркотические анальгетики, местные анестетики и др.), средства, применяемые для лечения экстрагенитальных заболеваний (противосудорожные, антикоагулянты и др.). Ниже приведены обобщенные данные о влиянии ряда лекарственных средств на новорожденного при их введении женщинам в конце беременности и в момент родов [D. J. Birkett, J. J. Grygiel, 1981].

Лекарственный препарат	Влияние на новорожденного
Седативные и снотворные средства:	
Бензодиазепины (хлорзепид, сибазон, феназепам и др.)	Гипотермия, гипотония, апноэ, синдром отмены
Барбитураты (фенobarбитал и др.)	Депрессия, синдром отмены
Опиаты	Депрессия, синдром отмены
Общие и местные анестетики	Брадикардия, апноэ, суророги, возбуждение, повышенная раздражимость, опистотонус, тахикардия, в том числе желудочковая, метаболический ацидоз
Фенотиазины (аминазин и его аналоги)	Эстрапирамидные расстройства

Лекарственный препарат	Влияние на новорожденного
Нестероидные противовоспалительные средства (индометацин и др.)	Нарушенная кардиопульмональная адаптация
Антитиреоидные средства	Зоб
β-Адреноблокаторы	Длительная брадикардия, гипогликемия

Таким образом, уяснение основных закономерностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных веществ в системе мать — плацента — плод — новорожденный позволяет составить общие представления об их эмбриотоксических, тератогенных и фетопатических свойствах, что в значительной степени облегчает понимание вопроса частной фармакологии и токсикологии плода.

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ ПЛОДА

Глава 3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

3.1. СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

Лекарственные препараты этой группы применяются для обезболивания родов, при проведении операции кесарева сечения и других хирургических вмешательств у беременных.

Средства для ингаляционного наркоза: фторотан, эфир для наркоза, трихлорэтилен (трилен), хлорэтил, закись азота, метоксифлуран, циклопропан; для неингаляционного наркоза — барбитураты, гексенал и тиопентал-натрий, а также пропанидид (сомбревин), преднион (виадрил), кетамин (калипсол, кеталар).

Характерным свойством средств для наркоза независимо от метода их введения в организм беременной (ингаляционный, парентеральный) является их быстрый трансплацентарный переход к плоду. R. L. Nation (1980), рассмотрев особенности фармакокинетики ряда средств для наркоза во время беременности и родов, установил, что соотношение концентраций препарата в сыворотке крови плода к его концентрации в крови роженицы составляет для метоксифлурана 0,5—0,7, а для закиси азота — 0,8. Соотношение концентраций тиопентала-натрия в сыворотке крови из пупочной вены и венозной крови роженицы было < 1 ; при этом уровень препарата в сыворотке крови пупочной артерии плода был ниже, чем в сыворотке крови пупочной вены.

Быстрый трансплацентарный переход к плоду зарегистрирован для кетамина. Уже через 1,5—6,5 мин после его внутривенного введения матери концентрация кетамина в смешанной пуповинной крови соответствовала его концентрации в венозной крови плода.

На ранних стадиях эмбриогенеза возникновение эмбриотропного эффекта в результате использования ингаляционных средств для наркоза может быть связано с их липо-

тропностью, это обуславливает возможность накопления лекарственных препаратов в тканях эмбриона и плода в течение более длительного периода, чем в организме матери. Подобные свойства наркотиков создают реальные предпосылки для возникновения тератогенного эффекта, который, однако, проявляется избирательно в зависимости от вида и линии животных, а также от дозы введенного препарата. Так, эфир для наркоза, циклопропан и метоксифлуран не обладают тератогенным действием на плод грызунов, но вызывают врожденные аномалии развития при воздействии на эмбрион кур [Tuchmann-Duplessis H., 1984].

Экспериментально установлена способность хлороформа при ингаляционном пути введения индуцировать тератогенный и эмбриолетальный эффекты у крыс и мышей [Davidson L. W. F., Sammer D. D., Parker J. C., 1982]. Закись азота вызывает аномалии развития у эмбрионов кур, а в больших концентрациях (50—70%) оказывает тератогенное и эмбриолетальное действие на потомство крыс при ингаляции препарата самками на 8—14-й дни беременности [Tuchmann-Duplessis H., 1984; Brendel K., Duhamel K. C., Shepard T. H., 1985]. Круглосуточное введение начиная с 9-го дня беременности самкам крыс линии Sprague — Dawley газовой смеси, содержащей закись азота, вызывало у их потомства такие аномалии развития, как гастрошизис, микро- и анофтальмия. При аналогичном воздействии фторотаном подобного эффекта установлено не было [Lane G. A. et al., 1981]. В то же время Serag-El-Din M. N. и соавт. (1985) обнаружили, что субнаркотические концентрации фторотана вызывают дисэмбриогенез у потомства беременных крыс.

Судя по экспериментальным данным M. A. Petus, P. M. Hudson (1982), метоксифлуран не обладает тератогенным и эмбриолетальным действием. Ингаляция препарата крысам линии Fischer в течение всей беременности не сопровождалась задержкой развития потомства, кроме того, отсутствовали и изменения функциональных показателей. В течение недель после рождения у самцов отмечалось снижение двигательного-пищевых рефлексов и продолжительности сна, вызванного введением фенobarбитала. Аналогичные данные получены при введении метоксифлурана крысам линии Sprague — Dawley в течение всего периода беременности [Green C. J. et al., 1982].

При применении наркотиков существует определенный риск возникновения тератогенного и эмбриолетального эф-

фектов у плода человека. Проведенные в США наблюдения за 49 585 женщинами, которым в период беременности по показаниям назначались наркотики, и за 23 911 женщинами контрольной группы позволяют считать, что использование данных препаратов повышает риск возникновения спонтанных аборт и врожденных пороков развития [Tuchmann-Duplessis H., 1984]. Л. П. Суханова, И. П. Елизарова (1987) методами каптографии, математического анализа сердечного ритма исследовали характер постнатальной адаптации у новорожденных тех женщин, которым во время родов назначали различные наркотики (кеталар, гексенал, виадрил). У детей этих женщин были выявлены нарушения дыхания, сердечного ритма. Ритмическая реакция сердца ребенка на сосание нормализовалась лишь на 2—3-и сутки жизни.

Авторы полагают, что фармакологическая депрессия новорожденных является фактором риска в постнатальной адаптации, что обуславливает ограниченное применение наркотиков в период беременности и родов.

Однако подобная точка зрения разделяется далеко не всеми авторами. Х. Штамм (1987), например, не находит ограничений для применения средств для наркоза даже в ранние сроки беременности.

3.2. СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные препараты данной группы используют при нарушениях сна у беременных. К данной группе лекарственных средств относят производные барбитуровой кислоты — барбитал (веронал), барбитал-натрий, фенобарбитал (люминал), барбамил, этаминал-натрий, циклобарбитал (фенодорм), а также препараты других химических групп — нитразепам (эуноктин), метаквалон, бромизовал (бромурал) и др.

Фармакокинетика барбитуратов в организме беременной достаточно подробно исследована на примере фенобарбитала. При внутривенном его введении в III триместре беременности отмечалось снижение концентрации препарата в крови беременных женщин по сравнению с небеременными вследствие увеличения объема внеклеточной жидкости. Вместе с тем в поздние сроки беременности сокращается период полуэлиминации такого снотворного препарата, как метаквалон, что, вероятно, связано с усилением его биотрансформации в печени [Nöschel H. et al., 1982]. Однако это, по мнению авторов, не является причиной для из-

менения дозы или ритма введения этих препаратов при их использовании в поздние сроки беременности. L. O. Voegus, B. Jalling, A. Wallin (1978) исследовали особенности фармакокинетики фенобарбитала во время беременности и родов. Препарат вводили беременным для профилактики гипербилирубинемии в неонатальном периоде за несколько дней до родов, а также новорожденным в течение 7 дней после родов. Период полуэлиминации фенобарбитала у беременных составлял 79 ± 23 ч, а у новорожденных — 111 ± 34 ч. В. Krauer и соавт. (1973) провели подобные исследования при внутримышечном за несколько часов до родов введении 200 мг барбитала пациенткам с гипертензией. При этом время полувыведения препарата у матерей составляло $15,8 \pm 1,7$ ч, а у новорожденных — $39,0 \pm 4,9$ ч. Концентрация барбитала в сыворотке крови матери существенно не различалась, что свидетельствует о высокой степени трансплацентарного перехода препарата. Быстрый трансплацентарный переход барбитуратов к плоду подтверждают данные Н. Tuchmann-Duplessis (1984). Так как почечная экскреция барбитуратов у плода недостаточна, их концентрация в организме плода выше, чем в организме матери. Хотя указанные особенности фармакокинетики барбитуратов и свидетельствуют об их отрицательном воздействии на плод и новорожденного, однако, по мнению автора, снотворные препараты данного ряда не оказывают существенного влияния на пренатальное развитие.

Вместе с тем экспериментально установлено повреждающее действие на плод (эмбриолетальное, фетотоксическое и тератогенное) барбитуратов и, в частности, фенобарбитала.

В частности, сообщается о снижении массы тела и мозга плодов, рожденных от самок, получавших фенобарбитал во время беременности. Так, внутрибрюшинное введение препарата белым крысам с 5—10-го дня беременности до 17-го дня после родов в количествах, равных 1, 3 или 9 терапевтическим дозам, вызывало снижение массы мозга у 20—24-дневных крысят только в случае введения 9-кратной дозы. Независимо от дозы препарата у потомства отмечалось замедленное включение ^{14}C -лейцина в миелин и грубую фракцию ядерных белков мозга [Patsalos Ph. N., Wiggins K. S., 1981]. Введение беременным мышам больших доз (33—52 мг/кг) фенобарбитала с питьевой водой приводило к замедлению прироста массы тела потомства [Charman J. V., Cutler M. G., 1982]. Эти данные

подтверждают наблюдения J. Diaz (1983), установившего, что подкожное введение больших доз (15—60 мг/кг) фенобарбитала крысам в период с 25-го по 39-й день постнатальной жизни приводило к снижению у них массы мозга в среднем на 6%. В то же время при внутримышечном введении крысам линии Lond — Evans небольшой дозы фенобарбитала (10 мг/кг) с 18-го дня и до конца беременности у потомства, обследованного на 10—21-й день постнатальной жизни, не было установлено морфологических изменений сосудов коры мозжечка [Haupach R. S., Roth S. H., Spira A. W., 1982]. Внутримышечное введение белым мышам больших доз фенобарбитала или пентобарбитала-натрия сопровождалось резорбцией эмбрионов и возникновением пороков развития.

Экспериментально установлено нарушение поведенческих реакций у потомства крыс, получавших большие дозы фенобарбитала (35—52 мг/кг) с питьевой водой в период беременности. Так, например, у этих крысят наблюдалось усиление исследовательской активности наряду с уменьшением длительности неподвижного периода в темной камере [Charman J. B., Cutler M. G., 1982]. Подобные результаты получены при введении крысам больших доз (200—400 мг/кг) глутетимида (син. ноксирон) на 14—15-й день беременности. Это приводило к уменьшению двигательной активности и одновременно к увеличению латентного периода пробежек при обучении в лабиринте потомства I-го поколения [Котин А. М., Игнатьева Т. В., 1982].

Способность фенобарбитала индуцировать активность ферментов микросомального окисления, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, может приводить к различным эмбриопатиям при одновременном введении этого препарата с другими лекарственными веществами. По данным Т. Номига и соавт. (1984), барбитал и фенобарбитал усиливают тератогенное и эмбриолетальное действие аминоптерина у мышей. Авторы связывают это с индукцией ферментов печени, участвующих в трансформации аминоптерина в тератоген.

Тератогенный эффект снотворных препаратов других химических групп не выявлен. Так, введение беременным крысам и кроликам больших доз (100—200 мг/кг) метаквалона не сопровождалось возникновением у потомства дисморфогенеза [Brendel K., Duhamel K. C., Shepard T. H., 1985].

Установлено влияние фенобарбитала на развитие половой системы потомства. Подкожное введение 40 мг/кг пре-

парата крысам с 12-го по 19-й день беременности нарушал процесс полового созревания у их потомства [Gupta Ch., Shapiro B. H., Yaffe S. J., 1980]. У самцов наблюдались задержка опущения и уменьшение массы семенников, снижение фертильности, а у самок — задержка открытия входа во влагалище; наряду с этим происходили изменения эстрального цикла.

В механизме дисфункции репродуктивной системы, вызываемой фенобарбиталом, существенное значение имеет повышение уровня гонадотропинов, в первую очередь лютеинизирующего и половых гормонов у животных, пренатально получавших фенобарбитал [Yaffe S. J., 1980]. Влияние фенобарбитала на уровень половых гормонов нашло подтверждение в клинических наблюдениях. Так, например, двухнедельный прием женщинами в поздние сроки беременности фенобарбитала в дозе 100 мг в день приводил к снижению концентрации эстриола в сыворотке крови [Heikkinen I., Luoma P., Glostalo P., 1985].

В настоящее время дискутируется вопрос о возможности тератогенного действия барбитуратов на плод человека. Большинство авторов отрицают такую возможность. Имеются данные об отсутствии дисморфоза у плода беременных, пользовавшихся снотворными средствами в ранние сроки беременности [Tuchmann-Duplessis H., 1984].

В то же время у новорожденных обнаруживалось пристрастие к фенобарбиталу в тех случаях, когда материн наркоманы продолжали принимать большие дозы данного препарата в течение всей беременности или последнего ее триместра.

Явления лекарственной зависимости к фенобарбиталу и синдром отмены у новорожденного могут быть купированы введением ему данного препарата, а также назначением аминазина [Tuchmann-Duplessis H., 1984].

Дополнительным фактором возможного отрицательного влияния фенобарбитала на организм новорожденного является высокая степень его экскреции в грудное молоко. Соотношение концентрации фенобарбитала в грудном молоке и сыворотке крови беременных составляет 0,17—0,28. При применении терапевтических доз препарата его концентрация в сыворотке крови беременной составляет 30 мг/л, в то время как вероятная концентрация в грудном молоке — 6 мг/л [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981]. При систематическом приеме фенобарбитала кормящими грудью женщинами у новорожденных наблюдается повышенная сонливость.

Выше уже упоминалось о том, что фенobarбитал индуцирует активность цитохром Р-450-зависимых микросомальных оксидаз смешанной функции, принимающих участие в процессе детоксикации различных ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств. Подобный эффект препарата проявляется и в организме плода. Введение самкам крыс 50 мг/кг фенobarбитала с 16-го по 19-й день беременности способствовало повышению массы печени плода, содержания в ней цитохрома Р-450. Вместе с тем отмечалось увеличение скорости выведения ¹⁴С-левомицетина при введении его новорожденным крыскам. Это создает предпосылки для использования фенobarбитала с целью антенатальной профилактики токсического воздействия лекарственных препаратов на плод и новорожденного. Подобная терапия достаточно широко используется в настоящее время для профилактики гипербилирубинемии новорожденных при резус-конфликтной беременности. Наиболее выраженный эффект достигается при назначении фенobarбитала беременным женщинам до родов, а затем новорожденным в первые дни жизни [Скакун Н. П., 1976].

Применение фенobarбитала основано на его свойстве индуцировать в организме беременной активность УДФ-глюкуронилтрансферазы, способствуя образованию de novo этого фермента в печени плода. Благодаря этому значительно возрастает образование нетоксичных глюкуронидов билирубина. Установлено, что применение беременными суммарной дозы фенobarбитала в 1 г в течение нескольких недель до родов снижало частоту и выраженность гипербилирубинемии у новорожденных этих женщин по сравнению с детьми контрольной группы. Детальное неврологическое обследование не выявило каких-либо нарушений у детей, матери которых получали перед родами фенobarбитал [Valaes T. et al., 1980].

В нашей лаборатории А. Г. Цыпкун (1979) экспериментально доказал возможность усиления с помощью фенobarбитала компенсаторно-приспособительных реакций организма новорожденных кроликов, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Введение фенobarбитала натрия в суточной дозе 20 мг/кг внутримышечно с 24-го дня беременности и до родов существенно снижало смертность. У новорожденных крольчат отсутствовали характерные ЭКГ- и ЭЭГ-признаки гипоксии. В механизме противогипоксического эффекта фенobarбитала существенное значение имело улучшение процессов транспорта, капиллярно-тканевой диффузии и утилизации кислорода, по-

вышение содержания РНК в ткани печени новорожденных крольчат. Эти данные явились экспериментальным обоснованием для применения фенобарбитала в комплексном лечении 30 беременных с врожденными и приобретенными пороками сердца, хронической гипоксией плода [Гутман Л. Б. и соавт., 1979]. Установлено, что ежедневное применение препарата беременными в дозе 50 мг в течение 7—10 дней до родов способствует улучшению состояния новорожденных. Одновременно повышается содержание АТФ в эритроцитах, уменьшается содержание молочной и пировиноградной кислот в крови новорожденных, нормализуются параметры КОС.

3.3. ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

3.3.1. Седативные средства

Из числа данных средств у беременных применяется магния сульфат как гипотензивное средство при поздних токсикозах, а также в случаях угрожающего аборта или угрозы преждевременных родов как средство, расслабляющее мускулатуру матки.

Препараты брома и валерианы не находят в последнее время широкого применения, так как в качестве седативных средств у беременных используются преимущественно транквилизаторы.

Соли брома хорошо проникают через плацентарный барьер, экскретируются в грудное молоко, что следует учитывать при их применении в периоды беременности и кормления грудью. Эти препараты могут накапливаться в организме плода и вызывать явления бромизма у новорожденных.

Ph. Geap и соавт. (1985) описали 2 случая выраженного проявления бромизма в виде высыпаний на коже туловища и нижних конечностей, наступившие у женщин на 7—8-м месяце беременности вследствие систематического и длительного приема препаратов брома. Наряду с клиническими проявлениями у обеих женщин определялась повышенная концентрация брома в сыворотке крови, грудном молоке и моче. У одного из новорожденных отмечалась повышенная концентрация брома в крови пуповины, а в постнатальном периоде задержка прибавки массы тела. Состояние ребенка нормализовалось только после отмены грудного вскармливания.

Применение магния сульфата у беременных с гиперто-

нической болезнью сопровождалось усилением вариабельности ритма сердечных сокращений у плода. Подобный эффект не отмечали в случаях тяжелой внутриутробной гипоксии плода, что связано, по-видимому, с угнетением деятельности его центральной нервной системы и рефрактерностью вследствие этого к фармакодинамическим эффектам магния сульфата [Branconi E. et al., 1981].

Установлено, что при лечении магния сульфатом угрожающих преждевременных родов не происходит нормализации функции фетоплацентарного комплекса, несмотря на релаксирующее действие данного препарата на миометрий [Кудрина Е. А., Крутьковская Н. П., Кирющенко А. П., 1981].

К числу возможных побочных действий магния сульфата на плод можно отнести снижение мышечного тонуса и сонливость, наблюдаемые у тех новорожденных, чьи матери во время родов получали данный препарат [Anderson K. E., Forman A., Ulmsten U., 1983].

При длительном лечении магния сульфатом беременных у их новорожденных может наблюдаться гипербилирубинемия [Lipshitz P. J., 1971].

3.3.2. Транквилизаторы

В акушерской практике транквилизаторы применяются в комплексе мероприятий по обезболиванию родов, при лечении поздних токсикозов беременных, при различных стрессовых ситуациях и невропатических состояниях.

К транквилизаторам относятся следующие лекарственные препараты: производные бензодиазепа — хлордиазепоксид, элениум, либриум), сибазон (диазепам, седуксен, валиум), феназепам, нозепам (тазепам, оксазепам), мезапам (рудотель); карбаминовые эфиры замещенного пропандиола — мепротан (мепробамат), изопротан (скутамил); замещенные дифенилметана — амизил; разные по химическому строению — триоксазин, оксилидин, гиндарин и др.

К данной группе препаратов также относится талидомид (Na — соль фталимидглутаримида). Широкую известность этот препарат приобрел в связи со свойством вызывать врожденные аномалии развития. Его массовое использование привело к рождению детей с различными пороками развития.

Талидомидная эмбриопатия характеризуется нарушением развития конечностей, врожденными дефектами на-

ружного, среднего и внутреннего уха, глаз, висцеральных органов.

Морфологическое сходство талидомидной эмбриопатии с аномалиями развития, возникающими при дефиците таких витаминов, как рибофлавин и фолиевая кислота, позволяют предположить, что тератогенный эффект талидомида обусловлен его конкурентными отношениями с указанными витаминами, являющимися кофакторами ферментов, играющих существенную роль в процессах обмена и метаболизма на ранних стадиях эмбриогенеза [Чернух А. М., Александров П. Н., 1969].

В Советском Союзе талидомид никогда не применялся в клинической практике.

Транспланцентарный переход транквилизаторов изучен достаточно подробно. У женщин, срок беременности которых составлял 13—16 и 30—40 нед, исследовалась фармакокинетика оксазепам при однократном введении внутрь 0,015 г препарата. Методом газожидкостной хроматографии было установлено, что на ранних стадиях беременности соотношение свободного и конъюгированного оксазепам в сыворотке крови пупочной вены плода и крови беременной составляет 0,6, а на более поздних стадиях — 1,1. Эти данные свидетельствуют о хорошей проходимости оксазепам через плацентарный барьер [Kongas L. et al., 1980].

В работе А. J. Cummings (1983) представлены особенности фармакокинетики ряда производных бензодиазепина (диазепам, хлосепада, оксазепам) у беременных и небеременных женщин. При однократном введении диазепам в дозе 10 мг/кг женщинам, срок беременности которых составлял 29—31 нед, увеличивались период полуэлиминации и объем распределения препарата; при этом его общий клиренс не изменялся. При назначении в те же сроки беременности хлосепада увеличивался его общий клиренс, при применении оксазепам период полуэлиминации снижался, а общий клиренс препарата возрастал. Так, например, период полувыведения диазепам из организма роженицы при его однократном внутривенном введении составлял 65 ± 29 ч, а время полувыведения оксазепам при аналогичном пути введения было в десять раз меньше ($6,5 \pm 0,8$ ч) [Nation K. L., 1980].

Скорость элиминации диазепам и хлосепада зависит преимущественно от интенсивности их биотрансформации в печени. Для этих лекарственных средств характерен низкий коэффициент ($< 0,3$) выведения печенью вследствие

относительно низкой концентрации свободной фракции препарата, циркулирующей в крови беременной [Dvorchik B. H., 1982]. В то же время известно, что степень связывания диазепама белками сыворотки крови у женщин в период с 15-й недели беременности и до 5-го дня после родов ниже, чем у небеременных [Dean M. et al., 1980].

О быстром трансплацентарном проникновении диазепама к плоду свидетельствуют данные R. L. Nation (1980). После внутривенного введения препарата женщинам в период родов он через 5 мин обнаруживается в крови плода, причем концентрация диазепама в крови пуповины была выше, чем в материнской крови [Moore K. G., Mc Bride W. G., 1978].

По классификации W. J. Waddell, C. Marlowe (1981) диазепам и оксазепам относятся к группе лекарственных веществ, при введении которых в организме беременной относительно медленно происходит выравнивание концентраций лекарственного препарата в материнской и плодовой камерах, что обусловлено, в частности, достаточно высокой степенью связи препаратов данной группы белками плазмы крови беременной. В дальнейшем для этой группы лекарственных препаратов характерна более высокая концентрация в сыворотке крови плода, чем в сыворотке крови беременной.

Эта особенность диазепама может быть обусловлена более прочной взаимосвязью данного препарата с белками сыворотки крови плода, что в свою очередь может приводить к накоплению диазепама в его организме [Nau H. et al., 1983].

Этими особенностями фармакокинетики диазепама объясняются, по-видимому, угнетение дыхания, гипотония, гипотермия и торможение рефлекторной деятельности и, в частности, сосательного рефлекса у новорожденных при антенатальном поступлении в их организм диазепама и его основного метаболита N-диметилдиазепама. Значительные концентрации препарата определяются в сыворотке крови детей еще спустя много времени после рождения, чему способствует более длительный период полуэлиминации диазепама у новорожденных по сравнению со взрослыми людьми (время полувыведения соответственно 15—100 и 15—25 ч) [Heimann G., 1981; Arulappu R., Biggs J. C. G., Allan J. A., 1981]. Симптомы отмены могут развиваться у новорожденных при систематическом применении диазепама матерью в дозах 10—15 мг в течение последнего триместра беременности [Hill M., Kleinberg F., 1984].

Следует иметь в виду свойства диазепама и его основного метаболита, а также оксазепама экскретироваться в грудное молоко, что при кормлении ребенка грудью вызывает повышенную сонливость и снижение массы тела новорожденного. Концентрация диазепама в грудном молоке составляет примерно $\frac{1}{10}$ от таковой в сыворотке крови матери. Побочные действия у новорожденного наблюдаются при повторном применении диазепама в суточной дозе, превышающей 10 мг/кг [Edwards A., 1981].

Возможность токсического влияния диазепама на организм плода и новорожденного заставляет критически относиться к его использованию в период беременности и во время родов [Munro C. D., 1981].

В то же время большинство экспериментальных исследований и клинических наблюдений свидетельствует об отсутствии нарушений морфогенеза при приеме беременными транквилизаторов — производных бензодиазепаина (диазепама, хлордиазепоксида и др.) и мепробамата.

Их введение беременным крысам, мышам и кроликам в период интенсивного органогенеза в дозах, в 20—40 раз превышающих терапевтические, не сопровождалось увеличением уровня врожденных пороков развития по сравнению с уровнем в контрольных группах животных [Tuchmann-Duplessis H., 1984]. Об этом свидетельствуют также эпидемиологические ретроспективные наблюдения на людях [Tuchmann-Duplessis H., 1975; Hartz S. C. et al., 1975].

Большой интерес представляет изучение действия реланиума в период беременности. Было исследовано состояние 275 новорожденных, матери которых получали во время родов реланиум (сибазон). 260 новорожденных составили контрольную группу. Данные электрокардиографии, кислотно-основного состава крови, оценка по шкале Апгар свидетельствуют о том, что препарат не оказывал отрицательного влияния на плод и новорожденного [Вентка М., Дзещухович Л., Ульман Ю., 1983].

Лишь отдельные сообщения указывают на возможность тератогенного эффекта при воздействии транквилизаторов. Так, L. Milkovich, B. J. Van Den Berg (1974) провели ретроспективное исследование у 20 504 женщин, принимавших мепробамат в период беременности. Уродства развития были зарегистрированы у 12% новорожденных, матери которых принимали данный препарат в начале (после 43-го дня) беременности. Однако на основании имеющихся данных не представляется возможным утверждать, что эти нарушения развития были обусловлены действием только

данного препарата, поскольку эти беременные могли подвергаться воздействию и других фармакологических агентов [Oakley G. P., 1980; Goujard J., Rumeau-Rouquette C., 1980; Brendel K., Duhamel R. C., Shepard T. H., 1985].

Вместе с тем появляется все больше исследований, позволяющих отнести ряд транквилизаторов и в первую очередь мепробамат и диазепам к числу поведенческих тератогенов. Так, было установлено, что у 21-дневных крысят, появившихся от самок, которым в течение 3-й недели беременности вводили мепробамат, был подавлен акустический рефлекс избегания [Barlow S. M., Khigh A. F., Sullivan F. M., 1979]. У потомства крыс, получавших в период беременности диазепам и феназепам, выявлялись изменения поведенческих реакций — усиление спонтанной двигательной активности и активности в «открытом поле», замедление выработки оборонительного рефлекса избегания в лабиринте [Любимов Б. И., Смольникова Н. М., Стрекалова С. Н., 1974; Смольникова Н. М., Стрекалова С. Н., 1980]. В отличие от интактных крысят у потомства самок, получавших внутрь диазепам в суточной дозе 0,2 г/кг с 5-го по 22-й день беременности, при исследовании его на 1, 7 и 14-й день постнатальной жизни было выявлено отсутствие фазы возбуждения при введении диазепама [Mas-sotti M., Alleva F., Balazs T., 1980]. У потомства самок крыс линии Wistar, получавших с 14-го дня беременности диазепам в дозах 2,5—10 мг/кг, наблюдалось увеличение латентного периода поведенческих реакций в «открытом поле», повышение числа ошибок и времени реакции при выполнении сложных задач [Gai N., Grimm V. E., 1982]. При анализе полученных данных было установлено, что у потомства крыс, получавших в период беременности диазепам, наблюдались изменения в функционировании ГАМК-ергических, дофаминергических и серотонинергических структур головного мозга [Leopard B. E., 1981, 1982].

Несмотря на значительное число экспериментальных исследований, выявивших поведенческие нарушения у потомства животных, получавших в период беременности диазепам и мепробамат, аналогичных клинических подтверждений влияния этих веществ на плод человека не получено. Это, по-видимому, связано с тем, что клинические наблюдения за новорожденными осуществлялись только в первые дни их жизни, а дальнейшего изучения поведенческих реакций и психического развития у детей этой группы не проводилось. Подобные наблюдения необходимы для того,

чтобы составить четкое представление о степени опасности нарушения психического развития детей, матери которых в период беременности применяли транквилизаторы.

3.3.3. Нейролептические средства

К нейролептикам относятся лекарственные препараты различных химических групп: производные фенотиазина — аминазин (плегوماзин), пропазин, левомепромазин (тизерцин), алимемазин (терален), метеразин, этаперазин, френолон, трифтазин (стелазин), фторфеназин (модитен), тиопроперазин (мажептил), перициазин (неулептил), тиоридазин (сонапакс); производные тиоксанта — хлорпро-тиксен; производные бутирофенона — галоперидол, трифлу-перидол (триседил), дроперидол, флуспирилен, пимозид; производные индола — резерпин, карбидин; а также кло-запин, сульпирид и др.

Препараты данного ряда применяют в акушерской практике для лечения ранних и поздних токсикозов беременных. Дроперидол используют изолированно или в сочетании в анальгетиком фентанилом с целью нейролептанальгезии для премедикации при проведении операции кесарева сечения, а также для обезболивания патологических родов. Резерпин и его аналоги применяют для лечения гипертонической болезни у беременных и гипертензивного синдрома при поздних токсикозах.

В настоящее время особенности фармакокинетики этих препаратов в организме беременной изучены недостаточно. По данным Н. Tichmann-Duplessis (1984), нейролептики фенотиазинового ряда быстро проникают через плацентарный барьер, обнаруживаются в тканях плода и амниотической жидкости. Более детально исследована экскреция ряда нейролептиков с грудным молоком. Концентрация аминазина в грудном молоке колеблется в широких пределах и составляет 7—98 нг/мл, а в сыворотке крови женщины в период лактации — 16—52 нг/мл [Wiles D. H., Orr M. W., Kolakowska T., 1978], что может явиться причиной повышенной сонливости у грудных детей. При применении кормящими грудью женщинами около 30 мг галоперидола в сутки в течение 6 дней его концентрация в грудном молоке через 11 ч после приема последней дозы составляла 5 нг/мл. При суточной дозе препарата 12 мг концентрация галоперидола в грудном молоке через 9 ч после последнего приема составляла 2 нг/мл. Через 3 сут после приема последней дозы препарат в грудном молоке не определялся.

Учитывая, что грудной ребенок потребляет от 0,5 до 1,5 л молока в сутки, максимальная суточная доза галоперидола, поступающая к ребенку этим путем, может составлять 0,0075 мг, что не представляет для него реальной опасности [Edwards A., 1981].

Хотя тератогенное воздействие этих соединений нельзя полностью исключить, большинство экспериментальных и клинических исследований не подтверждает наличие подобного эффекта нейролептиков фенотиазинового ряда. В частности, эти лекарственные препараты не оказывают, как правило, тератогенного действия на грызунов (крыс, мышей, кроликов, хомяков). Н. Tuchmann-Duplessis (1984) обобщил результаты экспериментального изучения данного эффекта. Только в 3 сообщениях из 11 описано возникновение пороков развития в виде расщепления верхнего неба у потомства белых крыс или мышей при введении беременным самкам аминазина и метеразина.

Внутримышечное введение крысам линии Loud — Evans 5 мг/кг аминазина с 8-го дня беременности до дня родов приводило у потомства к укорочению длины сосудов мозжечка, преимущественно в слое Пуркинье [Haunach R. S., Roth S. H., Spira A. W., 1982].

Нейролептики фенотиазинового ряда — хлорацизин, аминазин — оказывали в субтоксических дозах выраженное эмбриолетальное действие как в опытах *in vitro* (при добавлении препаратов в среду культивирования эмбрионов белых крыс), так и *in vivo* (введение белым крысам с 9-го по 14-й день беременности). Эмбриолетальные свойства аминазина выражались в увеличении общей постимплантационной гибели эмбрионов, отставании развития, кровоизлияниях и отеках у плодов; в отдельных случаях наблюдались микро- и гидроцефалия [Скосырева А. М., 1982].

По данным А. П. Камахина (1971), введение белым беспородным мышам внутрь 10 мг/кг аминазина в 1-й и 2-й дни беременности оказывало эмбриолетальный эффект, что было показано при культивировании *in vitro* эмбрионов со стадии 2 бластомеров до бластоцисты. В подобных условиях хлорацизин даже в дозе 200 мг/кг не оказывал подобного действия.

По данным I. Morigoma и соавт. (1978), полученным в опытах на белых крысах, введение резерпина во время беременности вызывало гипотрофию плода, дефекты развития мозга, почек, костей черепа и кровоизлияния в различные органы.

К настоящему времени не получено данных о тератогенном эффекте производного бутирофенона — галоперидола. При введении белым крысам сразу же после оплодотворения от 2,5 до 10 мг/кг данного препарата у их потомства не было обнаружено признаков дисморфогенеза. На 20-й день беременности отмечалось лишь уменьшение размеров плодов. При введении галоперидола после индукции подобный эффект отсутствовал. Величина плодов этих животных на 18-й день развития соответствовала величине плодов контрольной группы на 10-й день развития.

Установлено, что подобный эффект галоперидола не связан с его эмбриотоксическим действием, а зависит от задержки индукции оплодотворенной яйцеклетки в матку. Об этом свидетельствует отсутствие различий в постнатальном развитии потомства у животных, получавших и не получавших галоперидол [Tuchmann-Duplessis H., 1984].

Имеется ряд экспериментальных исследований, в которых выявлены нарушения поведения у потомства крыс, получавших в период беременности нейролептики. Так, S. Ahlenius и соавт. (1977) установили нарушения обучения в «открытом поле» у 4- и 8-недельных крысят, полученных от самок, которым в период беременности вводился пенфлуридол. Пренатальное применение галоперидола обуславливало задержку развития некоторых врожденных рефлексов у потомства [Barlow S. M., 1982].

Поведенческие нарушения, обнаруживаемые у потомства животных, получавших в период беременности нейролептики, обусловлены изменениями содержания и связывания некоторых нейромедиаторов в различных структурах головного мозга. Установлено, что пренатальное применение пенфлуридола снижает содержание норадреналина и серотонина в различных отделах мозга новорожденных крысят [Ahlenius S. et al., 1973], а у 9-месячных крысят, родившихся от самок, получавших в период беременности аминазин, обнаружено сниженное связывание норадреналина в гиппокампе, полосатых телах и среднем мозге [Tonge S. R., 1973].

Данные экспериментальных исследований подтверждаются клиническими наблюдениями, во время которых также не обнаружено тератогенного действия у плодов женщин, употреблявших в период беременности нейролептики. В большинстве ретроспективных эпидемиологических исследований не выявлена корреляция между лечением беременных производными фенотиазина и уровнем врожден-

ных пороков развития плода и новорожденного. Исключение составляет работа С. Rumeau-Rouquette, С. Goujard, G. Huel (1977), в которой представлены результаты проспективных наблюдений за 315 женщинами и выявлена положительная корреляция между применением у них нейролептиков (производных фенотиазина) и возникновением уродств у детей. Однако в данном исследовании имеются существенные методические погрешности. В основную группу пациенток включены 315 женщин, принимавших в I триместре беременности не только нейролептики, но и другие лекарственные препараты. Увеличение частоты уродств в основной группе пациенток могло быть связано как с патологическим процессом в организме матери, так и с терапией лекарственными препаратами, назначаемыми параллельно с нейролептиками.

В литературе имеются отдельные сообщения о возникновении поведенческих нарушений у детей, матери которых применяли во время беременности высокие дозы нейролептиков — производных фенотиазина. В частности, описан случай поведенческих и невропатических расстройств, наблюдавшихся с 21-го дня жизни ребенка, при систематическом лечении матери с 12-й недели беременности аминазином в суточной дозе 1,2 мг и дополнительно (с 14-й недели) флуфеназином в суточной дозе 50—100 мг [O' Connor M., Johnson G. H., James D. I., 1981].

В эпидемиологических исследованиях не было получено данных, свидетельствующих о нарушениях внутриутробного развития плода при назначении галоперидола и прохлорперазина в ранние сроки беременности [Hanson J. W., Oakley G. P., 1975; Rao J. H., Agulapury R., 1981].

Вместе с тем возможность фетотоксического эффекта нейролептиков исключить нельзя. В экспериментах на белых крысах и крольчихах нами совместно с А. Г. Пап, Е. С. Стальненко, Л. Б. Гутман и др. было исследовано влияние на плод аминазина и резерпина. Оба препарата оказывали эмбриолетальное действие, выраженность которого зависела от сроков беременности и величины дозы лекарственного препарата. Так, при введении белым крысам 1 мг/кг резерпина на 8-й день беременности гибель эмбрионов наблюдалась в 20% случаев. При введении той же дозы препарата с 1-го по 13-й день беременности подобный эффект наблюдался в 30% случаев. Под влиянием обоих препаратов у плодов, исследованных на 20-й день беременности, отмечалось повышенное содержание

коллагеновых белков в поперечнополосатых мышцах, сердце, печени и почках. У новорожденных крольчат во время ЭКГ были выявлены изменения, проявляющиеся смещением сегмента $S-T$, увеличением зубца T в I отведении и появлением отрицательного зубца T в III отведении [Пап А. Г., Тараховский М. Л., 1967].

Одним из основных проявлений фетотоксического эффекта резерпина и его аналогов является возникновение у новорожденных характерного симптомокомплекса. Примерно у 10% детей в течение первых 5 нед после рождения наблюдалось нарушение носового дыхания, обусловленное обильным отделением слизи, брадикардия, гипотония, повышенная сонливость. При этом повышение внутриутробной гибели плодов не отмечалось.

W. Lobbe (1984) считает, что применение резерпина во время беременности нежелательно из-за его отрицательного действия на новорожденного вследствие развития респираторного дистресс-синдрома и нарушения терморегуляции.

В дозах, которые не вызывают токсических проявлений у беременных, резерпин не оказывает тератогенного влияния на плод человека [Khera K. S., 1984].

3.3.4. Психостимуляторы

Лекарственные препараты данной группы, за исключением кофеина и его производных, не применяются у беременных из-за их токсичности. К психостимуляторам относят кофеин, фенамин (амфетамин), меридил, сиднокарб, сиднофен и др.

Элиминация кофеина осуществляется в основном путем метаболизма в печени и имеет низкий ($<0,3$) коэффициент выведения данным органом [Dvorchik B. H., 1982]. Элиминация препаратов данной группы зависит главным образом от скорости метаболических превращений в печени; почечный клиренс кофеина составляет в среднем 1,5% от такового сыворотки крови [Bonati M. et al., 1982]. Изучение особенностей фармакокинетики кофеина в период беременности позволило установить, что при увеличении срока беременности наблюдается постепенное увеличение периода полуэлиминации этого препарата в сыворотке крови и соответственно снижение общего клиренса без существенных изменений объема распределения препарата [Aldridge A., Bailey J., Neims A. H., 1981; Knutti R., Rothweiler H., Schlatter Ch., 1981]. Эти данные свидетельствуют о

снижении биотрансформации кофеина в печени в период беременности.

Экспериментальные исследования подтверждают возможность отрицательного влияния кофеина на плод и новорожденного. Так, установлено, что поступление с пищей 10 мг/кг кофеина в организм самок крыс, начиная с 13-го дня беременности и до 22-го дня после родов, приводит к снижению содержания нуклеиновых кислот, белка, холестерина в различных отделах мозга крысят-самцов [Makamoto T. et al., 1986]. У крысят, родившихся у самок, получавших 10 мг/кг кофеина с питьевой водой в течение всей беременности, были выявлены нарушения функции поджелудочной железы в виде гиперинсулинемии с последующей гипoinsулинемией. Кроме того, установлено снижение массы тела новорожденных и 20-дневных крысят-самцов, рожденных от самок линии Wistar, получавших в течение всей беременности и в период лактации 10 мг/кг кофеина в сутки с питьевой водой. Поскольку одновременное введение сахарозы самками приводило к нормализации массы тела крысят, авторы считают, что задержка роста потомства обусловлена нарушением усвоения пищи беременными самками [Dunlop M., Conet J. H., Garkins R. G., 1981]. Иной точки зрения придерживаются Morigushi M., Scott W. J. (1986). По их мнению, предварительная адреналэктомия у беременных крыс линии АКК, получавших кофеин, в значительной мере предотвращала развитие тератогенного эффекта (эктродактилия, расщепление неба) у плодов. Высокие дозы кофеина (175 мг/кг) вводили самкам на 11-й и 12-й день беременности. Авторы полагают, что тератогенный эффект кофеина обусловлен избыточным выбросом катехоламинов из надпочечников самок. В больших дозах кофеин потенцирует тератогенный и фетотоксический эффект других лекарственных препаратов. Подобное действие кофеина установлено, в частности, при одновременном введении мышам линии ICR этого препарата с дифенином [Skalko R. G., Poche P. D., Kwasiogoch T. E., 1984], а также с митомицином или хлорамбуцилом [Fujii T., Nakatsuka T., 1983].

Особого внимания заслуживает свойство кофеина отрицательно влиять на репродуктивную функцию самцов. Подкожное введение самцам крыс 50 мг/кг кофеина в сутки в течение 4 дней до спаривания приводило в дальнейшем к существенному увеличению перинатальной гибели потомства. При введении самкам в течение суток 5 мг/кг кофеина подобный эффект не выявлялся. Одной из воз-

можных причин гонадотоксического эффекта авторы считают повреждение сперматозоидов; при этом нельзя исключить непрямые эффекты препарата, связанные с эндокринными и другими нарушениями в организме самцов, обусловленные действием кофеина [Soyka L. F., Joffe J. H., 1980; Joffe J. H., Soyka L. F., 1982].

В настоящее время дебатруется вопрос о степени повреждающего действия кофеина на плод человека. В первую очередь это относится к женщинам, употребляющим чай и кофе в повышенных количествах. Так, например, установлено, что у женщин, употребляющих более 600 мг кофеина в сутки, возникает реальная опасность аборта, преждевременных родов [Munro C. D., 1981]. Поступление таких количеств кофеина в организм беременных вполне реально, если учесть, что растворимый кофе содержит от 3 до 4% кофеина и содержание последнего в одной чашке кофе составляет в среднем 100—150 мг. В листьях чая кофеина содержится больше, чем в зернах кофе, однако в приготовленных из них напитках его концентрация приблизительно одинакова. Лица, злоупотребляющие данными напитками, получают в сутки от 1 до 3 г кофеина, что значительно выше того уровня, который может представлять опасность для плода. Именно поэтому большинство авторов рекомендуют ограничивать употребление кофе и чая в период беременности, особенно в первом триместре [Morris M. B., Weinstein L., 1981; Migro N., 1983]. Kirksey A., Groziak S. M. (1984) считают необходимым ограничивать употребление этих напитков, а также кофеина в период лактации. Кофеин свободно проникает в грудное молоко, причем соотношение его концентраций в грудном молоке и сыворотке крови составляет 0,82. Приблизительно 66% от введенной внутрь дозы кофеина может экскретироваться с грудным молоком. Следует учитывать также возможность возникновения у новорожденных и грудных детей выраженного возбуждения при действии кофеина [Fivdlay J. W. A. et al., 1981].

Поскольку, как указывалось выше, применение психостимуляторов и, в частности, фенамина, может явиться причиной наркомании, представляют интерес экспериментальные данные о действии данного препарата на плод как поведенческого тератогена. Введение фенамина беременным крысам вызывало у их потомства существенные нарушения в метаболизме медиаторов (норадреналина, серотонина, ГАМК и др.), принимающих участие в нейрогуморальной регуляции функций головного мозга [Leo-

nard В. Е., 1981, 1982]. По данным С. V. Н. Clarke, D. Gorman, A. Bernadakis (1980), введение крысам 1 мг/кг фенамина с 12-го по 15-й день беременности приводило к выраженному угнетению локомоторной активности крысят. L. D. Middaugh и соавт. (1974) выявили прямую корреляционную зависимость между угнетением локомоторной активности и изменениями в катехоламинергических системах мозга у крысят, рожденных самками, получавшими в период беременности фенамин.

Известно, что такие моноамины, как норадреналин, дофамин и др., являются регуляторами клеточного деления на ранних стадиях эмбриогенеза [Бузников Г. А., 1967; Леонов Б. В., 1979], принимают участие в регуляции морфогенеза мозговых структур [Lahier L. P., Dunn A. J., Harrefeldt C. Van., 1976]. Поэтому можно полагать, что именно этим объясняются поведенческие нарушения у потомства животных, получавших в период беременности фенамин. Экспериментальные данные, свидетельствующие о повреждающем влиянии фенамина на плод, позволяют интерпретировать ряд клинических наблюдений. Так, R. F. Matera, H. Zabala, A. P. Jimenez (1968) сообщили о случае рождения ребенка со *spina bifida* и экзэнцефалией у женщины-наркоманки, которая начиная с 5-й недели беременности ежедневно употребляла 20—30 мг фенамина. Нельзя исключить и потенциальную опасность возникновения нарушений поведения у детей, матери которых применяли фенамин в период беременности. Все это обуславливает необходимость исключения фенамина из арсенала лекарственных препаратов, применяемых в период беременности.

3.3.5. Антидепрессанты

Препараты данной группы имеют весьма ограниченное применение во время беременности, в частности, из-за возможного повреждающего влияния на плод.

К антидепрессантам относятся лития карбонат, амитриптилин (триптизол), имизин (мелипрамин), пиразидол, азафен, ниаламид (нуредаль) и др.

Экспериментально установлены тератогенные свойства трициклических антидепрессантов (имизина, амитриптилина и др.). Так, различные пороки развития центральной нервной системы выявлены у крольчат при введении самкам в ранние сроки беременности высоких доз имипрамина. Подобный эффект зависел не только от дозы вводимого препарата, но и от вида животного. У крыс и мышей тера-

тогенный эффект не наблюдали [Tuchmann-Duplessis H., 1984]. Однако у других видов грызунов, в частности у хомячков, однократное внутрибрюшинное введение имипрамина или амитриптилина на 8-й день беременности вызывало дозозависимый тератогенный эффект [Gugan M. S., Gill T. S., Gebet W. F., 1980]. Помимо тератогенного эффекта, трициклические антидепрессанты обладают свойством вызывать нарушения поведенческих реакций. Подкожное введение самкам крыс 4 мг/кг амитриптилина с 7-го дня беременности и до родов приводило к снижению локомоторной активности новорожденных крысят в течение 3 нед их постнатальной жизни. Поведенческие нарушения коррелировали с изменением концентрации серотонина в мозге новорожденных крысят [Bigl V. et al., 1982].

Эпидемиологические наблюдения на людях также свидетельствуют о тератогенном действии данного препарата на потомство. По данным E. V. Kuennsberg, J. D. Кноп (1972), у 2 из 18 женщин, принимавших имипрамин в течение первых 10 нед беременности, родились дети с пороками развития мышечной системы. Таким образом, высокий потенциальный риск тератогенного эффекта трициклических антидепрессантов исключает их применение в ранние сроки беременности. Следует также иметь в виду опасность использования данных лекарственных препаратов и в более поздние сроки беременности. У новорожденных, матери которых применяли антидепрессанты в поздние сроки беременности, отмечались такие реакции, как возбуждение, тахикардия, судороги [Rao J. H., Agularpu K., 1981].

Препараты лития относят к числу лекарственных средств, неметаболизирующихся в организме. Их фармакокинетика у беременной определяется степенью экскреции почками. Повышенный почечный кровоток и уровень гломерулярной фильтрации у беременных обуславливают повышенный почечный клиренс препаратов лития. Этот показатель в два раза выше у женщин на 7—8-м месяце беременности, чем после родов [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981]. Значительное число экспериментальных работ и клинических наблюдений посвящено изучению влияния на плод солей лития. Во время опытов на оплодотворенных яйцеклетках морского ежа установлено, что применение солей лития вызывает глубокие аномалии в период гаструляции. Подобный эффект наблюдался также при экспериментах на эмбрионах амфибий, кур [Tuchmann-Duplessis H., 1984]. Дозозависимый тератогенный эффект карбо-

ната лития выявлен К. Т. Szalo (1970) во время опытов на мышах. При введении мышам 100—200 мг/кг препарата уродства развития не возникали. При увеличении дозы до 400 мг/кг уровень карбоната лития в крови мышей соответствовал таковому у людей, принимавших карбонат лития, расщепление неба наблюдалось у потомства мышей тех линий, у которых подобный спонтанный эффект был редким. Внутривентрикулярное введение хлорида лития белым крысам в первые дни беременности приводило к возникновению уродств у 62% плодов [Wright T. L., Hoffman L. H., Davis J., 1971]. В опытах на двух инбредных линиях мышей (129 и A/J) установлено, что концентрация лития карбоната в крови мышей на 8—9-й и 11—13-й день беременности была в 6 раз выше, чем в крови человека при назначении ему терапевтической дозы. При этом у плодов возникают аномалии развития скелета. При концентрациях препарата в крови мышей, соответствующих концентрациям у человека, у многих животных наблюдался эмбриолетальный эффект [Smithberg M., Dixit P. K., 1982]. По мнению J. I. Nora, A. H. Nora, H. Toews (1974), соли лития являются тератогенами для человека, вызывая преимущественно пороки сердца. Из 118 детей, родившихся у женщин, которые принимали в период беременности препараты лития, пороки сердца были выявлены у 6. J. A. Filfenborg (1982) сообщил об интоксикации литием новорожденного, мать которого применяла цитрат лития во время беременности. У ребенка отмечались цианоз, признаки легочной гипертензии, связанной с нарушением функции сердца, гепатомегалия. По данным M. Gollus (1980), у 18 из 160 новорожденных, матери которых употребляли соли лития, были выявлены пороки развития (в том числе у 13 — пороки сердца).

Помимо трансплацентарного воздействия на плод, препараты лития могут оказывать неблагоприятное влияние на новорожденного через грудное молоко. Концентрация лития в грудном молоке составляет приблизительно $\frac{1}{2}$ от концентрации в сыворотке крови матери [Ereshefsky L., Gilderman A. M., Jewett C. M., 1979]. При применении солей лития кормящими грудью женщинами у новорожденных появляются цианоз, гипотония, нарушения функции коры головного мозга. Все эти данные свидетельствуют о том, что названные выше препараты противопоказаны беременным и кормящим грудью женщинам.

В настоящее время не получены данные, свидетельствующие о повреждающем действии на плод антидепресс-

сантов — ингибиторов моноаминоксидазы, в частности ниаламида. Даже при введении крысам в критические периоды эмбриогенеза больших доз этого препарата уродств развития не возникало [Tuchmann-Duplessis H., 1984]. При его применении в дозах 40 и 120 мг/кг выявлен слабый эмбриолетальный эффект [Фильцанова Г. А., Мальцева Г. Д., 1980]. Тем не менее побочные эффекты, наблюдаемые при употреблении данного препарата, могут вызывать нарушения функций моноаминергических структур мозга, особенно в период органогенеза, что обуславливает опасность применения этой группы антидепрессантов в период беременности.

3.4. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Противосудорожные препараты применяют при эпилепсии у беременных. В этот период частота судорожных припадков, как правило, возрастает. По данным А. Н. Knight, E. G. Rhind (1975), у 45% женщин с идиопатической эпилепсией она значительно увеличивается в период беременности. Поэтому беременным назначают непрерывные длительные курсы лечения противосудорожными препаратами, что определяет необходимость тщательного контроля за состоянием плода и новорожденного.

К числу противосудорожных средств относятся гексамидин, бензонал, бензобамил, дифенин (фенитоин), хлоракон, метиндион, карбамазепин (тегретол, стазепин) клоназепам, триметин, этосуксемид (суксилеп, ронтон), вальпроат натрия (конвулекс, депакин). Противосудорожное действие оказывают также фенобарбитал (люминал), транквилизаторы группы бензодиазепина.

Значительный практический интерес представляет изучение фармакокинетики противосудорожных препаратов в системе мать — плацента — плод. Наиболее полно изучен в этом отношении дифенин. По данным В. Н. Dvorchik (1982), дифенин относится к лекарственным средствам, подвергающимся биотрансформации преимущественно в печени и имеющим низкий ($<0,3$) коэффициент выведения данным органом. Скорость элиминации подобных веществ зависит главным образом от скорости их метаболических превращений в печени.

При систематическом применении дифенина у ряда пациентов наблюдается снижение его устойчивой концентрации в сыворотке крови в период беременности [Lander S. M. et al., 1977].

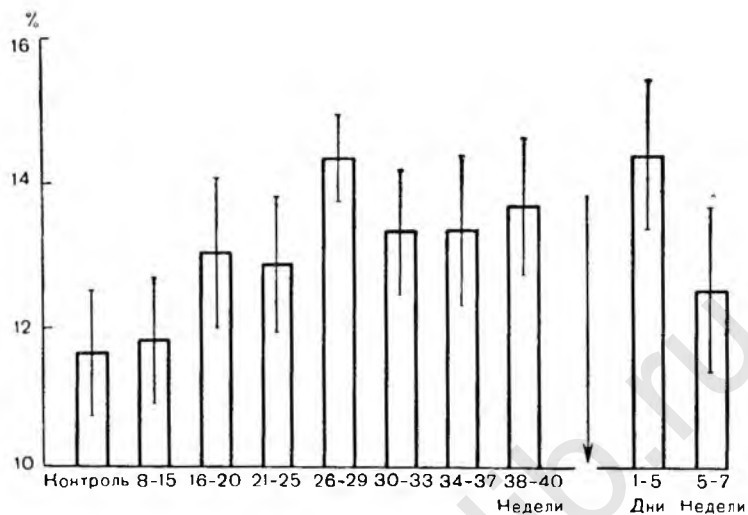


Рис. 13. Степень связывания дифенина белками сыворотки крови во время беременности [по M. Dean et al., 1980].
Стрелка — роды. Свободная фракция дифенина — ось ординат.

Методом равновесного диализа определена степень связывания дифенина белками сыворотки крови беременных женщин. Установлено, что степень связывания препарата резко изменяется с 16-й недели беременности и вплоть до 5 дня после родов [Dean M. et al., 1980] (рис. 13). Данная особенность может быть связана со снижением биодоступности и ухудшением всасывания дифенина и(или) с повышением уровня его метаболизма в печени во время беременности. Первое предположение базируется на данных К. Е. Ramsay и соавт. (1978), которые установили, что выделение дифенина с калом при сроке беременности 12 нед составляет 40%, при сроке беременности 22 нед — 56% от введенной внутрь дозы препарата. Экскреция парагидроксидифенина — основного метаболита дифенина — у этой женщины составляла 33% на 23—26-й неделе беременности по сравнению с 59% на 3 мес беременности. Вместе с тем, по данным N. K. Kechenour, M. G. Emery, R. J. Sawchuk (1980), определение в суточной моче концентрации дифенина и его основного метаболита не выявило различий в их экскреции у беременных и небеременных женщин, хотя и было установлено существенное снижение концентрации препарата в сыворотке крови

в период беременности. По мере увеличения срока беременности отмечалось снижение экскреции метаболита дифенина при отсутствии изменений в почечном клиренсе конъюгированной и неконъюгированной фракции.

Изменения в степени связывания дифенина белками сыворотки крови, возникающие при беременности, не должны существенно влиять на тактику врача при выборе оптимальных противосудорожных доз препарата. Более того, повышение уровня метаболизма дифенина, карбамазепина, этосуксимида у беременных диктует необходимость назначения более высоких доз этих препаратов [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981]. Существенное влияние на метаболизм дифенина во время беременности оказывает повышенный уровень прогестерона. Секреция плацентой прогестерона повышает активность микросомальных ферментов печени, участвующих в процессах гидроксирования дифенина и других противосудорожных препаратов. Применение во время беременности более высоких доз препаратов противосудорожного действия повышает риск их отрицательного влияния на плод и новорожденного.

Установлено, что частота уродств развития у потомства больных эпилепсией в 2—3 раза превышает таковую в общей популяции [Tuchmann-Duplessis H., 1984]. У детей, матери которых по поводу эпилепсии во время беременности принимали антиконвульсивные препараты, отмечена повышенная частота возникновения уродств (7%). Изменения со стороны ЦНС отмечались чаще у тех детей, матери которых в период беременности страдали приступами эпилепсии [Majewski F. et al., 1981].

В настоящее время дискутируется вопрос о том, являются ли выявленные при эпилепсии эмбриопатии следствием самого заболевания или возникают в результате приема матерью противозепилептических средств в период интенсивного органогенеза. Имеется достаточно оснований для того, чтобы считать второе предположение наиболее правильным [Dietrich E. et al., 1979; Jäder E. et al., 1979]. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования Н. Tuchmann-Duplessis, L. Mercier-Parot (1973); L. Mercier-Parot, Н. Tuchmann-Duplessis (1974), согласно которым введение дифенина беременным животным (крысам, мышам) в период интенсивного органогенеза вызывало развитие уродств у их потомства в виде расщепления верхнего неба, гидронефроза, недоразвития пальцев и др.

Экспериментальные данные о возникновении тератогенного эффекта вследствие назначения дифенина приведены

в работе К. Н. Finnel, G. F. Chernoff (1982). Самкам мышшей нейрологического мутанта «дрожания» за 15 мин до спаривания, а затем в течение 18 дней беременности назначали с водой дифенин в дозах 12 мкг/мл и 60 мг/мл. Увеличение дозы препарата приводило к выраженному снижению частоты спонтанных судорог и вместе с тем к возрастанию числа плодов с аномалиями развития центральной нервной системы, сердца, почек, костной системы.

Роль стереоизомерии лекарственных препаратов в эмбриолетальном и фетотоксическом эффектах дифенина и его метаболита нирванола выявлена в экспериментах с однократным введением этих веществ мышам линии Swiss ICR на 10-й день беременности. L-изомер нирванола был в 8 раз активнее d-изомера по эмбриолетальному эффекту; d-изомер дифенина снижал массу тела плодов на 11% больше, чем l-изомер [Wells P. G., Kupfer A., Lawson J. A., Harbison R. D., 1980].

В механизме повреждающего влияния дифенина на плод существенное значение имеет его гонадотоксический эффект. Введение 400 мг/кг препарата с кормом мышам-самкам линии Swiss в течение 3 нед до зачатия приводило к возникновению уродств развития плода, уменьшению числа эмбрионов. При этом дифенин существенно не влиял на содержание фолиевой кислоты и ее метаболизм в организме самок и плодов [Hansen D. K., Billins E., 1985]. Гонадотоксический эффект выявлен также у вальпровой кислоты и карбамазепина. Введение этих лекарственных препаратов самкам крыс линии Wistar в дозах 30 и 20 мг/кг соответственно подкожно с 2-недельного возраста в течение 3 мес приводило к уменьшению массы гонад. Введение аналогичных доз препаратов самцам вызывало уменьшение количества сперматозоидов и их подвижности. При спаривании самцов, получавших вальпровую кислоту, с интактными самками у последних снижалась плодовитость. Подобный эффект для карбамазепина не выявлен [Cohn D. E., Hommonai Z., Paz G. F., 1982].

Данные о возникновении под влиянием дифенина эмбриопатий дополняются экспериментально установленным свойством этого препарата вызывать патологические поведенческие реакции у подопытных животных. Внутримышечное введение белым крысам дифенина в дозе 1000 мг/кг на 9-й, 10-й или 13-й день беременности вызывало значительные изменения поведения у потомства в возрасте 10 нед [Mulleux Ph., Tassihari M. Sh., Keith D. A., 1983].

Как свидетельствуют экспериментальные данные, еже-

дневное подкожное введение мышам линии NMPJ вальпроевой кислоты в дозе 400 мг/кг с 7-го по 15-й день беременности приводит к увеличению числа резорбированных плодов, к снижению массы тела плодов, а также к появлению уродств развития в виде экзэнцефалии [Nau H. et al., 1981; Nau H., 1985].

Экспериментальные данные о тератогенном влиянии ряда противосудорожных препаратов подтверждаются клиническими наблюдениями. О наличии у противосудорожных препаратов тератогенного эффекта свидетельствуют популяционные исследования. Так, например, частота врожденных уродств у новорожденных в графстве Кардифф (Англия) за 7-летний период наблюдений составила 2,7%. Если беременные женщины, страдающие эпилепсией, принимали противосудорожные средства в I триместре беременности, частота врожденных уродств плодов увеличилась до 6,7%. Наряду с этим до 1,5% возрастала частота психических нарушений у детей. Перинатальная смертность повысилась с 28,6 до 42,5%. Проведенный ретроспективный и проспективный анализ причин возникновения пороков развития и потомства женщин, страдающих эпилепсией, также позволил выявить отрицательное действие противосудорожных средств на развитие плода. В группе женщин, страдавших эпилепсией и применявших в период беременности противосудорожные препараты, количество врожденных уродств плода составляло 11,5%, а в группе женщин, не лечившихся в период беременности, — 2,3% [Tuchmann-Duplessis H., 1984].

В литературе имеются сообщения, в которых подчеркивается опасность сочетанного применения противосудорожных средств и, в частности, дифенина с фенобарбиталом. F. Majewski и соавт. (1981) исследовали психический статус, неврологическую симптоматику, пороки развития у 194 детей, матери которых страдали эпилепсией, и у 71 ребенка, отцы которых наблюдались по поводу этого заболевания. Было установлено, что применение фенобарбитала либо самостоятельно, либо в сочетании с гексамидином вызывало проявления дисморфогенеза плода, подобные тем, которые имели место при действии дифенина. Совместное использование этих препаратов усиливало тератогенный эффект.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что из числа противосудорожных препаратов дифенин (син. фенитин, гидантоин) обладает наиболее выраженным тератогенным эффектом [Rao J. H., Agulappu R., 1981; Al-

bengres E., Tillement J. P., 1983; Majewski F. et al., 1981]. «Гидантоиновый» синдром характеризуется задержкой умственного развития плода, а также изменениями черепа — широким передним родничком, расхождением швов, уплощенной седловидной формой носа, незаращением верхних губы и неба. Могут также наблюдаться другие аномалии — гипертелоризм, птоз, косоглазие, гирсутизм, короткая шея, аномалии костей, полидактилия, кардиопатия, атрезия желудка, диафрагмальная грыжа, аномалии развития гениталий. Этот синдром возникает в среднем у 11% новорожденных, матери которых в период беременности применяли дифенин [Verloes A., Lambotte C., 1986].

«Гидантоиновый» синдром со смертельным исходом описан у ребенка, мать которого страдала эпилепсией и принимала дифенин в дозе 300 мг в первые 3 мес беременности (в последующие месяцы — по 100 мг). У новорожденного, погибшего через 6 ч после родов, выявлены пороки развития почек [Michalodimitrakis M., Parchas S., Contselinis A., 1981]. Таким образом, дифенин противопоказан для применения в период беременности. В то же время практически отсутствует возможность прекращения в этот период противосудорожной терапии, так как это представляет несомненную опасность для женщин, страдающих эпилепсией. Поэтому необходимо критически оценивать возможность повреждающего влияния на плод других противосудорожных препаратов. Установлено, что, помимо дифенина, тератогенной активностью обладает также триметин (тридион, триметадион). Впервые данные о тератогенном действии триметина на плод человека получены J. Gergan и соавт. (1970). Изучая семейные случаи врожденных пороков сердца, авторы обнаружили 2 семьи, в которых возникновение аномалий развития в период беременности было связано с применением триметина. Дальнейшие наблюдения подтвердили возможность возникновения врожденных пороков сердца при использовании триметина в период беременности [Zaskai E. N. et al., 1975]. «Триметиновый» синдром плода характеризуется краниофациальным дисморфозом, задержкой умственного и физического развития, пороками сердца, изменениями скелета. К его проявлениям относят также брахицефалию, аномалии глаз, неба, V-образные брови, эпикант, маленький загнутый нос, глубоко сидящие уши. В отличие от «гидантоинового» синдрома не наблюдается гипоплазия ногтей, фаланг пальцев [Goldman A. S., Yaffe S. J., 1979; Khера K. S., 1985; Verloes A., Lambotte C., 1986].

Представленные данные свидетельствуют о реальной опасности дисморфогенеза плода при использовании для лечения эпилепсии у беременных таких противосудорожных препаратов, как дифенин и триметин. Потенциальная опасность для плода существует и в отношении вальпроевой кислоты. При ее применении на 1—3% увеличивается появление *spina bifida* и менингоцеле. К клиническим проявлениям черепно-лицевого дисморфоза относят также эпикант, уплощенную, вздернутую форму носа, низкий лоб. Наряду с этим встречаются кардиопатии, нарушения психического развития и локомоторной функции плода [Verloes A., Lambotte C., 1986].

Следовательно, применение в ранние сроки беременности дифенина, триметина и вальпроевой кислоты противопоказано. Необходимость замены данных препаратов в период беременности, в частности, в период интенсивного органогенеза, другими противосудорожными препаратами — очевидна. В этом плане предпочтителен карбамазепин (финлепсин, стазепин, тегретол), который, судя по экспериментальным данным, не обладает тератогенной активностью [Tuchmann-Duplessis H., 1984; Pacifici G. M., Tomson T., Bertilsson L., 1985].

Отсутствуют данные о потенциальной тератогенной опасности для плодов человека карбамазепина и этосуксимида [Verloes A., Lambotte C., 1986]. А. А. Архангельский (1984) рекомендует применять при эпилепсии у беременных бензонал, как один из наиболее эффективных и наименее токсичных противосудорожных препаратов. Хотя, как указано в соответствующих разделах этой книги, противосудорожные средства из группы барбитуратов и бензодиазепинов не являются абсолютно безвредными для плода, отсутствие у них тератогенного действия на плод человека позволяет использовать их в период беременности со значительно меньшим риском.

Прием противосудорожных препаратов может вызвать у новорожденных тяжелые кровотечения, обусловленные дефицитом витамина К. Такой эффект описан при приеме во время беременности барбитуратов, гидантоина и других средств. Поэтому беременным, принимавшим противосудорожные средства, необходимо с целью профилактики назначить, начиная с 8-го месяца беременности, 2 раза в неделю по 10 мг витамина К (викасола). Новорожденным, матери которых получали во время беременности противосудорожные препараты, следует ввести (внутривенно) непосредственно после рождения 1 мг витамина К, а через

день такую же дозу препарата внутримышечно [Rao J. H., Arulappu R., 1981; Домула М., Вайсбах Г., Ленк Х., Келлер Я., 1980].

Причиной неблагоприятного влияния противосудорожных препаратов на новорожденных и детей грудного возраста является поступление этих препаратов к ребенку с молоком матери. Поэтому заслуживает внимания изучение процесса диффузии данного вещества в грудное молоко. Согласно данным Richeus A. (1979), концентрация дифенина в сыворотке крови лактирующих женщин составляет 10—20 мкг/мл, при соотношении его концентрации в грудном молоке и сыворотке крови, равном 0,2. Проведенные расчеты показали, что при массе тела новорожденного 3 кг и суточном потреблении им грудного молока в количестве 500 мл ребенок получает дифенин в суточной дозе, примерно равной 0,5 мкг/кг, что не представляет опасности для его здоровья. По данным D. J. Birkett, J. J. Grygiel (1982), содержание карбамазепина в грудном молоке примерно вдвое меньше, чем в сыворотке крови кормящих грудью женщин. Если концентрация этосуксимида в сыворотке крови женщины в период лактации равна 64 мкг/мл, его выведение с грудным молоком в сутки составляет в среднем 12,8—38,4 мг, что не представляет опасности для новорожденного [Koup J. et al., 1978]. Вальпроевая кислота и ее Na-соль определяются в грудном молоке в концентрациях, составляющих не более 5—10% от таковых в сыворотке крови матери. Поэтому кормление грудью женщинами, принимающими данный препарат, также не представляет опасности для ребенка [Alexander F. W., 1979; Dickinson G. et al., 1979].

Как свидетельствуют приведенные выше данные, применение противосудорожных препаратов в период лактации не является противопоказанием для кормления ребенка грудным молоком. Вместе с тем при избыточном приеме матерью противосудорожных средств у ребенка могут наблюдаться повышенная сонливость, вялость, он слабо сосет грудь, отстает в увеличении массы тела [Архангельский А. А., 1984].

3.5. АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ, ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

В зависимости от особенностей действия лекарственных средств на центральную нервную систему различают наркотические и ненаркотические анальгетики. К наркотиче-

ским анальгетикам относятся морфина гидрохлорид, омнопон, кодеин, этилморфина гидрохлорид, промедол, фентанил, эстоцин, дипидолор, пентазоцин (лексир) и др. В акушерской практике наркотические анальгетики используют для обезболивания родов, а также в качестве средств премедикации при проведении оперативных вмешательств.

Изучение особенностей фармакокинетики наркотических анальгетиков в период беременности и родов позволяет обосновать рациональный подход к их применению. При внутривенном введении петидина женщинам в III триместре беременности его концентрация в сыворотке крови находится на более низком уровне, чем у небеременных, что связано с увеличением объема его распределения в организме. В то же время отмечается тенденция к увеличению общего клиренса препарата. Во время родов общий клиренс петидина снижается, период его полуэлиминации увеличивается, что обуславливает возможность кумуляции петидина в организме роженицы [Noschel H. et al., 1982].

О свободном трансплацентарном поступлении наркотических анальгетиков от матери к плоду свидетельствует ряд наблюдений. Установлено, например, что при внутримышечном введении 20 мг морфина гидрохлорида беременным женщинам на электрокардиограмме плода отмечается значительное снижение числа акцелераций [Branconi F. et al., 1981]. При внутривенном или внутримышечном введении матери петидина препарат достаточно быстро проникает через плаценту и уже через 2—3 ч наблюдается выравнивание концентраций препарата в крови матери и плода [Morselli P. L., Franco-Morselli R., Bossi L., 1980]. В зависимости от времени, прошедшего с момента введения лекарственного препарата беременной и до рождения ребенка, данное соотношение может колебаться в пределах 0,7—2,0. Через 2—3 ч после введения препарата это соотношение, как правило, не превышает 1 [Nation K. L., 1980].

Подобные данные получены и о содержании петидина в амниотической жидкости. Равновесие концентраций препарата в амниотической жидкости и в сыворотке крови беременной наступает через 2—2,5 ч после введения препарата.

Как было установлено L. O. Borgus и соавт. (1981), особенности фармакокинетики наркотических анальгетиков, в частности петидина, в двухкамерной системе мать — плод способствуют созданию относительно высоких концентраций этих лекарственных веществ в организме плода

и новорожденного. В зависимости от времени, прошедшего с момента введения лекарственного препарата беременной и до перерезки пуповины, существенно изменяется соотношение концентраций петидина в крови пупочной артерии и пупочной вены. Концентрация петидина в пупочной вене плода была выше, чем в пупочной артерии, когда данный интервал времени составил менее 2 ч, противоположное соотношение концентраций наблюдалось в тех случаях, когда этот интервал времени был выше 2 ч. В этот период времени обратный переход препарата и его метаболитов от плода к матери существенно увеличивался. Экскреция петидина с мочой новорожденного изменялась в первые 3 сут постнатальной жизни. Наиболее высокий уровень экскреции наблюдался при интервале 2—3 ч. Экскреция с мочой основного метаболита петидина (норпетидина) была наибольшей при интервале времени, превышающем 4 ч [Kühnert V. L. et al., 1979]. Авторы обращают внимание на то, что именно в этом интервале времени наблюдалась выраженная дыхательная депрессия у новорожденных, матери которых получали во время родов данный препарат.

В организм новорожденных наркотические анальгетики могут также попадать через грудное молоко. Например, морфин и кодеин проникают в грудное молоко вследствие их щелочной реакции и хорошей растворимости в липидах. В отличие от морфина кодеин в меньшей степени связывается с белками плазмы крови, что определяет более высокое содержание этого препарата в грудном молоке. Соотношение концентрации морфина и кодеина в грудном молоке и плазме крови кормящей женщины равно или более 2, что является одним из существенных противопоказаний к их использованию в период лактации [Findley J. W. A. et al., 1981; Davis L. E., 1973].

Особенности фармакокинетики наркотических анальгетиков в перинатальном периоде объясняют возникновение дыхательной депрессии новорожденных в первые сутки постнатальной жизни [Gantray J. P. et al., 1979; O'Mahony D. P., 1982]. Кроме того, длительное применение морфина и его аналогов в периоды беременности и лактации может сопровождаться наркоманиями, поведенческими нарушениями и неврологическими расстройствами у детей.

В ряде экспериментальных работ исследованы различные стороны возможного повреждающего влияния на плод наркотических анальгетиков. Установлено, что введение 15—45 мг/кг морфина гидрохлорида белым крысам с 5-го по 18-й день беременности не сопровождается проявле-

ниями дисморфогенеза у потомства. Однако масса тела новорожденных при рождении была ниже, а перинатальная смертность значительно выше, чем в контрольных группах. При этом постнатальное развитие существенно не нарушается [Davis W. H., Lin C. H., 1972]. Снижение массы внутренних органов, эндокринных желез выявлено у 2-месячных самцов, родившихся у крыс линии Sprague-Dowley, которым в течение всей беременности вводили по 5 мг/кг метадона. У самок потомства этих крыс подобный эффект не проявлялся [Mc Langheim, Patricia J., Zagon I. S., 1980; Slotkin T. A. et al., 1982; L. F. Sayka, J. M. Yoffe, 1980; J. M. Yoffe, L. F. Sayka, 1982]. Метадон, вводимый самцам крыс за 1—4 дня до спаривания, способствовал увеличению частоты гибели потомства в постнатальном периоде, уменьшению массы тела новорожденных, нарушению поведения крысят в тесте «открытого поля». Авторы объясняют данное явление свойством морфина и других наркотических анальгетиков уменьшать содержание тестостерона в крови подопытных животных. Одновременное введение тестостерона и метадона существенно снижало частоту гибели потомства, индуцируемую наркотическими анальгетиками. Введение метадона беременным крысам линии Sprague — Dowley замедляло развитие синаптических связей катехоламинергических структур у потомства [Hahn K. A., 1981].

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у женщин-наркоманок, продолжающих принимать наркотические анальгетики в период беременности, число осложнений выше, чем в общей популяции. Это касается повышения частоты невынашивания, токсикозов беременных и осложненного течения родов. Около 50% новорожденных от этих матерей рождаются недоношенными с признаками задержки внутриутробного развития. Более чем у 70% детей наблюдались наркомания с синдромом отмены, характеризующемся повышенной возбудимостью центральной и вегетативной нервной систем, поносом, обильным выделением секрета из носа и пронзительным плачем [Birkett D. J., Grygiel J. H., 1981; Овчаров Р., Борисова Н., 1983; Brendel K., Duhamel R. C., Shepard T. H., 1983].

У некоторых новорожденных отмечались судороги и коматозное состояние, которое в ряде случаев заканчивалось смертельным исходом. Проявления синдрома отмены наблюдаются в первые 3 сут постнатальной жизни. С. Zelson, E. Rubio, E. Wassermann (1971) наблюдали 383 новорожденных, матери которых употребляли героин. Половина

этих детей имели массу при рождении менее 2600 г; у 70% обнаруживалась зависимость от наркотиков. Длительность приема матерями героина коррелировала с выраженностью абстинентного синдрома у новорожденных. Выраженность данного синдрома была тем сильнее, чем ближе к моменту родов принималась последняя доза героина. Характерным для этой группы детей было отсутствие у них сосательного рефлекса. В то же время частота врожденных пороков развития была не выше, чем в общей популяции. S. M. Barlow (1982) относит наркотические анальгетики и, в частности, метадон, героин к числу поведенческих тератогенов. Основанием для этого стали выявленные у детей, рожденных от матерей-наркоманок, нарушения сна и гиперактивность, наблюдаемые до 2-летнего возраста. В более поздние периоды развития ребенка возникают трудности, связанные с обучением в школе и обусловленные повышенной рассеянностью.

Ненаркотические анальгетики. Нестероидные противовоспалительные средства. К ним относятся производные пиразолона — антипирин, амидопирин (пирамидон), анальгин, бутадиион, пироксикам, производные парааминофенола — фенацетин, парацетамол (ацетаминофен), производные салициловой кислоты — натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота (аспирин), салициламид; препараты других химических групп — абупрофен (бруфен), вольтарен, напроксен, индометацин (метиндол), мефенаминовая кислота и др. Лекарственные препараты данного ряда, помимо анальгезирующего эффекта, обладают жаропонижающими и противовоспалительными свойствами. Подобный диапазон фармакотерапевтического действия обуславливает широкое использование данных препаратов. Они находят применение при болях различного генеза и локализации, лихорадочных состояниях, а также в качестве противовоспалительных средств при ревматических пороках сердца.

Особенности фармакокинетики препаратов данного ряда в организме беременной служат основанием для изучения их влияния на плод. Установлено, что степень связывания салициловой кислоты с белками сыворотки крови существенно снижается в период беременности. Установлена корреляция между степенью связывания и концентрацией альбумина в сыворотке крови [Dean M. et al., 1980]. Увеличение в сыворотке крови беременной несвязанной с белками фракции салициловой кислоты способствует повышению концентрации этого препарата в сыворотке крови плода. В III триместре беременности возрастает период

полуэлиминации амидопирина; во время родов происходит увеличение этого показателя [Nöschel H. et al., 1982].

Трансплацентарный переход ненаркотических анальгетиков наблюдался в ряде исследований. Установлено, в частности, что парацетамол проникает через плаценту в неконъюгированной форме и обнаруживается в моче новорожденного в концентрациях, аналогичных тем, которые определялись при назначении данного препарата новорожденным [Levy G., Garretson L. K., Soda D. H., 1975]. Подобный перенос может сопровождаться изменением функционального состояния самой плаценты. Так, в опытах на инкубированных тканевых срезах плаценты человека O. Genbasev и соавт. (1982) установили, что ацетилсалициловая кислота в терапевтических концентрациях (100 мкг/мл среды) не влияет на потребление кислорода, увеличивает содержание АМФ, но вместе с тем угнетает синтез белка в тканях плаценты.

Возможным путем поступления к новорожденному ненаркотических анальгетиков является кормление грудным молоком при применении женщинами в период лактации данных препаратов. Однако в тех количествах, в которых лекарственные препараты данного ряда поступают к новорожденному с грудным молоком, они не могут оказывать выраженного токсического действия на организм ребенка. Так, при назначении матери антипирина в дозе 18 мг/кг максимальная концентрация препарата в грудном молоке определяется через 10 мин после его приема. Если ребенок употребляет 90 мл молока во время каждого кормления при интервале между кормлениями в 4 ч, к нему поступает в течение суток до 6,4 мг препарата, т. е. 0,89% от введенной матери дозы. При назначении кормящей женщине 0,65 г ацетаминофенола к ребенку поступает 0,88 мг препарата, т. е. 0,14% от введенной дозы [Berlin Ch. M., 1981; Berlin Ch. M., Vessel E. C., 1982].

Большинство экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствует об отсутствии тератогенного эффекта у салицилатов, производных пиразолона и парааминофенола [Голованова И. В. и соавт., 1985]. Введение макакам резус ацетилсалициловой кислоты в очень высоких дозах 400—500 мг/кг с 18-го по 24-й день беременности оказывало эмбриолетальный, но не тератогенный эффект [Taniguchi T., 1972]. Во время тех исследований, при которых был обнаружен тератогенный эффект, лекарственные препараты вводились в дозах, значительно превышающих средние терапевтические. Так, A. P. Galamhysein и

соавт. (1980) описали аномалии развития у плодов африканских хорьков, самкам которых на 13-й или 18-й день беременности вводили салицилат натрия в дозах 250—400 мг/кг. При введении 400 мг/кг препарата у плодов был выявлен выраженный эмбриолетальный эффект. L. Marsk (1986) обнаружил аномалии развития ребер у 53,6% плодов при внутримышечном введении 500 мг/кг салицилата натрия мышам линии СВА на 9-й день беременности. Подобные аномалии обнаружены у 2,9% плодов контрольной группы. Троекратное внутримышечное введение салицилата натрия белым крысам в дозах 200—400 мг/кг с 10-го по 12-й день беременности приводило к увеличению гибели зародышей в основной группе по сравнению с контрольной. При введении 300—400 мг/кг препарата выявлен тератогенный эффект соответственно у 5 и 22% выживших плодов [Тиходеева И. Н., Чеботарь М. А., 1985].

Важную роль в механизме тератогенного действия высоких доз салицилатов может играть мутагенный эффект. Установлено, что салицилат натрия в дозе 700 мг/кг индуцирует количественные и структурные aberrации хромосом в эмбриональных клетках [Саглю В. И., 1982]. По данным Н. Saito и соавт. (1982), определенное значение в создании тератогенного эффекта салицилатов может иметь состояние гипокальциемии. Это подтверждается данными Н. Kitigava и соавт. (1982) об ослаблении фетотоксического и тератогенного эффекта ацетилсалициловой кислоты у крыс, получавших вместе с питьевой водой раствор хлорида кальция. Следует отметить усиление тератогенного действия ацетилсалициловой кислоты у беременных крыс, которым одновременно вводили пироген-липополисахарид [Itami T., Kanoh S., 1982], и, наоборот, его ослабление под влиянием глицина [Ungvary I. et al., 1982]. Повреждающее действие уменьшалось и при высоком содержании микроэлемента цинка в пищевом рационе крыс [Harley L. S. et al., 1981].

В настоящее время дебатруется вопрос о наличии тератогенного влияния ненаркотических анальгетиков на плод человека. Анализ эпидемиологических ретроспективных исследований, проведенных в Великобритании и Финляндии, в которых выявлен тератогенный эффект салицилатов, привел Е. Collins (1981) к заключению, что в этих работах допущены методические ошибки. В этих исследованиях не учитывались питание, состояние здоровья беременных, возможность наследственной предрасположенности к возникновению пороков развития в отдельных семьях. По мнению Е. Collins, нет оснований считать, что

салицилаты являются тератогенными для человека. Только в отдельных сообщениях описаны случаи дисморфогенеза при действии салицилатов. Так, недоразвитие почек, отсутствие мочеточников и анального отверстия обнаружены у ребенка, мать которого в течение первого триместра беременности ежедневно принимала 3—4,5 г ацетилсалициловой кислоты [Behawra R., Maugurten H. H., Dulfell D. R., 1980].

В ряде экспериментальных исследований и клинических наблюдений установлено токсическое влияние ненаркотических анальгетиков на плод при их применении во время беременности.

Введение белым мышам и крысам в течение последних трех дней беременности 2—4 мг/кг индометацина и 100—300 мг/кг ацетилсалициловой кислоты привело к дистрофическим изменениям нервных клеток промежуточного мозга у потомства [Allen H. L. et al., 1980].

Систематическое назначение крысам линии Sprague — Dawley анальгина с питьевой водой в концентрации 0,1 мг/мл, начиная с 17-го дня беременности и до 10-го дня после родов, не влияло на выживаемость и постнатальное развитие потомства. Вместе с тем в постнатальном периоде развития у потомства наблюдались отставание в динамике увеличения массы тела, задержка времени открытия глаз и развития рефлекторных реакций [Phil C. C., Morton S., 1982].

Сопоставление эмбриотоксичности салициловой кислоты для различных видов животных, а также для человека позволяет говорить о более низкой чувствительности плода человека к повреждающему эффекту салицилатов. Так, если эмбриотоксический эффект салициловой кислоты у белых крыс и обезьян макака резус появлялся при ее концентрациях в сыворотке крови беременных самок 115 и 53 мкг/мл соответственно, а в тканях и сыворотке крови эмбрионов в концентрациях 100 и 36 мкг/мл соответственно, то у человека при концентрациях салициловой кислоты в сыворотке крови беременных женщин, их плодов и новорожденных, равных соответственно 250—300, 8—31 и 30 мкг/мл, побочных эффектов, как правило, не наблюдалось [Khера K. S., 1984].

Одно из существенных проявлений токсического влияния ацетилсалициловой кислоты на плод — возникновение геморрагического синдрома у новорожденных. В результате этого частота внутричерепных кровоизлияний в группе детей, матери которых в период, предшествующий родам,

получали данный препарат, была выше, чем в контрольной группе [Romack C. H. et al., 1981]. Исследование пуповинной крови 3 новорожденных, матери которых перед родами получали ацетилсалициловую кислоту, выявило угнетение агрегации тромбоцитов и снижение уровня XII фактора свертывания крови. Клиническими проявлениями этих нарушений у одного из новорожденных была мелена, у другого — кровоизлияние в мозг, у третьего — *purpura* [Bleyer W. A., Breckenridge R. T., 1970]. Для профилактики геморрагического синдрома у новорожденных данный лекарственный препарат не рекомендуется назначать в течение последних 2—3 нед беременности [Munro C. D., 1981]. Экспериментальные данные подтверждают свойство салицилатов тормозить внутриутробное развитие плода, увеличивать число резорбированных плодов [Eriskason M., 1971]. Наблюдения Т. Ф. Paine (1971) также свидетельствуют о торможении роста эмбриональных клеток человека, культивируемых *in vitro* под влиянием натрия салицилата. Результаты клинических наблюдений противоречивы. По одним данным, средняя масса тела новорожденных, матери которых систематически употребляли в период беременности салицилаты, ниже, чем у новорожденных в контрольной группе [Turner G., Collins E., 1975]. В то же время, по данным S. Shapiro и соавт. (1976), систематическое лечение беременных салицилатами не отражается на массе тела новорожденных. В экспериментальной работе G. L. Sharp и соавт. (1974) было показано, что при применении индометацина в дозах, в 10—20 раз превышающих терапевтические (15 мг/кг), в легких плодов наблюдалось сужение артериального протока и разрастание соединительной ткани, что приводило к гипертензии в малом круге кровообращения и к развитию гипоксии у новорожденных. Индометацин и другие нестероидные противовоспалительные средства могут нарушать процесс адаптации сердечно-сосудистой и дыхательных системы новорожденного к внеутробной жизни [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981]. Как известно, ненаркотические анальгетики (ацетилсалициловая кислота, индометацин, бутадиион и др.) обладают свойством угнетать синтез простагландинов в связи с ингибирующим влиянием на один из ключевых ферментов — простагландин-Н-синтетазу. При этом ацетилсалициловая кислота в отличие от других ненаркотических анальгетиков является необратимым ингибитором данного фермента [Варфоломеев С. Д., 1986].

Антипростагландиновый эффект препаратов данного

ряда позволил использовать их в акушерской практике. Однако необходимо отметить, что применение салицилатов и других препаратов данного ряда беременными сопряжено с опасностью возникновения побочных эффектов, связанных с нарушением синтеза простагландинов на ранних этапах онтогенеза, что представляет определенную опасность для нормального развития плода и новорожденного [Peterson R. L., 1985; Леонов Б. В., 1979]. Следствием блокады биосинтеза простагландинов ацетилсалициловой кислотой и другими препаратами данного ряда может явиться отмечаемое рядом авторов удлинение срока беременности и продолжительности родов у женщин, систематически принимавших данные препараты [Collins E., 1981; Biggs J. S. G., Allan J. A., 1981]. Несомненную опасность для новорожденного представляет также возможность развития легочной гипертензии при применении ингибиторов синтеза простагландинов — ацетилсалициловой кислоты и индометацина в период беременности [Olive G., 1982; Fournie A., 1982]. Следует также обратить внимание на возможность нарушения иммунологических взаимоотношений в системе мать — плод при использовании ненаркотических анальгетиков в период беременности. Известно, что простагландины участвуют в активации Т-γ-супрессоров. По данным A. Durandy, Ch. Beami, Cl. Jriscelli (1985), наблюдается снижение Т-γ-супрессорной активности у новорожденных, матери которых в период беременности в течение 1—2 нед применяли индометацин в дозе 250 мг в день.

В настоящее время дискутируется вопрос о возможности применения индометацина для сохранения беременности, поскольку этот препарат может способствовать преждевременному закрытию боталлова протока у плода с последующим возникновением легочной гипертензии. Dudley D. K. L. и Hardie M. J. (1985) изучали состояние 167 новорожденных, подвергшихся антенатальному воздействию индометацина, назначенного с целью токолиза при сроках беременности менее 35 нед. Преждевременно родилось 69 детей (41,3%), перинатальная смертность составила 1,7%. Случаев преждевременного закрытия боталлова протока или сохраняющегося внутриутробного типа кровообращения выявлено не было. H. Zucherman и соавт. (1984) привели данные о торможении родовой деятельности при преждевременных родах у 36 женщин. При этом у детей, погибших от дыхательной недостаточности, не наблюдалось сужения артериального протока.

Вместе с тем O. L. Levin (1980) и G. L. Sharp и соавт.

(1976) выявили гипертензию в малом круге кровообращения у новорожденных, матери которых принимали индометацин. В связи с этим E. Hemminki, B. Starfield (1978), R. Curbello (1981) высказываются о противопоказании к назначению индометацина для сохранения беременности.

Аналогичной точки зрения придерживается В. Бэннер (1987).

Свойство индометацина ингибировать биосинтез простагландинов класса E и F и тем самым способствовать сужению артериального протока используется в неонатологической практике при терапии незаращения этого протока. Данный метод консервативного лечения является альтернативой хирургического вмешательства [Morselli P. L., Franco-Morselli R., Bossi L., 1980; Hays D. P., 1981]. Таким образом, при применении препаратов данной группы во время беременности необходимо учитывать их отрицательное воздействие на плод и новорожденного. Салицилаты и вольтарен не рекомендуются для применения в I триместре беременности; индометацин и напроксен — в течение всей беременности.

3.6. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ

В настоящее время появилась возможность направленного воздействия на нейрогуморальную передачу нервных импульсов в синаптических структурах головного мозга. Это достигается применением лекарственных препаратов, являющихся агонистами и антагонистами медиаторов центральной нервной системы. К числу подобных соединений относятся дофаминергические средства. Лекарственные препараты данной группы влияют преимущественно на дофаминовые рецепторы в ЦНС. Стимуляторами этих рецепторов являются синтетический аналог соответствующего медиатора допамин, бромокриптин (парлодел), а блокаторами — метоклопрамид (церукал, реглан) и др.

В акушерской практике бромокриптин применяют в качестве стимулятора овуляции у пациенток с гиперпролактинемией. Его используют также для подавления послеродовой лактации. Метоклопрамид применяют в качестве противорвотного средства при ранних токсикозах беременных.

В настоящее время отсутствуют данные о фармакокинетике бромокриптина в организме беременной и плода. Единичные работы посвящены изучению влияния данного

препарата на плод. Установлено, что при введении бромокриптина перед прерыванием беременности при сроке 20 нед снижается уровень пролактина в сыворотке крови и амниотической жидкости. При этом уровень дегидроэпандростерона не изменяется, что указывает на отсутствие влияния бромокриптина на функциональное состояние коры надпочечников матери [Lehman W. D., Musch K., Wolf A. S., 1980].

Turkalj J., Brann P. (1982) сообщают об исходах 557 беременностей, наступивших во время лечения бромокриптином. Из них 481 беременность закончилась родами, остальные — спонтанными или искусственными абортами. Средняя масса новорожденных составляла 3000—3500 г. Частота возникновения уродств не превышала популяционные показатели, а число самопроизвольных абортов и преждевременных родов соответствовало той патологии, при которой данный препарат был использован. Во время длительных катамнестических наблюдений за детьми, матери которых в период беременности применяли бромокриптин, не выявлено отрицательного влияния препарата на их развитие [Raymond F. P. et al., 1985].

Вторую группу составляют ноотропные препараты и гамкергические средства. Эта группа объединяет лекарственные средства, стимулирующие память и умственную деятельность человека в результате нормализации обменных процессов в мозгу. Действие лекарственных препаратов данной группы проявляется также повышенной устойчивостью организма к различным неблагоприятным воздействиям, стрессовым ситуациям, гипоксическим состояниям. К данным препаратам относят пирацетам (ноотропил), пиридигитол (энцефабол), аминалон (гаммолон), натрия оксидутират, фенибут, ацефен и др.

Некоторые препараты данного ряда используются в настоящее время в акушерской практике. Фенибут, обладающий выраженным транквилизирующим действием, в основном применяется с целью обезболивания родов. Этот препарат оказывает также антигипоксическое действие на плод и новорожденного [Борщева А. Л., 1984]. Натрия оксидутират широко применяется при проведении оперативных вмешательств у беременных, обезболивании родов, лечении поздних токсикозов.

Влияние данного класса лекарственных препаратов на плод изучено недостаточно. Судя по экспериментальным данным, ноотропы не оказывают отрицательного влияния на развитие плода и новорожденного. Введение 50—

100 мг/кг ацефена крысам линии Wistar на 11—14-й или 15—17-й день беременности приводило к увеличению массы тела плодов и плодовитости у последующих поколений крыс. Введение данного препарата крысам вместе с циклофосфином уменьшало эмбриолетальный и тератогенный эффект последнего [Neumann H. G., 1985]. По данным Н. М. Смольниковой, В. Д. Аллахвердиева, Б. И. Любимова (1985), лития оксидутират стимулирует постнатальное развитие потомства, родившегося от самок крыс, получавших данный препарат в период беременности. Выявлен положительный эффект пираретама при дистресс-синдроме у новорожденных. Препарат вводили в период родов внутривенно в общей дозе 3—10 г первородящим и 14 повторнородящим женщинам. Начальная доза составляла 2—5 г, при необходимости дополнительно вводили 1—2 г препарата с интервалом 1,5—2 ч. У 22 из 30 женщин применение пираретама оказывало положительное влияние на развитие родового акта, динамику сокращений матки, состояние плода и новорожденного [E. I. Hanman, Mascajo S. P., Pereds G. L., 1980].

3.7. ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства данной группы оказывают тормозящее влияние на рвотный центр продолговатого мозга. Подавление рвотного рефлекса может быть достигнуто также путем назначения внутрь местных анестетиков — новокаина, анестезина, угнетающих чувствительность афферентной части рефлекторной дуги — хеморецепторов слизистой оболочки желудка.

Основная группа противорвотных средств либо непосредственно угнетает рвотный центр, либо действует опосредованно, оказывая тормозящее влияние на хеморецепторы пусковой («триггерной») зоны, расположенной на дне IV желудочка продолговатого мозга. В ядрах рвотного центра находятся рецепторы, избирательно чувствительные к действию ацетилхолина и гистамина. Противорвотным эффектом обладают средства, оказывающие тормозящее влияние на эти рецепторы. Подобное влияние оказывают нейролептики, диэтилперазин (торекал), этаперазин, метеразин, пропазин и др.; антигистаминные препараты дименгидринат (дедалон), дипразин и др.; комбинированные холинолитические средства — аэрон и др.; блокаторы центральных D₂-дофаминовых рецепторов — метоклопрамид (церукал, реглан) и др.

Противорвотные средства занимают одно из ведущих мест в арсенале лекарственных препаратов, используемых в период беременности. Поскольку противорвотные средства в значительной части случаев применяются беременными без назначения врача, это создает дополнительные предпосылки для изучения их возможного неблагоприятного влияния на плод.

У отдельных лекарственных препаратов, используемых в качестве противорвотных средств, и, в частности, у применяющихся за рубежом антигистаминных препаратов циклизина, меклизина экспериментально установлено наличие тератогенного эффекта. Циклизин, принимаемый в дозах, в 10—20 раз превышающих терапевтические, вызывал у потомства крыс пороки развития глаз (катаракты, анфтальмию) и нервной системы (микроцефалию). У кроликов тератогенный эффект циклизина был выражен еще более отчетливо. Наблюдалась *spina bifida*, энцефалоцеле, микроцефалия, отсутствие хвоста. При введении меклизина белым крысам с 10-го по 15-й день беременности у потомства наблюдались расщепление неба, недоразвитие нижней челюсти, пороки развития ребер и позвонков.

Данные о возможности применения этих лекарственных препаратов в клинической практике противоречивы. J. L. Schelling (1987) рекомендует их применение для предотвращения рвоты у беременных. Как свидетельствуют K. R. Held (1981), J. H. Lewis, A. B. Weingold (1985), меклизин не обладает тератогенным влиянием на плод человека. По данным W. G. Mc Bride (1969), у 4,4% детей, матери которых в период беременности применяли циклизин, выявлены пороки развития верхней челюсти, что значительно выше, чем у детей контрольной группы. Вместе с тем у детей, матери которых в период беременности жаловались на тошноту и рвоту, но не применяли лекарственных препаратов, частота пороков развития верхней челюсти составляла 3,6%. Автор считает, что данный порок развития зависит скорее всего от наличия раннего токсикоза у беременных, чем от введения циклизина. Вместе с тем наблюдаемый у различных видов грызунов при использовании данных препаратов тератогенный эффект позволяет считать противорвотные средства данного ряда потенциально опасными для человека. Это является основанием для исключения их применения в I триместре беременности [Brendel K., Duhamel K. C., Shepard T. H., 1985].

В последнее время для лечения ранних токсикозов беременных в качестве противорвотного средства применя-

ется метоклопрамид (церукал) [Мартынишин М. Я., Архангельский А. Е., 1981]. М. Bylisma-Howell и соавт. (1983) исследовали концентрацию метоклопрамида в крови матери и новорожденного у 23 рожениц, перенесших операцию кесарева сечения, которым препарат вводили внутривенно в средней дозе 0,14 мг/кг за 15—51 мин до операции. Оценка новорожденных по шкале Апгар, психоневрологическая симптоматика, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы соответствовали таковым у новорожденных контрольной группы. По данным J. H. Lewis, A. B. Weingold (1985), метоклопрамид не обладает тератогенной активностью в отношении плода человека. Однако не следует назначать этот препарат совместно с фенотиазиновыми производными и другими нейролептиками.

За рубежом широко используется в качестве противорвотного средства, применяемого во время беременности, бендиктин, являющийся сочетанием доксиламина сукцината (10 мг) и пиридоксина гидрохлорида (10 мг). Изучение этого препарата проводилось на обезьянах, которым бендиктин вводился внутрь на 22—50-й день беременности в дозах, в 10 раз превышающих терапевтические дозы для человека. У значительного числа плодов выявлены врожденные пороки митрального клапана сердца [Hendrickx A. G. et al., 1985]. По данным G. T. Gilson и соавт. (1981), бендиктин увеличивает частоту дефектов половой системы у детей, матери которых в период беременности применяли данный препарат, а также частоту рождения детей с незаращением верхней губы или неба [Golding J. V., Baldwin J. A., 1983]. Вместе с тем в обзоре H. Tuchmann-Duplessis (1984) представлены данные, свидетельствующие о низком риске возникновения уродств развития у новорожденных, матери которых в I триместре беременности применяли бендиктин.

Глава 4

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В эту группу входят лекарственные средства, регулирующие химическую передачу нервных импульсов, поступающих по эфферентной части рефлекторной дуги к исполнительным органам. Благодаря этому появляется воз-

возможность корректировать функции органов и систем, иннервируемых парасимпатическими (холинергическими) и симпатическими (адренергическими) волокнами вегетативной нервной системы. В соответствии с существующей классификацией медиаторных средств [Аничков С. В., 1974], основанной на их взаимодействии со специфическими рецепторами, различают холинергические и адренергические препараты.

4.1. ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

К препаратам данной группы относятся холиномиметики — ацеклидин, прозерин; холинолитики — атропина сульфат, апрофен, метацин; ганглиоблокаторы — бензогексоний, пентамин, пахикарпина гидройодид, сферофизина бензоат; курареподобные препараты — диплацин, анатруксоний, дитилин и др. В акушерской практике прозерин ранее применялся для родостимуляции, а такие холинолитики, как метацин и тропацин, назначались при угрозе преждевременных родов и с целью премедикации при операции кесарева сечения. Апрофен, дипрофен, димеколин используются как спазмолитики при дистонии шейки матки, а также при дискоординированной родовой деятельности. Ганглиоблокаторы — бензогексоний, пирилен, темехин и др. — назначаются при комплексном лечении беременных с нефропатией, гипертонической болезнью. Капельное внутривенное введение ганглиоблокаторов кратковременного действия (гигроний, имехин и др.) применяют для «управляемой гипотензии» при тяжелой нефропатии, преэклампсии, борьбы с отеком легких у беременных с митральным стенозом. Ацеклидин, сферофизина бензоат используют при субинволюции матки в послеродовом периоде. Курареподобные средства — мышечные релаксанты — применяются при проведении операций кесарева сечения как важная составная часть эндотрахеального наркоза.

Имеются отдельные работы, исследующие особенности фармакокинетики холинергических средств в организме беременной. Так, например, установлено, что препараты этой группы быстро проникают через плаценту. Kivalo L., Saarikoski S. (1979) обнаружили, что концентрация атропина сульфата в сыворотке крови плода при введении препарата матери в первой половине беременности и накануне родов составляет соответственно 50 и 93% от уровня концентрации в сыворотке крови беременной. При внутривенном введении атропина сульфата беременным овцам соот-

ношение его концентраций в сыворотке крови плода и сыворотке крови материнского организма было равно единице [Myrad S. H. N. et al., 1981]. О трансплацентарном переходе холинергических средств свидетельствуют и данные экспериментов на беременных овцах, согласно которым внутривенное введение 20 мкг ацетилхолина при сроке беременности 2 мес сопровождается снижением частоты сердечных сокращений у плодов. Подобный эффект был получен и при введении ацетилхолина непосредственно в кровотоки плодов овец [Vараавнори Е. К. et al., 1973]. При внутривенном введении женщинам со сроком беременности 33—42 нед атропина сульфата (в дозе 1 мг+0,1 мг на каждые 10 мг массы тела) у плодов возникала тахикардия, а на ЭКГ регистрировались увеличение амплитуды зубца S и укорочение интервала R—S [Jenssen H., 1979]. Клинические наблюдения также подтверждают существенное влияние атропина сульфата на сердечную деятельность плода. Внутривенное введение беременным 2 мг препарата вызвало у плода значительное учащение сердечных сокращений, в ряде случаев до 160 уд/мин [Schifferli P., Caldeyro-Barcia R., 1973]. Нельзя исключить и возможность отрицательного влияния атропина сульфата на детей при назначении препарата женщинам во время лактации. Следует подчеркнуть, что влияние холинергических средств на сердечно-сосудистую систему плода зависит от наличия специфических холинорецепторов. Как известно, их формирование в антенатальном периоде развития не совпадает с периодом интенсивного органогенеза, а происходит в более поздние сроки, причем функциональная зрелость наступает в раннем постнатальном онтогенезе [Harris W. H., 1982]. Это обстоятельство, по-видимому, обуславливает различную выраженность тахикардии в ответ на введение атропина сульфата у плодов овец различного гестационного возраста. У плодов в возрасте 100 дней учащение ритма сердца отмечалось в среднем на 9,7 уд/мин; у плодов более старшего возраста и новорожденных оно составляло в среднем 24 уд/мин [Vараавнори Е. К. et al., 1973].

На ранних этапах эмбриогенеза, когда у зародыша еще не сформировались холинорецепторы, препараты этого ряда могут нарушать процессы клеточного деления. Это экспериментально установлено Г. А. Бузниковым (1967) на оплодотворенных яйцеклетках морского ежа. Подобное действие холинергических средств, проявляющееся на самых ранних этапах антенатального развития, может привести, по-видимому, к эмбриолетальному эффекту. Эмбрио-

летальный эффект ганглиоблокаторов установлен нами в опытах на беременных беспородных белых крысах [Пап А. С., Тараховский М. Л., 1967]. Введение им 50—100 мг/кг бензогексония в различные сроки беременности сопровождалось повышенной частотой резорбции плодов и высокой мертворождаемостью.

При ежедневном введении крольчихам 10 мг/кг бензогексония в первой половине беременности мертворождаемость составила 23%. Под влиянием препарата увеличивалось содержание водорастворимых белков в мышцах и печени, снижался уровень коллагеновых белков в мышцах, сердце, печени и почках новорожденных крольчат. Подтверждение прямого влияния ганглиоблокаторов на плод было получено нами при проведении экспериментов по изучению сократительной активности отрезков тонкого кишечника на ацетилхолин у новорожденных крольчат от самок, получавших в период беременности бензогексоний. Установлено, что данная реакция у крольчат основной группы была значительно слабее, чем в контрольной группе. У новорожденных крольчат, подвергавшихся действию препарата в пренатальный период, на ЭКГ отмечалось снижение амплитуды и смещение зубцов желудочкового комплекса, свидетельствующее о нарушении внутрижелудочковой проводимости. Эти изменения можно сопоставить с клиническими наблюдениями, в которых выявлен парез кишечника у новорожденных, матери которых систематически получали в поздние сроки беременности ганглиоблокирующие средства. При применении ганглиоблокаторов в акушерской практике следует учитывать также возможность и их опосредованного (непрямого) эффекта, связанного с резким снижением артериального давления у матери, вследствие чего из-за ухудшения маточно-плацентарного кровообращения может возникнуть гипоксия плода.

В настоящее время в литературе отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие о наличии у лекарственных средств данного ряда тератогенного эффекта. При введении препаратов животным в дозах, значительно превышающих терапевтические, пороков развития плода установлено не было. Так, например, введение внутрь беременным крысам ганглионарного стимулятора анабазина гидрохлорида 15 мг/кг, что в 30 раз превышало суточную терапевтическую дозу для человека, вызывало эмбриолетальный эффект. Применение препарата в дозе 5 мг/кг повреждающего влияния на плод не оказывало. Длительное введение беременным крольчихам этого препарата в

дозе 3 мг/кг также не вызывало нарушений эмбриогенеза, постнатального развития потомства [Рябченко В. П., 1982].

В литературе имеется ряд сообщений, посвященных особенностям фармакокинетики курареподобных средств в организме беременной. Установлено, что у женщин, которым проводилась операция кесарева сечения, существенно уменьшался период полуэлиминации и увеличивался общий клиренс панкурония при внутривенном его введении в дозах 0,06—0,1 мг/кг массы по сравнению с небеременными женщинами [Duvaldstein P. et al., 1978].

Степень трансплацентарного перехода курареподобных веществ депполяризующего и недеполяризующего (конкурентного) типа действия существенно отличается друг от друга. Недеполяризующие мышечные релаксанты (тубокурарин-хлорид, диплацин, циклобутоний, панкуроний и др.) являются четвертичными аммониевыми основаниями, они полностью ионизированы и хорошо проникают через плаценту. Лекарственные препараты данной группы обнаруживаются в крови пуповины уже через несколько минут после их внутривенного введения беременным. Во время родов их концентрация в пупочной вене плода ниже, чем в венозной крови матери, что установлено для α -тубокурарина и панкурония [Kivalo I., Saarikoski S., 1976; Booth P. N., Watson M. J., McLeod K., 1977]. При увеличении интервала от момента введения панкурония до начала родов с 10 до 30 мин увеличивается соотношение концентраций препарата в пупочной вене плода и сыворотке крови беременной [Duvaldstein P. et al., 1978].

Препараты депполяризующего типа действия отличаются от недеполяризующих миорелаксантов сравнительно низкой степенью трансплацентарного перехода. Это связано с особенностями их метаболизма в плаценте. Под воздействием фермента бутирилхолинэстеразы происходит быстрое разрушение этих препаратов, в результате чего препарат в крови и тканях плода удается обнаружить в чрезвычайно малых концентрациях. В связи с этим более предпочтительно применять дитилин при анестезиологической подготовке к оперативным вмешательствам у беременных. По данным J. Drabkova, J. F. Crul, E. Van der Kleun (1973), полное гидролитическое расщепление дитилина в сыворотке крови беременных обезьян наступает через 10 мин после его внутривенного введения. W. I. Waddell, C. Marlowe (1981) исследовали особенности фармакокинетики дитилина в двухкамерной системе мать — плод. По данным этих авторов, концентрация дитилина в течение всего периода

наблюдений значительно ниже в сыворотке крови плода, чем в сыворотке крови беременной.

Выше упоминалось о том, что атропина сульфат оказывает при введении беременным тормозящее влияние на частоту сердечных сокращений плода. Это свойство препарата нашло применение в акушерской практике. Атропина сульфат используется для выявления фетоплацентарной недостаточности с целью диагностики асфиксии плода [Schifferli P., Caldeyro-Barcia R., 1973]. Его применяют также для коррекции сниженного сердечного выброса, ассоциируемого с брадикардией, при остро возникающей гипоксии плода. Атропина сульфат вводят роженице внутривенно (0,3 мл 0,1% раствора). Если доступна подлежащая часть, атропина сульфат вводят под кожу плода (0,1 мл 0,1% раствора).

4.2. АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Фармакотерапевтический эффект адренергических лекарственных средств реализуется путем взаимодействия с тканевыми адренорецепторами, а также путем изменения уровня медиаторов (норадреналина, дофамина) в области периферических адренергических синапсов. К этой группе лекарственных препаратов относят адреналина гидрохлорид, норадреналина гидротартрат, мезатон, эфедрина гидрохлорид, орципреналина сульфат (алупент), фенотерол (беротек, партусистен); антиадренергические препараты — фентоламин, тропafen, анаприлин (пропранолол, обзидан, индерал), октадин (изобарин) и др. В акушерской практике применяют стимуляторы β_2 -адренорецепторов с целью токолиза при угрозе самопроизвольного аборта и преждевременных родов. β -адреноблокаторы используются для усиления сократительной функции матки при слабой родовой деятельности, для лечения гипертонической болезни, а также ишемической болезни сердца у беременных. Симпатолитик октадин применяют при поздних токсикозах и гипертонической болезни у беременных.

Значительное число экспериментальных работ посвящено изучению влияния катехоламинов (адреналина и норадреналина) на плод. Установлено, что при введении больших доз этих препаратов самкам кроликов и морских свинок у их плодов наблюдается снижение артериального давления. Однако непосредственное введение адреналина и норадреналина в кровоток плода вызывает противоположный эффект — повышение артериального давления. Введе-

ние этих катехоламинов в яремную или бедренную вену плодов ягнят вызывало повышение артериального давления, степень которого увеличивалась вместе со сроком беременности.

Как было отмечено выше, введение катехоламинов беременным самкам, а также непосредственно в кровоток плода вызывает противоположный эффект, что свидетельствует о низком трансплацентарном переходе адреналина и норадреналина. Низкая степень трансплацентарного перехода этих препаратов может быть связана с высокой концентрацией моноаминоксидазы в тканях плаценты, что обеспечивает гидролитическое расщепление адреналина и норадреналина. Введение дофамина беременным крысам не влияло на уровень артериального давления и частоту сокращений сердца плода [Rollin S. H. et al., 1979]. Во время опытов на беременных овцах было установлено, что введение дофамина непосредственно в кровоток плода вызывало у него ответную прессорную реакцию [Harris W. H., Van Petten G. R., 1978].

В отличие от катехоламинов их синтетические агонисты и антагонисты проникают через плацентарный барьер. Это было установлено в отношении β -адреномиметика изадрина и его антагониста анаприлина [Van Petten G. R., Willes R. F., 1979]. Введение этих препаратов беременным самкам овец или непосредственно в кровоток их плодов вызывало однотипные реакции сердечно-сосудистой системы плода. W. H. Harris, G. R. Van Petten (1978) исследовали влияние на плод α -адреномиметика мезатона и симпатомиметика эфедрина гидрохлорида. Во время опытов было установлено, что введение беременным овцам данных препаратов в дозах 1—10 мкг/кг и 0,5—2 мг/кг соответственно вызывает у плодов повышение артериального давления и изменение частоты сердечных сокращений.

Характер и степень влияния адренергических препаратов на плод зависят от стадии онтогенеза, поскольку именно ею определяется степень формирования специфических тканевых адренорецепторов. В обзорной статье W. H. Harris (1982) представлены многочисленные доказательства зависимости между динамическими нарушениями, возникающими при действии катехоламинов, их аналогов и антагонистов, и сроком гестации. Только в конце беременности у овец реакция сердечно-сосудистой системы плодов на вводимые препараты соответствовала таковой у новорожденных ягнят. В этом отношении экзогенно вводимые катехоламины (адреналин и норадреналин) могут нарушать

процессы клеточного деления на ранних стадиях эмбрионального развития [Бузников Г. А., 1967]. Эти данные интересно сопоставить с результатами И. Р. Барилек, Л. А. Шквара (1983), согласно которым внутрибрюшинное введение значительных доз (1,0—2,5 мг/кг) адреналина гидрохлорида крысам линии Wistar на 13-й день беременности оказывало выраженный эмбриолетальный и слабый тератогенный эффект. При введении адреналина гидрохлорида в дозах 0,75—2 мг/кг возникали аномалии развития скелета, нарушая процесс оссификации грудины, позвонков и мелких костей конечностей.

4.3. АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства этой группы препятствуют действию гистамина — биогенного амина, участвующего в формировании аллергических, воспалительных реакций. Блокируя гистаминорецепторы, данные препараты ослабляют или полностью тормозят эти реакции. Антигистаминные средства обладают также седативным и снотворным эффектами, местноанестезирующим действием. В акушерской практике антигистаминные средства применяются для лечения поздних токсикозов беременных, при различных аллергических состояниях и заболеваниях с целью неспецифической десенсибилизации. К препаратам данного ряда относятся димедрол, фенкарол, дипразин (пипольфен), диазолин, супрастин, тавегил, циметидин, кромолин-натрий (интал) и др.

Изучение возможного повреждающего влияния антигистаминных средств на плод у различных видов млекопитающих и человека выявило неоднотипный характер ответных реакций. Экспериментально установлены эмбриолетальный и тератогенный эффекты данных соединений у различных видов грызунов. При внутрибрюшинном введении белым крысам линии Wistar супрогептадина — антагониста гистамина — в дозах 10—50 мг/кг на 7-й, 10-й, 13-й или 15-й день беременности у потомства наблюдались пороки развития черепа, мозга, грудины, печени, почек. Отмечалась высокая частота резорбций эмбрионов и гибель новорожденных крысят [de la Fuente M., Alia M., 1982]. Введение циметидина беременным белым крысам с 12-го дня беременности до 21-го дня после родов (во время лактации) сопровождается уменьшением аногенитального расстояния у новорожденных крысят, что является следствием антенатального действия препарата. В возрасте 2 лет у

потомства выявлено снижение массы тела, недоразвитие семенников, простаты и семенных пузырьков, а также снижение содержания тестостерона в крови [Anand S., Van Thiel D. W., 1982]. Введение внутрь белым крысам в течение одного из первых 15 дней беременности бикарфена в дозе, в 100 раз превышающей суточную терапевтическую дозу для человека, не оказывало повреждающего влияния на плод. В субтоксической дозе ($2/3$ ЛД₅₀) препарат оказывал эмбриолетальное действие и способствовал появлению единичных аномалий развития [Гуськова Т. А., Голованова И. В., 1982].

При исследовании антигистаминного препарата фенкарола на эмбриогенез белых крыс был установлен его ограниченный трансплацентарный переход к плоду. Однократное введение фенкарола в субтоксической дозе с 1-го по 15-й день беременности не оказывало эмбриолетального или тератогенного эффектов [Голованова И. В., Либерман С. С., 1976].

Во время клинических наблюдений не выявлены тератогенные свойства антигистаминных препаратов. Однако это не означает, что препараты данной лекарственной группы не обладают фетотоксическим действием [Rao J. H., Agularri R., 1981]. В работе J. H. Whaun, G. R. Smith, V. A. Sochor (1980) указывается на нарушения высвобождения тромбоцитарного фактора у новорожденных, матери которых за несколько часов до момента родов получали внутримышечно 25 мг дипразина. Циметидин используется для анестезии во время родов для предотвращения аспирации кислого содержимого желудка. В обзорной статье J. H. Lewis, A. B. Weingold (1985) упоминается о 50 случаях применения циметидина беременными без отрицательного последствие для плода. При проспективном исследовании 36 беременных женщин с высокой степенью риска (преэклампсия, диабет), получавших во время родов циметидин, установлено, что частота асфиксий была одинаковой в основной и контрольной группах новорожденных [Mc Anley D. M. et al., 1985]. Значительное число осложнений при использовании циметидина, в том числе возникновение гинекомастии, связанной со способностью препарата стимулировать секрецию пролактина, определяет в нашей стране противопоказания к его применению беременными. К тому же следует подчеркнуть, что циметидин проникает в грудное молоко, где его концентрация может быть более высокой, чем в сыворотке крови матери [Lewis J. H., Weingold A. B., 1985]. Вместе с тем другие анти-

гистаминные препараты слабо проникают в грудное молоко и поэтому не представляют опасности для здоровья детей, находящихся на естественном вскармливании [Pearlman D. S., 1976].

4.4. МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

В акушерской практике местноанестезирующие средства используют при проведении малых операций.

К препаратам данной лекарственной группы относятся новокаин, лидокаин (ксикаин), тримекаин, парамекаин, дикаин и др.

Особенности фармакокинетики местных анестетиков в двухкамерной системе мать — плод определяются прежде всего видом местной анестезии. При перидуральной анестезии максимальная концентрация дикаина в сыворотке крови беременной наступает через 10—60 мин после инъекции. При этом пути введения дикаин проникает через плацентарный барьер. Соотношение концентраций дикаина в крови плода и матери составляет 0,2—0,4, причем оно существенно не изменяется в зависимости от интервала с момента введения препарата до перевязки пуповины, а также от наличия или отсутствия во вводимом растворе адреналина гидрохлорида. В крови беременной и плода в период родов определяется также N-дебутилированный метаболит дикаина, а соотношение между концентрациями составляет 0,71—0,95.

При перидуральном введении новокаина данное соотношение составляет во время родов $0,34 \pm 0,17$ [Morgan D. J. et al., 1977]. Свободно проходит через плацентарный барьер также лидокаин. Соотношение концентраций препарата в сыворотке венозной крови пуповины и венозной крови роженицы составляет 0,5—0,7, при этом данное соотношение возрастает при развитии ацидоза у плода.

P. Beltrage и соавт. (1975) исследовали концентрацию дикаина в крови роженицы и плода после перидурального введения в дозе 25 мг. В течение 10—100 мин соотношение концентраций колебалось между $0,16 \pm 0,08$ (на 10-й минуте) и $6,26 \pm 0,25$ (на 30-й минуте). При этом было установлено увеличение периода полуэлиминации дикаина у женщин со сроком беременности 37—42 нед по сравнению с небеременными. Для новокаина подобная закономерность не выявлена. Время полувыведения дикаина у новорожденных составляет $8,1 \pm 2,5$ ч и близка к таковой у их матерей ($9,4 \pm 3,1$ ч). Это свидетельствует о той же

способности новорожденных метаболизировать и (или) экскретировать данный препарат, что и у взрослых [Mauno R. et al., 1976]. По данным W. L. Blankenbaker, C. A. Di Fazio, F. A. Berry (1975), при перидуральном введении лидокаина или дикаина роженицам концентрация этих препаратов в сыворотке крови плода и в пупочной вене новорожденного составляет соответственно 50—60 и 60—70% от таковой в сыворотке крови матери. Период полуэлиминации данных лекарственных веществ у новорожденных составляет соответственно 3 и 9 ч. Установлено, что повторное или непрерывное введение дикаина, лидокаина или тримекаина во время родов приводит к их накоплению не только в организме беременной, но также в организме плода и новорожденного. В меньшей степени данная закономерность выражена при применении дикаина. Исследованы также особенности фармакокинетики местных анестетиков в организме беременной и плода при проведении парацервикальной блокады. Особенности васкуляризации шейки матки обуславливают тот факт, что при этом пути введения максимальная концентрация лидокаина или тримекаина в крови беременной отмечается через 5—30 мин, а в крови плода — через 6—20 мин. В ряде случаев концентрация этих препаратов в крови плода выше, чем в крови роженицы.

I. H. Asling и соавт. (1970) предполагают, что парацервикальное введение местных анестетиков способствует их попаданию в сосуды, кровоснабжающие плаценту, что обеспечивает проникновение этих препаратов в интервиллизево пространство.

Большинство работ свидетельствует о сравнительно низкой токсичности для плода и новорожденного местных анестетиков, в частности об отсутствии выраженного влияния этих препаратов на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы плода [Nation R. L., 1980]. Однако следует учитывать, что риск отрицательного воздействия их на плод и новорожденного возрастает при явлениях ацидоза. Так как местные анестетики являются сильными основаниями, ацидоз у плода может быть причиной избыточного поступления ионизированных молекул лекарственных веществ в циркуляцию крови плода. Связывание местных анестетиков белками сыворотки крови снижается при ацидозе, что усиливает поступление препаратов к плоду.

Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о возможности применения местных анестетиков в различные сроки беременности. Введение лидокаина

крысам в ранние сроки беременности не вызывало пороков развития у потомства [Pamazzoto L. J. et al., 1985]. Препараты данного ряда могут оказывать эмбриолетальный и тератогенный эффект только в очень высоких концентрациях. Однократное введение в ранние сроки беременности мышам линии CF-1 кокаина гидрохлорида в дозе 60 мг/кг сопровождалось повышенной гибелью эмбрионов и возникновением пороков развития. Максимальный эмбриолетальный эффект зарегистрирован при введении препарата на 10-й день беременности, а пороки развития плода — на 7—9-й дни беременности. У плодов были выявлены такие аномалии развития, как крипторхизм, экзэнцефалия, гидронефроз, анофтальмия, афакия [Mahalik M. P., Gantieri R. F., Mann D. E., 1980]. R. L. Nation (1980) подчеркивает крайне редкое возникновение осложнения у плода и новорожденного при проведении во время родов перидуральной или парацервикальной анестезии матери. S. Trogniche-Wise и соавт. (1976) не выявили существенных отклонений в поведении детей, матерям которых во время родов вводили местные анестетики. Однако из этого не следует, что данная группа лекарственных препаратов совершенно безвредна для плода. K. Tegato и соавт. (1974) в опытах на плодах овец установили, что инъекция 1 мг/кг/мин лидокаина непосредственно в кровоток плода приводит к повышению судорожной готовности, артериального давления с одновременной децелерацией сердечных сокращений и последующей акцелерацией. Однократное введение 3—25 мг/кг лидокаина вызывало снижение артериального давления, нарушение ритма сердечных сокращений. Как уже подчеркивалось выше, существенное значение для проявления токсического действия местных анестетиков на плод имеет наличие acidотических сдвигов в его организме, в частности гипоксии. O'Brich W. F. и соавт. (1982) исследовали в условиях эксперимента влияние гипоксии и связанного с ней acidоза на накопление в организме плода лидокаина. Препарат вводили овцам в конце беременности в дозе 0,2 мг/кг·мин в течение 15 мин. В условиях развившейся гипоксии концентрация лидокаина в крови аорты матери и нижней полой вены плода не отличалась от контрольных величин. Однако концентрация лидокаина в крови пупочной вены и аорты плода была увеличена, наблюдалось повышенное накопление препарата в тканях мозга плода. Авторы указывают, что возникновение гипоксии усиливает токсическое воздействие лидокаина на ЦНС плода. Отдельные авторы обращают

внимание на изменение поведенческих реакций у новорожденных, матерям которых во время беременности и родов вводили местные анестетики. Так, Rosenblatt D. В. и соавт. (1981) сообщают, что проведение перидуральной анестезии матери дикаином может сопровождаться повышенной возбудимостью новорожденных. Крайне редко возникают общетоксические нарушения у новорожденных при использовании местных анестетиков в период родов. Н. Stegner (1982) сообщает об одном наблюдении, когда после проведения пресакральной анестезии дикаином роженице у ее новорожденного возникли брадикардия и апноэ.

Глава 5

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

5.1. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И ТОНУС МАТКИ

В акушерской практике широко используются лекарственные препараты, усиливающие сократительную активность и повышающие тонус миометрия. К их числу относятся динопрост (простагландин $F_{2\alpha}$) (энзапрост), простенон (простагландин E_2) (динопростон); серотонина адипинат; окситоцин, питуитрин для инъекций; препараты спорыньи и их синтетические аналоги (эргометрин, эрготамин, эрготал, котарнина хлорид) (стиптицин), а также некоторые препараты растительного происхождения.

В акушерской практике лекарственные средства данного ряда применяются при первичной и вторичной слабости родовой деятельности с целью родовозбуждения и родостимуляции, при гипотонических кровотечениях в последовом и раннем послеродовом периодах, при субинволюции матки в послеродовом и послеабортном периодах. Простагландины применяются также для прерывания беременности поздних сроков по медицинским показаниям.

Влияние препаратов этой группы на плод исследовано во время экспериментов и клинических наблюдений. Для простагландинов характерна высокая степень их всасывания независимо от путей введения. Так, при интраамниальном введении 15-метилпростагландина $F_{2\alpha}$ с целью пре-

рывания беременности в срок 15—18 нед снижение его концентрации в амниотической жидкости сопровождалось параллельным увеличением содержания препарата в сыворотке крови женщины. Резкое увеличение концентрации препарата в крови было выявлено у женщин при разрыве плодных оболочек и излитии околоплодных вод, что приводило к дополнительному всасыванию препарата слизистыми оболочками половых органов. Это способствовало возникновению таких побочных эффектов, как желудочно-кишечные расстройства [Weinstein L. et al., 1979].

Несмотря на высокую концентрацию ферментов, катаболизирующих простагландины в плаценте, имеются данные, свидетельствующие о возможности трансплацентарного переноса данных препаратов к плоду, что установлено в отношении простагландина во время экспериментов на беременных крысах [Percand T. V. N., Juckson C. W., 1977]. Во время опытов на беременных овцах установлено, что при введении простагландина E_2 его концентрация в тканях плода приближалась к таковой при непосредственном введении препарата в кровоток плода [Rankin J. H. C., Phernetton T. H., 1976]. Во время опытов на беременных белых крысах, которым внутрибрюшинно вводился 9— 3H -простагландин $F_{2\alpha}$, установлено, что при введении меченого препарата на 14-й день беременности индекс проницаемости плаценты составлял 51,7%. При этом его содержание в плаценте было в 3 раза, а в тканях матки в 5 раз выше, чем в тканях плода. При введении препарата на 20-й день беременности индекс проницаемости плаценты составлял 22,2%. Наиболее высокое содержание препарата обнаружено в печени плода. Выведение его из организма и амниотической жидкости было замедленным [Кирющенко А. П., Шевелева Г. А., Пугачева Т. Н., Елени Е. А., 1979]. Эти данные подтверждают наблюдения J. M. Beazbey, H. C. Grummer, A. Kurjak (1972), свидетельствующие о том, что введение женщинам 9— 3H -простагландина $F_{2\alpha}$ в середине беременности сопровождается высоким уровнем накопления меченого препарата в печени. Авторы полагают, что в печени, по-видимому, происходит накопление не самого простагландина, а его метаболитов.

Хотя экзогенно вводимые синтетические аналоги простагландинов являются весьма нестойкими соединениями, быстро метаболизирующимися в организме беременной в плаценте, имеются сообщения о повреждающем влиянии этих препаратов на плод. Во время опытов на культивируемых *in vitro* эмбрионах нелинейных белых крыс уста-

новлено, что из числа исследованных препаратов (нейротропные средства, антибиотики и др.) простагландин $F_{2\alpha}$ имеет самый низкий порог эмбриолетального действия: при концентрации $F_{2\alpha}$, равной 0,001 мг/мл, была выявлена гибель 50% 10-дневных культуральных эмбрионов. При введении простагландина в дозе 2,5 мг/мл беременным белым крысам с 9-го по 14-й день беременности общая эмбриональная гибель составила $9,1 \pm 0,1\%$ (в контрольной группе $3,6 \pm 1,4\%$). Тератогенный эффект не был выявлен [Скосырева А. М., 1982]. В то же время на зиготах двух видов морских ежей *Strongilocentratus nudus* и *Strongilocentratus intermedius* установлен тератогенный и эмбриолетальный эффект простагландинов, проявляющийся увеличением числа аномальных зародышей (до 10—15%) и остановкой дробления эмбриональных клеток на стадиях ранней и средней бластулы [Брагинцева Л. М. и др., 1986]. Аналогичный эффект наблюдался при применении антагонистов простагландинов. Так, антагонист простагландинов 7-оксипро-13-простаноевая кислота при введении самкам беспородных белых мышей на 2-й, 3-й, 4-й или 5-й день беременности оказывал эмбриолетальный эффект, вызывая нарушения транспорта эмбрионов в матку и усиливая процесс образования децидуальной оболочки в матке [Лукин В. А., Леонов Б. В., Дворжак Н., Травник П., 1981]. Экспериментально установлено влияние простагландина $F_{2\alpha}$ на обмен веществ в организме эмбрионов. Во время опытов *in vivo* и *in vitro* у эмбрионов белых крыс и белых мышей простагландин $F_{2\alpha}$ вызывал снижение уровня гликогена [Волкова О. В. и др., 1978], синтеза нуклеиновых кислот и белка [Зеленина И. А., Леонов Б. В., 1977], усиливал уровень перекисного окисления липидов в мембранах клеток эмбрионов, полученных от белых крыс, которым в течение первых 4 дней беременности вводили простагландин $F_{2\alpha}$ [Мисюлин С. С. и др., 1981].

Установлено, что однократное внутривбрюшинное введение 0,3 мг простагландина $F_{2\alpha}$ нелинейным белым мышам с 1-го по 4-й день беременности приводит к нарушению нормального развития эмбрионов, а также к гибели эмбрионов на различных стадиях развития [Леонов Б. В., 1979]. D. R. Heldelink, T. V. N. Persand (1980) во время опытов на золотистых хомячках выявили тератогенный эффект простагландина E_2 . При однократном введении 50—400 мкг препарата хомячкам на 8-й день беременности у их плодов были выявлены такие аномалии развития, как гидроцефалия, гипоплазия почек, отсутствие конечностей,

хвоста. Наблюдалась также задержка роста, снижение средней массы тела плодов. Следует отметить, что повреждающий (тератогенный, эмбриолетальный) эффект простагландинов наблюдается как при воздействии препарата на клетки эмбриона, так и при опосредованном действии, т. е. при его назначении беременным животным в дозах, значительно превышающих терапевтические. А. П. Кирющенко, А. М. Скосырева (1978) исследовали прямое и опосредованное действие простагландина $F_{2\alpha}$ на эмбрионы, находящиеся в стадии органогенеза. Во время опытов *in vitro* на зародышах белых крыс было установлено, что при концентрации препарата, составляющей 0,001 мг/мл в среде культивирования, наблюдались эмбриотоксические и эмбриолетальный эффекты, проявившиеся задержкой дифференцировки тканей эмбриона на стадии образования сомитов и формирования нервной трубки. Во время опытов *in vivo* однократное введение белым крысам 12,5 мг/кг простагландина $F_{2\alpha}$ на 10-й день беременности вызывало ее прерывание в 100% случаев; при использовании дозы 2,5 мг/кг выраженность эмбриотоксического действия простагландина значительно снижалась. Подавляющее большинство клинических наблюдений свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния простагландинов на плод человека. При применении простенона (простагландин E_2) у 35 женщин с целью возбуждения и стимуляции рододовой деятельности ни в одном наблюдении не было выявлено отрицательного воздействия препарата на плод [Чернуха Е. А., Ботвин М. А., 1980; Чернуха Е. А. и др., 1981]. Аналогичные данные получены и в отношении простагландина $F_{2\alpha}$. Так, например, установлено, что родовозбуждение и родостимуляция простагландином $F_{2\alpha}$ (энзапрост) у 24 женщин со сроком беременности 38—42 нед не оказывали отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного. Об этом свидетельствовало отсутствие сдвигов на ЭЭГ и ЭКГ плода в период родов [Дудко Л. В., Дахно Ф. В., Сухина Н. П., 1976; Богдань Ш. и др., 1977]. Не было выявлено нарушений в состоянии плода и при вагинальном введении простагландинов E_2 (простенон) и $F_{2\alpha}$ (энзапрост) 60 беременным с показаниями к досрочному родоразрешению [Новиков Е. И. и др., 1986].

Нами [Пап А. Г., Тараховский М. Л., Дашкевич В. Е., Цыпкун А. Г., 1978; Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., Зайцев Л. М., 1986] был проведен клинико-экспериментальный анализ влияния простагландина $F_{2\alpha}$ на состояние плода и новорожденного. Введение простагландина $F_{2\alpha}$ 24 бе-

ременным с гипертонической болезнью, ревматическими пороками сердца для родовозбуждения в сроки 34—40 нед не нарушало состояния плода и новорожденного. Об этом можно было судить по нормальным показателям электрокардиограмм, электроэнцефалограмм, КОС у плодов и новорожденных. В условиях эксперимента с моделированной у беременных крольчих сердечно-сосудистой недостаточностью было установлено отсутствие отрицательного влияния простагландина $F_{2\alpha}$ на такие параметры у новорожденных крольчат, как КОС, содержание сульфгидрильных групп в крови, напряжение кислорода в тканях. Наряду с этим изучались реакции сердечно-сосудистой и центральной нервной систем на дозированное раздражение. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии нарушений в системе адаптации у новорожденных.

В литературе имеются единичные клинические сообщения об отрицательном влиянии простагландинов на плод и новорожденного. Так, например, при введении с целью родостимуляции динопростона или окситоцина и последующем изучении состояния глазного дна у новорожденных было установлено, что при введении матерям лекарственных препаратов у 40 и 28% детей соответственно имелись геморрагии в сетчатке глаза [Schoenfeld A. et al., 1985]. Выявленные однотипные изменения в сетчатке глаза при применении данных лекарственных препаратов позволяют не согласиться с высказанным авторами предположением о том, что наличие геморрагий обусловлено циркулирующими в крови новорожденных экзогенными простагландинами. По-видимому, возникновение геморрагий в сетчатке глаза у новорожденных наблюдается в результате перенесенной ими внутриутробной гипоксии, обусловленной длительными родами при слабости родовой деятельности.

Детальное изучение воздействия различных классов простагландинов на отдельные стороны гемодинамики плода позволило установить расслабляющее влияние этих лекарственных препаратов на гладкомышечные элементы артериального протока плода [Harris W. H., 1982]. Результаты этих наблюдений явились основанием для применения простагландинов класса E с целью сохранения открытым артериального протока для разгрузки сердца у новорожденных с врожденными пороками сердца синего типа [Olley P. M., Cosciani F., Bodach E., 1976; Neumann M. A., Rydolph A. M., 1977]. В то же время эти данные стали предпосылкой для использования ингибиторов синтеза простагландинов (индометацина) для «фармакологического

лигирования» артериального протока у недоношенных новорожденных, родившихся с явлениями респираторного дистресс-синдрома [Sharpe G. L., 1975; Friedman W. F. et al., 1976].

К числу препаратов, оказывающих стимулирующее влияние на сократительную активность матки, относится также серотонин. Влияние на плод вводимых извне препаратов серотонина изучено недостаточно. Серотонин креатинсульфат оказывает эмбриолетальный эффект при введении его в питательную среду, в которой выращивались эмбрионы беспородных белых крыс от стадии 2 бластомеров до бластоцисты. Лишь 16 из 85 (18,8%) эмбрионов достигли стадии бластоцисты [Камахин А. П., 1971]. Во время экспериментов, проведенных на мышах, было установлено, что серотонин снижает фертильность животных, вызывает резорбции плодов, врожденные уродства. При введении препарата во второй половине беременности большинство плодов погибало внутриутробно, что, по-видимому, связано с нарушением гемоциркуляции в плаценте [Rolson J. H., Poulson E., Sullivan F. M., 1965].

В литературе имеются указания на возможность применения β -адреноблокаторов для возбуждения или усиления родовой деятельности благодаря наличию у них стимулирующего влияния на сократительную активность матки [Дуда И. В., Герасимович Т. И., Балаклеевский А. А., 1981; Артамонов В. С., Владимирова И. А. Шуба М. Ф., Орчаков В. А., 1988]. С нашей точки зрения, применение анаприлина при слабости родовой деятельности вызывает критические замечания. Следует учитывать, что анаприлин обладает разносторонним действием (блокада β_1 - и β_2 -рецепторов). В результате этого могут возникать различные побочные явления как у беременной, так и у плода и новорожденного (снижение артериального давления, брадикардия, апноэ и др.), что связано с выраженным трансплацентарным переходом препарата [Тараховский М. Л., Дашкевич В. Е., 1988].

Данные о влиянии на плод других средств, стимулирующих мускулатуру матки, освещены в литературе мало.

Экспериментально установлена возможность проникновения метилэргометрина в грудное молоко [Mantyla V., 1980]. Во время опытов на собаках было выявлено, что равновесие между концентрациями препарата в крови и грудном молоке устанавливалось через 30 мин после внутривенного введения препарата и через 60 мин после его введения через рот. Кинетика перехода метилэргометрина

из сыворотки крови в грудное молоко свидетельствует о том, что этот процесс осуществляется путем пассивной диффузии ионизированной формы препарата.

Противоположным действием на мускулатуру матки обладают препараты, ослабляющие сократительную активность и снижающие тонус миометрия. К ним относятся β_2 -адреномиметики — партусистен (фенотерол, беротек), ритодрин, салбутамол (сальбутарт), тербуталин и др.; ингибиторы синтеза простагландинов — индометацин, ацетилсалициловая кислота, мефенаминовая кислота; антагонисты кальция — верапамил (изоптин), фенигидин (коринфар, нифедипин); сульфат магния.

Лекарственные средства данной группы применяются в акушерской практике при угрозе самопроизвольного аборта и преждевременных родов.

К числу токолитиков ряд авторов относят также этиловый спирт, хотя многочисленные побочные действия на плод и новорожденного (нарушения дыхания, повышенная постнатальная смертность, изменения морфологии костного мозга) исключают, по мнению большинства авторов, возможность его применения [Andersson K. E., Forman E., Ulmsten U., 1983; Бэннер В., 1987].

В настоящее время из числа токолитиков наиболее широко применяются β_2 -адреномиметики, взаимодействующие с соответствующими β_2 -адренорецепторами миометрия. Это, однако, не исключает их влияния на другие органы и системы, поскольку аналогичные рецепторы широко представлены в миокарде, бронхах, в том числе и у плода. В частности, установлено дозозависимое учащение сердечных сокращений плода при назначении β_2 -адреномиметиков — тербуталина, ритодрина, салбутамола и фенотерола — беременным [Andersson K. E., Forman A., Ulmsten U., 1983; Harris W. H., 1982]. Прямое влияние на гемокардиодинамику плода выявлено при инфузии 25 мкг/мин ритодрина непосредственно в сосуды плодов овец. При этом отмечались тахикардия, повышение скорости кровотока в различных регионарных сосудах. В то же время постоянная инфузия 100—800 мкг/мин препарата беременным самкам не приводила к существенным изменениям скорости кровотока в сосудах пуповины, не изменяла уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений плода. Аналогичные данные получены при инфузии салбутамола беременным самкам овец [Ehrenkranz R. A. et al., 1977].

В связи с вышеизложенным можно предположить, что положительное влияние β_2 -адреномиметиков на гемодина-

мику плода является результатом нормализации маточно-плацентарного кровообращения. Подобное предположение основывается также на анализе данных о степени трансплацентарного перехода β_2 -адреномиметиков. Экспериментальные исследования фармакокинетики данных соединений в системе мать — плод свидетельствуют о низкой проницаемости плаценты для препаратов этого ряда. Было установлено, что при введении ^3H -ритодрина его концентрация в тканях беременных самок была достаточно высокой. При однократном курсовом введении данного препарата самкам у плодов была обнаружена низкая концентрация данного вещества.

Подобные данные получены Г. А. Шевелевой и соавт. (1980) при изучении проницаемости плаценты для партусистена. Введение 24 мкК ^3H -партусистена крысам на 10-й день беременности сопровождалось лишь незначительным трансплацентарным переносом препарата. В аналогичных исследованиях С. Gardey-Levassori и соавт. (1982) была изучена проницаемость плаценты для ^3H -сальбутамола. Препарат вводили внутривенно крысам на 19-й день беременности. Было установлено, что его концентрация в сыворотке крови плодов независимо от пути введения составляла не более 8—10% от концентрации в сыворотке крови беременных самок. Эти данные коррелируют с экспериментальными исследованиями, свидетельствующими о низкой степени повреждающего влияния β_2 -адреномиметиков на плод и новорожденного. Внутримышечное введение 5 мг/кг ритодрина белым крысам 4 раза в день в течение шести последних дней беременности не оказывало влияния на массу тела плодов, содержание в их крови глюкозы, а также не вызывало морфологических изменений в эндокринных клетках поджелудочной железы [Aerts Z., Van Assche F. A., 1985]. Внутривенное введение кроликам орципреналина сульфата в дозах 5,25 и 50 мг/кг с 6-го по 18-й день беременности не влияло на выживаемость и состояние плодов [Matsuo A. et al., 1982]. Влияние партусистена на развитие плода было исследовано А. М. Скосыревой, Н. И. Кондриковым, Н. П. Крутьковской и А. П. Кирющенковым (1979). Во время опытов *in vitro* на эмбрионах белых крыс, находящихся в среде, содержащей различные концентрации партусистена, было установлено, что пороговая концентрация, оказывающая эмбриолетальный эффект, составляет 0,01 мг/мл. Эмбриотоксическое действие выражалось в задержке дифференцировки мозговых пузырей, образовании сомитов, нервной трубки, сердца и других

органов. Во время опытов *in vivo* внутрибрюшинное введение самкам 0,1 мг/кг и 0,25 мг/кг препарата с 9-го по 14-й день беременности повышало до- и постимплантационную гибель зародышей. Тератогенный эффект отсутствовал. Не было обнаружено структурных и функциональных изменений в плаценте и у плода. Только в отдельных сообщениях указывается на возможность тератогенного эффекта β_2 -адреномиметиков. При внутривенном введении крысам линии Sprague—Dawley фенотерола с 7-го по 17-й день беременности в дозах, значительно превышающих терапевтические (500—1000 мг/кг), возникали пороки развития плода, проявляющиеся искривлением ребер («волнистые ребра»), что связано с нарушением их окостенения [Nishimura M. et al., 1982]. Одновременное введение β -адреноблокаторов снижало частоту этого дефекта развития [Staz H. et al., 1982].

В целом клинические наблюдения свидетельствуют о низкой токсичности β_2 -адреномиметиков для плода и новорожденного. Исследования функциональных параметров сердца и неврологического статуса новорожденных при применении беременными фенотерола и других токолитиков не выявило их отрицательного влияния [Twarowska J., Szozara J., Gadrinowski G., 1980; Löser H. et al., 1981; Meinen K. et al., 1981]. У 70 женщин ритодрин был применен в качестве токолитика во время угрозы преждевременных родов при сроке беременности 20—36 нед. Лечение проводилось до 37—38 нед беременности. Общее состояние новорожденных в данной группе не отличалось от состояния новорожденных в контрольной группе. Побочной реакцией плода на действие ритодрина была тахикардия [Greasy R. K. et al., 1980].

Известно, что β_2 -адреномиметики могут вызывать метаболические нарушения в организме беременных и, в частности, способствовать развитию у них гипогликемии. У новорожденных подобное осложнение обычно не наблюдается [Ingemarsson I. et al., 1981]. Однако M. F. Epstein, E. Micholls, P. G. Stalblefield (1979) наблюдали развитие гипогликемии у новорожденных в течение 90 мин после рождения в тех случаях, когда беременные женщины перед родами получали тербуталин. N. V. Hansen и соавт. (1983) исследовали влияние ритодрина на функцию почек новорожденных, матерям которых в целях профилактики преждевременных родов назначался данный препарат в суммарных дозах 50—500 мг. У этих новорожденных по сравнению с контролем в 1-й день жизни зарегистрировано снижение

клиренса инулина, увеличение концентрации ренина в сыворотке крови, повышенное выделение с мочой арининвазопрессина. На 6-й день постнатальной жизни эти явления самостоятельно исчезали. Установлено, что у 48,8% беременных, получавших в сроки 25—36 нед при угрозе преждевременных родов различные β_2 -адреномиметики, содержание билирубина в сыворотке крови было выше 12 мг, что, по мнению авторов, способствует возникновению гипербилирубинемии у новорожденных [Falabella A., Foresta C., 1985]. С целью ослабления побочных реакций у новорожденных при назначении β_2 -адреномиметиков и, в частности, фенотерола рекомендуется сочетанное его введение с β_2 -адреноблокатором метопрололом. О целесообразности такой комбинации препаратов свидетельствуют исследования новорожденных в течение первых 3 ч после рождения. Было установлено, что у них отсутствуют нарушения адаптации сердечно-сосудистой и дыхательной систем к внеутробной жизни [Wiest et al., 1983].

Применение β_2 -адреномиметиков кормящими грудью женщинами не представляет опасности для новорожденных. Так, если тербуталин применяется кормящими женщинами в дозах 5 мг 3 раза в день внутрь, его поступление к новорожденному с грудным молоком не превышает 0,5 мкг/кг и составляет в среднем около 0,2% от введенной матери дозы [Lönerholm G., Lindström B., 1982].

В последние годы расширились возможности применения β_2 -адреномиметиков в акушерстве и неонатологии. В частности, ритодрин оказался эффективным при лечении дистресс-синдрома у новорожденных, матери которых страдали легкой формой сахарного диабета. Введение ритодрина женщинам способствовало снижению частоты данного осложнения [Cabero L. et al., 1979]. По данным I. Rydin (1979), использование салбутамола и тербуталина у женщин при угрозе преждевременных родов показало, что только у 2 из 25 новорожденных, родившихся ранее 37 нед беременности, наблюдался дистресс-синдром. Это, по мнению автора, свидетельствует о возможности его профилактики путем назначения беременным β_2 -адреномиметиков.

Положительный эффект от применения тербуталина выявлен при развитии дистресс-синдрома у новорожденных. Назначение препарата беременным вызывало во всех случаях улучшение состояния плода, повышение оценки новорожденного по шкале Апгар, что может быть связано со свойством партусистена нормализовать или усилить

вать гормонопродуцирующую функцию фетоплацентарного комплекса [Fejani N. A. et al., 1983]. Об этом свидетельствует положительная динамика концентрации плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола и эстрадиола в сыворотке крови женщин, получавших партусистен по поводу угрожающих преждевременных родов [Кудрина Е. А., Крутьковская Н. Г., Кирющенков А. П., 1981].

5.2. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Препараты данной группы применяют для лечения острой и хронической недостаточности кровообращения у беременных, мерцательной аритмии и других нарушений ритма сердца. К данной группе относятся препараты наперстянки — дигитоксин, дигоксин, кордигит, целамид (изоланид); строфанта — строфантин К; ландыша майского — коргликон и др.

Почечный клиренс сердечных гликозидов у беременных увеличен. Клиренс креатинина и суточная экскреция дигоксина у женщин с ревматическими пороками сердца были выше в III триместре беременности, чем у этих же женщин в послеродовом периоде [Luxford M. E., Kellaway G. S. M., 1983]. Возникающая во время беременности гиповолемия, повышенная гломерулярная фильтрация, характеризующаяся увеличением клиренса креатинина обуславливают тот факт, что устойчивая средняя концентрация дигоксина в сыворотке крови беременных в 2 раза меньше, чем у женщин через месяц после родов (соответственно 0,6 нг/мл и 1,1 нг/мл) [Birkett D. J., Grygiel J. J., 1981]. Поэтому для достижения терапевтического эффекта беременным необходимо назначать более высокие дозы сердечных гликозидов, особенно во 2-й половине беременности [Ueland K. et al., 1981].

Возможность трансплацентарного перехода дигитоксина установлена в опытах с меченым по ^{14}C препаратом на беременных белых крысах, морских свинок [Okita G. T., Gordon R. B., Gelling E. M., 1952], а также у женщин [Okita G. T., Plotz M. D., Davis M. E., 1956]. В последней работе авторы установили также возможность экскреции дигитоксина с желчью у 34-недельных плодов, наличие дигитоксина и его метаболитов в тканях печени, стенке желчного пузыря и тонкой кишки. Наиболее высокая концентрация дигитоксина и его метаболитов выявлена в сердце плода.

В то же время в экспериментах на беременных овцах

Установлено, что при одно- или многократном введении дигоксина препарат не обнаруживается ни в сердце самок, ни у плода. При этом концентрация препарата в амниотической жидкости была меньше, чем в сыворотке крови беременных животных, составляя соответственно 1,65 нг/мл и 1,45 нг/мл [Hernandez A. et al., 1975]. Таким образом, имеют место видовые различия в степени накопления гликозидов наперстянки в миокарде. Особенности трансплацентарного переноса дигоксина и его влияния на сердечную деятельность плода изучены у 40 рожениц с митральными пороками сердца [Грановская Т. Н., Кирющенко А. П., Френкель В. Е., 1982]. Препарат вводился роженицам внутривенно однократно в дозе 0,25 мг. Радиометодом определялась концентрация дигоксина в крови женщин, артериальной и венозной крови пуповины и в амниотической жидкости. Было установлено, что дигоксин проникает через плаценту. Через 5 мин после введения дигоксина матери концентрация препарата в крови плода составляла $2,85 \pm 0,001$ нг/мл. Через 2 ч с момента введения препарата его концентрация в крови плода практически не отличалась от таковой в крови матери. Индекс проницаемости плаценты для дигоксина составлял 57,4%.

Концентрация препарата в амниотической жидкости была ниже, чем в фетальной крови, но вместе с тем длительно удерживалась на постоянном уровне, что свидетельствует о сниженной элиминации препарата из амниотической жидкости. По данным ЭКГ и ФКГ плода, препарат не оказывал существенного влияния на сердечную деятельность плода. Установлено, что степень трансплацентарного переноса дигоксина выше, чем дигитоксина. Это обусловлено, в частности, связыванием последнего к белкам сыворотки крови; 96% циркулирующего в крови препарата находится в связанной с белками форме, в то время как для дигоксина эта цифра составляет 25% [Haffmann В. F., Bigger J., 1981]. Возможность трансплацентарного перехода сердечных гликозидов обуславливает вероятность их накопления в организме плода и новорожденного. Дигитоксин и другие сердечные гликозиды относятся к числу лекарственных средств, концентрация которых в сыворотке крови новорожденных выше, чем у их матерей, получавших данные препараты в конце беременности [Gladtkе С. et al., 1981]. Это, по мнению авторов, обусловлено замедленной элиминацией данных препаратов из организма плода, а также возможностью повторного перорального поступления к плоду в связи с достаточно

высокой концентрацией сердечных гликозидов в амниотической жидкости.

Выведение сердечных гликозидов группы наперстянки с грудным молоком не представляет опасности для новорожденных. Хотя в ряде случаев концентрация дигоксина в грудном молоке достигает 60—75% от уровня концентрации в сыворотке крови женщины, суточная экскреция с молоком составляет не более 1—2 мкг [Edwards A., 1981].

Сердечные гликозиды относятся к числу лекарственных препаратов с весьма низкой токсичностью для плода. В литературе мы не встретили ни одной работы, в которой указывалось бы на наличие тератогенного эффекта у препаратов данной группы. Практически отсутствуют и сведения об эмбрио- и фетотоксических эффектах сердечных гликозидов. Данные о меньшей чувствительности плода и новорожденного к сердечным гликозидам и, в частности, к дигоксину получены при изучении радиоизотопным методом характера связывания препарата с дигоксиновыми рецепторами — молекулами Na^+ , K^+ АТФ-азы. Снижение инотропного эффекта дигоксина у плода и новорожденного обусловлено увеличением в миокарде данных рецепторов с одновременным снижением степени их сродства к дигоксину [Kearin M., Kelly J. G., O'Malley K., 1980]. В то же время следует иметь в виду, что одновременное применение беременной препарата кальция и наперстянки способно потенцировать ино- и хронотропный эффекты последних в отношении сердца плода.

На наш взгляд, заслуживает внимания утеростимулирующий эффект препаратов наперстянки. Р. R. Norris (1961) в опытах *in vitro* на матке человека установил, что дигоксин усиливает ее тонус и сократительную активность. Концентрация препарата соответствовала той, которая создается в сыворотке крови при назначении терапевтических доз дигоксина.

Трансплацентарный переход сердечных гликозидов обуславливает возможность их применения для лечения сердечной недостаточности плода, сопровождающейся тахикардией, путем назначения препаратов беременным женщинам [Ueland K. et al., 1981]. При назначении дигоксина внутрь в дозе 0,375 мг/12 ч удается получить устойчивую концентрацию в сыворотке крови беременной ($1,8 \pm \pm 0,2$ нг/мл). Подобная концентрация определена и в амниотической жидкости, а в сыворотке крови плода она была в 1,76 раза ниже. Авторы рекомендуют следующую схему назначения дигоксина для лечения тахикардии плода в

III триместре беременности: в первый день препарат назначают внутрь в дозе 0,01 мг/кг 2 раза в сутки, а затем по 0,01 мг/кг 1 раз в сутки до дня родов [Moulin M. A. et al., 1983].

В литературе описан случай успешного лечения дигоксинем пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии плода. Частота сокращений сердца плода до начала терапии составляла 300—400 уд/мин. Препарат вводили матери внутривенно 2 раза в сутки с последующим переходом на пероральное применение, которое продолжали до конца беременности. На следующий день после начала лечения ритм сердечных сокращений плода нормализовался. На 38-й неделе беременности родилась девочка с массой тела 3050 г без признаков нарушения сердечного ритма [Lingman G., Ohrlander S., Ohlin P., 1980]. Также имеется описание успешной терапии внутриутробной тахикардии плода дигоксинем у женщины с беременностью 29—30 нед. В результате лечения частота сердечных сокращений плода уменьшилась с 240 уд/мин до 120 уд/мин. Во время родов концентрация дигоксина в сыворотке крови женщины составляла 2,7 нг/мл, в крови пуповины 0,7 нг/мл, в амниотической жидкости — 1,7 нг/мл. После родов и продолжения лечения новорожденного дигоксинем у него восстановился нормальный синусовый ритм [Kerepui T. D. et al., 1980].

5.3. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы применяют при различных нарушениях сердечного ритма у беременных — пароксизмальной тахикардии, мерцательной аритмии, экстрасистолии. Данные состояния возникают обычно при патологии сердечно-сосудистой системы — врожденных или приобретенных пороках сердца, гипертонической болезни, миокардитах, миокардиодистрофиях. К препаратам данного ряда относятся хинидина сульфат, новокаинамид, этмозин, дизопирамид, аймалин и др. В качестве антиаритмических средств у беременных используют также верапамил (изоптин) и др.

Хинидина сульфат свободно проникает через плацентарный барьер. При этом концентрация данного препарата в сыворотке крови плода эквивалентна таковой в крови матери [Domula V. L. et al., 1977]. В отдельных случаях у новорожденных, матери которых применяли в период беременности хинидин, были выявлены тромбоцитопения,

неврит зрительного нерва, миастения [Ueland K. et al., 1981]. Поэтому хинидина сульфат противопоказан для применения у беременных. Концентрация хинидина в грудном молоке соответствует таковой в сыворотке крови кормящей матери (соответственно 6,4 мг/л и 8,2 мг/л). Ввиду того, что может происходить накопление хинидина в незрелой печени новорожденных, его применение нежелательно у кормящих грудью женщин [Hill L. M., Haikasian L. D., 1979].

Новокаинамид эффективен при желудочковых и суправентрикулярных аритмиях у беременных. Вместе с тем препарат не оказывает существенного отрицательного влияния на плод.

Новый противоаритмический препарат дизопирамид был применен с целью купирования аритмии при пороке сердца у женщины со сроком беременности 32 нед. Через 1 ч после приема внутрь данного препарата в дозе 300 мг у женщины возникли сильные боли в животе, связанные с окситоическим эффектом дизопирамида. Стимулирующее влияние на сократительную функцию матки обосновывает противопоказания к применению дизопирамида у беременных. Осторожность необходима при сочетанном использовании пропранолола с верапамилом, поскольку последний может оказывать отрицательное влияние на сократительную функцию миокарда. Описан случай, когда для купирования стойкой тахикардии плода внутривенно беременной было введено 5 мг пропранолола. Частота сердечных сокращений у плода снизилась с 200 до 150 уд/мин. Однако частота сердечных сокращений у новорожденного этой женщины вновь возросла, ему ввели внутривенно 0,5 мг верапамила, что привело на фоне ослабления ритма к резкому снижению сердечного выброса, шоковому состоянию [Abinder E., Borochowitz Z., Berger A., 1981].

5.4. ГИПОТЕНЗИВНЫЕ И СОСУДОРАСШИРЯЮЩИЕ СРЕДСТВА

Частота нарушений сосудистого тонуса у беременных определяет ведущее место гипотензивных и сосудорасширяющих препаратов в арсенале фармакотерапевтических средств, применяемых в акушерской практике. Препараты данного ряда широко используются для лечения различных заболеваний и состояний у беременных: гипертонической болезни, поздних токсикозов, нарушений коронарного и мозгового кровообращения, гипертонических кризов. К ле-

карственным препаратам данной группы относятся гипотензивные средства нейротропного действия, влияющие: а) на центральные и периферические адренергические механизмы регуляции сосудистого тонуса — резерпин (рауседил), раунатин (син. раувазин), адельфан, клофелин (гемитон, катапрессан, клонидин), α -метилдофа (допегит), октадин; α - и β -адреноблокаторы — тропafen, анаприлин (обзидан, индерал, пропранолол); окспренолол (тразикор), талинолол (корданум) и др.; ганглиоблокаторы — бензогексоний, пентамин и др.; б) антигипертензивные миотропные спазмолитические средства — апрессин (гидралазин, депресан), дигидралазин (непресол), натрия нитропруссид (ниприд), папаверина гидрохлорид, но-шпа, дибазол, магния сульфат. К этой же группе препаратов относятся лекарственные препараты, оказывающие преимущественное влияние на регионарное кровообращение. Свойством расширять коронарные сосуды сердца обладают карбокромел (интенкордин, интенсаин), дипиридамола (курантил), амиодарон (кордарон), антагонисты ионов кальция — верапамил (изоптин, финоптин), фенигидрин (коринфар) и др. К препаратам, улучшающим мозговое кровообращение, относятся циннаризин (стугерон), кавинтон, девинкан (винкамин), теобромин и др. При нарушениях периферического кровообращения используют ксантинола никотинат (теоникол, компламин), пентоксифеллин (агапурин, трентал) и др. При хронической гипоксии плода, развившейся на фоне акушерской и экстрагенитальной патологии матери, с целью улучшения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения применяют карбокромел, дипиридамола, ксантинола никотинат, трентал и др. сосудорасширяющие средства. Верапамил назначают для профилактики и лечения нарушений сердечной деятельности при использовании селективных β -адреномиметиков с целью токолиза при невынашивании беременности.

Ряд экспериментальных и клинических наблюдений посвящен изучению фармакокинетики и влиянию на плод гипотензивных и сосудорасширяющих препаратов. В литературе имеются указания на осложнения, возникающие у новорожденных при введении резерпина матери в конце беременности. В то же время у беременных стали более активно применять другие нейротропные гипотензивные средства, действующие на центральные и периферические адренореактивные структуры. О высокой степени проникновения α -метилдофа через плаценту свидетельствуют данные Н. М. R. Jones, A. J. Cummings (1978), согласно

которым при введении препарата в конце беременности соотношение между его концентрацией в крови плода и матери составляет $2,38 \pm 0,51$. При этом обнаружено наличие препарата в амниотической жидкости и моче новорожденных. Период полуэлиминации α -метилдофа был в 10 раз больше такового у матери [Jones H. M. R. et al., 1979]. Обнаружена прямая корреляция между концентрацией α -метилдофа в сыворотке венозной крови роженицы и смешанной крови пуповины. Соотношение между ними было в пределах 1. В крови новорожденного концентрация препарата увеличивалась в течение первых часов жизни с постепенным снижением к концу суток. Концентрация препарата в грудном молоке была в 2 раза выше, чем в сыворотке крови беременной, хотя количество препарата, поступившее к новорожденному, было в 20—40 раз меньше терапевтической дозы [Sandström B., Lindeberg S., Lundborg P., 1982; Lindeberg S. et al., 1984]. В то же время практически отсутствует вероятность поступления α -метилдофа к ребенку с грудным молоком, поскольку концентрация препарата в нем является очень низкой [Jones H. M. R., Commings A. J., 1978].

Трансплацентарное проникновение α -метилдофа обуславливает возможность побочных эффектов со стороны плода и новорожденного. По данным E. J. Hoskins, W. F. Friedmann (1980), введение α -метилдофа беременным крольчихам приводило к истощению запасов катехоламинов в организме новорожденных крольчат и к нарушению функционального состояния сердечно-сосудистой системы в ответ на родовой стресс. H. H. Leather и соавт. (1968) обнаружили увеличение массы тела новорожденных, матери которых в качестве гипотензивного средства использовали α -метилдофа.

Большинство клинических наблюдений не выявило опасности α -метилдофа для плода и новорожденного. M. Ounsted и соавт. (1980) не обнаружили различий в развитии 4-летних детей, матери которых принимали в период беременности α -метилдофа, и детей такого же возраста из контрольной группы. К аналогичным выводам пришли также I. D. Lamina, E. M. Symonds (1979), J. Cocklurn и соавт. (1982). J. M. Rao, R. Arulappu (1982) подчеркивают отсутствие дисморфогенеза у плодов при длительном применении α -метилдофа беременными. C. W. I. Redman (1980), A. L. Wilson, I. R. Matzke (1981) пришли к выводу о том, что α -метилдофа по гипотензивному эффекту и отсутствию фетотоксического действия является одним из наиболее

адекватных средств лечения гипертонии у беременных. Следует, однако, иметь в виду возможность возникновения у беременных разнообразных побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, головных болей, реже — нарушений со стороны крови, функционального состояния печени, что, по мнению М. Д. Машковского (1984), является противопоказанием к его применению. Наличие противоречивых мнений в отношении применения α -метилдофа для лечения гипертонической болезни у беременных обуславливает, с нашей точки зрения, необходимость дальнейшего тщательного изучения действия препарата на систему мать — плод. Только при этом условии можно будет окончательно оценить перспективы использования α -метилдофа как гипотензивного средства у беременных.

Значительное число работ посвящено анализу фармакокинетики в организме беременной и влияния на плод β -адреноблокаторов, широко используемых за рубежом для лечения гипертонической болезни у беременных. По данным М. Ф. О'Наге и соавт. (1984), не выявлено существенных различий в фармакокинетических параметрах β -адреноблокаторов атенолола и пропранолола у беременных и небеременных женщин. В литературе имеются данные, свидетельствующие об их хорошем трансплацентарном переходе к плоду. Соотношение концентраций атенолола в сыворотке крови беременной и плода составляло 1,3—0,9, а в сыворотке крови и в грудном молоке кормящих женщин — 1,3—1,0. У 3 из 11 новорожденных, получавших атенолол с молоком матери, препарат был обнаружен в моче, хотя признаков блокады β -адренорецепторов у них не выявлено. Аналогичная закономерность распределения в системе мать — плод была получена при изучении фармакокинетики окспренолола. В конце родов его концентрация была практически одинаковой в артериальной и венозной крови плода. Кроме того, было установлено, что новорожденный получает в сутки с грудным молоком $1/60$ дозы этого препарата, назначаемой матери [Sionfi A. et al., 1984]. При применении у рожениц адреноблокаторов окспренолола или тимолола соотношение концентраций препаратов в грудном молоке и сыворотке крови женщин составило соответственно 0,29 и 0,8. Вместе с тем общее количество препаратов, поступающих с грудным молоком к ребенку, недостаточно для клинического эффекта [Fidler J. et al., 1983]. Высокой степенью проникновения через плацентарный барьер отличается также β -адреноблокатор ацебутолол, применяемый для лечения гипертонии у бере-

менных. При использовании данного препарата у 11 женщин, лечившихся по поводу гипертонии в течение последнего триместра беременности, было обнаружено, что после родов период полуэлиминации препарата из крови пуповины составлял 0,5—1 ч, а из крови матери — 0,3—0,8 ч. Соотношение уровней ацебутолола и его основного метаболита — N-ацетильного аналога в венозной и артериальной крови пуповины — составляло соответственно 0,3—1,0 и 0,4—0,8. Период полуэлиминации ацебутолола из крови новорожденных составил 6—14 ч в первые сутки и 12—16 ч — в последние сутки. Количество препарата и его ацетилированного метаболита в грудном молоке было выше, чем в сыворотке крови матери [Bianchetti G. et al., 1981]. При назначении ацебутолола беременным в дозах 200—800 мг в сутки в течение последнего месяца беременности концентрация препарата в сыворотке крови матери составляла 0—660 нг/мл, а в сыворотке новорожденного — 0—561 нг/мл; период полуэлиминации составлял соответственно 7—24 ч и 8—18 ч [Bontrou M. J. et al., 1982].

Только в отдельных экспериментальных работах сообщается об отрицательном влиянии β -адреноблокаторов на плод. Судя по данным E. Uihazy и соавт. (1981), введение внутрь белым мышам и крысам β -адреноблокатора эскаполола в дозах 5—20 мг/кг с 4-го по 10-й день беременности не оказывало эмбриолетального и фетотоксического действия, но вместе с тем способствовало увеличению числа плодов с аномалиями скелета.

Высокая степень трансплацентарного переноса β -адренолитиков, обнаружение значительных концентраций этих препаратов в организме плода и новорожденного способствуют возникновению таких фармакодинамических эффектов, как снижение артериального давления, брадикардия, апноэ [Bontrou M. J. et al., 1982]. При использовании двойного «слепого» метода с назначением плацебо было установлено снижение частоты сердечных сокращений, акцелераций, а также шевелений плода у женщин, принимавших в период беременности гипотензивный β -адреноблокатор метопролол [Wichman K., 1986]. О двух случаях развития коллапса у новорожденных при применении окспреналолола или ацебутолола беременными сообщают V. Brosset и соавт. (1985).

В зависимости от степени растворения β -адренолитиков в липидах и степени связывания их с белками сыворотки крови существенно изменяется степень проникновения препаратов в грудное молоко. При назначении беременным,

страдающим гипертонией, β -блокаторов атенолола (100 мг в сутки внутрь) и пропранолола (180 мг в сутки внутрь), установлено, что для первого из них, незначительно растворяющегося в липидах и незначительно связывающегося с белками сыворотки крови, содержание в сыворотке крови женщин и грудном молоке составляло 712 нг/мл и 630 нг/мл, для второго, хорошо растворимого в липидах и интенсивно связывающегося с белками сыворотки крови, эти величины составляли соответственно 54 нг/мл и 27 нг/мл. Максимальное поступление атенолола с грудным молоком новорожденному составляло 0,3 мг в сутки, а пропранолола — 0,01 мг в сутки. Вместе с тем ни у одного новорожденного не было признаков блокады β -рецепторов [Thorley K. J., Mc Hinsh J., 1983]. В связи с местным использованием β -адреноблокаторов и, в частности, тимолола, для снижения внутриглазного давления следует иметь в виду возможность их всасывания из конъюнктивального мешка и проникновения к плоду и новорожденному. J. S. Lustgavten, S. M. Podos (1983) приводят описание случая, когда 34-летняя кормившая грудью женщина применяла для лечения глаукомы 0,5% раствор тимолола малеата 2 раза в день. В пробах грудного молока, взятых через 1,5 ч после введения препарата, его концентрация была выше, чем в сыворотке крови женщины (соответственно 5,6 нг/мл и 0,93 нг/мл). Этот факт, по мнению авторов, свидетельствует о необходимости осторожного применения тимолола у кормящих грудью женщин. В то же время в ряде клинических наблюдений оспаривается отрицательное влияние на плод и новорожденного β -адреноблокаторов. При использовании пропранолола для лечения беременных с гипертонией врожденные аномалии развития отсутствовали [Eliahou H. E. et al., 1979]. По данным S. Dotta и соавт. (1981), S. C. Pryn и соавт. (1979), при длительном лечении этим препаратом отсутствует корреляция между его суммарной дозой и массой тела новорожденных.

В последние годы для лечения гипертонической болезни у беременных используется лабетолол, оказывающий блокирующее влияние как на α_1 -, так и на β -адренорецепторы. Изучение особенностей фармакокинетики лабетолола у беременных позволило констатировать, что у них по сравнению с небеременными увеличивается общий клиренс и период полуэлиминации препарата. В период беременности наиболее выражен гипотензивный эффект лабетолола [Rubin P. C. et al., 1982]. По данным N. O. Lunnell, J. Ку-

las (1985), концентрация лабетолола в грудном молоке при назначении его кормящим грудью женщинам была, как правило, ниже, чем в сыворотке крови.

В обзорной статье А. J. Riley (1981), посвященной клинической фармакологии лабеталолола при беременности, подчеркивается отсутствие отрицательного влияния препарата на маточно-плацентарный кровоток. Препарат не замедлял внутриутробный рост плода и не влиял на адаптацию новорожденного к внеутробной жизни. Применение лабеталолола способствовало снижению частоты дистресс-синдрома у новорожденных, матери которых страдали гипертонической болезнью. Об отсутствии у лабеталолола отрицательного влияния на плод и новорожденного сообщают также G. D. Lamming, E. M. Symonds (1979), C. A. Michael (1979).

Наличие у β -адреноблокаторов побочных эффектов на организм беременной, трансплацентарный переход к плоду и его отрицательное влияние на плод (гипотрофия, апноэ при рождении, гипогликемия и брадикардия у новорожденных) обуславливают, с нашей точки зрения, негативное отношение к их применению у беременных.

Можно не соглашаться с точкой зрения М. Д. Машковского (1984), считающего, что беременным противопоказано применение β -адреноблокаторов, но максимальная осторожность при их использовании, выбор препаратов с минимальным отрицательным эффектом на плод будут способствовать снижению числа возможных осложнений при использовании данной группы лекарственных средств у беременных.

К числу адренотропных гипотензивных средств центрального действия, применяющихся у беременных, относится клофелин. Сведения о наличии побочного влияния данного препарата на плод практически отсутствуют [Wilson A. L., Matzke G. R., 1981]. Методом кардиотокографии установлено, что введение беременным клофелина в суточной дозе 0,45 мг в течение 2 сут уменьшало число акцелераций и способствовало появлению монотонного сердечного ритма у плода [Branconi F. et al., 1981]. В литературе отсутствуют данные о влиянии на плод периферически действующего гипотензивного симпатолитика октадина. Некоторые побочные эффекты препарата, обнаруженные у применявших его лиц (ортостатическая гипотензия, диарея), обуславливают, по мнению А. L. Wilson, G. Matzke (1981), необходимость его осторожного использования у беременных.

Значительную группу гипотензивных средств составляют периферические вазодилататоры. К их числу относят апрессин и близкие к нему по химическому строению депрессан и непрессол. Данные препараты снижают периферическое сосудистое сопротивление, оказывают воздействие на гладкомышечные элементы артериол. Апрессин и особенно непрессол восстанавливают гемодинамику в маточном круге кровообращения, что имеет важное значение для жизнеобеспечения плода [Schwarz R., Petzke U., 1979]. Определение содержания апрессина в крови пуповины и крови матери позволило установить его трансплацентарный перенос к плоду. Содержание «кажущегося апрессина», представляющего сумму его метаболитов, в крови пупочного канатика составляло 287—2110 нМ, а в материнской крови — 162—1129 нМ. Препарат проникает и в грудное молоко. Через 30 мин после его применения содержание апрессина в сыворотке крови и в грудном молоке рожениц составляло соответственно 1535 нМ и 762 нМ [Liedholm H. et al., 1982]. Результаты применения данного препарата в качестве гипотензивного средства у беременных свидетельствуют о его непродолжительном воздействии на плод. В то же время сразу после его введения у плода может наблюдаться тахикардия [Rendom C. W. G. et al., 1976, 1977]. G. J. Vink, J. Moadley, R. H. Philpott (1980) отмечали возникновение децелераций в сердечной деятельности плода при лечении беременных непрессолом. В экспериментах на беременных овцах было установлено, что апрессин повышает кровоток в матке наряду со снижением системного артериального давления [Brinkman C. R., Nawayhid B., Assali N. S., 1974]. C. W. G. Redman (1980), A. L. Wilson, G. R. Matzke (1981) относят апрессин к числу гипотензивных средств, рекомендуемых к применению в период беременности, особенно в случаях транзиторного повышения артериального давления.

О трансплацентарном проникновении к плоду периферического вазодилататора натрия нитропруссид свидетельствуют экспериментальные данные J. Naulty, R. C. Cefaro, P. E. Lewis (1981). При внутривенной инъекции 50 мкг/мл/ч препарата беременным овцам через 20 мин его концентрации в крови матери и плода существенно не отличались друг от друга. При введении 25 мкг/мл/ч препарата через 30 мин после прекращения инфузии все плоды погибли внутриутробно. Учитывая данные эксперимента, нельзя исключить возможности отрицательного влияния этого препарата на плод человека. Поэтому натрия нитропруссид

нельзя применять для лечения гипертонической болезни у беременных.

В последнее время для быстрого снижения артериального давления при тяжелых формах гипертонической болезни у беременных, а также при преэклампсии и эклампсии во время родов применяется внутривенное введение периферического вазодилататора диазоксид (гиперстат) [Redman C. W. L., 1980]. Установлено, что внутривенное капельное введение 150 мг препарата позволяет быстро снизить высокое артериальное давление. При этом не отмечается изменений частоты сердечных сокращений плода, а у новорожденных отсутствуют признаки гипергликемии [Bagg P. A., Gallory E. D., 1981]. Однако в ряде случаев использование данного препарата у беременных оказывало отрицательное действие на плод. Резкое снижение артериального давления, особенно при быстром внутривенном введении диазоксид, обуславливает ухудшение маточно-плацентарного кровотока и может стать причиной гипоксии плода [Branconi E., 1981]. В отдельных сообщениях указывается на возникновение гипергликемии у новорожденных при использовании диазоксид, особенно при введении его в больших дозах (300—500 мг) [Niesar R. L., Auld-Peter A. M., 1980; Rao J. M., Arulappu R., 1981]. В опытах на беременных овцах с искусственно вызванной гипертонией была выявлена возможность профилактики нарушений маточно-плацентарного кровообращения, которые сопутствуют введению диазоксид, путем возмещения объема плазмы [Wallenburg H. C. S., Kuijken J. P. J. A., 1984]. Авторы рекомендуют этот метод для предотвращения отрицательных воздействий на плод, вызываемых применением диазоксид беременными.

Учитывая отрицательное влияние диазоксид на метаболизм глюкозы, данный препарат, по-видимому, не следует использовать для проведения длительной гипотензивной терапии у беременных [Бэннер В., 1987].

К группе периферических вазодилататоров относится каптоприл, гипотензивный эффект которого обусловлен ингибированием фермента карбоксипептидазы, которая превращает неактивный ангиотензин I в ангиотензин II. При однократном введении крысам в желудок 50 мг/кг ¹⁴C-каптоприла на 16-й день беременности максимальное содержание препарата обнаружено через 60 мин в крови самок и в плаценте, а через 120 мин — амниотической жидкости и тканях плода. Каптоприл сохранялся в тканях плода в течение длительного времени [Ita C. E. et al., 1982]. По-

сле однократного внутривенного введения 2,8—3,3 мг/кг каптоприла овцам на 119—133-й день беременности уже через 2 мин наблюдалось замедленное превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Через 10 мин после введения препарата наступало заметное снижение артериального давления у беременных самок и их плодов; при этом гипотония у плода сохранялась в течение 2 сут. При введении крольчихам 3,3 мг/сут данного препарата с 24-го по 28-й день беременности внутриутробная гибель плодов достигала 37% [Pirkin F. B., Symonds E. M., Turner S. K., 1982]. В значительных количествах каптоприл проникает и в грудное молоко. При однократном введении препарата крысам его концентрация в молоке через 4 и 8 ч после введения превышала таковую в крови самок [Ita C. E. et al., 1982]. Клинические наблюдения выявили, что при введении по 200 мг 3 раза в день каптоприла в течение недели соотношение концентрации препарата в грудном молоке и крови матери составляет 0,012 [Dovlin R. L., Fleiss P. H., 1980].

Таким образом, токсичность каптоприла для плода и новорожденного не позволяет рекомендовать его для лечения беременных с гипертонической болезнью [Pirkin F. B., Turner S. R., Symonds E. M., 1980].

В арсенале гипотензивных и сосудорасширяющих средств, используемых беременными, значительное место занимают спазмолитики: но-шпа, папаверина гидрохлорид, зуфиллин, теофиллин и др. Данные литературы о влиянии препаратов этой группы на плод малочисленны. В то же время эти лекарственные средства широко используются при беременности для лечения таких состояний, как гипертоническая болезнь, поздние токсикозы беременных, нарушения мозгового кровообращения и др. H. Lee, R. G. Nagell (1979) в экспериментах на куриных эмбрионах выявили тератогенное действие папаверина гидрохлорида. Было установлено, что концентрации 20—50 мг/мл препарата тормозят закладку и формирование нервной трубки. Авторы полагают, что тератогенный эффект папаверина гидрохлорида обусловлен внутриклеточным снижением уровня кальция, это подтверждается данными об отсутствии подобного эффекта при воздействии ионофора, который повышает внутриклеточное содержание кальция. Полученные экспериментальные данные позволяют отнести папаверина гидрохлорид к числу нейротератогенов [Morrisey R. E., Motlet N. K., 1981]. Несмотря на то что этот эффект не получил подтверждения в клинических наблюдениях, следует

критически относиться к применению данного препарата в I триместре беременности.

Сосудорасширяющие свойства диметилксантинов эуфиллина и теофиллина используются при лечении поздних токсикозов беременных, гипертонической болезни.

По данным Р. L. Sutton и соавт. (1978), у беременных объем распределения теофиллина и период его полувыведения выше, чем у небеременных. В то же время общий клиренс препарата в обеих группах существенно не различается.

Диметилксантины подвергаются метаболическим изменениям в организме плода. Об этом свидетельствуют данные С. Вогу и соавт. (1979), доказавших, что в организме недоношенных новорожденных происходит превращение теофиллина в кофеин. Диметилксантины (теофиллин, теобромин) проникают в грудное молоко. Соотношение их концентраций в грудном молоке и сыворотке крови беременной составляет для теобромона — 0,82, для теофиллина — 0,7. Максимальная концентрация в грудном молоке отмечается через 2—3 ч после употребления беременными теобромона. Поступление теофиллина с грудным молоком к новорожденному может вызывать у него повышенную раздражительность и бессонницу [Edwards A., 1981].

Заслуживает внимания применение эуфиллина для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Установлено, что введение роженицам данного препарата во время преждевременных родов снижает частоту возникновения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Следует подчеркнуть, что эффективность терапии эуфиллином не уступает общепринятой терапии кортикостероидами [Hadjigeorgion E. et al., 1979; Granati V. et al., 1984]. При этом следует учитывать отсутствие отрицательного влияния эуфиллина на плод.

Значительный практический интерес представляет использование сосудорасширяющих средств для профилактики и лечения нарушений состояния плода и новорожденного гипоксического генеза, наступающих вследствие изменения маточно-плацентарного кровообращения. Эти нарушения играют существенную роль в патогенезе хронической гипоксии плода [Савельева Г. К., 1973, 1975; Кирющенков А. П., 1978; Гармашова Н. Л., Константинова Н. Н., 1978; Савенков Ю. И., Лобынцев К. С., 1981; Федорова М. Ф., 1982; Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., 1982а, б].

Улучшение транспорта кислорода к плоду может быть достигнуто путем использования сосудорасширяющих

средств и препаратов, нормализующих процессы микроциркуляции в матке и плаценте [Тараховский М. Л., Михайленко Е. Т., Грищенко В. И. и соавт., 1985]. Для улучшения маточно-плацентарного кровообращения используют эуфиллин [Степанковская Г. К., Венцовский Б. М., Лявинец А. С., 1978]. Инфузия этого препарата роженице приводит к нормализации таких показателей, как P_{O_2} , pH [Кореcky P., Closs H., Liedtke B., 1973].

В связи с этим в данном разделе мы сочли необходимым привести также данные о влиянии на маточно-плацентарный кровоток некоторых других лекарственных препаратов, не относящихся к группе спазмолитиков.

Так, например, с этой же целью применяют лекарственные средства других групп, в частности курантил (дипиридамо́л). Этот препарат улучшает периферическое кровообращение, способствует синтезу макроэргических соединений в тканях, угнетает агрегацию тромбоцитов.

С целью улучшения маточно-плацентарного кровообращения мы также предложили использовать карбокромен (интенсаин, интенкордин). В экспериментах на модели хронической сердечно-сосудистой недостаточности у беременных крольчих было установлено, что введение карбокромена с 16-го дня беременности до дня родов в дозе 20 мг/кг внутрь 1 раз в сутки приводило к нормализации микроциркуляции в миометрии и улучшению гемодинамики фетоплацентарного комплекса. При этом отмечалось, что мертворождаемость в основной группе подопытных животных (4,4%) была существенно ниже, чем в контрольной (16%) [Тараховский М. Л., 1982; Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., Задорожная Т. Д., 1984]. Влияние карбокромена на кислородный режим плода изучено на модели хронической гипоксии плода у беременных крольчих. Модель создавалась путем дозированного сужения на 14-й день беременности основных венозных стволов, отходящих от матки [Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., 1975]. На 30-й день беременности полярографическим методом [Березовский В. А., 1975] устанавливались напряжение кислорода в мышечной ткани плода и его изменения при проведении «гипоксической пробы» — перевязки пуповины. При этом определялись исходный уровень P_{O_2} (в кПа) в мышечной ткани бедра, латентный период до начала снижения P_{O_2} , время достижения нулевого уровня P_{O_2} . Исследования проводились на 25 половозрелых крольчихах, распределенных на 5 групп (по 5 крольчих в каждой): 1-ю группу составили интактные небеременные крольчихи; 2-ю группу — ин-

тактные беременные крольчихи; 3-ю группу — беременные крольчихи с моделью хронической внутриутробной гипоксии плода; 4-я группа была аналогична третьей, но вошедшим в нее животным интенкордин вводился в дозе 20 мг/кг внутрь с лечебной целью с 14-го по 30-й день беременности, 5-я группа была также аналогична третьей, но вошедшим в нее животным интенкордин вводился в той же дозе с профилактической целью с 8-го по 30-й день беременности.

В результате проведенного исследования было установлено, что исходный уровень P_{O_2} в мышечной ткани плодов 3-й группы был существенно ниже, чем у плодов 2-й группы. При проведении «гипоксической пробы» удлинялся латентный период снижения напряжения кислорода и увеличивалось время достижения нулевого уровня P_{O_2} . Эти факты свидетельствуют об ухудшении капиллярно-тканевой диффузии кислорода в мышечной ткани плодов, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Применение интенкордина с лечебной (4-я группа) и профилактической (5-я группа) целью оказало существенное влияние на процессы транспорта, капиллярно-тканевой диффузии и утилизации кислорода мышечной тканью плодов. У плодов 4-й и 5-й групп существенно возрос исходный уровень P_{O_2} и уменьшилось время достижения нулевого уровня. Следует подчеркнуть, что если исходный уровень P_{O_2} у плодов крольчих 4-й группы имел лишь тенденцию к нормализации, то у плодов 5-й группы этот показатель восстанавливался полностью и находился на уровне, характерном для плодов 2-й группы.

Доказательством более выраженного влияния профилактического применения интенкордина является то, что у плодов 5-й группы нормализовались также показатели, характеризующие латентный период падения P_{O_2} и время достижения нулевого уровня P_{O_2} . В то же время у плодов 4-й группы эти показатели отличались от аналогичных данных у плодов 2-й группы [Мичурина Н. В., Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., 1985]. Полученные экспериментальные данные получили подтверждение в клинических наблюдениях. Включение интенкордина в комплексную терапию беременных с ревматическими пороками сердца нормализовало процессы микроциркуляции, тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в плаценте, способствовало снижению ацидотических сдвигов в крови новорожденных, повышению их оценки по шкале Апгар [Гутман Л. Б. и др., 1983]. Профилактическое курсовое приме-

нение интенкордина в сочетании с гендевитом (на 18—19-й и 32—33-й неделе беременности) улучшало общее состояние плода у женщин — работниц шинного производства. Об этом можно было судить по повышению содержания эстриола в суточной моче, уровня термостабильной щелочной фосфатазы в сыворотке крови беременных, улучшению сердечной деятельности плода по данным кардиотахографии [Сольский Я. П., Мичурина Н. В., 1985].

Для улучшения маточно-плацентарного кровообращения при гипертонической болезни и сахарном диабете L. Tervila, E. Vartiainen, J. Kivalox (1973) рекомендуют применение ксантинола никотината (компламин). В нашей лаборатории А. Г. Цыпкун (1987) исследовал влияние компламина на маточно-плацентарный кровоток и транспорт кислорода в системе мать — плацента — плод у беременных крольчих. Скорость маточно-плацентарного кровотока измеряли методом клиренса водорода на полярографе ППТ-1 с помощью игольчатого платинового электрода, который вводился в мышцу плода. Величина кровотока рассчитывалась по формуле:

$$KT = \frac{0,693}{T_{1/2}},$$

где KT — кровоток; $T_{1/2}$ — время, за которое концентрация водорода в ткани снижалась на 50%; 0,693 — коэффициент распределения водорода в системе мать — ткань — кровь [Демченко И. Т., 1981]. Напряжение кислорода в мышечной ткани беременной самки и плода определялось полярографически [Березовский В. А., 1975]. После ингаляции самкам в течение 2 мин 100% кислорода на полярограммах рассчитывались исходный уровень P_{O_2} , латентный период и длительность подъема P_{O_2} , латентный период и длительность снижения P_{O_2} , после прекращения ингаляции кислорода. Все показатели исследовались дискретно — до и через 10, 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Компламин в дозе 10 мг/кг массы тела вводили в краевую вену уха за 15 мин до вдыхания кислорода. Установлено, что введение компламина сопровождалось улучшением тканевой диффузии и утилизации кислорода в мышечной ткани беременных самок. В течение 1 ч после введения препарата наблюдалось повышение P_{O_2} в мышечной ткани, сочетающееся с увеличением максимального прироста P_{O_2} , при ингаляции кислорода, удлинением времени нормализации P_{O_2} , после ингаляции. Вместе с тем применение компламина приводило к выраженному ухудшению кислородно-

го снабжения плода, что проявлялось в снижении напряжения кислорода в мышечной ткани в течение 1,5 ч после введения препарата. Параллельно с этим отмечалось снижение скорости маточно-плацентарного кровотока (до $40,8 \pm 2,7$ мл/мин против $52,7 \pm 3,1$ мл/мин до введения препарата; $p < 0,05$), коррелирующее со снижением общего периферического сопротивления. Эти данные не позволяют, с нашей точки зрения, положительно отнестись к рекомендациям по использованию компламина для лечения хронической гипоксии плода.

Для корреляции нарушений маточно-плацентарного кровообращения, в частности, при поздних токсикозах беременных предложено также использовать гепарин [Дживелегова Г. Д., Малиновская С. Я., Шалина Р. И., 1981; Клименко П. А. и др., 1983].

5.5. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты применяют в акушерской практике при тромбозах, флеботромбозах, тяжелых формах поздних токсикозов беременных, заболеваниях сердечно-сосудистой системы с повышенной склонностью к тромбообразованию (искусственные клапаны сердца, ревматические пороки сердца и др.). К этой группе препаратов относятся гепарин, синтетические антикоагулянты непрямого действия производные кумарина — неодикумарин (пелентан), фепромарон, нитрофарин, синкумар; производные индандиола: фенилин, фибринолитические препараты — фибринолизин, стрептолизин (стрептокиназа), стрептодеказа и др.

Основной фактор, определяющий отрицательное влияние этих препаратов на плод — степень их трансплацентарного переноса. Гепарин, обладающий большой молекулярной массой (≈ 16 кДа), практически не проникает через плаценту. Антикоагулянтные препараты непрямого действия — неодикумарин и его аналоги, имеющие сравнительно небольшую молекулярную массу, свободно проникают через плаценту и могут оказывать различные повреждающие воздействия на плод. При применении этих препаратов беременными в период интенсивного органогенеза наблюдается тератогенный эффект, в более поздние сроки беременности — фетотоксический, проявляющийся в виде геморрагического синдрома. Возникновение геморрагического синдрома обусловлено тем, что непрямые антикоагулянты являются конкурентными ингибиторами витамина К

и препятствуют образованию в печени свертывающих факторов II, VII, IX и X.

Степень проникновения антикоагулянтов в грудное молоко различна. Высокая степень экскреции фенилина с грудным молоком является противопоказанием к его применению кормящими грудью женщинами [Deswiet M., 1977; Berlin Ch. M., 1981]. В то же время варфарин и гепарин не проникают в грудное молоко и вследствие этого не оказывают отрицательного влияния на новорожденных [Ueland K. et al., 1981].

Установлено, что производные кумарина интенсивно связываются с белками сыворотки крови, но несмотря на это, проникают к плоду и оказывают на него более выраженный антикоагулянтный эффект, чем на беременную. Это, по-видимому, обусловлено дефицитом детоксикации кумариновых антикоагулянтов в печени плода вследствие низкой степени их связывания с глюкуроновой кислотой. Усиление повреждающего влияния синтетических антикоагулянтов на плод наблюдается при одновременном применении беременной барбитуратов, увеличивающих образование неактивных метаболитов в организме матери, а не плода [Tuchmann-Duplessis H., 1984]. В ряде экспериментальных работ описано тератогенное действие дикумарина (варфарин)¹, при введении варфарина в дозах $1/50$ — $1/200$ ЛД₅₀ наблюдались такие побочные эффекты, как гидроцефалия, задержка оксификации костей черепа [Mirkova E., 1980]. Наряду с этим введение препарата крысам в течение всей беременности внутрь в дозах $1/50$ — $1/400$ ЛД₅₀ (в мг/кг) или повторно с 8-го по 16-й день беременности в дозе $1/50$ ЛД₅₀ приводило к возникновению дозозависимого эмбриолетального эффекта, а использование его в меньших дозах ($1/200$ — $1/400$ ЛД₅₀) способствовало увеличению частоты подкожных кровоизлияний.

Выраженное повреждающее влияние варфарина на плод установлено также во время клинических наблюдений. По данным R. E. Stevenson и соавт. (1980), применение беременными антикоагулянтов (производных кумарина) в I триместре беременности сопровождается возникновением пороков развития плода в 15—25% случаев. При применении препаратов во II или в III триместрах беременности в 5—10% случаев наблюдалось возникновение геморрагического синдрома. Использование кумарина (варфарина) в ранние сроки беременности вызывает у плода так назы-

¹ В СССР данный препарат изъят из употребления.

ваемый варфариновый синдром, для которого характерны седловидная форма носа, широкие короткие кисти рук, укороченные дистальные фаланги пальцев, микроцефалия, пороки развития глаз, включая атрофию зрительного нерва и катаракту, нарушение развития конечностей в виде точечной хондродистрофии [Stevenson R. E. et al., 1980; Rao I. M., Agularru R., 1981]. Наиболее постоянные признаки варфариновой эмбриопатии — гипоплазия носа и истерченность костей. Последний признак может не наблюдаться после первого года жизни ребенка, так как пораженные костные зоны могут реабсорбироваться [Hill L. M., Kleinberg F., 1984]. J. Hall, R. M. Pauli, K. M. Wilson (1980) приводят описание 29 наблюдений варфариновой эмбриопатии у новорожденных, матери которых в период с 6-й по 9-ю неделю беременности получали данный препарат. G. H. Weepink и соавт. (1981) описали 2 случая тератогенного эффекта вследствие приема женщиной в I триместре беременности противосвертывающих препаратов — производных кумарина — мелкумара и синкумара.

Патогенез варфариновой эмбриопатии точно не выяснен. В качестве причины рассматривались микрогеморрагии, возникающие у эмбриона. Однако установлено, что в этот период онтогенеза еще отсутствуют факторы свертывания крови, подавляемые варфарином. При исследовании не обнаружено отложений гемосидерина в зонах формирования хрящей у 17-недельного плода женщины, принимавшей препарат в ранние сроки беременности. На молекулярном уровне установлено, что ингибиторы витамина К могут нарушать взаимосвязь кальция с некоторыми белками, что в свою очередь приводит к нарушению оссификации костей скелета [Hill L. M., Kleinberg F., 1984]. Следует также указать, что при назначении варфарина во II или III триместрах беременности у некоторых детей при рождении могут наблюдаться атрофия зрительного нерва, микроцефалия, а позднее — задержка умственного и общего развития, судороги.

М. Домула и соавт. (1980) считают, что лечение беременных синтетическими антикоагулянтами должно проводиться по строгим показаниям. Лечение этими препаратами противопоказано женщинам, срок беременности которых составляет менее 12 нед. За 3 нед до родов антикоагулянты непрямого действия целесообразно заменить гепарином, а в первые часы жизни ребенка ему следует произвести коагулограмму и, если необходимо, назначить витамин К.

При наличии показаний к применению антикоагулянтов во время беременности следует назначать гепарин. В литературе отсутствуют указания на развитие геморрагического синдрома у плода и новорожденного при длительном применении беременными гепарина [Spearing G. et al., 1978]. Сравнительный анализ данных о возникновении и частоте осложнений для беременной и плода при использовании гепарина и антикоагулянтов непрямого действия позволяет считать гепарин препаратом выбора в период беременности.

В условиях эксперимента не было выявлено проницаемости плацентарного барьера для фибринолитического препарата стрептолизина (стрептокиназы). Однако, по-видимому, этот препарат нельзя применять до 14-й недели беременности и непосредственно перед родами ввиду того, что это может привести к появлению отложений фибрина (фибриноида) вокруг ворсин трофобласта и нарушению постимплантационного развития зародыша [Домула М. и др., 1980].

Большого внимания также заслуживает применение ингибиторов агрегации тромбоцитов, которое у беременных может сопровождаться геморрагическими проявлениями. К этой группе лекарственных средств относятся ацетилсалициловая кислота (аспирин), дипиридамо́л, клофи́брат (мисклерон) и др. Применение аспирина женщинами в течение последней недели беременности способствовало снижению у их новорожденных агрегации тромбоцитов, не сопровождавшейся геморрагическим синдромом.

5.6. ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты данной группы назначаются беременным с врожденными и приобретенными пороками сердца, при отеке легких, хронической почечной недостаточности. Широкое применение диуретиков в прошлом при поздних токсикозах беременных в настоящее время сменилось более сдержанным отношением к использованию препаратов данной группы при отечных формах позднего токсикоза.

Это связано с тем, что при тяжелых формах поздних токсикозов наблюдается дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), в результате чего форсирование диуреза в данной ситуации малоэффективно.

К диуретическим средствам относятся препараты различных химических групп: а) тиазидные и тиазидоподобные диуретики — дихлотиазид (гипотиазид), оксодолин

(гигротон); б) производные сульфамонилантралиловой и дихлорфеноксисукусной кислот — фуросемид (лазикс), клопамид (бринальдикс), этакриновая кислота; в) ингибиторы карбоангидразы — диакарб (фонурит), ацетазоламид; г) ртутные диуретики — промеран, новурит; д) калийсберегающие диуретики — триамтерен, амилорид, спиронолактон (альдактон, верошпирон); е) осмотические диуретики — маннит, мочеви́на, калия ацетат; ж) препараты разных групп — аммония хлорид, растительные диуретики (препараты из листьев толокнянки, брусники, плодов можжевельника, березовых почек и др.).

Особенности фармакокинетики диуретиков в системе мать — плацента — плод исследованы преимущественно в отношении тиазидов и фуросемида. По данным E. Riva и соавт. (1978), фуросемид экскретируется преимущественно почечными канальцами. Около 96% препарата связано с белками сыворотки крови. Авторы исследовали распределение фуросемида у 12 женщин с отечными формами позднего токсикоза беременных. Различий в фармакокинетике фуросемида у небеременных и беременных женщин выявлено не было. У беременных не изменялись время полуэлиминации и общий клиренс препарата. Фуросемид проникает через плаценту, причем соотношение его концентраций в крови плода и крови матери находится в пределах единицы в течение 8—10 ч после введения. Для этакриновой кислоты этот показатель составляет 0,15 [Bulley V. A. et al., 1978]. По данным P. Vert (1981), диуретики проникают через плацентарный барьер и обнаруживаются в крови плода и амниотической жидкости в концентрациях, в ряде случаев превышающих таковую у матери. При введении беременным фуросемида его уровень в пупочной вене и амниотической жидкости был таким же, как в крови матери. Трансплацентарное проникновение хлорталидона установлено J. D. Garnet (1963). Уровень препарата в сыворотке крови матери и плода был однотипным. Концентрация фуросемида в организме плода зависит от дозы и интервала времени между введениями препарата матери. Чем выше введенная доза препарата и короче интервал, тем выше его концентрация и в амниотической жидкости. Период полуэлиминации фуросемида у новорожденных, матери которых во время беременности принимали данный препарат, составил в среднем 33,8. Отмечено, что у этих новорожденных под влиянием фуросемида была повышена экскреция жидкости и бикарбоната натрия.

Трансплацентарное проникновение диуретиков предпо-

ределяет возможность их повреждающего влияния на плод.

В то же время многочисленные клинические наблюдения не позволяют отнести диуретические средства к потенциальным тератогенам для плода человека. В обзоре К. Brendel, R. S. Dubatel, T. H. Shepard (1985) указывается, что ни один из диуретиков не увеличивает частоту пороков развития. По данным G. Jørgensen (1972), такие препараты, как дихлотиазид и фуросемид, не оказывают тератогенного действия. Только высокая доза ацетазоламида (350 мг/кг), введенного крысам на 10—11-й день беременности, вызывала у 17,3% плодов пороки развития передних конечностей [Uger K. E., Scott W. J., 1983]. Одновременное назначение беременным животным препаратов калия ослабляло тератогенный эффект ацетазоламида [Magen T. H., Ellison A. C., 1972]. Возможность тератогенного эффекта, специфичного для ингибиторов карбоангидразы, определяет противопоказания к применению диакарба в течение первых 3 мес беременности. В эти сроки также не следует назначать беременным спиронолактон (верошпирон).

Вместе с тем имеются факты, свидетельствующие о фетотоксическом эффекте диуретиков различных химических групп. При длительном применении беременными больших доз тиазидов у новорожденных могут развиваться гипонатриемия и тромбоцитопатия [Testia S. P. S., Testia M., 1972]. N. F. Gant и соавт. (1975) выявили существенное снижение уровня метаболического клиренса дигидроизоандростерона сульфата при введении тиазидовых диуретиков в дозе 50 мг в течение 7 дней здоровым беременным и женщинам, страдающим поздними токсикозами. Авторы объясняют это уменьшением объема циркулирующей плазмы, ухудшением маточно-плацентарного кровотока, а также снижением плацентарной перфузии. Применение этих препаратов может сопровождаться возникновением у новорожденных желтухи, что, по-видимому, связано со способностью диуретиков вытеснять билирубин из его соединений с альбуминами плазмы крови [Vert P., 1981]. Во время клинических и экспериментальных наблюдений установлена возможность возникновения гипертензии у новорожденных, матери которых в период беременности получали высокие дозы тиазидовых диуретиков [Grollman A., Grollman E. F., 1962; Brendel K., Duhamel R. C., Shepard T. H., 1985]. Под влиянием этакриновой кислоты отмечалось ослабление и потеря слуха у новорожденных [Welt S. I., Grenshaw M. C., 1978; Finnerty A., 1975]. У беременных

может возникать тяжелая гипокалиемия, сопровождающаяся изменениями КОС крови плода, его гибелью [Collin A., Lambette K., 1972]. Поэтому применение данного препарата противопоказано беременным. Нецелесообразно также назначение беременным ртутных диуретиков, учитывая их токсическое влияние на плод [Cosson R., 1984].

Таблица 9. Побочные эффекты диуретиков на беременную, плод и новорожденного
(по А. L. Wilson, G. K. Matzke, 1981)

Препарат	Проницаемость плаценты	Отрицательные эффекты	
		у матери	у плода и новорожденного
Тиазидовые производные (дихлотиазид, циклотиазид и др.)	Переходят. Дихлотиазид — концентрация в организме плода соответствует таковой у беременной	Гипокалиемия Гипергликемия Повышенное содержание мочевой кислоты Панкреатит	Гипонатриемия Тромбоцитопения Желтуха Повышение риска возникновения гипертонии у новорожденного
Фуросемид	Не установлено	Гипокалиемия Гиперурикемия Желудочно-кишечные расстройства Гиповолемия	Не обнаружено
Этакриновая кислота	То же	Такие же, как при приеме фуросемида + потеря слуха	Глухота
Спиронолактон	» »	Гиперкалиемия	Нет данных
Триамтерен	» »	Судороги, головокружения Гиперкалиемия	» »
Хлорталидон	» »	Такие же, как при приеме фуросемида	Не выяснено

В отличие от других диуретиков фуросемид не оказывает отрицательного действия на плод [Wilson A. L., Matzke G. K., 1981]. Однако применение вместе с данным препаратом антибиотиков (аминогликозидов и этакриновой

кислоты) усиливает нефротоксичность и ототоксичность последних [Vert P., 1981]. Нецелесообразно назначение беременным хлорида аммония и диакарба, так как действие этих препаратов может вызывать некомпенсированные изменения КОС крови плода [Vert P., 1981].

Опасность отрицательного действия диуретиков на организм новорожденных и грудных детей минимальна. Установлено, что тиазидные диуретики снижают продукцию молока, однако сами обнаруживаются в нем в незначительных количествах. Соотношение концентраций хлорталидона в молоке и сыворотке крови матери составляет 0,03. Однако следует иметь в виду, что длительный период полувыведения этого препарата из организма матери (60 ч), по-видимому, обуславливает осторожное применение этого препарата при кормлении грудью [Mulley B. A. et al., 1978].

В табл. 9 приведены сводные данные о побочных влияниях диуретиков на беременную, плод и новорожденного.

5.7. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Слабительные средства назначаются беременным при запорах, часто осложняющих течение беременности, особенно в поздние ее сроки.

К этой группе относятся такие растительные препараты, как порошок ревеня, экстракт крушины жидкий, рамнил, настой сенны сложный, масло касторовое, синтетические препараты — фенолфталеин (пурген), бисакодил, а также солевые слабительные — натрия сульфат (глауберова соль), магния сульфат (английская, горькая соль) и др. Так как слабительные средства наряду с рефлекторным влиянием на перистальтику кишечника одновременно стимулируют сократительную функцию матки, их использование требует большой осторожности, учитывая возможность возникновения спонтанного аборта или преждевременных родов [Lewis J. H., Weinhold A. B., 1985].

Данные о влиянии препаратов этой группы на плод немногочисленны. Безопасными для плода слабительными средствами считаются фенолфталеин, бисакодил и листья сенны, хотя систематическое их употребление не рекомендуется [Lewis J. H., Weinhold A. B., 1985]. В частности, наличие у фенолфталеина кумулятивных свойств способствует возникновению у лиц, систематически применяющих данный препарат, гипогликемии, гипокальциемии, азоте-

мии, алкалоза, что заставляет критически отнестись к его назначению беременным. Ионы магния, антрахиноны из сенны, рациоловая кислота хотя и всасываются из желудочно-кишечного тракта, но определяются в грудном молоке в количествах, не оказывающих отрицательного действия на организм новорожденных. Фенолфталеин не обнаруживается в грудном молоке при применении его женщинами в период лактации.

Таблица 10. Опасность для плода и ребенка лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (по J. H. Lewis, A. B. Weingold, 1985)

Лекарственный препарат	Категория тератогенности	Соотношение потенциального риска применения препарата (р) и эффективности лечения (э) в зависимости от срока беременности		Категория риска для ребенка в период лактации
		I триместр	II и III триместры	
Противоязвенные препараты:				
Антациды	B1	$p \approx \varepsilon$	$\varepsilon > p$	II
Циметидин	B2	$p \approx \varepsilon$	$\varepsilon > p$	IV
Атропина сульфат	C2	$p \approx \varepsilon$	$p \approx \varepsilon$	IV
Противорвотные средства:				
Фенотиазины	C1	$p \approx \varepsilon$	$p \approx \varepsilon$	IV
Антигистаминные средства	C1	$p \approx \varepsilon$	$p \approx \varepsilon$	IV
Слабительные средства:				
Касторовое масло	B1	$p \gg \varepsilon$	$p \gg \varepsilon$	IIIB
Бисакодил	B1	$p \approx \varepsilon$	$\varepsilon > p$	I
Фенолфталеин	B1	$p \approx \varepsilon$	$\varepsilon > p$	II
Сенна	B1	$p \approx \varepsilon$	$\varepsilon > p$	IIIA
Противорвотные средства:				
Метоклопрамид	B1	$p \approx \varepsilon$	$p \approx \varepsilon$	IV
Антимикробные средства:				
Сульфасалазин	B1	$\varepsilon \gg p$	$\varepsilon > p$	II
Метронидазол	C1	$p \gg \varepsilon$	$p \gg \varepsilon$	IV

Примечание. Категории тератогенности: В — препараты, у которых тератогенный эффект во время эксперимента не обнаружен, но адекватные исследования у женщин либо не проведены (B1), либо не подтверждены экспериментально (B2); С — препараты, у которых

в эксперименте выявлено тератогенное действие, но не было адекватного исследования у женщин (C1), либо экспериментальные и клинические исследования не проверены (C2).

$p \approx \varepsilon$ — риск лечения и его эффективность примерно равны; при назначении препарата необходима осмотрительность, $p \gg \varepsilon$ — потенциальный риск для плода очень большой, применение препарата не рекомендуется; $\varepsilon > p$ — потенциальная эффективность лечения выше, чем потенциальный риск для плода.

Категория риска для ребенка в период лактации: I — препарат не попадает в грудное молоко; II — препарат попадает в грудное молоко, но не оказывает влияния на ребенка при использовании в терапевтических дозах; III — степень перехода препарата в грудное молоко не установлена, неблагоприятного влияния на ребенка не наблюдается (IIIА) или кормление грудью не рекомендуется вследствие системного резорбтивного действия препарата (IIIВ); IV — препарат переходит в молоко матери и обладает потенциальным риском для ребенка, кормление грудным молоком не рекомендуется.

Антацидные лекарственные препараты назначаются беременным при наличии таких симптомов, как изжога, диспепсия. К этой группе препаратов относят магния окись (магnezия жженая), магния карбонат основной, кальция карбонат основной, натрия гидрокарбонат (натрия бикарбонат), алюминия гидроксид, алмагель и др. Если антациды, содержащие алюминий, кальций, магний, принимаются женщинами во II и III триместрах беременности, они не оказывают отрицательного влияния на плод [Biggs J. C. G., Allan J. A., 1981; Lewis J. H., Weingold A. B., 1985]. Натрия гидрокарбонат, всасывающийся из желудочно-кишечного тракта, при систематическом применении может вызывать метаболический ацидоз и задержку жидкости в организме матери и плода, поэтому лучше воздерживаться от его применения в период беременности. Систематическое применение в высоких дозах трисиликата магния может обусловить возникновение у плода нефролитиаза, гипотонии, а также нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Однако в терапевтических дозах этот препарат не оказывает подобного влияния. Применение антацидов женщинами в период лактации не представляет опасности для ребенка, поскольку данные препараты не проникают в грудное молоко [Lewis J. H., Weingold A. B., 1985]. В табл. 10 представлены лекарственные препараты, влияющие на функции желудочно-кишечного тракта. Категория опасности применения этих препаратов дается по классификации, предложенной Федеральной администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (табл. 10).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

6.1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

6.1.1. Гормоны гипофиза и их синтетические аналоги

К лекарственным препаратам передней доли гипофиза относятся: кортикотропин (АКТГ), тиротропин для инъекций, соматотропин человека для инъекции.

К препаратам задней доли гипофиза относятся: окситоцин, дезаминоокситоцин, питуитрин для инъекций, гифотин (питуитрин М), маммофизин, адиурекрин.

Кроме того, имеются препараты, обладающие гонадотропной активностью. Свойствами фолликулостимулирующего гормона обладает гонадотропин менопаузный для инъекций, лютеинизирующего гормона — гонадотропин хорионический для инъекций (хориогонин), а свойствами пролактина — лактин для инъекций.

Особенности функционирования гипофиза во время беременности во многом определяют характер взаимоотношений в системе мать — плацента — плод.

Соматотропный гормон (СТГ). Определение концентрации СТГ гипофиза во время беременности сопровождается значительными сложностями. Это связано с появлением в сыворотке крови беременной плацентарного лактогена, вступающего в перекрестную реакцию с иммунными антисыворотками к СТГ. По своей химической структуре СТГ представляет полипептид с высокой видовой специфичностью. Гормон обладает анаболическим действием, значительно влияет на минеральный обмен и вызывает увеличение роста и массы тела. По наблюдениям W. Geiger (1974), существенных изменений концентрации СТГ во время беременности не наблюдается, однако в конце беременности данный показатель несколько возрастает по сравнению с исходными значениями. Согласно данным Z. Lagon (1967), СТГ не проникает через плаценту. Следовательно, более высокая концентрация этого гормона в сыворотке крови плода по сравнению с его содержанием в крови матери, по-видимому, связана с его продукцией в гипофизе плода. По данным Н. В. Кобозевой и Ю. А. Гуркина (1986), использование иммунологических методов исследования позволило обнаружить СТГ в гипофизе эмбриона

человека, начиная с 7—8-й недели внутриутробного развития.

Лактация не оказывает существенного влияния на продукцию СТГ. Беременность, наступившая на фоне акромегалии, обычно протекает нормально и заканчивается рождением здорового ребенка. Таким образом, можно предположить, что течение беременности, а также рост и развитие плода не зависят от продукции СТГ. Об этом свидетельствует и тот факт, что течение беременности и развитие плода протекают нормально и при гипофизарной карликовости, обусловленной резким дефицитом СТГ [Nyttén F. C., Lind T., 1974].

Тиреотропный гормон (ТТГ). Во время беременности наблюдается прогрессивное повышение концентрации ТТГ в сыворотке крови матери. Этот процесс начинается с IV месяца беременности и продолжается до ее окончания. При этом концентрация ТТГ возрастает приблизительно в 2 раза [Dokimov S. F. et al., 1973; Kannan V. et al., 1973]. Другие авторы [Geiger W., 1974] не наблюдали выраженных изменений в концентрации этого показателя во время физиологически протекающей беременности. Столь разноречивые данные, по-видимому, связаны с тем, что увеличение уровня ТТГ в конце беременности может зависеть не столько от усиленной продукции гормона передней долей гипофиза, сколько от активного синтеза плацентарного тиреотропина, который имеет одинаковую с ТТГ молекулярную массу, но различную структуру и иммунологические свойства.

Препарат тиреотропного гормона — тиротропин — может применяться для лечения гипотиреоза диэнцефально-гипофизарного генеза в сочетании с тиреоидином.

В настоящее время в литературе существует единое мнение, что ТТГ не переходит через плаценту [French F. I. et al., 1964; Kerr G. R. et al., 1972].

В послеродовом периоде содержание ТТГ в крови родильницы сравнительно быстро нормализуется.

Гонадотропные гормоны гипофиза. Во время беременности продукция фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов гипофиза резко снижается [Lauritzen Ch., 1973]. Данная закономерность обусловлена соответствующим воздействием на гипофиз эстрогенов плаценты и прогестерона желтого тела и плаценты. Продукция пролактина (ПЛ) во время беременности, наоборот, прогрессивно возрастает и увеличивается к ее концу в 5—10 раз по сравнению с показателями, характерными

для небеременных женщин. В послеродовом периоде содержание в сыворотке крови ФГС и ЛГ повышается параллельно снижению продукции ПЛ. Сведения о трансплацентарном переходе гонадотропных гормонов и об их влиянии на плод отсутствуют.

Лекарственными препаратами, обладающими гонадотропной активностью, являются гонадотропины менопаузальный (аналог ФГС) и хорионический (аналог ЛГ). Гонадотропин менопаузальный во время беременности не применяется, а хорионический гонадотропин нашел широкое применение. Данный препарат назначают пациенткам с привычным невынашиванием или угрозой выкидыша, обусловленными недостаточностью функций желтого тела в I триместре беременности. Хориогонин не обладает ни эмбриотоксическим, ни тератогенным действием.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ). У беременных наблюдается повышенная секреция АКТГ, что связано с гиперпродукцией кортикостероидов надпочечниками. Высказывавшееся ранее предположение о том, что в продукции АКТГ наряду с гипофизом также участвует и плацента, не подтвердилось [Nyttén F. S., Lind T., 1974]. Наличие данного гормона в тканях плаценты является, по-видимому, следствием либо его повышенной концентрации в крови, либо отложения, а не результатом активного плацентарного синтеза.

Одним из этих препаратов, применяемых у беременных, является кортикотропин. Он является физиологическим стимулятором коры надпочечников, вызывая увеличение продукции кортикостероидных гормонов, в основном глюкокортикоидов (кортизон и др.) и отчасти андрогенов. В связи с этим во время беременности может возникнуть ряд показаний к его использованию, в первую очередь для предупреждения синдрома отмены, возникающего после длительного лечения кортикостероидными препаратами.

В связи с тем что введение АКТГ сопровождается усилением функции коры надпочечников и повышенной продукцией глюкокортикоидов, которые обладают потенциальной тератогенной активностью, G. Jörgensen (1972), H. Kaiser (1976) и др. не рекомендуют использовать кортикотропин в I триместре беременности. В то же время клинические наблюдения за беременными, перенесшими тотальную двустороннюю адреналэктомию по поводу болезни Иценко — Кушинга и имеющими высокую концентрацию в крови АКТГ, свидетельствуют о нормальном развитии у таких пациенток плода и новорожденного [Бархато-

ва Т. П., 1978]. Определенного внимания заслуживают также наблюдения Н. Kaiser (1976), согласно которым применение АКТГ при чрезмерной рвоте беременных не сопровождалось какими-либо отклонениями у плода и новорожденного. Таким образом, известную осторожность при назначении кортикотропина следует, по-видимому, соблюдать только в I триместре беременности.

Гормоны задней доли гипофиза (окситоцин и вазопрессин). Изменения концентрации в сыворотке крови этих гормонов при физиологическом течении беременности изучены недостаточно, а имеющиеся в литературе данные противоречивы. Тем не менее установлено, что с 30-й недели беременности начинает возрастать секреция окситоцина, которая достигает максимальных значений к моменту родов. Одновременно с повышением концентрации в крови окситоцина прогрессивно возрастает и активность окситоциназы [Huyten F. C., Lind T., 1974]. Воздействие окситоцина на миометрий считается одним из инициальных моментов развития родовой деятельности.

Окситоцин, дезаминокситоцин, питуитрин для инъекций, гифотоцин и маммофизин используют для родовозбуждения и родостимуляции при преждевременном отхождении околоплодных вод, слабости родовой деятельности, для профилактики и лечения гипотонических маточных кровотечений. Маммофизин назначают также для усиления лактации.

Окситоцин не переходит через плаценту из-за высокой активности окситоциназы в этом органе. Другой гормон задней доли гипофиза — вазопрессин (антидиуретический гормон) — близок по химической структуре к окситоцину. Основной эффект вазопрессина заключается в повышении процессов реабсорбции воды в канальцах почек и в уменьшении диуреза. В больших дозах данный гормон обладает стимулирующим влиянием на мускулатуру матки. Лекарственный препарат вазопрессина адиурекрин применяют в качестве антидиуретического средства при несахарном диабете. Вследствие высокой молекулярной массы препарат не проникает через плацентарный барьер [Kuemmerle H., Brendel K., 1984].

6.1.2. Препараты, стимулирующие и тормозящие функцию щитовидной железы и их синтетические аналоги

К лекарственным препаратам, стимулирующим гормонпродуцирующую функцию щитовидной железы, относятся

тиреоидин, трийодтиронина гидрохлорид и различные их сочетания, а к препаратам, тормозящим данную функцию,— мерказолил и дийодтирозин. Фармакотерапия данными препаратами во время беременности может предприниматься по поводу гипотиреоза и диффузного токсического зоба.

Гипотиреоз — симптомокомплекс, который возникает при дефиците поступления в организм тиреоидных гормонов. Генеративная функция у женщин, страдающих гипотиреозом, резко снижена. В экспериментальных и клинических исследованиях показано значение тиреоидных гормонов для процессов имплантации и эмбриогенеза. Недостаточность гормонпродуцирующей функции щитовидной железы может приводить к прерыванию беременности на ранних и поздних сроках. Кроме того, гипотиреоз у матери отрицательно сказывается на развитии плода и новорожденного [Hodges R. E. et al., 1952]. G. Paz-Carranza и соавт. (1959) описали случаи рождения детей с аномалиями развития и микседемой у матерей с тяжелым гипотиреозом. В то же время при своевременно начатом лечении гипотиреоза исходы беременности для матери и плода бывают более благоприятными. Наиболее оптимально начинать терапию гипотиреоза до беременности [Бархатова Т. П., 1978; Ловердо Т. В. и др., 1970].

Другой не менее распространенной патологией щитовидной железы является диффузный токсический зоб. Известно, что беременность при данном заболевании протекает осложненно, что проявляется увеличением частоты ее невынашивания, высокой мертворождаемостью и возникновением у плода различных пороков развития, в том числе и врожденного зоба [Янкова М. Ф., 1961; Birrow G. N., Ferris T. F., 1975; Pekonen F., 1978].

В настоящее время установлено, что с наступлением беременности повышается концентрация в крови связанных с белками тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Повышение тироксинсвязывающей способности сывороточных глобулинов, по-видимому, обусловлено влиянием гормонов фетоплацентарного комплекса (эстрогенов, плацентарного лактогена и др.). В результате повышенной тироксинсвязывающей способности сывороточных глобулинов, присущей физиологической беременности, только 0,05% T_4 и 0,15% T_3 находятся в несвязанном состоянии. Большой практический интерес представляет вопрос о трансплацентарном переходе тиреоидных гормонов. Известно, что плацента человека непроницаема для тиреотропного гормона

гипофиза. Функционирование щитовидной железы плода начинается под влиянием своего собственного ТТГ, который обнаруживается в гипофизе уже на 12-й неделе онтогенеза [Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А., 1986]. Становление гормонпродуцирующей функции щитовидной железы плода также начинается около 12-й недели беременности; с этого же периода внутриутробного развития происходит накопление йода в железе и синтез тиреоглобулинов [Иванова Е. А., Левина С. Е., 1966; Evans T. C. et al., 1967].

В настоящее время установлено, что тиреоидные гормоны матери (T_3 и T_4) проникают через плаценту, однако трансплацентарный переход тироксина происходит медленнее, чем трийодтиронина [Grumbach M. M., Werner S. C., 1956; Grey B., Galton V. A., 1974]. В конце беременности оба гормона проникают через плаценту более активно. Известно, что трансплацентарный переход тироксина возможен в двух направлениях: от матери к плоду и от плода к матери. Скорость данного процесса зависит от тироксинсвязывающей способности сывороточных глобулинов плазмы крови матери и плода; он возможен только в отношении гормонов, находящихся в свободном состоянии.

Вопрос об участии гормонов щитовидной железы матери в регуляции гипофизарно-тиреоидной системы плода изучен недостаточно. D. Fischer и соавт. (1964) полагают, что тиреоидные гормоны матери являются источником йодидов для щитовидной железы плода. Вероятно, повышенная секреция щитовидной железой матери T_3 и T_4 , наблюдающаяся в ранние сроки беременности, необходима для нормального развития плода, у которого данный орган еще не функционирует.

Установлено, что применение тиреостатических препаратов типа мерказолила снижает продукцию тиреоидных гормонов щитовидной железой плода, активируя тем самым образование тиреотропного гормона гипофиза. Это приводит к увеличению стромы щитовидной железы (врожденный зоб). Возникающий гипотиреоз неблагоприятно отражается на развитии центральной нервной системы плода, что в дальнейшем проявляется в умственной отсталости. По данным K. Brendel и соавт. (1985), подобное действие тиреостатических препаратов наблюдается как в экспериментальных, так и в клинических условиях. На фоне применения тиреостатиков у плодов подопытных животных наряду с развитием зоба часто возникали и другие пороки развития (декстракардия, аномалии сосудов и др.). Большой интерес представляют обобщенные данные мировой

литературы, приведенные О. Thalhammer (1967). Автор указывает, что из 140 детей, матери которых получали во время беременности тиреостатические препараты (обычно в дозах свыше 200 мг в день), у 20% наблюдалась врожденная струма, а у 4% детей в дальнейшем развилась умственная отсталость. Умственная отсталость явилась, по-видимому, результатом недостаточного образования миелина и развития нейронов, что было связано с явлениями гипотиреоза у плода и новорожденного. Приведенные экспериментальные и клинические наблюдения позволяют считать, что назначение мерказолила для лечения беременных с диффузным токсическим зобом противопоказано. В то же время некоторые авторы [G. I. Hamburger, 1972; G. N. Burgow, F. F. Ferris, 1975] предлагают использовать для лечения диффузного токсического зоба у беременных небольшие дозы данного препарата и проводить терапию отдельными курсами, прекращая введение мерказолила за месяц до родов. При такой схеме лечения отрицательного влияния мерказолила на плод обнаружено не было. Безусловно, вопрос о безвредности такой терапии требует дальнейшего изучения и пока не может изменить принципиальной точки зрения относительно противопоказаний для использования мерказолила у беременных. Для лечения диффузного токсического зоба у беременных может быть использован ди-йодтирозин, обладающий прямым тиреостатическим действием. Данный препарат не обладает выраженной гормональной активностью [Машковский М. Д., 1984].

6.1.3. Гормон паращитовидных желез и его синтетические аналоги

Гормон паращитовидных желез (паратиреоидин, паратгормон) используют для лечения гипопаратиреоза. Это состояние чаще всего возникает вследствие случайного удаления околощитовидной железы при ее резекции. Во время беременности гипофункция паращитовидных желез сопровождается повышением частоты самопроизвольных абортов, нарушениями минерализации костей скелета плода и высокими показателями перинатальной смертности [Hüller H. et al., 1980]. Согласно наблюдениям Н. Kaiser, G. Schmidt (1977), у плодов, чьи матери страдают гипопаратиреозом, возникает компенсаторное усиление функции аналогичных желез внутренней секреции. Для лечения гипопаратиреоза во время беременности используют паратиреоидин или синтетический препарат дигидротакистерол.

При этом необходим тщательный контроль за состоянием пациентки для предупреждения лекарственной интоксикации, которая по своим клиническим проявлениям у плода очень напоминает синдром, вызванный передозировкой витамина D. Согласно наблюдениям J. A. Black, R. E. Bonham-Carter (1963), A. Veugen и соавт. (1966), E. L. Schäfer, R. Buchholz (1974), при передозировке витамина D у плода возникают разнообразные аномалии развития — стеноз аорты, ранний склероз коронарных артерий, страбизм, аномалии зубов, задержка общего и психического развития и пр. Поэтому назначение препаратов, регулирующих обмен кальция в организме, должно осуществляться с осторожностью. Это позволяет избежать нежелательных явлений лекарственной интоксикации и снижает опасность возникновения аномалий развития плода.

6.1.4. Гормоны коры надпочечников и их синтетические аналоги

С учетом особенностей влияния на обмен веществ гормоны коры надпочечников можно разделить на две большие группы — глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды. Природными (эндогенными) гормонами первой группы являются гидрокортизон и кортизон, а к лекарственным препаратам данной группы относятся кортизона ацетат, гидрокортизона ацетат, преднизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др. Ко второй группе гормонов, вырабатываемых корой надпочечников человека, относятся дезоксикортикостерон, а лекарственным препаратом данной группы является дезоксикортикостерона ацетат (ДОКСА). В настоящее время глюкокортикоиды нашли широкое применение во время беременности для лечения хронической недостаточности коры надпочечников, обусловленной болезнью Аддисона или тотальной двусторонней адреналэктомией. Эти препараты используют и у беременных, страдающих такими экстрагенитальными заболеваниями, как бронхиальная астма, коллагенозы, ревматические пороки сердца, некоторые виды гемобластозов и др. Широко применяют глюкокортикоиды и для лечения гиперандрогении надпочечникового генеза. Кроме того, глюкокортикоиды активно используются для профилактики респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови беременных значительно выше, чем у небеременных (содержание кортизола возрастает в конце беременности в 2—3 ра-

за). Во время беременности увеличивается не только продукция глюкокортикоидов, но и синтез специфического глобулина (транскортина), связывающего свободный гормон, что существенно удлиняет его период полуэлиминации. Следовательно, увеличение концентрации глюкокортикоидов во время беременности происходит в основном за счет белковосвязанных форм. Повышенное содержание в сыворотке крови беременной кортикостероидов, по-видимому, связано не только с активацией функции коры надпочечников матери, но и с переходом кортикостероидов плода в материнский кровоток. Стероидогенез в надпочечниках плода начинается уже в I триместре беременности под влиянием фетального АКТГ, который секретируется с 9—11-й недели онтогенеза. Кортикостероиды в надпочечниках плода образуются из прогестерона плаценты. В противоположность глюкокортикоидам секреция альдостерона возрастает при беременности значительно меньше, но этот гормон достаточно интенсивно выделяется с мочой. По данным С. I. Migeon и соавт. (1956), I. P. Allen (1973), В. E. P. Murphy и соавт. (1973), кортизол проникает через плаценту, превращаясь при этом преимущественно в кортизон. Что касается альдостерона, то он по сравнению с кортизолом переходит через плаценту в меньшем количестве [Bayard F. et al., 1970].

Повышенное содержание в сыворотке крови беременных, страдающих болезнью Иценко — Кушинга, кортикостероидов может оказывать неблагоприятное воздействие на плод. I. T. Lanman (1961), K. Kreines, W. De Vaux (1971) описали развитие острой надпочечниковой недостаточности у новорожденных и преждевременную инволюцию и атрофию коры надпочечников у плода, чьи матери страдали выраженным гиперкортицизмом. Временное подавление функции коры надпочечников у новорожденных от матерей с гиперкортицизмом также наблюдали В. А. Таболин и соавт. (1975) и Т. П. Бархатова (1978).

В результате широкого использования препаратов коры надпочечников в акушерской практике возник вопрос о том, насколько эти лекарственные средства безопасны для эмбриона и плода. В настоящее время не существует единой точки зрения о возможности терапии и длительности лечения глюкокортикоидными препаратами беременных. Многочисленные экспериментальные данные по этому вопросу, обобщенные К. Brendel и соавт. (1985), свидетельствуют о том, что при введении в период органогенеза беременным животным (мышам, крысам, кроликам) различных

препаратов этой группы у потомства довольно часто возникают аномалии развития, проявляющиеся преимущественно расщеплением верхнего неба. Наряду с этим отмечалась повышенная летальность плодов, а также отставание в развитии у выжившего потомства. Расщепление верхнего неба считается типичным пороком развития потомства, наблюдающимся при воздействии глюкокортикоидных препаратов. По-видимому, этот эффект связан со свойствами данных лекарственных веществ тормозить образование кислых мукополисахаридов в зачатках небных выступов с последующим нарушением процессов формирования твердого неба. Кортизон усиливает тератогенное действие гипervитаминоза А у мышей и крыс, что является выражением синергического действия обоих препаратов. В то же время, по мнению E. L. Schäfer, K. Buchholz (1974), результаты экспериментов по изучению тератогенного действия глюкокортикоидов не могут быть перенесены в клинику. Данная точка зрения в основном связана с тем, что мыши, крысы и в несколько меньшей степени кролики относятся к глюкокортикоидчувствительным видам лабораторных животных, в то время как морские свинки, приматы и человек достаточно устойчивы к действию этих препаратов [Parillo I. E., Fauci A. S., 1979]. Авторы отдельных работ отрицательно высказываются о стероидной терапии во время беременности из-за опасности повреждающего действия на плод [Mori N., Mijakawa I., 1970]. В то же время большинство исследователей, изучавших проблему применения глюкокортикоидов во время беременности, полагают, что эти препараты не оказывают тератогенного воздействия на плод человека [Бархатова Т. П., 1978; Bongiovanni A. M., Mc Podden A. I., 1960; Kaiser H., 1973, 1976; Dabels I., Dässler G. I., 1979]. Отсутствие неблагоприятного влияния глюкокортикоидов на состояние плода, по-видимому, частично объясняется повышенной способностью материнской плазмы связывать эти гормональные препараты, что ограничивает их перенос через плаценту. Помимо этого, определенную защитную роль играет и сам плацентарный барьер, обладающий высокой ферментативной активностью в отношении кортикостероидов. Кроме того, активное разрушение этих препаратов происходит в печени плода, несмотря на то что этот орган обладает невысокой способностью к метаболизму лекарственных препаратов [Соради П., 1984]. Некоторые исследователи отмечали задержку развития плода при введении глюкокортикоидов беременным женщинам [Seidensch G., 1977], а также снижение

функции коры надпочечников у этих новорожденных [Бархатова Т. П., 1978]. Однако угнетение функции коры надпочечников имело кратковременный характер и нормализовалось в течение ближайших дней неонатального периода. В. А. Таболин и соавт. (1972) вообще не отметили отрицательного влияния глюкокортикоидов, вводимых беременной, на функцию коры надпочечников у новорожденных. По наблюдениям Р. А. Степановой и соавт. (1977), проведение заместительной терапии небольшими дозами кортикостероидов во время беременности не отражалось на функции коры надпочечников и на общем развитии детей, которые находились под наблюдением до возраста 5—10 лет.

Что касается применения во время беременности дезоксикортикостерона ацетата (препарат в основном используют для лечения болезни Аддисона), то он в высоких концентрациях оказывает гестагенный эффект и не является опасным для эмбриона и плода. Кроме того, во время опытов на животных этот препарат не вызывал ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия [Schäfer E. L., Buchholz R., 1974; Dabels I., Dässler C. G., 1979].

6.1.5. Препараты женских половых гормонов и их синтетические аналоги

К лекарственным препаратам данной группы относятся: а) эстрогенные препараты стероидной структуры — эстрон (фолликулин), эстрадиола дипропионат, метилэстрадиол, этинилэстрадиол (микрофоллин); б) нестероидные эстрогенные препараты — синэстрол, диэтилстильбэстрол, димэстрол, октэстрол, сигетин; в) антиэстрогенные препараты — кломифенцитрат (кломистильбегит); гестагены — прогестерон, оксипрогестерона капронат (гормофорт), прегнин, норколут, аллилэстренол (туринал).

В акушерской практике лекарственные препараты данной группы широко используются для лечения угрожающего или начинающегося аборта, угрозы преждевременных родов (гестагены, эстрогены), слабости родовой деятельности, перенашивания беременности (эстрогены), для подавления лактации в послеродовом периоде (синэстрол), профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода.

В перинатальной фармакологии изучению влияния женских половых гормонов на развитие эмбриона и плода придается особое значение. Это связано с возможностью их повреждающего влияния на эмбрион и плод. Подобное воз-

действие не исключается, в частности, при использовании синтетических гормональных контрацептивов, если противозачаточные средства ошибочно применялись на ранних стадиях беременности. Большой интерес вызывает и состояние потомства в тех случаях, когда гормональное воздействие на организм матери произошло незадолго до зачатия. Можно предположить, что в подобной ситуации половые стероиды могут определенным образом влиять на последующее потомство, изменяя состояние либо яйцеклетки, либо репродуктивной системы.

Данные литературы о влиянии половых гормонов на плод отличаются существенными противоречиями и нередко парадоксальными выводами. В связи с этим нельзя считать случайностью публикацию доклада Научной группы ВОЗ «Влияние женских половых гормонов на развитие и здоровье ребенка» (Женева, 1984), в котором подведены итоги критического рассмотрения данных мировой литературы по этой проблеме и приведены соответствующие рекомендации по использованию отдельных препаратов половых гормонов как вне, так и во время беременности и лактации.

Воздействие половых гормонов можно разделить на три большие группы: 1) воздействие до зачатия; 2) воздействие во время беременности и 3) воздействие на новорожденного ребенка через грудное молоко. Воздействие до зачатия, которое в какой-то степени может отразиться на состоянии плода и новорожденного, в основном касается стимуляции овуляции. Для стимуляции овуляции обычно применяют кломифен, гонадотропины или эстроген-гестагенные препараты. Среди препаратов, стимулирующих овуляцию, наибольшего внимания заслуживает антиэстроген кломифен. Данный препарат специфически связывается с эстрогенными рецепторами гипоталамуса и увеличивает тем самым продукцию гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ). Под влиянием повышенной гонадотропной стимуляции в яичнике происходит овуляция, в результате чего у пациентки наступает беременность. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов при использовании индукторов овуляции является повышенная частота наступления многоплодной беременности. Отрицательное влияние на плод и новорожденного назначения кломифена, используемого с целью индукции овуляции, не установлено [Plotz E. I. et al., 1981]. Назначение при беременности кломифена противопоказано. В случае недиагностированной беременности применение кломифена может оказывать

отрицательное влияние на эмбрион и плод. Как было установлено во время экспериментальных исследований S. Suzuki (1970), H. Eporoth (1971), при введении подопытным мышам и крысам в период интенсивного органогенеза (6—14-й дни беременности) кломифена в дозах от 2 до 50 мг/кг у плодов возникали аномалии развития, полигидрамнион; введение препарата сопровождалось выраженным эмбриолетальным действием. Эти данные имеют теоретическое значение, поскольку назначение индукторов овуляции всегда ограничивается периодом, предшествующим наступлению беременности.

Оживленную дискуссию в литературе вызывает проблема, связанная с использованием гормональных контрацептивов. При оценке влияния этих препаратов на развитие плода следует исходить из двух возможностей: 1) контрацептивы применялись до возникновения беременности; 2) эти препараты использовали во время цикла, в котором произошло зачатие, и продолжали применять после наступления беременности (так называемая нераспознанная беременность).

Как известно, в состав гормональных контрацептивов входят либо эстрогены в сочетании с гестагенами, либо одни гестагены («мини-пили»). Следовательно, на яйцеклетку в случае использования этих препаратов до зачатия или на эмбрион ранних стадий развития при приеме противозачаточных средств после зачатия будут воздействовать или гестагены, или же гестагены в сочетании с эстрогенами. В результате тщательного анализа Научная группа ВОЗ (1984) пришла к выводу, что применение гормональных средств контрацепции до менструального цикла, в котором произошло зачатие, не оказывает отрицательного воздействия на плод. Наибольший интерес представляет вопрос о влиянии на плод и новорожденного оральных контрацептивов, применявшихся на самых ранних стадиях эмбриогенеза. Такие ситуации возникают со средней частотой 1—2% в год и не являются большой редкостью, принимая во внимание широкую распространенность данного вида контрацепции во всем мире (свыше 50 млн женщин). Кроме того, одновременный прием таких лекарственных препаратов, как рифампицин, антиэпилептические средства и др., значительно снижает эффективность оральной контрацепции. При анализе хромосомных нарушений, возникающих у эмбрионов и плодов, подвергшихся воздействию синтетических эстроген-гестагенных препаратов, было установлено некоторое увеличение частоты возникновения

трисомии 21 (синдром Дауна). Такая закономерность была прослежена в клинических исследованиях I. W. Goldzieher (1968), I. Martinez-Manauton (1970). Возникновение этих изменений было обнаружено и другими авторами. В то же время имеется ряд исследований, которые не подтверждают данной закономерности [Jaherich D. T. et al., 1976]. В связи с этим эксперты ВОЗ (1984) полагают, что до получения дополнительных сведений о возникновении хромосомных аномалий при воздействии оральных контрацептивов на эмбрион ранних стадий развития этот вопрос остается открытым. S. Harlap и соавт. (1980), S. Harlap, I. Eldor (1980) обнаружили незначительное повышение частоты самопроизвольных аборт у женщин, беременность у которых наступила на фоне приема оральных контрацептивов. Однако для подтверждения этого факта также необходимы дальнейшие исследования.

Большой практический интерес представляет вопрос о возможности тератогенного действия оральных контрацептивов. В литературе имеются отдельные сообщения о возникновении аномалий развития центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата у детей, матери которых в ранние сроки беременности принимали оральные контрацептивы [Mulvihill I. I. et al., 1974; Rothman K. I. et al., 1979]. Однако эти данные, по-видимому, недостаточно обоснованы. Эксперты Научной группы ВОЗ (1984) полагают, что если и существует риск возникновения уродств плода при приеме оральных контрацептивов в ранние сроки беременности, то он чрезвычайно мал.

Терапия женскими половыми гормонами получила широкое распространение при лечении невынашивания беременности (привычные аборт, преждевременные роды). Такая терапия обусловлена определенным дефицитом эстрогенов и прогестерона, наблюдающимся при этих формах акушерской патологии. Обычно при невынашивании беременности применяют комбинированное введение эстрогенов и прогестерона или его синтетических аналогов. Однако для оценки воздействия на эмбрион и плод этих гормонов более целесообразно рассматривать их отдельно.

Эстрогены являются стероидами, имеющими тип строения C₁₈. В организме женщины образуется три вида эстрогенов: 17-β-эстрадиол, эстрон и эстриол. Эстрогенные гормоны синтезируются в яичниках (в клетках внутренней оболочки фолликула, в гранулезных клетках и клетках желтого тела); небольшое количество этих гормонов син-

тезируется также в надпочечниках. Во время беременности эстрогены образуются в плаценте из дегидроэпиандростерона надпочечников плода. В акушерской практике применяются как естественные эстрогены, так и производные стильбенов. Во всех клинических и экспериментальных исследованиях подчеркивается, что небольшие дозы естественных эстрогенов не оказывают неблагоприятного действия на развитие эмбриона, плода и состояние новорожденного при введении в различные сроки беременности. Только при использовании высоких, антифизиологических доз эстрадиола у подопытных мышей и крыс удавалось в отдельных случаях индуцировать явления феминизации у плодов мужского пола и некоторые другие аномалии развития половой системы [Green S. P., 1940; Nishimura H., 1958]. Высокие дозы эстрогенов могут также оказывать неблагоприятное влияние на развитие гипоталамических половых центров, что было установлено как в клинике, так и в эксперименте.

Большим успехом фармакологии явилось получение синтетического препарата сигетина, улучшающего маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты. Сигетин не оказывает повреждающего влияния на эмбриогенез, за исключением периода имплантации и плацентации (при введении высоких доз препарата в опытах на беременных крысах). В противоположность некоторым эстрогенам сигетин не обладает отрицательным влиянием на гипоталамические половые центры плода [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978].

Большую настороженность вызывает применение во время беременности диэтилстильбэстрола. Начиная с 70-х годов в литературе стали появляться сообщения о возникновении новообразований влагалища и влагалищной части шейки матки у девушек, матери которых во время беременности получали данный препарат. Наиболее часто эти изменения возникали при приеме препарата матерью с 8-й по 17-ю неделю беременности [Herbst A. L. et al., 1974; Ulfelder H., 1975]. В последующем эти наблюдения были подтверждены и другими авторами. Изменения, возникающие во влагалище и на шейке матки, разнообразны по характеру и гистологическому строению. К изменениям, не имеющим характера истинных опухолей, относятся аденоз влагалища, эрозии шейки матки. Аденоз влагалища с метастатическими изменениями развивается у 30—90% женщин, матери которых получали во время беременности диэтилстильбэстерол. В большинстве случаев аденоз вла-

галища протекает бессимптомно и может быть диагностирован с помощью кольпоскопии. По-видимому, возникновение аденоза влагалища и эрозий шейки матки можно объяснить нарушенной трансформацией цилиндрического эпителия в плоский вокруг наружного маточного зева в период органогенеза. Кроме того, диэтилстильбэстрол, действующий в период органогенеза, способствует распространению цилиндрического эпителия во влагалище. Поэтому биологическое действие этого гормона следует считать скорее тератогенным, чем канцерогенным.

Светлоклеточная карцинома влагалища возникает у женщин, организм которых в антенатальном периоде подвергся воздействию диэтилстильбэстрола в более позднем возрасте. Частота рака влагалища составляет около 0,4%. Обычно такой рак влагалища локализуется на его передней стенке в верхней трети. Рак шейки матки захватывает преимущественно эндоцервикс. Диэтилстильбэстрол, по наблюдениям S. G. Driscoll, S. H. Taylor (1980), оказывает неблагоприятное влияние и на плод мужского пола, вызывая расширение протоков, гипотрофию стенки и метаплазию эпителия протоков предстательной железы, а также значительное увеличение соотношения между клетками Лейдига и сперматогенными клетками. У 33% мальчиков, подвергшихся в антенатальный период воздействию этого препарата, были обнаружены кисты придатков яичек, их гипоплазия, явления крипторхизма. Исходя из этих данных, диэтилстильбэстрол следует относить к препаратам, противопоказанным беременным женщинам.

Гестагены, подобно эстрогенам, имеют приблизительно одинаковую химическую структуру (21 C-стероиды). В организме женщины образуется три гестагена: прогестерон, 20- α - и 20- β -гидроксипрогестерон. Вне беременности прогестерон синтезируется клетками желтого тела и в очень небольшом количестве в надпочечниках. Во время беременности синтез прогестерона первоначально осуществляется в желтом теле (в первые 3 мес беременности), а затем в плаценте. В организме плода из прогестерона плаценты образуются метаболиты прогестерона, которые в биологическом отношении являются малоактивными. В плаценте эти метаболиты путем энзимных процессов снова превращаются в биологически активный прогестерон. В физиологических условиях ооцит, эмбрион и плод подвергаются постоянному воздействию эндогенного прогестерона. В связи с этим R. A. Chez (1978) и большинство других авторов полагают, что прогестерон, применяемый для сохранения

беременности при явлениях угрожающего или начавшегося аборта, безопасен для плода. Отсутствие тератогенных и эмбриотоксических свойств прогестерона было также доказано в экспериментальных исследованиях. Заслуживает внимания работа К. Dalton (1981); автор изучал отдаленные последствия антенатального воздействия прогестерона на детей. Было установлено, что при длительном применении этого препарата в течение 8 нед и более в ранние сроки беременности у детей отмечается некоторое повышение интеллектуального развития. Удовлетворительного объяснения этого явления пока не получено.

Иную оценку получило применение во время беременности синтетических прогестинов. Среди препаратов этой группы следует различать производные 17- α -оксипрогестерона (оксипрогестерона капронат) и 17-нортестостерона (этистерон, норэтистерон и др.). Препараты первой группы практически лишены андрогенных свойств, в то время как для препаратов второй группы характерен частичный андрогенный эффект. В 1958 г. появилось первое сообщение L. Wilkins и соавт. о случаях возникновения псевдогермафродитизма у девочек, матери которых получали во время беременности этистерон. В последние годы стало известно более 100 подобных наблюдений. Опасность назначения во время беременности гормональных препаратов, относящихся к группе норстероидов, не исчерпывается только развитием псевдогермафродитизма. По мнению К. Dalton (1981), у таких девочек имеется риск возникновения аденогенитального синдрома. У мальчиков, чьи матери получали во время беременности норстероиды, нередко отмечались симптомы преждевременного полового созревания. В связи с этим R. Steinhoff, A. Traeger (1979), J. Hüter (1980), H. Kuemmerle, K. Brendel (1984) и др. полагают, что эти препараты противопоказаны беременным женщинам.

6.1.6. Препараты мужских половых гормонов и их синтетические аналоги

Андрогены в организме женщины образуются в яичниках и надпочечниках. Организм плода синтезирует андрогены лишь до дегидроэпиандростерона. Андрогены выделяются из организма преимущественно в виде 17-кетостероидов. Андрогены матери принимают участие в половой дифференцировке плода мужского пола.

Назначение андрогенов беременным женщинам представляет большую опасность из-за возникновения псевдо-

гермафродитизма у плодов женского пола. Этот эффект андрогенов был установлен как в клинике, так и во время экспериментов на беременных животных. К. Brendel и соавт. (1985) суммировали данные литературы о фетопатическом и тератогенном действии различных андрогенов (тестостерона пропионата, метилтестостерона и др.). Как следует из приведенных в этом обзоре сведений, введение беременным животным любых андрогенов приводило к маскулинизации наружных половых органов у плодов женского пола. Наряду с аномалиями развития наружных половых органов также встречались персистенция мезонефрального (вольфов) протока и некоторые другие пороки развития половой системы. Аналогичные изменения были обнаружены у плодов женского пола, чьи матери во время беременности принимали андрогенные препараты. Поэтому назначение андрогенов беременным женщинам считается противопоказанным.

В настоящее время в клинической практике начали использовать антиандрогенные препараты (ципротерона ацетат и др.), которые обладают выраженным прогестагенным эффектом. В связи с этим возникает вопрос о влиянии препаратов данной группы на плод. F. Neumann и соавт. (1972, 1977) во время экспериментов на беременных крысах установили, что ципротерона ацетат вызывает нарушения половой дифференцировки плодов мужского пола в сторону феминизации. Нередко формирование наружных половых органов у таких плодов происходит по интерсексуальному типу. Феминизирующий эффект антиандрогенов возможен и у человека, однако данные литературы по этому вопросу пока отсутствуют. Учитывая вышеизложенное, при назначении пациенткам антиандрогенов необходимо всегда исключать беременность. В литературе описано несколько случаев наступления беременности у женщин после лечения ципротерона ацетатом. Согласно данным L. Moliz и соавт. (1979), все 3 пациентки родили здоровых мальчиков без видимых нарушений наружных половых органов.

Близким по химической структуре к стероидным препаратам половых гормонов является даназол (данол). Даназол обладает выраженной антигонадотропной активностью и с успехом используется для лечения эндометриоза, мастопатии и преждевременного полового созревания центрального генеза. Назначение максимальных доз препарата подавляет овуляцию, при меньших дозах овуляция сохраняется. В литературе имеются единичные наблюдения о

приеме даназола во время беременности. При этом отрицательного влияния на плод не установлено [Friedlander R. L., 1976].

В заключение раздела, посвященного применению половых гормонов при беременности, необходимо остановиться на анализе дискуссии, которая на протяжении многих лет ведется в литературе по вопросу о тератогенности этих препаратов. Особое беспокойство среди аномалий развития вызывают врожденные пороки сердца. Так, D. T. Janerich и соавт. (1977), E. Levy и соавт. (1973) и другие исследователи обнаружили определенную зависимость между приемом во время беременности половых гормонов и частотой возникновения врожденных пороков сердца. В противоположность этим наблюдениям K. I. Rothman и соавт. (1979), C. Ferenez и соавт. (1980) данной закономерности не выявили. При экспертной оценке этой проблемы Научной группой ВОЗ (Женева, 1984) подчеркивалось, что имеющиеся противоречивые данные не позволяют исключить возможность некоторого увеличения риска врожденных аномалий, особенно пороков сердца, у детей, подвергшихся в период антенатального развития воздействию половых гормонов, назначаемых матери для сохранения беременности. Поскольку риск тератогенного воздействия препаратов невелик, не представляется возможным точно определить, что является истинной причиной возникновения аномалии развития плода: либо это демографические факторы, основное заболевание женщины, обусловившее прерывание беременности, либо это назначение беременной половых гормонов.

6.1.7. Гормоны поджелудочной железы и синтетические сахаропонижающие препараты

Препараты данной группы применяют для лечения сахарного диабета у беременных. К ним относятся препараты групп инсулина: инсулин для инъекций, суспензия цинк-инсулина, суспензия протамин-цинк-инсулина, суинсулин и др., а также пероральные противодиабетические препараты — бутамид, букарбан (надизан, оранил), цикламид, хлоцикламид, глибутед (адебит) и др.

Инсулин является гормоном, который вырабатывается клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Имеет большую молекулярную массу (≈ 12 кДа). Данный препарат обладает специфической особенностью регулировать обмен углеводов в организме и является поэтому

специфическим антидиабетическим средством. Первоначально полагали, что инсулин проникает через плаценту человека и экспериментальных животных в ограниченном количестве, а концентрация гормона в фетальной крови едва достигала 10—20% от максимальной концентрации инсулина в крови матери. Однако в дальнейшем исследованиями Р. А. I. Adam и соавт. (1969), F. Haur и I. Bergand (1974) и ряда других авторов было установлено, что плацента человека в физиологических условиях практически непроницаема для инсулина. Барьерные функции плаценты в отношении этого гормона обусловлены рядом факторов. Определенное значение имеет высокая молекулярная масса инсулина. Не меньшая роль принадлежит его протеолизу в плаценте благодаря наличию высокоспецифичных инсулиновых рецепторов. Инсулин (как любой полипептид) может вызывать образование соответствующих антител, которые обладают способностью проникать через плаценту и, по-видимому, принимают участие в гиперплазии инсулярного аппарата плода при сахарном диабете матери.

По данным Н. В. Кобозевой и Ю. А. Гуркина (1986), продукция инсулина поджелудочной железой плода начинается на 9-й неделе внутриутробного развития. В 17 нед беременности констатирована высокая концентрация фетального инсулина не только в крови, но и в амниотической жидкости. Инсулин плода в основном играет роль гормона роста, тогда как в материнском организме — обеспечивает оптимальный уровень глюкозы [Silman R. E. et al., 1977].

Состояние плода и новорожденного при сахарном диабете матери достаточно подробно описано в литературе. Известно, что сахарный диабет матери довольно часто приводит к возникновению эмбрио- и фетопатий [Грязнова И. М., Второва В. Г., 1985; Gödel E., 1979]. Диабетическая эмбриопатия характеризуется возникновением аномалий развития сердца и сосудов, щитовидной железы и почек, а также центральной нервной системы. Генез этих нарушений сложен и еще недостаточно изучен. Полагают, что относительно высокая частота аномалий развития плода обусловлена наследственными факторами, его гипоксией, а также гипогликемией, нередко наблюдающейся в ранние периоды онтогенеза. В период фетогенеза наиболее ярким проявлением нарушений развития плода служит его макросомия. Возникновение эмбрио- и фетопатии при сахарном диабете матери связано только с основным заболеванием, а не с его медикаментозной терапией, в частности

введением инсулина. Напротив, своевременное и правильное назначение инсулина до наступления и во время беременности значительно снижает риск возникновения патологии плода и новорожденного. Клинические данные относительно состояния плода при сахарном диабете матери нельзя сопоставлять с результатами экспериментальных исследований, в которых изучалось влияние инсулина на эмбрио- и фетогенез. Так, в опытах на беременных мышах и кроликах Н. Smithberg (1956), К. Brinsmade (1956) удалось индуцировать аномалии развития центральной нервной системы, скелета и других органов плода под влиянием высоких доз инсулина, введенного в период органогенеза. Таким образом, следует полагать, что применение инсулина для лечения сахарного диабета у матери не только безопасно для плода вследствие выраженных барьерных функций плаценты в отношении этого гормона, но и является единственно эффективным методом терапии этого заболевания при беременности и действенным способом профилактики диабетических эмбрио- и фетопатий.

В противоположность инсулину лечение беременных с сахарным диабетом пероральными антидиабетическими препаратами противопоказано из-за их тератогенного действия. Эти препараты (бутамид, хлорпропамид и др.) активно проникают через плаценту и оказывают повреждающее действие на плоды экспериментальных животных [Miller D. et al., 1962; Schäfer E. L., Buchholz R., 1974]. Хотя в литературе отсутствуют прямые указания на тератогенность пероральных антидиабетических препаратов у человека, использовать эти медикаментозные средства для лечения сахарного диабета у беременных не рекомендуется.

6.2. ВИТАМИНЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ

Во время беременности потребность женского организма в витаминах возрастает на 20—25%. Это обусловлено изменениями обмена веществ, прежде всего связанными с повышенным синтезом гормонов и усилением процессов метаболизма под влиянием эстрогенов. Кроме того, ряд витаминов (А, В₁, В₂, В₆, В₁₂, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота и др.) накапливается в тканях плаценты и плода, а затем расходуется в процессе эмбрио- и фетогенеза. Витамины необходимы для нормального течения беременности, развития фетоплацентарной системы и роста плода, подготовки организма беременной к родам и для

дальнейшего правильного развития новорожденного. В связи с этим суточная потребность беременной в витаминах значительно превышает таковую вне беременности и составляет для витамина А 5000 МЕ (1,5 мг), В₁ — 2,5—3 мг, В₂ — 3,5 мг, РР — 15—20 мг, В₅ — 25—30 мг, В₆ — 4 мг, В₁₂ — 10—15 мкг, В₁₅ — 10 мг, фолиевой кислоты — 3—4 мг, аскорбиновой кислоты — 150 мг, витамина Р — 75—100 мг, витамина D₂ — 500 МЕ, витамина Е — 15—20 мг. Витаминные препараты и их синтетические аналоги широко используются для профилактики и лечения ряда заболеваний и патологических состояний беременных, с целью нормализации обменных процессов, устранения гипоксии и ацидоза в организме матери и плода.

Препараты жирорастворимых витаминов — ретинол (витамин А), эргокальциферол (витамин D₂), токоферол (витамин Е): ретинола ацетат, ретинола пальмитат, раствор эргокальциферола в масле, токоферола ацетат и др.; препараты водорастворимых витаминов: тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), никотиновой кислоты (витамин В₃, витамин РР), пиридоксина (витамин В₆), фолиевой кислоты (витамин В₉), пантотеновой кислоты, цианокобаламина (витамин В₁₂), аскорбиновой кислоты, (витамин С) и др.; тиамин бромид и хлорид, фосфотиамин, кокарбоксилаза, рибофлавин мононуклеотид, никотинамид, кальция пантотенат, пиридоксальфосфат, кобамид, кальция пангамат, галаскорбин и др.

При несбалансированном питании, возникновении ряда осложнений беременности (чрезмерная рвота, поздние токсикозы беременных), а также экстрагенитальных заболеваниях в организме женщины может возникать дефицит отдельных витаминов, что приводит к отрицательным последствиям для плода. Однако в подобных случаях сложно решить, сам ли гиповитаминоз или же патология беременности привели к нарушениям развития плода. Судить о роли отдельных витаминов в процессах эмбрио- и фетогенеза только на основании клинических исследований не представляется возможным. Определенную помощь в изучении влияния на плод гипо- и гипервитаминозов оказывают экспериментальные исследования.

Трансплацентарный переход витаминов определяется их свойствами растворяться либо в воде, либо в липидах [Haddad I. G. et al., 1977]. Процесс перехода витаминов через плаценту совершается по законам активного транспорта с участием ряда энзимов. В связи с этим концентрация отдельных витаминов в крови матери и плода будет

различной. Константы концентраций витаминов по обе стороны плацентарной мембраны зависят как от особенностей метаболизма в организме матери, так и от потребности плода в том или ином витамине. Естественно, что в разные сроки беременности эти факторы существенно меняются. Согласно обобщенным данным Н. Hüller и соавт. (1980), в результате активного транспорта многие витамины быстро проникают через плаценту и в повышенных количествах накапливаются в крови и органах плода. При этом концентрация отдельных витаминов в крови плода в 2—5 раз превышает таковую в крови матери. Исключение составляют витамины А, D, B₆, E и K. Особенно резко выражена барьерная функция плаценты в отношении витамина А [Ismadi S. D., Olson I. A., 1975]. Насыщение материнского организма витамином А практически не отражается на его концентрации в фетальной крови, хотя и отмечено некоторое повышение содержания этого витамина в печени плода. Крайне замедленно переходит через плаценту и витамин К.

С. Petrich и соавт. (1976) обнаружили выраженный дефицит витамина E в крови недоношенных и гипотрофичных детей как следствие нарушения диеты матери. В то же время I. Gontzea (1965) указывает, что внутримышечное введение этого витамина матери приводит к сравнительно быстрому увеличению его концентрации в крови плода. Витамин B₁ переходит через плаценту в свободном виде, но в организме плода быстро превращается в кокарбоксылазу. Витамин B₂ подвергается в плаценте частичному разрушению и поэтому в свободной форме переходит к плоду в ограниченном количестве. Аскорбиновая кислота переходит от матери к плоду путем превращения в дегидроаскорбиновую кислоту. Этот транспорт совершается весьма активно, так как потребность плода в витамине С высокая. Система аскорбиновая кислота — дегидроаскорбиновая кислота частично выполняет у плода функцию системы цитохромоксидазы в отношении переноса ионов водорода при дефиците кислорода [Gontzea I., 1965].

Переход витаминов в молоко происходит также в соответствии с их растворимостью в воде и липидах. Для ионизированных форм витаминов липидная мембрана альвеолярного эпителия молочных желез подобна плацентарной мембране и служит барьером, ограничивающим их переход в молоко. В молозиве содержится много жирорастворимых витаминов, исключение составляет К. Дефицит витаминов А и E у новорожденного компенсируется при кормле-

нии ребенка грудью [Kobayashi H. et al., 1975]. Материнское молоко содержит также достаточное количество витамина D, что устраняет его дефицит у плода. Витаминный состав зрелого женского молока достаточно стабилен. Дополнительный прием женщиной водорастворимых витаминов в период лактации способствует повышению их концентрации в молоке и организме новорожденного. Прежде всего это относится к витамину С [Hüter J., 1970].

Большой практический интерес представляют клинические наблюдения за влиянием витаминотерапии на состояние плода и новорожденного. Согласно данным большинства авторов, применение терапевтических доз витаминов в течение ограниченного периода времени не оказывает отрицательного действия на развитие плода и новорожденного, а также на ребенка первых месяцев жизни, получающего грудное молоко. J. Hüller и соавт. (1980) подвергли тщательному анализу характер побочных эффектов при введении беременным и родильницам значительных доз отдельных витаминов и пришли к заключению, что такие явления встречаются крайне редко. Так, при назначении беременным высоких доз витамина А у плода могут наблюдаться незначительная задержка роста, токсические изменения со стороны печени и повышенная продукция спинномозговой жидкости; передозировка витамина В₂ представляет некоторую опасность в отношении возможного тератогенного действия; витамин С повышает активность окисления в микросомах и может приводить к возникновению хромосомных aberrаций. Большие дозы витамина D могут способствовать мобилизации кальция из костей скелета плода и угнетению секреции гормона паращитовидных желез. Необходимо отметить, что обнаруженные свойства витаминов нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Витаминотерапия во время беременности и лактации тесно связана с особенностями действия ряда лекарственных препаратов, которые вторично могут нарушать обмен витаминов и приводить к различным побочным эффектам. Так, некоторые лекарственные препараты, обладающие свойствами инактиваторов витаминов (антагонисты фолиевой кислоты и др.), обладают выраженным тератогенным действием и не могут быть использованы во время беременности. Этот вопрос был подробно рассмотрен при характеристике противоопухолевых средств, являющихся антагонистами фолиевой кислоты. Антибиотики, влияющие на кишечную флору, также приводят к возникновению

витаминодефицитных состояний. Известны и другие аналогичные примеры.

Особое место занимает вопрос о тератогенном действии витаминов. Данная проблема достаточно подробно изучена в экспериментальной тератологии. Внимание ученых было привлечено к последствиям для эмбриона и плода как состояний гиповитаминоза, так и результатов повышенного насыщения организма беременных животных различными витаминами. К. Vrendel и соавт. (1985) суммировали данные мировой литературы по вопросу о тератогенном влиянии гипо- и гипervитаминозов. Было установлено, что тератогенный эффект может наблюдаться как при дефиците, так и при избытке витаминов. Первые сообщения об опасности гиповитаминоза для развития плода относились к витамину А. Назначение лабораторным животным диеты, лишенной витамина А, приводило к возникновению у их плодов аномалий развития центральной нервной системы, органов зрения, мочеполовой системы и диафрагмы. Наряду с тератогенным эффектом гиповитаминоза А сопровождался и эмбриолетальным действием в основном за счет гибели зародышей после имплантации. Одной из возможных причин высокого эмбриолетального эффекта, по-видимому, является усиление процессов кератинизации эпителия, выстилающего матку. Аномалии развития возникают и при гипervитаминозе А (аномалии скелета, расщепление твердого неба, анэнцефалия, пороки развития мочеполовой системы).

Согласно исследованиям J. Warkany (1959), недостаток витамина В₂ в пищевом рационе беременных животных сопровождается возникновением таких аномалий развития плода, как деформация конечностей, расщепление твердого неба, аномалии сердца, гидроцефалия, гидронефроз и др. Тератогенный эффект гиповитаминоза В₂, по-видимому, обусловлен нарушениями обменных процессов в организме, поскольку этот витамин входит в состав коэнзимов различных ферментов, являющихся катализаторами окислительно-восстановительных реакций. Дефицит поступления в организм беременных животных никотиновой кислоты и ее амида приводит к эмбриолетальному эффекту и возникновению аномалий развития плода [Fratta W., 1964]. По наблюдениям S. P. Ackermann (1948), дефицит фолиевой кислоты закономерно сопровождается индукцией разнообразных аномалий развития плода (патология сердца и сосудов, органов зрения, недоразвитие костно-мышечной системы и др.). Наличие пороков развития плода при недо-

статке в организме беременных животных фолиевой кислоты обусловлено ее значением в синтезе нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов. Дефицит фолиевой кислоты тормозит митотическое деление эмбриональных клеток на стадии метафазы, вследствие чего и возникают выраженные нарушения морфогенеза органов и тканей эмбриона.

Эмбриотропное действие витамина С изучено в эксперименте недостаточно. По данным J. G. Kalter (1959), дефицит витамина С в пище беременных животных сопровождается увеличением частоты внутриутробной гибели эмбрионов и плодов. Возможно, это связано с активной ролью аскорбиновой кислоты в функции желтого тела и обмене эстрогенов. Роль витамина D в экспериментальной тератологии изучалась J. Warkany (1943), W. Sunde (1978), P. G. Ornoy (1972) и другими авторами. Было установлено, что при дефиците витамина D у плода возникали разнообразные аномалии скелета, внешне напоминающие рахитический синдром. Избыточное введение витамина D подопытным животным в период органогенеза плода приводило к аномалиям развития аорты, нарушениям оксификации костей скелета, дефектам развития зубов; характерным являлось и повышение внутриутробной гибели плодов.

Гиповитаминоз Е обычно приводил к нарушениям постимплантационного развития эмбрионов (эмбриолетальный эффект). У потомства таких животных отмечались аномалии развития мозга [Hook S. P., 1974]. Как показал в своих исследованиях W. Momose (1972), экспериментальный гипervитаминоз Е оказывал выраженный тератогенный эффект у мышей. Что касается введения беременным животным высоких доз витамина К, то это сопровождалось возникновением аномалий развития плодов, но приводило к нарушениям процессов оксификации скелета [Kosuge M. J., 1973].

Мы остановились на рассмотрении роли важнейших витаминов, недостаток или избыток которых оказывает отрицательное воздействие на онтогенез у экспериментальных животных.

Другие витамины изучены в этом отношении в значительно меньшей степени. Следует иметь в виду, что приведенные данные экспериментальной тератологии практически невозможно экстраполировать на человека.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

7.1. АНТИБИОТИКИ

Среди лекарственных средств, применяемых во время беременности, антибактериальные препараты занимают особое место. Это обусловлено относительно частым осложнением беременности различными инфекционными заболеваниями, а также развитием внутриутробных инфекций плода специфической и неспецифической этиологии. Из экстрагенитальных инфекций, наиболее часто осложняющих течение беременности, в первую очередь следует отметить хронический и острый пиелонефрит, который встречается у 2—4% женщин. Наличие хронической инфекции в почках и мочевыводящих путях матери может приводить к внутриутробному инфицированию плода. Такие инфекционные заболевания беременной, как ангины, острые респираторно-вирусные инфекции, фурункулез и др., также могут в отдельных случаях сопровождаться трансплацентарным переходом возбудителей с возникновением эмбрио- и фетопатий. Большое распространение антибиотикотерапия получила и при лечении хориоамнионитов, которые встречаются у 1,5—10% беременных и рожениц. Высокая частота этой патологии обусловлена не только преждевременным излитием околоплодных вод и пролонгированными родами, но и широким использованием современных методов антенатальной диагностики угрожаемых состояний плода (амниоскопия, трансабдоминальный амниоцентез, прямая ЭКГ плода и др.). К увеличению частоты хориоамнионитов приводит и такая патология беременности, как истмико-цервикальная недостаточность, а также кольпиты.

Согласно современным представлениям, амниотическая жидкость не является достаточно надежным барьером на пути восходящей инфекции. Более того, для ряда условно-патогенных микроорганизмов она может быть своеобразной питательной средой, в которой происходит их размножение. Плод, ассимилирующий инфицированные околоплодные воды через трахеобронхиальное дерево и желудочно-кишечный тракт, инфицируется вторично.

Кроме того, антибиотики используют при лечении внутриутробных инфекций, вызываемых микоплазмами, хламидиями, листериями и др.

К препаратам данной группы относятся антибиотики группы пенициллина — бензилпенициллина натриевая, калиевая и новокаиновая соли, полусинтетические пенициллины — натриевые соли метициллина, оксациллина, диклоксациллина, ампициллина тригидрат, ампиокс, карбенициллина динатриевая соль и др.; антибиотики группы цефалоспоринов — цефалоридин (цепорин), цефалексин (цепорекс), цефазолин (кефзол) и др.; тетрациклины — тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина дигидрат, морфоциклин, метациклина гидрохлорид (рондомицин), доксициклина гидрохлорид (вибрамицин); аминогликозиды — неомидина сульфат, мономицин, канамицин, гентамицина сульфат, тобрамицин, амикацин и др.; макролиды — эритромицин, олеандомицина фосфат, oletетрин; рифампицины — рифамицин, рифампицин; а также левомидетин, стрептомицина сульфат, линкомицина гидрохлорид и др.

Важность изучения антибиотиков определяется не только их значением для лечения экстрагенитальных и внутриутробных инфекций. Сами антибиотики как биологически активные вещества могут оказывать отрицательное влияние на процессы внутриутробного развития плода. В этом отношении особую настороженность вызывают тетрациклин, левомидетин, стрептомицин и некоторые другие препараты, тормозящие биосинтез белков бактериальной клетки. Это связано с тем, что эмбриональные клетки, обладающие высокой способностью к клеточному делению, особенно чувствительны к воздействию любых препаратов, ингибирующих биосинтез белков. Поэтому изучение особенностей трансплацентарного перехода антибиотиков и их влияния на эмбрио- и фетогенез приобретает в современных условиях большое практическое значение.

7.1.1. Препараты группы бензилпенициллина

Изучение влияния антибиотиков на плод началось с пенициллина. Уже в первых исследованиях Н. I. Greene, J. I. Hobby (1944), G. H. E. Woltz, H. A. Zintel (1945) был установлен факт перехода пенициллина через плаценту. При этом скорость проникновения антибиотика к плоду зависела от метода введения препарата матери. Л. И. Кантарович и Р. О. Лившиц (1948) обнаружили, что плацента человека обладает барьерными свойствами в отношении пенициллина, в результате чего концентрация препарата в фетальной крови в 1,5—2 раза ниже, чем у матери.

В исследованиях L. E. Barthollmeu и соавт. (1953),

D. Charles (1945) был определен индекс проницаемости плаценты к пенициллину (индекс проницаемости плаценты — отношение максимальной концентрации антибиотика в фетальной крови к его содержанию в крови матери), оказавшийся равным 25—75%. D. Charles (1954) исследовал также диффузию этого препарата в амниотическую жидкость и установил, что максимальное содержание пенициллина в этой среде наблюдается через 10—11 ч после введения препарата матери. При этом концентрация пенициллина в крови плода была уже значительно снижена. В связи с этим автор полагает, что пенициллин выделяется в околоплодные воды двояким путем: с мочой плода и путем диффузии через амниотическую оболочку. Из крови плода препарат достаточно быстро проникает в его органы и ткани, особенно высокие концентрации антибиотика были обнаружены в печени и легких [Elek E. et al., 1972]. Проницаемость плацентарного барьера к пенициллину не является постоянной величиной и изменяется в течение беременности. В экспериментальном исследовании В. Г. Курдюковой (1964) было обнаружено повышение проницаемости плацентарного барьера к пенициллину по мере увеличения срока беременности. Большинство авторов [Пап А. Г., Тараховский М. Л., 1967; Kobyletzki D., 1969; Hüter J., 1973] считают, что пенициллин безопасен для плода человека, и поэтому даже интенсивная терапия этим препаратом во время беременности может проводиться без опасения развития эмбрио- и фетопатий. В то же время в условиях эксперимента отдельным исследователям [Демидова В. К., 1964; Filippi V., 1967] удалось выявить эмбриолетальный и тератогенный эффект пенициллина при введении высоких доз препарата в ранние сроки беременности. Под влиянием пенициллина может происходить торможение роста и развития плодов [Соловьева В. Н., Коваленко Л. П., 1973]. Необходимо отметить, что в перинатальной фармакологии особенно трудно экстраполировать данные эксперимента в клинику. Поэтому результаты экспериментального изучения закономерностей трансплацентарного перехода антибиотиков, равно как и многих других фармакологических препаратов, а также исследования эмбриотоксических и тератогенных свойств отдельных лекарственных средств следует переносить в клинику с очень большой осторожностью.

В настоящее время в связи с преобладанием пеницилиноустойчивых штаммов стафилококков, являющихся одним из основных возбудителей инфекции у беременных,

роженниц и родильниц, большое распространение получили полусинтетические пенициллины (ампициллин, метициллин, оксациллин и др.). Среди антибиотиков данной группы наиболее полно изучена фармакокинетика ампициллина. По данным литературы, ампициллин активно проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода в концентрациях, достаточных для антимикробного действия в отношении большинства патогенных и условно-патогенных микробов, обладающих чувствительностью к данному антибиотику [Hirsch H. A. et al., 1973; Assael B. M. et al., 1979]. Индекс проницаемости плаценты для ампициллина составляет 60%. Согласно наблюдениям Н. А. Hirsch (1980), при внутривенном введении ампициллина матери со скоростью 1 г препарата в час или же при повторных введениях внутривенно в дозе 2 г в течение каждые 2 ч концентрация антибиотика в плазме крови рожениц колеблется от 20 до 30 мкг/мл, а в плазме крови плода — от 12 до 22 мкг/мл. Следовательно, при относительно длительном введении препарата его концентрация в фетальной крови может быть почти такой же, как в крови матери.

Ценным качеством ампициллина является его способность накапливаться в достаточно высоких концентрациях в амниотической жидкости после того, как его содержание в крови плода значительно снижается. Обычно это происходит через 6—8 ч от момента введения антибиотика матери [Hirsch H. A., 1980; Creatsas J. et al., 1980]. Это свойство ампициллина особенно выгодно использовать при лечении хориоамнионитов. По наблюдениям R. E. Vreg и соавт. (1966), при внутриутробной гибели плода концентрация ампициллина в амниотической жидкости снижается на 80%. В отличие от большинства антибиотиков, хорошо проникающих через плаценту в конце беременности, более активный переход ампициллина к плоду наблюдается в ранние сроки беременности. L. Viro и соавт. (1970) изучали особенности распределения ампициллина в органах плодов человека на IV—VI месяце внутриутробной жизни. Наиболее высокое содержание антибиотика было обнаружено в почках и легких плодов, а также в тканях плаценты.

При назначении ампициллина беременным и роженицам не следует превышать среднетерапевтические дозы препарата. Высокие дозы антибиотика опасны для плода из-за возможности развития желтухи, обусловленной освобождением билирубина из его соединений с белками крови

[Müller R., Patsch R., 1968]. Именно поэтому следует с осторожностью относиться к рекомендациям некоторых авторов [Creatsas J. et al., 1980] об увеличении среднетерапевтических доз ампициллина при лечении внутриутробных инфекций. Экспериментальные данные о фетопатическом действии ампициллина ограничены. Из этих исследований заслуживают упоминания наблюдения В. Н. Соловьева и Л. П. Коваленко (1973), согласно которым введение относительно высоких доз антибиотика может вызвать снижение массы тела плода и уменьшение краниокаудального размера. Установлено, что ампициллин переходит в молоко матери. По наблюдениям К. Schröder и соавт. (1983), у кормящих грудью женщин, получавших данный антибиотик в течение 6 дней в суточной дозе 4 г, его концентрация в молоке колебалась от 0,5 до 1 мкг/мл. Таким образом, в течение суток новорожденные получали около 0,5 мг этого препарата (0,3% дозы взрослых).

R. Деер и соавт. (1970) изучали переход через плаценту и диффузию в околоплодные воды двух других препаратов из группы полусинтетических пенициллинов — метициллина и диклоксациллина. Было установлено, что метициллин значительно быстрее, чем диклоксациллин, поступает через плаценту к плоду и в больших количествах накапливается в околоплодной жидкости. По мнению авторов, эти особенности обусловлены различной способностью данных антибиотиков взаимодействовать с белками сыворотки крови (диклоксациллин связывается с альбуминами крови на 96%, а метициллин — только на 40%). Различная степень трансплацентарного перехода метициллина и диклоксациллина должна учитываться при выборе антибиотиков для лечения хориоамнионитов и внутриутробных инфекций плода. М. А. McAulau и соавт. (1968) также установили ограниченный переход через плаценту диклоксациллина и полагают, что назначение данного антибиотика для лечения хориоамнионита и инфекционных фетопатий малоэффективно. В противоположность диклоксациллину метициллин быстро и в значительных концентрациях накапливается в крови плода, что создает необходимые условия для проведения эффективной антибактериальной терапии внутриутробных инфекций [Kobyletzki D., 1969].

Метициллин переходит из крови родильницы в молоко и может накапливаться в нем в повышенном количестве. По данным В. И. Кулакова и соавт. (1972), после введения матери 0,5 г метициллина внутримышечно его концентрация в молоке составляла 0,45—0,59 мкг/мл на протяже-

нии 12 ч, тогда как содержание метициллина в крови прогрессивно снижалось. В результате этого по истечении 12 ч от момента введения препарата матери концентрация метициллина в молоке была во много раз выше, чем в крови пациентки.

Среди полусинтетических антибиотиков наименее изучен оксациллин, хотя данный препарат обладает высокой антистафилококковой активностью и может использоваться для лечения внутриутробных инфекций и хориоамнионитов. Согласно наблюдениям К. Такач и соавт. (1967), А. Rigot и соавт. (1963), оксациллин, который связывается с белками крови на 70—80%, проникает через плаценту в ограниченном количестве и слабо диффундирует в амниотическую жидкость. Принимая во внимание недостаточную изученность трансплацентарного перехода и накопление оксациллина в околоплодных водах, а также отсутствие в литературе данных о влиянии этого препарата на ранние стадии плода, нами [Кирющенков А. П., 1975] были проведены клинико-экспериментальные исследования фармакокинетики и эмбриотоксичности данного антибиотика.

Для изучения трансплацентарного перехода роженицам однократно внутримышечно вводили оксациллин в количестве 500 мг. Концентрацию антибиотика определяли в сыворотке крови матери, в околоплодных водах, крови пуповины и тканях плаценты через 30 мин, 1, 2 и 6 ч после его введения. Полученные данные представлены в табл. 11.

Как следует из приведенных в табл. 11 данных, наибольшая концентрация оксациллина в крови рожениц определялась через 30 мин — 1 ч после введения женщине данного антибиотика. В тканях плаценты содержание оксациллина на протяжении всего времени исследования находилось на одном уровне, несмотря на выраженные колебания концентрации антибиотика в материнской крови. Аналогичная закономерность была установлена и при анализе содержания оксациллина в крови пуповины. Из организма плода оксациллин выделялся более медленно, чем из организма матери. Кроме того, отмечалось повышенное накопление антибиотика в амниотической жидкости. Полученные данные служили основанием для вычисления индекса проницаемости плаценты (ИПП) и индекса диффузии оксациллина в амниотическую жидкость (ИДАЖ). Эти показатели оказались равными соответственно 9,7 и 27,2%. Таким образом, проведенные исследования показали, что плацента человека в значительной степени ограничивает переход оксациллина от матери к пло-

ду. Вероятно, плаценте принадлежит определенная роль в сохранении относительного постоянства концентрации антибиотика в крови плода. Дело в том, что изменение содержания этого препарата в крови рожениц существенно не отражалось на его содержании у плода. Чрезвычайно важным является также повышенное накопление оксациллина в околоплодных водах, особенно если учесть ограниченный переход препарата через плаценту. Повышенное накопление оксациллина в амниотической жидкости и сравнительно стабильное содержание препарата в данной среде на протяжении 6 ч обеспечивает создание дополнительных концентраций антибиотика в организме плода, что важно при терапии хориоамнионита и инфекционных фетопатий.

Таблица 11. Содержание оксациллина в крови рожениц (мкг/мл), плаценте (мкг/г), околоплодных водах и крови пуповины (мкг/мл) после внутримышечного введения 500 мг препарата

Исследуемый материал	Время после введения препарата, ч			
	0,5	1	2	6
Кровь матери	1,76±0,26	3,6±0,4	0,36±0,05	<0,3
Плацента	0,3±0,01	0,35±0,04	0,3±0,07	<0,3
Кровь пуповины	0,4±0,09	0,35±0,04	0,35±0,05	<0,3
Околоплодные воды	0,36±0,08	0,98±0,07	0,43±0,02	0,41±0,04

Для изучения влияния оксациллина на ранний эмбриогенез нами были использованы две экспериментальные модели по культивированию *in vitro* эмбрионов крысы на стадии предимплантационного развития [Brinster R. L., 1963] и раннего органогенеза [New D. A. T., 1963]. Метод R. L. Brinster (1963) дает возможность не только определить эмбриолетальность при воздействии различных фармакологических агентов, но и проследить с помощью микрофотографирования за развитием патологических процессов, происходящих в blastomeres под влиянием химических соединений. С помощью метода, предложенного D. A. T. New (1963), удается изучить прямое воздействие антибиотиков на формирование первичных органов у зародыша, а также определить эмбриотоксичность препаратов. В исследованиях *in vivo* для определения возможного

тератогенного действия оксациллина был использован микроанатомический метод [Wilson I. J., 1965].

Как показали проведенные исследования, оксациллин не обладает эмбриолетальными свойствами в отношении эмбрионов, культивируемых на стадии предимплантационного развития и раннего органогенеза. Так, при культивировании эмбрионов на стадии предимплантационного развития по методу Brinstor «пороговая» концентрация препарата, вызывающая статистически достоверное торможение развития зародышей со стадии 2 бластомеров до бластоцисты, составляла 1 мг/мл. При культивировании эмбрионов стадии раннего органогенеза по методу New аналогичный эффект наблюдался при концентрации антибиотика в искусственной питательной среде 5 мг/мл. В обоих случаях концентрации оксациллина были очень высокими. При меньших его концентрациях в среде культивирования эмбриотоксического эффекта не наблюдалось. Тератогенное действие у оксациллина также отсутствовало. Полученные данные позволяют считать, что оксациллин лишен эмбриолетальных и тератогенных свойств и поэтому может использоваться в акушерстве как в ранние, так и в поздние сроки беременности.

Резюмируя приведенные данные, следует отметить, что антибиотики группы бензилпенициллина обладают различной степенью перехода через плаценту и накопления в амниотической жидкости. Все препараты данной группы лишены эмбриотоксических и тератогенных свойств и поэтому могут быть использованы в акушерской практике как для лечения общих инфекционных заболеваний беременной, так и для терапии хориоамнионита и внутриутробных инфекций плода. При лечении внутриутробных инфекций предпочтение следует отдавать ампициллину как антибиотику, обладающему высокой степенью трансплацентарного перехода и имеющему широкий спектр антимикробного действия.

7.1.2. Антибиотики группы стрептомицина

Фармакокинетика антибиотиков данной группы достаточно подробно исследована как в клинических, так и в экспериментальных условиях. О. П. Василькова (1955) изучала содержание стрептомицина в органах плодов человека ранних сроков развития, полученных во время операции искусственного аборта. Установлено, что концентрация этого антибиотика в органах и тканях эмбриона незна-

чительно отличалась от таковой в крови беременных. Стрептомицин активно переходит через плацентарный барьер. При этом его концентрация в крови плода может достигать 80% и более от соответствующих концентраций в крови матери [Моисеева Т. Г., 1954; Podvinec S. et al., 1966]. Присутствие стрептомицина в амниотической жидкости обнаруживается не всегда. Активно проникает стрептомицин и в грудное молоко.

В литературе имеются противоречивые точки зрения относительно влияния стрептомицина на развитие эмбриона и плода. Т. Г. Моисеева (1954), Г. И. Забирова (1964) не выявили отрицательного влияния на плод различных доз стрептомицина, введенного экспериментальным животным во время беременности. Однако В. Filippi (1967) в условиях эксперимента доказал тератогенное действие данного антибиотика. В связи с этим пристального внимания заслуживают клинические наблюдения за детьми, матери которых во время беременности длительно получали стрептомицин. Согласно наблюдениям М. С. Остапко и соавт. (1965), Н. А. Hirsch (1969), D. Kobyletzki (1969), J. Hitzengerger (1970) и др., у детей, чьи матери во время беременности получали большие дозы стрептомицина, нередко возникали нарушения функции вестибулярного и кохлеарного аппаратов и развивалось врожденное снижение слуха. По мнению J. A. Hagnack (1966), возможность поражения органа слуха у плода существенно повышается при длительном введении матери значительных доз препарата (более 500 г). Наиболее опасным для поражения органа слуха плода является период беременности между III и V месяцем. В связи с изложенным в руководствах по применению лекарственных препаратов во время беременности и лактации [Hüller H. et al., 1980; Kiemmerle H., Brendel K., 1984] стрептомицин отнесен к числу антибиотиков, противопоказанных к применению в это время.

7.1.3. Антибиотики-аминогликозиды

Из антибиотиков группы аминогликозидов в перинатальной фармакологии наиболее полно изучены канамицин и гентамицин. В клинике переход канамицина от матери к плоду изучали Ю. Г. Ярмошкевич (1972), L. S. Matsuda и соавт. (1967), R. T. Good, J. H. Jonson (1971). Было установлено, что плацента в значительной степени ограничивает переход препарата от матери к плоду, вследствие чего максимальная концентрация антибиотика в фетальной

крови не всегда достигала 50% от его максимальной концентрации в крови матери. Несмотря на ограниченный трансплацентарный переход канамицина, его содержание в крови плода нередко находилось на уровне минимальной бактериостатической концентрации, эффективной в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов. В амниотической жидкости канамицин определялся непостоянно. Ограниченный переход канамицина был установлен и в условиях эксперимента [Гольдберг Л. Е., 1969].

Нами [Кирющенко А. П., 1975] был изучен трансплацентарный переход канамицина и содержание его в амниотической жидкости и тканях плаценты после однократного внутримышечного введения роженице 500 мг препарата. Полученные данные представлены в табл. 12.

Таблица 12. Содержание канамицина в крови рожениц (мкг/мл), плаценте (мкг/г), околоплодных водах и крови пуповины (мкг/мл) после внутримышечного введения (500 мг) препарата

Исследуемый материал	Время после введения препарата, ч			
	0,5	1	2	6
Кровь матери	14,1±1,03	19,6±1,5	13,2±1,02	4,2±0,47
Плацента	1,03±0,03	2,51±0,1	5,8±0,73	2,03±0,09
Кровь пуповины	0,76±0,03	3,41±0,18	9,6±0,91	5,4±0,9
Околоплодные воды	Следы	Следы	Следы	2,9±0,21

Из данных табл. 12 следует, что первоначально плацента в значительной степени ограничивает трансплацентарный переход канамицина, вследствие чего ИПП для этого антибиотика составил всего 17,4%. Однако в дальнейшем барьерные функции плаценты в отношении канамицина становились менее выраженными. Вследствие этого происходило относительно быстрое увеличение концентрации препарата в крови плода, превышающие темпы роста его концентрации в тканях плаценты. Это свидетельствует об активной роли плода в накоплении канамицина по сравнению с аналогичной функцией плаценты. Значительный интерес представляют данные о диффузии канамицина в амниотическую жидкость. Как видно из табл. 12, в течение первых 2 ч исследования в амниотической жидкости кана-

мицин практически не обнаруживался. Только через 6 ч после введения роженице антибиотика отмечалось появление препарата в околоплодных водах. При этом его концентрация в 1,7 раза ниже, чем в крови плода. Следует отметить, что увеличение концентрации канамицина в околоплодных водах совпадало с аналогичной тенденцией в крови плода, тогда как содержание антибиотика в крови матери и в плаценте снижалось. Это указывает на активную роль плода в переходе канамицина в амниотическую жидкость.

Большой практический интерес для акушерства и перинатологии представляет вопрос о наличии у канамицина повреждающего влияния на эмбрион и плод. Согласно экспериментальным данным Н. Г. Ильюшиной и Л. Е. Гольдберг (1968) эмбриолетальное действие канамицина проявляется только при введении беременным самкам крыс чрезвычайно высоких доз антибиотика. Эта же закономерность была установлена и в наших исследованиях. Так, при введении подопытным крысам с 1-го по 6-й день беременности канамицина из расчета 500 мг на 1 кг массы тела отмечалось незначительное возрастание предимплантационной гибели и более выраженное увеличение постимплантационной гибели зародышей (до $8,4 \pm 1,9\%$). При введении животным тех же доз канамицина на стадии органогенеза и плацентации (9—15-й дни беременности) отмечалось возрастание как постимплантационной гибели эмбрионов ($6,8 \pm 2,1\%$), так и общей эмбриолетальности ($8,4 \pm 2,9\%$; $p < 0,001$).

При изучении прямого эмбриотоксического действия канамицина на зародышей крыс, находящихся на стадии предимплантационного развития (по методу Brinster) и раннего органогенеза (по методу New), в экспериментах *in vitro* было показано, что на стадии предимплантационного развития пороговая доза канамицина, оказывающая эмбриотоксическое действие, составила 1 мг/мл, а на стадии раннего органогенеза — 5 мг/мл. Данные концентрации препарата намного превышают определяемые в крови беременных при назначении им канамицина. Все это свидетельствует об отсутствии у канамицина повреждающего влияния на эмбрион.

В перинатальной фармакологии до настоящего времени окончательно не решен вопрос относительно ототоксических свойств канамицина. D. A. Karnofsky (1965) подчеркивает, что в отличие от стрептомицина канамицин не обладает ототоксическим действием на плод. В противопо-

ложность этому R. J. Good, J. H. Jonson (1971) отмечают опасность применения канамицина во время беременности из-за возможности повреждения слухового нерва плода. Изучение вопроса об ототоксическом влиянии на плод канамицина имеет большое практическое значение. Дело в том, что этот антибиотик находит широкое применение при лечении хориоамнионита, пиелонефрита и некоторых других инфекционных заболеваний, вызываемых грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами.

Другой антибиотик из группы аминогликозидов — гентамицин — проникает через плаценту человека достаточно активно. При этом концентрация препарата в крови плода составляет от 30 до 50% концентрации у матери [Kobuletzki D., 1971; Weinstein A. I. et al., 1976]. Подобно канамицину, гентамицин переходит в амниотическую жидкость постепенно. Поэтому в первые часы от момента внутримышечного введения препарата роженице обнаружить его в околоплодных водах не представляется возможным. Клинические данные о трансплацентарном переходе гентамицина и его накоплении в амниотической жидкости в основном совпадают с экспериментальными исследованиями Л. А. Ничоги и С. Д. Воропаевой (1982). В опытах на беременных крысах, имеющих, подобно человеку, плаценту гемохориального типа, ИПП для гентамицина оказался равным 12,6%. Было отмечено, что повышенное накопление антибиотика в амниотической жидкости начиналось через 8 ч от момента введения препарата. При этом наблюдалось выраженное снижение его концентрации как в крови самок, так и в тканях плода. Гентамицин обладает приблизительно таким же ототоксическим действием на плод, как и канамицин. В связи с этим следует по возможности избегать назначения данного антибиотика во время беременности и в период лактации [Kuchen I. D., 1976]. Безусловно, ототоксический эффект гентамицина в перинатальном периоде заслуживает самого пристального внимания и дальнейшего изучения.

7.1.4. Антибиотики группы тетрациклина

До настоящего времени, несмотря на проведение многочисленных исследований, ряд таких важных вопросов, как, например, тератогенные свойства антибиотиков группы тетрациклинов, вызывают оживленную дискуссию в литературе. По мнению P. A. Walford (1963), M. P. Carter, I. J. Wilson (1963), H. A. Elder и соавт. (1971), изучавших

влияние тетрациклина на плод в клинической практике, антибиотики этой группы относительно безопасны для эмбриона и плода. В то же время D. Haffmann (1969), D. Kobyletzki (1969), H. A. Hirsch (1969) на основании сопоставления клинических и экспериментальных данных рекомендуют воздерживаться от назначения тетрациклина беременным и кормящим женщинам. Наконец, согласно данным S. Rabeth (1959), J. Hüter (1973), антибиотики группы тетрациклина противопоказаны во время беременности и лактации. Причины столь противоречивых высказываний следует прежде всего усматривать в отсутствии параллелизма между наблюдениями клиницистов и данными экспериментальной тератологии.

Особенности трансплацентарного перехода тетрациклина широко изучены как в клинических, так и в экспериментальных условиях. Установлено, что ИПП к этому антибиотику колеблется в очень широких пределах — от 25 до 75%. Столь выраженные колебания могут быть обусловлены различными дозами вводимого препарата (однократные и суточные), а также методами введения (перорально, внутримышечно, внутривенно). Концентрация тетрациклина в амниотической жидкости обычно не превышает 20—30% максимальной концентрации в крови матери; содержание тетрациклина в грудном молоке приближается к его уровню в крови родильницы.

Нами [Кирющенко А. П., 1975] были изучены особенности перехода тетрациклина через плаценту и его содержание в амниотической жидкости как в условиях эксперимента, так и в клинике. В опытах на белых крысах определяли трансплацентарный переход тетрациклина в ранние (13-й день) и поздние (20-й день) сроки беременности (табл. 13).

Таблица 13. Изменения ИПП (в процентах) к тетрациклину у крыс в зависимости от срока беременности при внутримышечном введении антибиотика в дозе 100 мг/кг

День беременности	Время после введения препарата, ч			
	1	3	6	12
13-й	0	12,5	21,4	200
20-й	6,2	13,4	28,5	200

Как следует из табл. 13, проницаемость тетрациклина плаценты крыс повышается с увеличением срока беремен-

ности. Наиболее отчетливо это видно по ИПП, определенному через 1 ч после введения препарата подопытным животным. Через 12 ч ИПП отражает уже не степень перехода тетрациклина через плаценту, а замедленное выделение антибиотика из организма плода.

Особенности перехода тетрациклина через плаценту и его содержание в амниотической жидкости также изучались во время родов при однократном внутримышечном введении роженицам 100 мг препарата (табл. 14).

Таблица 14. Содержание тетрациклина в крови рожениц (мкг/мл), плаценте (мкг/мл), околоплодных водах и крови пуповины (мкг/мл) при внутримышечном введении 100 мг препарата

Исследуемый материал	Время после введения препарата, ч			
	1	3	6	12
Кровь матери	1,05±0,1	2,7±0,08	1,5±0,13	0,8±0,09
Плацента	0,5±0,09	1,8±0,2	0,9±0,02	0,8±0,12
Кровь пуповины	0,9±0,03	1,9±0,04	1,0±0,09	0,4±0,03
Околоплодные воды	0	0,2±0,03	0,2±0,03	0,2±0,07

Как видно из табл. 14, для трансплацентарного перехода тетрациклина характерно его сравнительно быстрое поступление к плоду. ИПП, определенный через 3 ч после введения антибиотика матери, составил 70,3%. В противоположность экспериментальным данным тетрациклин выделялся из организма плода достаточно быстро. В околоплодные воды тетрациклин попадал в ограниченном количестве. Содержание тетрациклина в тканях плаценты в основном соответствовало таковому в крови плода. Таким образом, в результате проведенных нами экспериментальных и клинических исследований было установлено, что закономерности трансплацентарного перехода тетрациклина у человека и животных различны.

Значительный интерес представляет изучение эмбрио- и фетотоксических, а также тератогенных свойств тетрациклина. Данные литературы по этому вопросу чрезвычайно противоречивы. D. Hallesy, C. Hine (1964) в опытах на крысах, получавших с пищей 1% раствор хлортетрациклина на протяжении всей беременности, изучали состояние

двух поколений потомства подопытных самок и не смогли выявить отрицательного действия антибиотика на показатели роста, массы тела и репродуктивную способность. Аномалии развития у потомства также не были обнаружены. Аналогичное заключение об отсутствии тератогенных свойств у антибиотиков группы тетрациклина было сделано и другими авторами. Эмбриотоксический эффект тетрациклина удавалось наблюдать только при использовании в эксперименте очень высоких доз препарата [Детюк Е. С. и др., 1971; Szumigowska-Szrajber G., Yeske I., 1973]. Если же беременным животным вводили тетрациклин либо в более низких дозировках, либо в течение ограниченного промежутка времени, то действие препарата в основном выражалось в некотором снижении массы тела плода [Баркалая А. И., Прохорова А. М., 1963; Kurley L. S., Tuschmann-Duplessis H., 1963].

По мнению L. E. Tötterman, L. Saxen (1969), отставание в развитии плодов при введении беременным самкам тетрациклина носит специфический характер, обусловленный избирательным накоплением препарата в скелете с последующим торможением роста и развития костей. Наиболее убедительные данные о тератогенном действии тетрациклина удалось получить В. Filippi, V. Mela (1958) и В. Filippi (1967) в экспериментах на крысах и мышах. Авторы наблюдали возникновение разнообразных уродств у 50% плодов при введении тетрациклина самкам крыс в сроки беременности, соответствующие органогенезу и плацентации. Среди аномалий развития чаще всего наблюдались расщепление верхнего неба, гипоплазия нижней челюсти, укорочение конечностей и синдактилия. По своим внешним проявлениям эти уродства напоминали таковые при дефиците витамина В₂, что послужило основанием для возникновения теории о роли гиповитаминоза группы В в происхождении дефектов развития плодов под влиянием тетрациклина. Тератогенное действие тетрациклина было подтверждено также в экспериментальных исследованиях Е. С. Детюк и соавт. (1971).

Нами [Кирющенко А. П., 1975] в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* были изучены эмбриолетальный, фетотоксический и тератогенный эффект тетрациклина. Кроме того, мы определяли влияние этого антибиотика на хромосомный аппарат фибробластов плодов человека. Такой комплексный подход позволил достаточно полно охарактеризовать перинатальную фармакологию тетрациклина. В опытах *in vivo* подопытным крысам тетра-

циклин вводили внутримышечно в дозе 100 мг/кг в течение 1—6 дней беременности, что соответствовало периоду предимплантационного развития эмбриона. Было установлено, что под влиянием антибиотика значительно возрастали показатели предимплантационной ($9,0 \pm 1,6\%$) и постимплантационной ($13,2 \pm 2,0\%$) гибели зародышей ($p < 0,001$ по сравнению с контролем).

В исследованиях, проводимых на культивированных *in vitro* эмбрионах мышей, находящихся на стадии от 2 бластомеров до бластоцисты, что соответствует 2—5 дням предимплантационного развития, было показано, что пороговая доза тетрациклина, вызывающая торможение развития эмбрионов, составляла 0,01 мг/мл и была в 100 раз выше, чем у оксациллина и канамицина.

Для изучения фетотоксических и тератогенных свойств тетрациклина подопытным животным внутримышечно вводили препарат в дозах 25 и 100 мг/кг с 9-го по 15-й день беременности, что соответствовало периоду органогенеза и плацентации плода. В первой серии опытов (доза тетрациклина составила 25 мг/кг) введение подопытным животным антибиотика сопровождалось повышением постимплантационной ($7,8 \pm 2,3\%$; $P < 0,001$ по сравнению с контролем) и общей эмбриональной смертности ($10,0 \pm 2,8\%$; $P < 0,05$ по сравнению с контролем). Увеличение дозы тетрациклина в 4 раза (100 мг/кг) приводило к некоторому повышению этих показателей (соответственно до $11,4 \pm 2,5$ и $13,0 \pm 3,0\%$). При использовании микроанатомического метода Wilson, основанного на изучении серийных срезов плодов 21-го дня развития, аномалий развития выявлено не было. В то же время у многих плодов, подвергавшихся воздействию тетрациклина в период органогенеза и плацентации, были обнаружены подкожные кровоизлияния, геморрагии в оболочке мозга, скопление крови в серозных полостях. При патогистологическом изучении плаценты (доза тетрациклина 25 мг/кг) обращало на себя внимание неравномерное кровенаполнение лабиринта и наличие кровоизлияний во всех отделах плаценты. Наряду с этим наблюдалась вакуолизация цитоплазмы клеток цитотрофобласта, снижение содержания ШИК-позитивного материала в светлых (гликогенсодержащих) клетках. Введение большей дозы антибиотика (100 мг/кг) приводило к возникновению обширных кровоизлияний в лабиринте плаценты и вакуолизации цитоплазмы клеток цитотрофобласта. Явления вакуольной дистрофии захватывали также отдельные гигантские клетки. В клеточных элементах ла-

биринта также отмечались явления вакуолизации, пикноз ядер и выраженное снижение содержания РНК. Помимо плаценты, патоморфологическому изучению была подвергнута печень плодов, подвергавшихся воздействию тетрациклина в период органогенеза. Было установлено, что тетрациклин вызывал вакуолизацию цитоплазмы большинства гепатоцитов. Явлений жировой дистрофии в печеночных клетках обнаружено не было. Прямое эмбриотоксическое действие тетрациклина изучалось в экспериментах *in vitro* на эмбрионах крыс, культивируемых по методу New с пресомитной стадии до стадии 24 сомитов, что соответствовало самому раннему периоду органогенеза. В результате этого исследования удалось определить пороговую концентрацию тетрациклина, вызывающую выраженный эмбриотоксический эффект и равную 0,01 мг/мл. При данной концентрации антибиотика в среде культивирования отмечалось резкое уменьшение числа сформированных сомитов (в среднем на 6—8 пар), отставание дифференцировки мозговых пузырей, недоразвитие аллантоиса и замедление сердечных сокращений. Необходимо также отметить, что пороговая концентрация тетрациклина (0,01 мг/мл) была значительно меньше, чем у оксациллина (5 мг/мл) и канамицина (5 мг/мл). Эти наблюдения позволяют считать, что тетрациклин обладает значительно более выраженными эмбриотоксическими свойствами по сравнению с двумя другими исследованными нами антибиотиками. Значительный интерес представляют результаты изучения влияния тетрациклина на культуру клеток эмбриональных фибробластов человека. Этот метод исследования считается важным дополнительным тестом, позволяющим судить о таких сторонах прямого действия лекарственных препаратов на эмбриональные клетки, как подавление митотической активности, изменение морфологии клеток, возникновение хромосомных aberrаций и др. Мы изучали влияние тетрациклина в концентрации 2 мкг/мл на культуру ткани фибробластов эмбрионов человека. Такая концентрация антибиотика создается в крови человека при внутримышечном введении 100 мг препарата. Было установлено, что добавление тетрациклина в среду культивирования сопровождалось увеличением частоты хромосомных aberrаций почти на всех стадиях митотического цикла ($P < 0,001$). Соответствующие данные приведены в табл. 15.

При проведении качественного анализа отдельных видов хромосомных aberrаций, возникших под влиянием тетрациклина, было обнаружено не только увеличение числа

фибробластов с одиночными мостами и фрагментами, которые встречались в контроле, но и появление таких фигур, как парные фрагменты и двойной мост в сочетании с двойным фрагментом. Таким образом, было установлено, что тетрациклин вызывает хромосомные aberrации в культуре эмбриональных фибробластов, находясь в такой концентрации, которая создается в крови человека при введении среднетерапевтических доз препарата. Естественно, что данные, полученные в культуре ткани, нельзя переносить на целостный организм (эмбрион). Тем не менее следует отметить, что ранее изученные нами антибиотики (оксациллин и канамицин) такими свойствами не обладали.

Таблица 15. Влияние тетрациклина в концентрации 2 мкг/мл на хромосомный аппарат культуры клеток эмбриональных фибробластов человека

Условия опыта	Время фиксации культуры после удаления антибиотика	Стадия митотического цикла	Число проанализированных анафаз	Число клеток с хромосомными aberrациями	
				абс. число	%
Тетрациклин в концентрации	Непосредственно после удаления	2	268	4	1,5±0,7
2 мкг/мл (воздействии в течение 4 ч)	Через 4 ч	2	240	18	7,5±0,15
	» 10—16 ч	1	349	24	6,9±1,3
	» 24 ч	—	309	21	6,9±1,4
Контроль	—	—	441	4	0,9±0,4

Подводя итоги экспериментальному исследованию эмбриотоксичности тетрациклина, необходимо отметить, что данный антибиотик обладает более выраженными эмбриотоксическими свойствами, чем оксациллин и канамицин.

Чрезвычайно мало изучен вопрос о тератогенных и фетотоксических свойствах тетрациклина в клинике. Описание в литературе отдельных случаев уродств у новорожденных, матери которых во время беременности получали этот антибиотик, малоубедительно [Carter M. P., Wilson I. J., 1962; Nora I. G. et al., 1967]. Более доказанным следует считать возникновение кариеза и гипоплазии эмали молочных зубов у детей, матери которых в период беременности или лактации принимали тетрациклин. Такие наблюдения были сделаны I. N. Swallow, B. D. S. Lord (1964), P. I. Porter и соавт. (1966), I. Dorval, P. P. Demers

(1968), Н. Müller (1973) и др. Принимая во внимание многочисленные экспериментальные и клинические данные о фетопатических свойствах препарата, большинство авторов рекомендуют исключить тетрациклин из числа антибиотиков, назначаемых во время беременности.

7.1.5. Антибиотики группы цефалоспоринов

Антибиотики этой группы (цефалоридин, цефалексин, цефазолин и др.) проникают через плаценту с различной скоростью и по-разному накапливаются в амниотической жидкости. В. Bernard и соавт. (1977) исследовали в клинике особенности перехода через плаценту цефазолина и цефатризина в различные сроки беременности и накопление этих препаратов в амниотической жидкости. После однократного введения цефазолина в ранние сроки беременности препарат проникал к плоду в ограниченном количестве и мало накапливался в околоплодных водах. ИПП для цефазолина в этот период беременности составил 25% (разовая доза 14 мг/кг). Аналогичная проницаемость плацентарного барьера была установлена и для цефатризина. Другой антибиотик этой группы — цефуроксин — после однократного внутривенного введения беременной в количестве 750 мг определялся в крови плода через 1 ч после инъекции в количестве 20% от концентрации у матери. Максимальные показатели трансплацентарного перехода этого антибиотика не превышали 50% [Philipson A., Stierneat J., 1982]. Концентрация препарата в околоплодных водах была ниже, чем в крови матери.

Однако далеко не все авторы отмечают низкое содержание цефалоспоринов в амниотической жидкости. Так, по наблюдениям Н. А. Hirsch (1969), антибиотик цефалотин после внутримышечного введения матери в количестве 1 г определялся в амниотической жидкости через 4—5 ч после инъекции в высоких концентрациях. Аналогичные свойства были выявлены у цефалоридина. Повышенное накопление некоторых цефалоспоринов в амниотической жидкости является весьма ценным свойством этих препаратов при лечении хориоамнионитов.

Экскреция цефалоспоринов в молоко относительно невелика и составляет до 20% максимальной концентрации препарата в материнской крови. Фетопатический эффект у цефалоспоринов отсутствует. В связи с этим цефалоспорины относятся к антибиотикам, которые можно широко использовать во время беременности и лактации.

7.1.6. Антибиотики-макролиды

Среди антибиотиков этой группы наиболее полно изучен эритромицин. В отношении данного препарата барьерная функция плаценты выражена особенно отчетливо. По данным L. Kiefer и соавт. (1955), A. Philipson и соавт. (1976), ИПП к эритромицину составляет около 10—25%. В амниотической жидкости также обнаруживают низкие концентрации антибиотика. Эритромицин переходит в молоко матери в незначительных количествах. Поэтому данный антибиотик может назначаться во время беременности без опасений отрицательного воздействия на плод и новорожденного.

Лишь иногда у новорожденных, чьи матери в конце беременности длительно принимают большие дозы эритромицина, могут возникать нарушения функции печени [Kuchen I. D. et al., 1980].

7.1.7. Левомецетин

Левомецетин проникает через плаценту в ограниченном количестве. По данным D. Charles (1954), перорального введения роженицам 500 мг данного антибиотика его концентрация в фетальной крови достигает 25% от максимального содержания в крови матери. Другие исследователи установили более высокий показатель ИПП для этого антибиотика — 40%. Во все периоды исследования левомецетин не был обнаружен в амниотической жидкости. В молоке матери антибиотик обнаруживают не всегда.

В настоящее время доказано наличие фетотоксического эффекта левомецетина. В исследованиях H. A. Hirsch (1969) и др. было установлено, что применение левомецетина во время беременности противопоказано из-за возможности развития у новорожденных так называемого серого синдрома, обусловленного нарушениями процессов глюкуронизации вследствие функциональной незрелости печени плода. Другая опасность этого антибиотика заключается в возникновении у плода лейкопении и гипопластической анемии, что связано с токсическим воздействием данного препарата на систему гемопозза. Поэтому левомецетин отнесен к числу антибиотиков, которые нельзя применять у беременных и кормящих женщин [Hüller H. et al., 1980; Kuemmerle H., Brendel K., 1984].

7.1.8. Антибиотики различных групп

Среди данных антибиотиков наибольшего внимания заслуживают фузидин и линкомицин. Фузидин — антибиотик стероидной природы, который обладает высокой активностью в отношении стафилококков, в том числе устойчивых к действию других препаратов. Принимая во внимание роль стафилококковой инфекции в акушерской практике (внутригоспитальная инфекция, гнойно-септические заболевания беременных, рожениц, родильниц и новорожденных), изучение трансплацентарного перехода данного антибиотика, а также его эмбрио- и фетотоксических свойств имеет большое практическое значение. В то же время влияние фузидина на плод по сравнению с другими антибиотиками исследовано крайне недостаточно. В литературе имеются лишь отдельные сообщения о переходе препарата через плаценту [Godteredsen W. et al., 1962]. В связи с этим нами [Кирющенков А. П., 1975] были исследованы особенности трансплацентарного перехода фузидина и его эмбриотропные свойства. Для изучения перехода фузидина через плаценту роженицам назначали однократный пероральный прием 250 мг препарата. Полученные данные приведены в табл. 16.

Таблица 16. Содержание фузидина в крови рожениц (мкг/мл), плаценте (мкг/г), околоплодных водах и пуповинной крови (мкг/мл) при приеме внутрь 250 мг препарата

Исследуемый материал	Время после введения препарата, ч				
	1	3	6	8	12
Кровь роженицы	0,98±0,14	1,73±0,62	1,94±0,36	0,6±0,1	0,3±0,14
Плацента	0,33±0,06	0,33±0,1	0,7±0,1	0,23±0,04	0,33±0,13
Кровь пуповины	0,45±0,1	0,68±0,22	0,7±0,14	0,35±0,1	0,27±0,07
Околоплодные воды	0	0,15±0,06	0,3±0,05	0	0

Как следует из табл. 16, плацента человека ограничивает переход фузидина от матери к плоду (ИПП 36%). Концентрация антибиотика в тканях плаценты, фетальной крови во все периоды исследования была приблизительно одинаковой. Выделение фузидина из организма плода происходило более медленно, чем у матери. Диффузия анти-

биотика в околоплодные воды также происходила в ограниченном объеме. Максимальная концентрация фузидина в крови пуповины регистрировалась через 3—6 ч от момента введения препарата матери и составляла 0,66—0,7 мкг/мл. Важно отметить, что такая концентрация препарата не способна подавлять рост золотистого стафилококка, чувствительного к бензилпенициллину (0,1—5 мкг/мл), и значительно ниже концентрации, необходимой для аналогичного эффекта в отношении золотистого стафилококка, устойчивого к бензилпенициллину (4—10 мкг/мл). Все это делает фузидин малоперспективным антибиотиком для лечения внутриутробной стафилококковой инфекции.

Эмбриотоксические свойства фузидина были изучены в эксперименте, проведенном *in vivo* и *in vitro*. В опытах *in vivo* влияние фузидина на плод изучали как на стадии предимплантационного развития (1—6-й дни беременности у крыс), так и на стадии органогенеза и плацентации (9—15-й дни беременности). Препарат вводили внутрь ежедневно однократно в дозе 500 мг/кг. В процессе эксперимента было установлено, что введение фузидина вызывало увеличение предимплантационной гибели эмбрионов до $6,3 \pm 1,4\%$ (различия с контролем достоверны; $p < 0,05$), а также постимплантационной смертности ($16,1 \pm 3,4\%$; $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о наличии у фузидина более выраженного эмбриолетального эффекта, чем у оксациллина, канамицина и даже тетрациклина. Терапевтическое действие фузидина не обнаружено.

При исследовании плаценты подопытных животных, получавших фузидин в период органогенеза и плацентации, были обнаружены признаки нарушенной гемодинамики и начальные проявления дистрофии клеточных элементов. Отмечалось также снижение содержания РНК в клетках цитотрофобласта. В опытах *in vitro* на зародышей мышей, культивируемых со стадии 2 бластомеров до бластоцисты по методу Brinster, было установлено, что пороговая концентрация фузидина, тормозящая клеточное деление эмбриональных клеток на стадии предимплантационного развития, составляла 0,1 мг/мл и была в 10 раз выше таковой у оксациллина и канамицина, но в 10 раз ниже, чем у тетрациклина (0,01 мг/мл). При изучении прямого влияния фузидина на эмбрионы крыс, развивающиеся в искусственной питательной среде (метод New), было показано, что эмбриотоксичность этого антибиотика приблизительно в 5 раз превышала аналогичный эффект оксациллина и кана-

мицина, но была ниже, чем у тетрациклина. При изучении в культуре ткани влияния фузидина на хромосомный аппарат эмбриональных фибробластов человека было показано, что этот антибиотик способен вызывать хромосомные нарушения при сравнительно низких концентрациях в среде культивирования (30 мкг/мл), которые создаются в крови пациента при введении внутрь 500 мг препарата.

Таким образом, проведенные нами клинико-экспериментальные исследования по изучению трансплацентарного перехода фузидина и влиянию данного препарата на эмбриогенез позволяют считать, что этот антибиотик не безопасен для эмбрионов ранних стадий развития. Исходя из этого, следует, по-видимому, воздерживаться от его назначения в ранние сроки беременности. Назначение фузидина в поздние сроки беременности и во время родов для лечения хориоамнионитов и внутриутробных инфекций плода малоэффективно, учитывая ограниченный переход этого препарата от матери к плоду и незначительное его накопление в амниотической жидкости. Для окончательного решения вопроса об использовании фузидина в акушерстве необходимы дальнейшие исследования по изучению его эмбриотропных свойств.

Линкомицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов, некоторых анаэробов и микоплазм. При однократном внутримышечном введении 600 мг препарата его максимальное содержание в крови матери (17 мкг/мл) обнаруживается через 2 ч после инъекции. Наиболее высокая концентрация линкомицина у плода (6,9 мкг/мл) устанавливается через 5 ч после введения антибиотика роженице. ИПП для линкомицина составляет 25—50%. В околоплодные воды препарат переходит в ограниченном количестве (10%). Эти наблюдения, проведенные А. Медипа и соавт. (1963), в основном подтверждены дальнейшими исследованиями N. M. Duignan и соавт. (1973). Эмбрио- и фетотоксическое действие линкомицина практически не изучено.

Данные литературы о некоторых других антибиотиках, применяемых в акушерстве, немногочисленны и противоречивы.

Для быстрой оценки трансплацентарного перехода антибиотиков и их влияния на эмбрион, плод и новорожденного приводим табл. 17, составленную на основании данных литературы и собственных исследований.

Проблема применения антибиотиков в акушерстве не исчерпывается только изучением эмбрио- и фетотоксиче-

ского действия препаратов. Не менее важное значение имеют также вопросы, связанные с терапией внутриутробных инфекций плода.

Таблица 17. Сравнительная оценка фармакокинетических особенностей антибиотиков и их влияния на плод и новорожденного

Антибиотики	Переход в кровь плода (КП), амниотическую жидкость (АЖ) и молоко (М), % от максимальной концентрации в крови матери			Тератогенное действие	Фетотоксическое действие		
	КП	АЖ	М		задержка развития	токсический органоспецифический эффект	нарушения у новорожденного
Бензилпенициллин	25—30	25—30	5—10	—	—	—	—
Ампициллин	60	60	25—30	—	—	—	—
Оксациллина натрия соль	10	20—30	10—20	—	—	—	—
Метициллин	50—60	60	30—40	—	—	—	—
Стрептомицин	60—80	50—60	80—100	(+)	(+)	+	(+)
Канамицин	17—50	0	12—30	—	—	+	(+)
Гентамицин	30—50	0	20—50	—	—	—	(+)
Тетрациклин	25—75	7—25	50	(+)	+	+	+
Цефалоспорины	25—50	20—30	10—20	—	—	—	—
Эритромицин	10—25	10—15	20	—	—	—	(+)
Левомецетин	25—40	0	0—30	—	—	(+)	+
Фузидин натрия	10—30	8—15	10—20	(+)	—	—	—
Линкомицина гидрохлорид	25—50	10	50	—	—	—	—

Примечание. — повреждающее действие отсутствует; (+) повреждающее действие неясно; + повреждающее действие имеется.

Патогенные микроорганизмы могут проникать к плоду как гематогенным, так и восходящим путем. Первый путь проникновения в основном наблюдается при экстрагенитальных инфекционных заболеваниях беременной, второй — при распространении инфекции из влагалища и шейки матки при родовом излитии околоплодных вод и затянувшихся родах. Большое значение в развитии восходящей бактериальной инфекции имеют не только нарушение целостности плодного пузыря, но и часто сопутствующие беременности кольпиты и цервициты.

Развитие внутриматочной инфекции обычно начинается с проникновения возбудителей в околоплодные воды с последующим инфицированием амниона и хориона (хориоамнионит), а затем и плода. Прежние представления о бактерицидных свойствах околоплодных вод в настоящее время не подтвердились. Более того, целый ряд микроорганизмов активно размножается в амниотической жидкости. Плод постоянно аспирирует околоплодные воды через трахеобронхиальное дерево и желудочно-кишечный тракт. В результате этого у плода развиваются признаки общего или местного инфекционного процесса, которые в период внутриутробного развития почти всегда проявляются неспецифическими симптомами хронической или острой гипоксии.

Лечение хориоамнионитов и инфекционной патологии плода может быть осуществлено только через организм матери, при этом большое значение имеет переход антибиотика в фетальную кровь и амниотическую жидкость. При выборе препарата, назначаемого для лечения хориоамнионита и инфекции плода, необходимо также исходить из особенностей микробной флоры, вызывающей данное заболевание.

В настоящее время восходящая инфекция, возникающая во время беременности и родов, чаще всего бывает обусловлена микробными ассоциациями с преобладанием кишечной палочки и золотистого стафилококка, устойчивого к бензилпенициллину. В связи с этим антибиотиками выбора при невозможности быстрой идентификации микробной флоры являются ампициллин, цефалоспорины, а также сочетание оксациллина с канамицином.

Необходимо отметить, что использование этих препаратов окажется эффективным только при создании в крови плода и амниотической жидкости такой концентрации антибиотиков, которая будет выше минимально-подавляющей, характерной для определенного микроорганизма.

Принципы рациональной терапии хориоамнионитов и инфекционных фетопатий должны основываться на данных о трансплацентарном переходе препаратов и их диффузии в амниотическую жидкость, а также на сопоставлении максимальных концентраций антибиотика в крови плода и амниотической жидкости с минимально-подавляющей концентрацией (МПК) этого препарата в отношении наиболее часто встречающихся бактерий — возбудителей внутриутробных инфекций.

Анализ данных литературы и результатов собственных исследований, касающихся особенностей трансплацентарного перехода антибиотиков (см. табл. 19), а также сопоставление этих результатов с МПК таких антибиотиков, как ампициллин, оксациллин, канамицин и цефалоспорины, позволяют полагать, что при внутримышечном введении беременным среднетерапевтических доз данных антибиотиков в крови плода создаются концентрации препаратов, несколько превышающие МПК этих антибиотиков в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки. В связи с этим можно считать, что для терапии хориоамнионитов следует назначать среднетерапевтические дозы данных препаратов через общепринятые промежутки времени (4—6 ч). При наличии лекарственных форм антибиотиков, которые могут вводиться внутривенно (ампициллин, цефалоспорины), предпочтительнее использовать данный метод введения, поскольку при этом в крови плода и в амниотической жидкости быстрее создаются оптимальные концентрации указанных лекарств.

7.2. СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты группы сульфаниламидов являются активными антимикробными средствами и могут применяться как в сочетании с антибиотиками, так и самостоятельно для лечения различных экстрагенитальных заболеваний у беременных, рожениц и родильниц, а также для терапии хориоамнионитов и внутриутробных инфекций плода.

К данной группе лекарственных средств относятся стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин, этазол, сульфалиридазин, сульфадиметоксин, сульфален, бактрим (бисептол) и др.

Все сульфаниламиды (короткого, среднего и длительного действия) проникают через плацентарный барьер. При этом вследствие замедленного выделения этих препаратов из организма плода они могут накапливаться в фетальной

крови и амниотической жидкости в высоких концентрациях [Hüller H. et al., 1980]. В экспериментах на животных сульфаниламиды обладают слабым тератогенным эффектом, однако в клинических наблюдениях тератогенного свойства этих препаратов обнаружено не было. Наибольшее внимание в перинатальной фармакологии привлекают к себе сульфаниламиды длительного действия, которые медленно выделяются из организма и вследствие этого находятся в крови и тканях в стабильно высоких концентрациях. Среди этих препаратов наиболее полно в настоящее время изучен бактрим, состоящий из двух действующих веществ — сульфаметоксазола и триметоприма. По своей химиотерапевтической активности сульфаметоксазол сходен с другими сульфаниламидными препаратами, а триметоприм по химической структуре близок к хлоридину. Сочетание этих двух препаратов позволило получить эффективное средство борьбы с грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. О. Ylikorkala и соавт. (1973) изучили содержание триметоприма и сульфаметоксазола в крови плода и амниотической жидкости через 4 ч после перорального введения женщинам 160 мг триметоприма и 800 мг сульфаметоксазола в I триместре беременности. Было установлено, что содержание первого препарата в крови плода к этому времени составило $1,54 \pm 0,11$ мкг/мл, а второго — $51,23 \pm 5,06$ мкг/мл. Концентрация триметоприма в амниотической жидкости через 12 ч после введения препарата матери составила 50% от его концентрации в крови женщины, а сульфаметоксазола через 10 ч — 20%.

Сульфаниламиды пролонгированного действия (сульфадиметоксин и др.) обладают способностью активно связываться с альбуминами сыворотки крови, вследствие чего повышается содержание в крови свободного билирубина. Это может приводить к возникновению у плода и новорожденного ядерной желтухи, так как процессы глюкуронизации в антенатальном и неонатальном периодах протекают недостаточно интенсивно. Следовательно, сульфаниламиды пролонгированного действия противопоказаны во время беременности [Kobyletzki D., 1971]. Л. Е. Холодов и В. П. Яковлев (1985) в свою очередь указывают на определенную опасность назначения сульфаниламидов пролонгированного действия в период лактации. Эти препараты активно переходят из крови родильницы в молоко и могут в значительных количествах накапливаться с развитием гипербилирубинемии и гемолитической анемии, связанной с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

7.3. ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА И НАФИРИДИНА

К данной группе противомикробных средств относятся фурацилин, фуразолидон, фуразолин, фурадонин, налидиксовая кислота (невиграмон, неграм). Нитрофураны плохо проникают через плаценту и накапливаются в амниотической жидкости в ограниченном количестве [Walter A. M., Neilmeyer L., 1969]. Ни у человека, ни у животных не было обнаружено тератогенного эффекта этих препаратов при приеме во время беременности. В это же время P. Grandi, H. A. Hirsch (1974) указывают на возможность фетотоксического действия нитрофуранов, проявляющегося развитием у плода гемолиза крови вследствие дефицита таких ферментов, как глюкозо-6-дегидрогеназа и глутатионредуктаза. В связи с этим авторы считают нежелательным назначение препаратов данной группы женщинам в конце беременности, во время родов, а также новорожденным. Наряду с этим существует и другая точка зрения, согласно которой нитрофураны противопоказаны только в I триместре беременности.

Кислота налидиксовая является синтетическим антибактериальным препаратом, по механизму действия близким к антибиотикам. Она обладает бактериостатическим и бактерицидным действием и является эффективным средством для лечения инфекций мочевых путей, вызванных грамотрицательной микрофлорой (кишечная палочка и др.). Данный препарат не обладает тератогенным действием, однако, по мнению G. Hitzemberger (1970), следует проявлять осторожность при его назначении для борьбы с инфекциями мочеполовых путей в I триместре беременности. При дальнейшем развитии беременности, а также в период лактации лечение данным препаратом может проводиться без каких-либо опасений за состояние плода и новорожденного.

7.4. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В данную группу препаратов входят изониазид, рифампицин, стрептомицина сульфат, канамицин, пипразинамид, этионамид, этамбутол, циклосерин, флоримицин, ПАСК, тиоацетазон и др. Большинство из них оказывают на микобактерии туберкулеза бактериостатическое действие. Вопросы, связанные с влиянием на эмбрион и плод стрептомицина и канамицина, были подробно рассмотрены в разделе, посвященном антибиотикам. Что касается изониазида,

то данный препарат переходит через плаценту, а его содержание в фетальной крови и амниотической жидкости достигает 60% от максимальных концентраций в крови матери [Jentgens P., 1973]. D. I. Scheinhorn, V. A. Angelillo (1977) проводили противотуберкулезную терапию изониазидом (доза препарата 300 мг/сут) во время беременности и наблюдали у потомства этих матерей возникновение таких пороков развития, как гипоспадия, миеломенингоцеле, дефекты межжелудочковой перегородки сердца и др. Однако частота этих аномалий развития достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе. В связи с этим в литературе превалирует точка зрения о безопасности применения изониазида у беременных и кормящих женщин.

Значительные сложности возникают при оценке влияния на плод такого противотуберкулезного антибиотика, как рифампицин. Препарат проникает через плаценту, и его содержание в фетальной крови и амниотической жидкости составляет около 30% от максимального содержания в крови матери. J. Warkany (1979) в экспериментах на беременных мышах и крысах обнаружил выраженное тератогенное действие этого препарата. В то же время G. Rocher и соавт. (1971) при назначении женщинам, больным туберкулезом, рифампицина (суточные дозы препарата составляли 600 мг) в разные сроки беременности не выявили у их потомства увеличения частоты пороков развития. Тем не менее H. Jentgens (1976) и некоторые другие исследователи считают противопоказанным назначение данного антибиотика в I триместре беременности.

Другой препарат этой группы — этамбутол — может использоваться во время беременности. Установлено, что он практически полностью лишен эмбриотоксических и тератогенных свойств [Bobrowitz I. D., 1974; Jentgens H., 1976]. ПАСК проникает к плоду через плаценту, но не оказывает эмбриолетального, фетотоксического и тератогенного действия. Это было выявлено в экспериментальных исследованиях Т. Г. Моисеевой (1957), а затем многократно подтверждено в клинических наблюдениях.

7.5. СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРИХОМОНОЗА И ДРУГИХ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

К числу препаратов этой группы относятся метронидазол (трихопол, флагил), тинидазол (фасижин), нитазол, трихомонацид, хлоридин, хинина сульфат и др.

Метронидазол в клинической практике используется для

лечения трихомоноза, лямблиоза, а также для терапии анаэробных инфекций. Большой интерес вызывает возможность применения этого препарата во время беременности и лактации. По данным К. Амон и соавт. (1972, 1980), метронидазол активно проникает через плаценту и содержится в крови плода в концентрациях, равных его концентрациям в крови матери и достаточных для подавления размножения трихомонад. Препарат также обнаруживают в амниотической жидкости. О повреждающем действии препарата на эмбрион и плод при лечении беременных метронидазолом сообщений нет. Отсутствуют также экспериментальные данные об эмбриотоксических и тератогенных свойствах этого препарата. Несмотря на это, большинство исследователей предостерегают от назначения метронидазола в ранние сроки беременности и в период лактации [Амон К. et al., 1972; Jenkins P., 1981].

Хлоридин активен в отношении бесполой эритроцитарной формы всех видов плазмодиев малярии и токсоплазм. В экспериментах на животных А. П. Дыбан и И. М. Акимова (1965) установили выраженный тератогенный эффект этого препарата. При введении белым крысам с 4-го по 15-й день беременности высоких доз препарата (50 мкг), почти в 100 раз превышающих терапевтические дозы для человека, авторы наблюдали аномалии развития у 50—100% плодов. Обычно уродства плода носили множественный характер: анофтальмия, микрофтальмия, анэцефалия, фокомелия, расщепление твердого неба, уродства со стороны внутренних органов и др. Максимальная тератогенная активность хлоридина наблюдалась при его введении подопытным животным на 9-й день беременности, т. е. в период органогенеза. Позднее данные о тератогенном действии хлоридина были подтверждены Р. Hengst (1972) и др. Механизм тератогенного эффекта хлоридина, по-видимому, обусловлен его влиянием на обмен фолиевой кислоты. Под влиянием хлоридина замедляется превращение фолиевой кислоты в фолиниевую, что в свою очередь нарушает синтез нуклеиновых кислот и белка в эмбриональных клетках и приводит к возникновению аномального морфообразования. О тератогенном действии хлоридина на плод человека известно сравнительно мало. Это связано с тем, что уродства плода, встречающиеся при лечении беременных с токсоплазмозом хлоридином, могут быть связаны как с самим заболеванием, так и с введением хлоридина. Экспериментальные данные о выраженной тератогенной активности хлоридина, а также отдельные клинические на-

блюдения, свидетельствующие о возможности появления уродств у плода человека под воздействием этого препарата, позволяют считать противопоказанным прием этого лекарственного вещества в ранние сроки беременности (первые 6—8 нед).

Значительную опасность для эмбриона человека и экспериментальных животных представляет хинина сульфат. Уже в работе Н. Uhlig (1957) были описаны различные аномалии развития у детей, матери которых с целью прерывания беременности принимали высокие дозы этого препарата. Аналогичные данные получила и А. П. Белкина (1958), изучавшая причины возникновения врожденных аномалий развития мозга у детей. В эксперименте на беременных крольчихах также было установлено тератогенное действие хинина. Наиболее выраженные изменения были обнаружены со стороны центральной нервной системы: недоразвитие больших полушарий мозга, мозжечка, четверохолмия и др. При гистологическом исследовании коры больших полушарий были выявлены задержка роста капилляров и атрофия сосудов. Таким образом, назначение хинина в ранние сроки беременности противопоказано. В то же время хинин может назначаться для родовозбуждения и родостимуляции без опасения фетотоксического эффекта.

7.6. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты этой группы применяют для лечения системных или поверхностных микозов. Наибольшее распространение для лечения и профилактики заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida*, получил нистатин. Препарат показан при кандидамикозе слизистых оболочек рта и влагалища: с профилактической целью его назначают для предупреждения развития кандидамикоза при длительном введении антибиотиков, особенно при их назначении внутрь. Нистатин плохо резорбируется слизистыми оболочками в желудочно-кишечном тракте и влагалище, поэтому его концентрация в крови очень мала. Данный препарат не обладает эмбрио- и фетотоксическим действием и поэтому может широко использоваться во время беременности и лактации [Jenkins P., 1981].

Препарат леворин относится к группе полиеновых антибиотиков и обладает выраженной активностью против патогенных дрожжевых грибов рода *Candida*. Подобно нистатину, препарат применяют как местно, так и внутрь. Леворин обладает ограниченной резорбцией через слизи-

стые оболочки и гистогематические барьеры. Вследствие этого леворин проникает через плаценту в ограниченном количестве и обнаруживается в организме плода в незначительных концентрациях [Hüller H. et al., 1980]. Н. Н. Слоницкой (1970) в экспериментальных исследованиях на крысах был обнаружен тератогенный эффект леворина, что служит основанием для соблюдения большой осторожности при лечении этим препаратом пациенток в I триместре беременности.

Амфотерицин В, подобно леворину, относится к группе полиеновых антибиотиков. Он эффективен в отношении многих патогенных грибов, в том числе и при глубоких системных микозах. Препарат применяют внутривенно, внутрь и местно. При применении внутрь амфотерицин В практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и поэтому безопасен для плода. Что касается внутривенного введения амфотерицина, то этого следует избегать как во время беременности, так и в период лактации из-за возможного токсического влияния препарата на плод [Hüller H. et al., 1980].

Клотримазол (канesten) является противогрибковым препаратом широкого спектра действия. Его применяют в виде мази, раствора и вагинальных таблеток. Данный препарат хорошо всасывается, но сравнительно быстро образует неактивные метаболиты. V. Ruiz-Velasco, I. Rosas-Arceo (1978) использовали клотримазол при лечении женщин, страдающих кандидозом влагалища в I и II триместрах беременности и показали, что подобная терапия является надежной профилактикой интранатального заражения плода при его прохождении по родовому каналу. Клотримазол не противопоказан при беременности и в период лактации.

Гризеофульвин — противогрибковый антибиотик, оказывающий действие на различные виды дерматофитов. Для лечения кандидамикозов неэффективен. Препарат назначают внутрь. Согласно наблюдениям A. Rubin, D. Dromik (1965), гризеофульвин переходит в кровь плода и в молоко матери в ограниченном количестве. В эксперименте на животных были обнаружены тератогенные свойства препарата. Н. Н. Слоницкая (1969) вводила гризеофульвин в дозах 50—500 мг/кг белым крысам на 11—14-й дни беременности и описала частое возникновение таких уродств плода, как аномалии развития центральной нервной системы, скелета, мочеполовой системы и др. Тератогенные свойства гризеофульвина были обнаружены и другими исследователями [Klein V., 1972]. В связи с этим препарат считается

противопоказанным как в период эмбрио- и фетогенеза, так и во время лактации.

Что касается противовирусных препаратов, то с точки зрения тератогенных и фетопатических свойств они почти не изучены. Поэтому вопрос о возможности их применения во время беременности и лактации остается открытым.

Глава 8

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В настоящее время для лечения злокачественных новообразований используются цитостатические препараты самых различных групп: производные бис-(β -хлорэтил)-амина — новэмбихин, допан, хлорбутин, сарколизин, дегранол, циклофосфан (циклофосфамид) и др.; производные этиленимина — тиофосфамид (тиоТЭФ), бензотеф, дипин, имифос и др.; эфиры дисульфоновых кислот и их аналоги — миелосан; антиметаболиты — метотрексат, меркаптопурин, фторурацил и др.; противоопухолевые антибиотики — дактиномицин (син. актиномицин D), оливомицин, рубомицина гидрохлорид, адриамицин, брунеомицин, блеомицин и др.; противоопухолевые препараты растительного происхождения — розевин (винбластин), винкристин, колхамин (омин), подофиллин и др. Основной принцип действия данных препаратов заключается в их способности тормозить рост и развитие злокачественных клеток. В то же время указанный механизм действия не является строго специфическим. Благодаря своей способности подавлять митотическое деление клеток препараты этой группы могут также приводить к нарушениям процессов дифференцировки эмбриональных органов и тканей, обладающих, как известно, высокой митотической активностью.

Именно поэтому вопрос о применении антибластических препаратов во время беременности является достаточно спорным. Если все исследователи единодушны в том, что эти препараты абсолютно противопоказаны в I триместре беременности (периоды органогенеза и плацентации), то по вопросу об их использовании во II и III триместрах беременности единая точка зрения отсутствует [Henike H. G. et al., 1958; Giles H. R., Durie V. I., 1977]. Тем не менее большинство исследователей, учитывая тератогенные свойства цитостатиков, быстрое проникновение этих препаратов как через плацентарный барьер, так и в груд-

ное молоко, полагают, что противоопухолевые средства не должны применяться во время беременности и лактации.

Что касается исследований, посвященных данной проблеме, то в литературе имеются лишь отдельные казуистические наблюдения за результатами применения цитоста-

Т а б л и ц а 18. Тератогенное и эмбриональное действие противоопухолевых антибиотиков

Лекарственный препарат	Объект исследования	Доза, мг/кг	День беременности	Повреждающее действие на эмбрион и плод	Автор
Дактиномицин	Крыса	0,025—0,1	1—10	Дефекты центральной нервной системы	H. Tuchmann-Duplessis (1960)
	Кролик	0,15—0,2	8—10	Spina bifida, энцефалоцеле, поражение зрительного нерва	H. Tuchmann-Duplessis (1960)
	Крыса	0,1	10	Отсутствует	J. Wilson (1960)
Рубомицина гидрохлорид	»	20	5—12	»	Chaule (1968) H. Thompson (1978)
	»	1—4		Различные аномалии сердца и сосудов, пищеварительной и мочеполовой систем	
	»	3	7—12	Аномалии глаз, мозга, сердца и конечностей	G. Roux (1969)
Адриамицин	Мышь	1,25	—	Отсутствует	K. Juin (1967)
	Кролик	0,25	—	»	K. Juin (1967)
	Крыса	1	7—13	»	S. Ohguro (1973)
»	»	2	1	Аномалии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы	H. Thompson (1978)
»	Кролик	0,6	6—18	Резорбция эмбрионов без аномалий их развития	H. Thompson (1978)

тиков у беременных. Значительно более подробно влияние этих препаратов на плод изучено в эксперименте. При характеристике отдельных групп антибластических препаратов мы в основном использовали систематизированные данные, приведенные в работе К. Brendel и соавт. (1985), несколько дополненные нами.

8.1. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Антибластическое действие противоопухолевых антибиотиков обусловлено в основном блокированием матричной активности ДНК в системах ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, что приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот. Из препаратов этой группы в тератологии наиболее полно изучены дактиномицин, рубомицин и адриамицин. Данные об эмбриональном и тератогенном действии этих препаратов представлены в табл. 18.

Как следует из табл. 18, введение различным видам экспериментальных животных противоопухолевых антибиотиков во время беременности вызывало различные аномалии развития у плодов. Однако тератогенный эффект этих препаратов наблюдали не все исследователи. Тем не менее назначение противоопухолевых антибиотиков считается абсолютно противопоказанным в I триместре беременности.

8.2. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Среди препаратов данной группы наиболее полно изучены тератогенные свойства колхамина, винкристина и подофиллина (табл. 19). Противоопухолевое действие этих алкалоидов в основном заключается в выраженной антимитотической активности.

Как видно из табл. 19, эмбриолетальные и тератогенные свойства противоопухолевых препаратов растительного происхождения были установлены при воздействии на различные виды экспериментальных животных. Данные о тератогенном действии этих препаратов на плод человека ограничены. Несмотря на это, использование препаратов данной группы в I триместре беременности противопоказано.

8.3. АНТАГОНИСТЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Фолиевая кислота играет в организме важную роль. Она участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов. Антагонисты фолиевой кислоты

Таблица 19. Тератогенное и эмбриональное действие
противоопухолевых препаратов растительного происхождения

Лекарственный препарат,	Объект исследования	Доза, мг/кг	День беременности	Повреждающее действие на эмбрион и плод	Автор
Колхамин	Крыса	0,2—0,5 мг на животное	7—9	Резорбция эмбрионов, отсутствие уродств	H. Tuchmann-Duplessis (1975)
Винкристин	Крыса	0,06	9	Дефект невральной трубки	A. Demyer (1965)
	Обезьяна	0,15	27—29	Энцефалоцеле, синдактилия	P. Courtney (1968)
	Человек	5	Первые дни	Отсутствует	S. Armstrong (1964)
Подофиллин	Мышь	0,5—2 (внутрибрюшинно)	6—8	Аномалии скелета, нарушения центральной нервной системы, декстрокардия	T. Sieber (1978)

Таблица 20. Тератогенное действие антагонистов фолиевой кислоты

Лекарственный препарат	Объект исследования	Доза, мг/кг	День беременности	Проявления тератогенного эффекта	Автор
Метотрексат	Мышь	25—50	7—9	Омфалоцеле, аномалии конечностей	H. Skalko (1974)
	Человек	2,5 мг ежедневно	8—10 нед	Аномалии пальцев, черепа, ребер	A. Milunsky (1968)
	»	5 мг ежедневно	1—2 мес	Аналогичные уродства	T. Powell (1971)
Аминоптерин	Крыса	0,1	6	Аномалии черепа, глаз, конечностей, хвоста	B. С. Баранов (1966)
	Человек	6—12 мг в течение нескольких дней	Ранние сроки	Гидроцефалия, менингомиелоцеле, расщепление неба	S. Thiersch (1952)
	»	Терапевтические дозы	Различные дни	Расщепление неба, задержка роста, нарушения окостенения черепа	H. Swan (1968) S. Warkany (1959) W. Meltzer (1956)

нарушают синтез этих веществ, что в свою очередь приводит к подавлению клеточных митозов, торможению роста активно пролиферирующих тканей опухоли. Препараты данной группы также резко угнетают и рост эмбриональных тканей. В этом плане наиболее полно изучены метотрексат и аминоптерин (табл. 20).

Среди данных, представленных в табл. 20, большой интерес заслуживают наблюдения В. С. Баранова (1966), согласно которым аминоптерин способен вызывать аномалии развития у эмбрионов крыс еще до начала органогенеза (6-й день развития). По-видимому, тератогенный эффект аминоптерина связан с первым этапом реализации генетической информации, которая затем используется в процессе органогенеза. Таким образом, антагонисты фолиевой кислоты являются тератогенами, что установлено как в эксперименте, так и в клинике. Назначение препаратов данной группы во время беременности противопоказано.

8.4. АНТАГОНИСТЫ ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

Противоопухолевые препараты данной группы активно включаются в пуриновый и пиримидиновый обмен, вызывая нарушения синтеза нуклеиновых кислот, что в свою очередь тормозит рост опухолевой ткани. В то же время назначение этих препаратов во время беременности в период органогенеза может нарушать морфогенез эмбриональных тканей, находящихся в стадии активной клеточной дифференцировки.

Среди многочисленных препаратов данной группы наиболее полно изучены тератогенные свойства меркаптопурина и азатиоприна (имурана). В противоположность меркаптопурину азатиоприн наряду с цитостатической активностью обладает иммунодепрессивным эффектом. Данные, касающиеся эмбрио- и фетопатического действия этих препаратов, представлены в табл. 21.

8.5. АЛКИЛИРУЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Все препараты данной группы обладают выраженной цитостатической активностью и поэтому широко применяются для лечения различных онкологических заболеваний. Механизм противоопухолевого действия этих соединений изучен недостаточно. Предполагают, что он в основном связан с реакцией алкилирования, вследствие чего нару-

Таблица 21. Эмбрио-, фетотоксическое и тератогенное действие антагонистов пурина

Лекарственный препарат	Объект исследования	Доза, мг/кг	День беременности	Эмбрио- п фетотоксическое действие	Автор
Меркапто- пурин	Крыса	0,5—1,2	11—12	Аномалии конечностей и хвоста	S. Claube (1968)
	Кролик	1—1,5	6—9	То же	H. Tuchmann-Duplessis (1975)
Азатио- прин	Человек	Терапевтические	I триместр	Гипотрофия, отсутствие уродств	W. Sokal (1960)
	Кролик	5	6—14	Укорочение конечностей	H. Tuchmann-Duplessis (1968)
	Мышь	Менее 20	3—12	Отсутствие уродств	
	Крыса	5	1—12	Увеличение резорбированных эмбрионов	P. Skot (1977)
	Человек	Терапевтические	I триместр	Аномалии развития, гипотрофия плода	B. Golby (1970)

шается синтез нуклеиновых кислот и белков. Тератогенные и эмбриолетальные свойства этих лекарственных препаратов были изучены в эксперименте, а также прослежены в отдельных клинических наблюдениях (табл. 22).

Следовательно, на основании экспериментальной и клинической оценки влияния алкилирующих противоопухолевых препаратов на плод можно считать их выраженными тератогенами. Использование этих препаратов в I триместре беременности противопоказано.

Подводя итоги рассмотрению всей группы препаратов, применяемых для лечения злокачественных опухолей различного генеза и локализации, необходимо подчеркнуть, что эти лекарственные средства являются сильными тератогенами универсального характера [Дыбан А. П., 1967]. Кроме того, целый ряд из них обладает эмбриолетальным и фетотоксическим действием. Таким образом, применение этих препаратов противопоказано на протяжении всей беременности, а не только в ранние ее сроки, когда наиболее высок риск возникновения различных аномалий развития и эмбриолетальности, а также в период лактации.

8.6. ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

В эту группу лекарственных препаратов входят вещества, стимулирующие иммунологические процессы в организме: левамизол (син. декарис), тималин, спленин, продигозан, пирогенал и др.; иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) — азатиоприн (син. имуран), 6-меркаптопурин, батриден, хингамин (син. делагил, резохин), гидроксихлорохин (син. плаквенил) и др. Такие иммунодепрессанты, как плаквенил и хингамин, применяют у беременных при аутоиммунных заболеваниях, в частности ревматических пороках сердца, хроническом агрессивном гепатите и др. Иммуностимулирующие препараты, в частности левамизол, используют для повышения иммунологической защиты организма при развитии гнойно-септических осложнений во время родов и в послеродовом периоде.

В литературе имеются лишь отдельные сообщения относительно влияния иммунотропных средств на плод. В экспериментах на беременных крысах введение левамизола в дозе 45 мг/кг не сопровождалось тератогенным или эмбриональным эффектом [Шайкин В. И., 1980]. По данным Р. Behard и соавт. (1980), введение внутрь беременным крысам линии Charles Riser CD и мышам линии C57 Bлек меченого ^3H левомизола в дозе 2,5 мг/кг сопровождалось

Таблица 22. Эмбриолетальное и тератогенное действие алкилирующих противоопухолевых препаратов

Лекарственный препарат	Объект исследования	Доза, мг/кг	День беременности	Повреждающее действие на эмбрион и плод	Автор
Тиофосфамид	Крыса	5	12	Высокая эмбриолетальность (50%), задержка развития, аномалии скелета	L. K. Murphy (1958)
	»	5	Первые 2 дня	Высокая эмбриолетальность, множественные уродства	S. Thiersch (1957)
Миелосан	Крыса	18—54	12	Расщепление неба, аномалия пальцев	K. Murphy (1958)
	»	10	13	Дисгенезия гонад	F. Heller (1964)
	Человек	Доза и стадия беременности не констатированы		Расщепление неба, аномалия органа зрения	S. Diamond (1960)
Хлорбутин	Крыса	8—12	11—12	Аномалии центральной нервной системы, расщепление неба, аномалии скелета	T. Chaube (1968)
	Человек	6 мг в день	1 триместр	Отсутствие одной почки и мочеточника	S. W. Shotton (1963)

интенсивным накапливанием препарата в сетчатке глаза плода. Данное явление, по мнению авторов, свидетельствует о необходимости осторожного использования этого иммуномодулятора во время беременности.

В экспериментах на различных видах животных был установлен тератогенный, эмбрио- и фетотоксический эффект 6-меркаптопурина, проявляющиеся в виде нарушений формирования скелета, расщепления неба, гипоплазии вилочковой железы, водянки плода, подавления развития костного мозга, гибели плода [Lewis J. H., Weingold A. B., 1985]. Азатиоприн в отличие от близкого ему по химическому строению 6-меркаптопурина при назначении в период активного морфогенеза не вызывал пороков развития у плодов крыс и мышей. В то же время эмбриолетальный эффект азатиоприна выявлялся у этих животных в 20—100% случаев. Азатиоприн оказывает выраженное тератогенное действие у кроликов. При применении препарата в дозах 5—15 мг/кг тератогенное действие препарата было зарегистрировано более чем у 50% особей потомства, это проявлялось в виде пороков развития скелета: полидактилии, синдактилии, укорочения пальцев, фокомелии, амелии. Эти уродства часто сочетались с незаращением верхнего неба и губы, катарактой и колобомой [Tuchmann-Duplessis H., 1980].

Влияние азатиоприна на плод было изучено у 8 беременных женщин, которым данный препарат вводили по поводу пересадки почки на протяжении всей беременности. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов в пуповинной крови новорожденных было сниженным в тех наблюдениях, когда дозу азатиоприна не уменьшали на протяжении всей беременности. В тех случаях, когда пациенткам, начиная с 32-й недели беременности, дозу препарата снижали наполовину, содержание лейкоцитов и тромбоцитов в пуповинной крови новорожденных было нормальным [Davison I. M. et al., 1985]. Клинико-экспериментальные данные о тератогенных и фетотоксических свойствах азатиоприна и 6-меркаптопурина послужили основанием для исключения данных препаратов из арсенала лекарственных средств, применяемых у беременных.

* * *

Клинико-экспериментальные данные о влиянии различных классов лекарственных препаратов на плод свидетельствуют о необходимости тщательного изучения особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики с учетом

акушерской ситуации, а также экстрагенитальной патологии у беременных, рожениц и родильниц. Индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов позволит значительно снизить число побочных эффектов фармакотерапии и, в частности, предотвратить или уменьшить опасность повреждающего действия лекарственных веществ на плод. В этом отношении целесообразно суммировать данные о влиянии основных классов лекарственных средств, назначаемых в настоящее время при акушерской и экстрагенитальной патологии беременных на плод (табл. 23).

Таблица 23. Лекарственные препараты, представляющие опасность для плода и новорожденного
[по Krauer B., Krauer F., Nyttén F., 1984]

Лекарственный препарат	Влияние на плод и новорожденного
А. Препараты, представляющие высокий риск при введении на протяжении всей беременности	
Половые гормоны и их синтетические аналоги	Повышенная частота пороков сердца, мочеполовой системы
Диэтилстильбэстрол	Аденоз, аденокарцинома влагалища у молодых женщин
Лития карбонат	Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, врожденный несахарный диабет, врожденный зоб
¹³¹ I	При применении в ранние сроки беременности — торможение развития щитовидной железы; при применении в поздние сроки беременности — зоб, гипотиреоз
Б. Препараты, обладающие потенциальной тератогенной активностью в I триместре беременности	
а) Препараты высокого риска	
Противоопухолевые средства (цитостатики)	Множественные врожденные аномалии развития, задержка развития плода, мертворождения, аборт
Андрогены Эстрогены	Вирилизация плодов женского пола, феминизация плодов мужского пола, аденоз влагалища, гипотрофия яичек, нарушения сперматогенеза, кисты придатков яичка

Лекарственный препарат	Влияние на плод и новорожденного
б) Препараты низкого риска	
Дикумарин	Гипоплазия носа
Дифенин (фенитоин)	Множественные врожденные аномалии развития
Триметин (триметадион)	То же
Барбитураты (фенобарбитал и др.)	Повышенная частота врожденных аномалий развития
В. Препараты, обладающие отрицательным влиянием на плод и новорожденного при их применении, преимущественно во II и III триместрах беременности	
Синтетические антикоагулянты (неодикумарин, фепромарон, синкумар и др.)	Мертворождения, геморрагии, кровотечения у новорожденных
Йодиды (в том числе в противокашлевых микстурах)	Зоб у новорожденных, гипотериоз
Тетрациклины (тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина гидрохлорид и др.)	Замедленный рост костей
Аминогликозиды (гентамицина сульфат, амикацин и др.)	Ототоксический эффект
Антидиабетические сульфаниламиды (букарбан, цикламид и др.)	Длительная гипогликемия у новорожденных
Местные анестетики (новокаин, лидокаин и др.)	Брадикардия у плода, смерть плода, метгемоглобинемия
Барбитураты	Неонатальная депрессия, затруднения при приеме пищи, кровотечения, синдром отмены
Наркотики	Угнетение дыхания у новорожденных
Транквилизаторы — бензодиазепины (хлорзепид, сибазон и др.)	Неонатальная депрессия, приступы апноэ
Дифенин	Нарушения свертывающей системы крови

Лекарственный препарат	Влияние на плод и новорожденного
Салицилаты (в больших дозах)	Мертворождения, сниженная масса тела плода при рождении, кровотечения у плода (торможение агрегации тромбоцитов, снижение свертывающей способности крови). Удлинение срока беременности. Преждевременное закрытие артериального протока. Легочная гипертензия у новорожденных
Индометацин	Преждевременное закрытие артериального протока. Легочная гипертензия у новорожденных
Левомецетин	«Серый» синдром у новорожденных
Нитрофураны (фуразолидон, фурадонин и др.)	Гипербилирубинемия, гемолитическая анемия
Сульфаниламиды (этазол, сульфацидазин, бактрим и др.)	Гипербилирубинемия, гемолитическая анемия, желтуха новорожденных вследствие конкурентного вытеснения билирубина из соединений с альбумином
Стимуляторы β-адренорецепторов (орципренилина сульфат, партусистен и др.)	Тахикардия и аритмии у плода
Гипотензивные средства: пропранолол	Задержка внутриутробного развития, брадикардия, гипогликемия, угнетение дыхания у новорожденных
резерпин	Нарушения носового дыхания, повышенная сонливость
метилдофа	Мекониальный заворот кишечника у новорожденных. Снижение артериального давления у новорожденных
магния сульфат	Нервно-мышечная блокада, нарушение шевелений плода
Тиазидовые диуретики (дихлортиазид и др.)	Тромбоцитопения у новорожденных (редко)
Дивоксид	Гипергликемия, задержка внутриутробного развития
Лития карбонат	Гипотония, угнетение рефлексов на несколько дней после рождения
Нейролептики — фенотиазины (аминазин, пропазин и др.)	Нарушения терморегуляции, эстрапиримидные расстройства на протяжении нескольких месяцев
Антитиреоидные средства (мерказолил и др.)	Врожденный зоб, гипотиреоз

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛОВОГО СПИРТА НА ПЛОД

Изучение влияния этилового алкоголя (этанола) на развитие эмбриона, плода и новорожденного имеет не только медицинское, но и огромное социальное значение. Постановление ЦК КПСС «О мерах по преодолению пьянства и алкоголизма» (1985) обусловило широкое проведение мероприятий, направленных на искоренение этого отрицательного явления. Алкоголизм и пьянство наносят непоправимый вред не только здоровью нынешних, но и последующих поколений людей.

Среди различных аспектов влияния алкоголя на организм человека особое место занимает проблема, связанная с последствиями употребления спиртных напитков для организма женщины, ее репродуктивной функции и развития потомства. Всасывание этилового спирта происходит путем прямой диффузии во всех отделах желудочно-кишечного тракта, но наиболее активно в желудке, двенадцатиперстной и тощей кишках. Как отмечает Н. П. Скакун (1981), всасывание этанола в желудочно-кишечном тракте беременных происходит менее интенсивно. Его концентрация в крови беременных не столь высока, как у небеременных, однако удлиняется период нахождения этанола в тканях организма и тем самым замедляется его элиминация. Распределение этанола в организме происходит по законам диффузионного равновесия и зависит от содержания воды в органах и тканях. С увеличением срока беременности повышается объем клеточной жидкости, что сопровождается относительным снижением концентрации этанола в крови и уменьшением его фетопатического эффекта.

Основное количество (до 90%) введенного в организм этанола метаболизируется в печени путем гидроксирования до ацетальдегида. Этот процесс обеспечивается ферментом алкогольдегидрогеназой. Затем происходит окисление ацетальдегида. Этанол и ацетальдегид обладают выраженными липотропными свойствами и поэтому легко проникают через различные биологические мембраны. Метаболизм этанола в организме беременных происходит приблизительно с такой же скоростью, как и вне беременности.

Известно, что развитие эмбриона, плода и новорожденного во многом определяется состоянием половых клеток родителей (генетического аппарата) в момент зачатия, течением беременности и родов, а также влиянием различных

повреждающих факторов на плаценту и плод. Именно с этих точек зрения и необходимо рассмотреть влияние алкоголя на развитие плода.

Действие этанола на половые клетки представляет собой особую проблему и не будет рассмотрена нами подробно, учитывая задачи данной монографии. Касаясь этого вопроса, следует отметить, что, согласно данным В. И. Бодяжиной (1986), обобщившей целый ряд исследований, проведенных в этом направлении, алкоголь обладает выраженной способностью вызывать повреждения яйцеклеток, для которых характерна повышенная чувствительность к этому химическому агенту. Данный эффект этанола особенно выражен в период созревания яйцеклеток и их редукционного деления. Алкогольная интоксикация женщины оказывает отрицательное влияние на генетический аппарат половых клеток, что в свою очередь обуславливает риск возникновения наследственной патологии плода. Повреждение половых клеток обусловлено не только их высокой чувствительностью к действию алкоголя, но и тем, что этанол легко проникает через так называемый гематоовулярный барьер, представленный клеточными образованиями, окружающими яйцеклетку в фолликуле. Гематоовулярный барьер предохраняет наследственный аппарат яйцеклетки от действия мутагенов. Проницаемость гематоовулярного барьера для этанола, по-видимому, связана с тем, что он функционирует по законам липидного барьера; это значительно облегчает проникновение в яйцеклетку веществ с высокой способностью растворяться в жирах. Таким образом, можно предположить, что в организме женщины, злоупотребляющей алкоголем, еще до наступления беременности создаются определенные условия для неблагоприятного развития будущего потомства.

Большой клинический интерес представляет изучение особенностей течения беременности при хронической алкогольной интоксикации. Большинство авторов, занимавшихся этой проблемой, полагают, что у большинства таких женщин беременность протекает осложненно [Лещинский П. Т., 1979]. При этом значительно чаще наблюдаются ранние и поздние токсикозы беременных, самопроизвольные аборты, преждевременные роды и другие формы акушерской патологии. У данного контингента женщин повышается процент несвоевременного излития околоплодных вод, слабости родовой деятельности, кровотечений, что увеличивает у них частоту оперативных вмешательств в родах. Так, по данным П. Т. Лещинского (1979), наблюдавшего

за течением беременности и родов у 475 пациенток, систематически употреблявших спиртные напитки во время беременности, токсикозы первой и второй половины беременности у них встречались в 5 раз чаще, чем в контрольной группе, преждевременные роды — в 11 раз чаще, запоздалые роды — в 16 раз, несвоевременное излитие околоплодных вод — в 3 раза, слабость родовой деятельности — в 1,6 раза, родоразрешающие операции — в 5 раз чаще, чем в контроле. Необходимо отметить, что осложненное течение беременности и родов наблюдалось не только у женщин, систематически употреблявших спиртные напитки на протяжении всей беременности, но и при их однократном приеме в день предполагаемого зачатия.

Причины осложненного течения беременности и родов у пациенток с алкогольной интоксикацией сложны и недостаточно изучены. Не исключено, что в данной ситуации большое значение имеют химические свойства этанола, которые определяют его способность быстро проникать через физиологические барьеры и клеточные мембраны. Это вызывает повреждение важнейших морфологических структур с нарушением функций отдельных органов и систем организма. К органам и системам, наиболее чувствительным к воздействию алкогольной интоксикации, прежде всего относятся нервная, сердечно-сосудистая и эндокринная системы, а также печень и почки. Нарушения, происходящие в центральной нервной системе, отрицательно сказываются на доминанте беременности, которая определяет физиологическое течение процессов возбуждения и торможения и оптимальные условия взаимодействия коры головного мозга и подкорковых структур. В результате этого происходит срыв адаптации системы и более частое возникновение ранних токсикозов беременных. Изменения в сердечно-сосудистой системе наиболее опасны в отношении возникновения поздних токсикозов беременных и недостаточности маточно-плацентарного кровообращения. Нарушения со стороны печени и почек также отрицательно сказываются на течении беременности. Возникающие под влиянием этанола патологические изменения в эндокринной системе, особенно в яичниках, сопровождаются сниженной продукцией прогестерона и в меньшей степени эстрогенов желтым телом, что ведет к самопроизвольным абортam в ранние сроки.

В настоящее время установлено, что этанол независимо от сроков беременности быстро переходит через плацентарный барьер. При том его концентрация в крови плода

соответствует таковой в крови матери [Waltmann R., Iniquez E. S., 1972; Jones H. L. et al., 1973; Mann J. G. et al., 1975]. Кроме того, этанол был обнаружен в амниотической жидкости.

Особого внимания заслуживает изучение трансплацентарного перехода такого метаболита этанола, как ацетальдегид. Именно ему, по-видимому, принадлежит ведущая роль в возникновении тератогенного эффекта этанола и развитии алкогольного синдрома плода (АСП). Согласно наблюдениям J. A. Kasaniemi и Sippel H. W. (1975), в плаценте подопытных крыс находилось только 25% от концентрации ацетальдегида в крови беременных самок. При этом обнаружить данное вещество в тканях не удалось. Исследователи предположили, что плацента практически полностью метаболизирует ацетальдегид, в результате чего исключается воздействие этого соединения на плод. В более поздних исследованиях С. L. Randall и соавт. (1977), проведенных на беременных мышах, было обнаружено наличие ацетальдегида в тканях плода. В связи с этим вновь возник вопрос о возможности прямого влияния ацетальдегида на эмбрион и плод. При этом у плода не происходит разрушения этанола в печени, что обусловлено отсутствием фермента алкогольдегидрогеназы. Продукция печенью плода алкогольдегидрогеназы начинается только со второй половины беременности и заканчивается лишь к 5—6 годам жизни. Следует также учитывать, что не только печень, но и эмбриональные ткани не имеют достаточно зрелых ферментных систем, способных метаболизировать алкоголь [Pikkarainen P., Riih  N., 1967]. В результате этого эмбрион и плод оказываются практически незащищенными от воздействия этанола при систематическом его употреблении беременной. В свете сказанного заслуживает внимания концепция J. Obe, F. Majewski (1978) о том, что алкогольные эмбрио- и фетопатии являются результатом подавления синтеза ДНК и, следовательно, синтеза белка в эмбриональных клетках.

Этиловый спирт не только легко проникает через плаценту, но и вызывает в ней различные патологические изменения. В исследованиях Л. А. Баркова, П. Т. Лещинского (1982) было установлено, что в условиях хронической алкогольной интоксикации происходит снижение массы плаценты и плодово-плацентарного коэффициента, наблюдается неравномерное кровенаполнение котиледонов, возникают белые инфаркты плаценты и межворсинчатые тромбы. При гистологическом исследовании плаценты были

выявлены ангиоматозные и бессосудистые ворсинки (нарушения васкуляризации), дистрофические и некротические изменения хориального эпителия и его пролиферация. Патологические изменения были обнаружены как в межворсинчатом пространстве, так и в базальной пластинке плаценты. Таким образом, основными проявлениями хронической алкогольной интоксикации являются деструктивно-пролиферативные изменения плаценты в сосудах. Можно предположить, что эти изменения обусловлены влиянием как этанола, так и его метаболита (ацетальдегид). Структурные изменения плаценты, вызываемые этиловым алкоголем, приводят к нарушению основных ее функций, что часто проявляется хронической гипоксией и гипотрофией плода (фетопатический эффект).

В конце 60-х годов настоящего столетия ученые обратили внимание на возникновение специфических уродств и нарушений развития у детей, матери которых во время беременности злоупотребляли алкогольными напитками [Lemoine P. et al., 1968; Jones K. L. et al., 1973; Jones K. L., Smith D. W., 1975]. Характерное сочетание врожденных уродств с нарушениями умственного и физического развития детей описано в литературе под различными названиями: алкогольный синдром плода (АСП), алкогольная эмбриофетопатия, фетальный (плодный) алкоголизм. Данный синдром развивается только тогда, когда женщина, страдающая алкоголизмом, не прекращает употребления спиртных напитков во время беременности [Palmer R. H. et al., 1974].

Точные данные о частоте возникновения АСП практически отсутствуют. По данным С. Samaille-Vilette, P. P. Samaille (1976) и P. Dehaene с соавт. (1977), частота этого синдрома колеблется от 1 до 3%. К 1978 г. в литературе было опубликовано свыше 500 наблюдений выраженного АСП. Отсутствие точных данных по этому вопросу связано с тем, что в статистику включают только выраженные формы АСП.

Попытки классифицировать АСП были предприняты различными исследователями. F. Majewski (1978) на основании анализа 25 важнейших симптомов алкогольной эмбриофетопатии и их выраженности предложил разделить данный симптомокомплекс на 3 степени: тяжелую, средней тяжести и легкую. В свою очередь S. K. Clargen и соавт. (1978) разделил все важнейшие симптомы АСП на 4 группы: 1) нарушения со стороны центральной нервной системы; 2) отставание роста; 3) наличие характер-

ных изменений (дисморфоз) со стороны лицевого черепа; 4) другие врожденные уродства.

Дефекты развития центральной нервной системы наблюдаются приблизительно у 80% детей, родившихся с признаками АСП. Они выражаются в церебральных параличах, судорогах, нарушении координации, состоянии возбуждения и в других нарушениях центрального генеза. Обычно эти симптомы, отмечающиеся с периода новорожденности, сохраняются затем в течение многих лет жизни ребенка. Характерно, что деменция, присущая АСП, почти всегда имеет прогрессирующий характер. Клинические наблюдения, свидетельствующие о глубоких поражениях центральной нервной системы при АСП, подтверждаются результатами вскрытия. Наиболее часто у этих детей обнаруживают аномалии больших полушарий в виде недоразвития свода черепа, окклюзионную гидроцефалию, недоразвитие сосудистых сплетений желудочков мозга. При гистологическом исследовании препаратов мозга находят гетеротопию клеток глии и атипичное расположение клеточных слоев, свидетельствующее о нарушениях миграции нейронов в процессе внутриутробного формирования корковых структур [Jones K. L., Smith D. W., 1973; Clarren S. K. et al., 1978]. Достаточно типичным проявлением АСП является задержка роста (95%). Она начинается еще в период внутриутробной жизни и становится особенно выраженной в ближайшие месяцы и годы постнатального развития. Обычно задержка роста сочетается с отставанием общего развития ребенка. Аномалии развития плода — типичное проявление тератогенного действия алкоголя. Среди многочисленных уродств для АСП наиболее характерны такие как низкий лоб, дисплазия ушных раковин, микрофтальмия, укорочение глазных щелей, косоглазие, маленький седловидный нос, большой рот с тонкими губами, выпуклой верхней губой и узкой красной каймой («рот рыбы»), уплощение затылка (рис. 14) [Jones K. L., Smith D. W., 1975; Dehaene P. et al., 1977].

Среди других пороков развития, часто сопутствующих АСП, необходимо отметить врожденные пороки сердца, уродства верхних и нижних конечностей, аномалии развития диафрагмы, гидронефроз, нарушения развития наружных и внутренних половых органов, множественные гемангиомы [Jones K. L. et al., 1973; Palmer R. H. et al., 1974; Jones K. L., Smith D. W., 1975; Löser H. et al., 1976]. Следовательно, при развитии АСП почти всегда идет речь о возникновении множественных аномалий развития. Это ти-

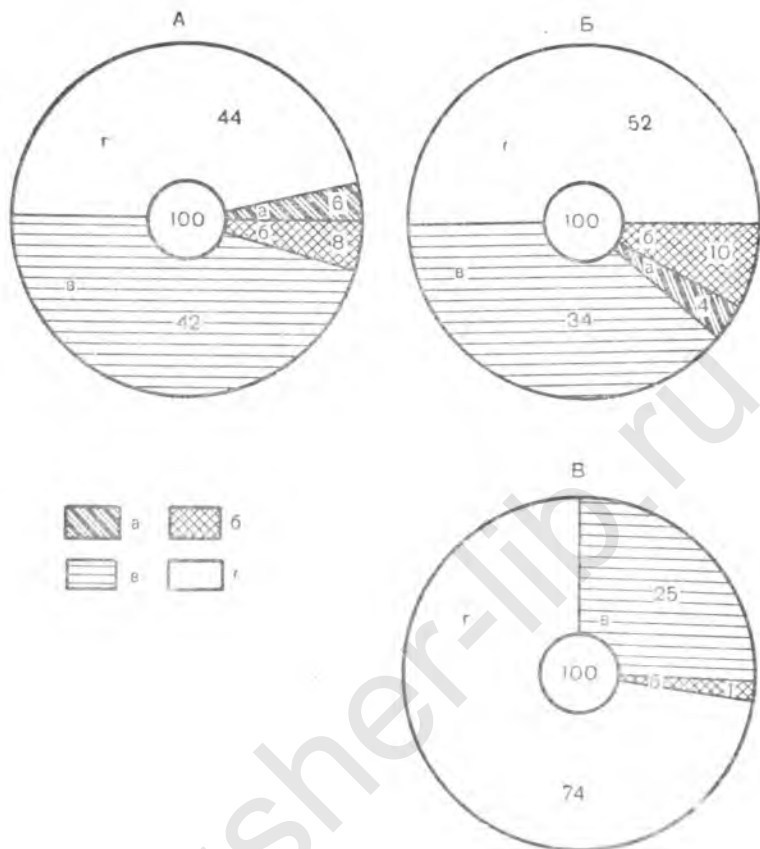


Рис. 14. Оценка состояния новорожденных в группах женщин, употреблявших и неупотреблявших спиртные напитки в периоды беременности и зачатия (по данным П. Т. Лещинского, 1983).

А — систематически употреблявшие алкоголь; Б — употреблявшие алкоголь в день зачатия; В — контрольная группа. На диафрагмах — проценты. Оценка в баллах: а — 0—3; б — 4—6; в — 7—8; г — 9—10.

пично для действия любого сильного тератогена на плод в период эмбрионального развития (органогенез и плацентация). Данные о тератогенном эффекте этанола были подтверждены на различных видах лабораторных животных: мышах [Randall C. L. et al., 1981], крысах [Martin I. C. et al., 1977], морских свинок [Schwetz B. A. et al., 1978], собаках [Ellis F. W., Pick I. R., 1980]. Возникновение уродств плода у различных видов экспериментальных

животных является важным доказательством выраженных тератогенных свойств этанола.

Представления о патогенезе АСП значительно расширились в результате проведенных *in vitro* экспериментальных исследований на эмбрионах млекопитающих. Данное исследование позволило изучить прямое действие этанола и его метаболита ацетальдегида на формирование первичных органов эмбриона. Для оценки прямого эмбриотоксического эффекта этанола и ацетальдегида была использована морфофункциональная модель культивирования эмбрионов крыс вне материнского организма [Скосырева А. М., 1982], ранее применявшаяся нами для изучения эмбриотоксических свойств ряда лекарственных веществ [Кирющенко А. П., Скосырева А. М., 1973]. Использование данной модели позволило наблюдать за развитием эмбрионов, находящихся на стадии раннего органогенеза, при наличии в среде культивирования различных концентраций алкоголя и ацетальдегида.

В результате проведенного исследования было установлено, что эмбриотоксический эффект этанола проявлялся при относительно высоких его концентрациях (от 0,5 мг/мл) в среде культивирования. При этом наблюдалось уменьшение числа сформированных сомитов, недоразвитие мозговых пузырей, нервной трубки, сердца и аллантаиса. По мере увеличения концентрации этанола в среде культивирования возрастала и выраженность его эмбриотоксического эффекта, а при концентрации 5 мг/мл отмечалась гибель всех эмбрионов. Повреждающее действие ацетальдегида отмечалось при более низких по сравнению с этанолом концентрациях данного вещества в среде культивирования (0,01 мг/мл) и проявлялось формированием сомитов неправильной формы, патологическим развитием нервной трубки, недоразвитием мозговых пузырей. По мере увеличения концентрации ацетальдегида в среде культивирования (до 0,05 мг/мл и более) наряду с дефектами развития эмбрионов проявлялся и выраженный эмбриональный эффект данного вещества.

Таким образом, в результате экспериментального исследования было установлено, что тератогенное и эмбриологическое действие ацетальдегида выражено более значительно (в 10—15 раз), чем этанола.

Экспериментальные данные о ведущей роли ацетальдегида в возникновении АСП находят свое подтверждение и в клинике. Так, установлено, что лечение страдающих алкоголизмом беременных тетурамом (антабус) увеличи-

вает риск возникновения АСП. Это, по-видимому, связано с тем, что тетурам, блокируя ферментную биотрансформацию этанола, приводит к возрастанию концентрации ацетальдегида в крови после приема алкоголя. В связи с этим некоторые исследователи [Vighelyi P. V., Osztovcics M., 1979] рекомендуют воздерживаться от подобной терапии у беременных, страдающих хроническим алкоголизмом. К числу лекарственных препаратов, способствующих инактивации алкогольдегидрогеназы, относятся метронидазол, левомицетин и некоторые другие [Dunn P. M. et al., 1979].

Наряду с непосредственным влиянием этанола и ацетальдегида на эмбрион и плод существенная роль в возникновении АСП принадлежит многочисленным нарушениям обмена веществ (углеводов, витаминов и других веществ), которые возникают при алкоголизме матери [Вегхейн П. В., Лейстнер Л., 1981]. Проявлениям тератогенного действия этанола способствуют такие факторы, как несбалансированное питание матери, заболевания беременной, интоксикация ксенобиотиками и др. [Mulvihill J. J. et al., 1976]. В механизме тератогенного эффекта этилового алкоголя существенное значение может иметь и его свойство индуцировать аномалии хромосом в соматических клетках.

Помимо тератогенного действия, этанол обладает и фетотоксическим эффектом, который проявляется в отстаивании развития плода и новорожденного, частом возникновении асфиксии при рождении, нарушении процессов адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде и их высокой заболеваемости [Лещинский П. Т., 1983].

П. Т. Лещинский (1983) исследовал состояние плода и новорожденного у трех групп пациенток: I группу составили 475 женщин, систематически употреблявших спиртные напитки во время беременности; II — 132 беременные, находившиеся в предполагаемый день зачатия в состоянии алкогольного опьянения; в III группу (контрольную) вошли 250 женщин, не употреблявших спиртные напитки. В результате проведенного наблюдения было установлено, (рис. 14), что среди пациенток I и II групп асфиксия новорожденного наблюдалась соответственно у 13,4 и 14,3%, что значительно превышало аналогичный показатель в контрольной группе (1,2%). Рождение детей с гипотрофией составило в I и II группах пациенток соответственно 21,9 и 29,5% (в контроле — 2,4%). Кроме того, в I и II группах частота аномалий развития плода была более высокой и составила соответственно 8,4 и 6,8%. Среди обследо-

ванных женщин I и II групп отмечалась также повышенная мертворождаемость (соответственно 9,05 и 10,6%) и высокая ранняя неонатальная смертность новорожденных (соответственно 3,47 и 2,27%). В контрольной группе эти показатели составили соответственно 0,4 и 0,8%.

Важно подчеркнуть, что не только систематическое применение спиртных напитков во время беременности, но и однократный их прием в день предполагаемого зачатия приводили к рождению детей с более низкой оценкой по шкале Апгар. В крайне тяжелом состоянии (оценка по шкале Апгар 0—3 балла) в I и II группах родилось соответственно 28 (5,9%) и 8 (4,5%) детей.

Наряду с клиническими наблюдениями [Лещинский П. Т., Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., 1984; Сольский Я. П., Тараховский М. Л., Лещинский П. Т., Барков Л. А., 1988] было проведено экспериментальное изучение влияния этилового алкоголя на организм плода и новорожденного. Опыты были проведены на беспородных крысах. Животные были разделены на 6 групп: I группа — контроль; животные находились на стандартном рационе вивария; II группа — самки и самцы, которым в день спаривания внутрижелудочно вводили 20% раствор этилового алкоголя из расчета 1 мл на 100 г массы тела; III группа — самки, которым в день спаривания с инактными самцами вводили этиловый алкоголь в той же дозе; IV группа — самцы, которым в день спаривания с инактными самками вводили этиловый алкоголь в той же дозе; V группа — самки, получавшие внутрижелудочно этиловый алкоголь в аналогичной дозе с 1-го по 21-й день беременности; VI группа — самки, которые получали этиловый алкоголь в аналогичной дозе на протяжении 4 нед и через месяц после отмены алкоголя были спарены с инактными самцами. О влиянии этилового спирта на плод судили по показателям пред- и постимплантационной смертности эмбрионов, общей эмбриолетальности, массы тела и длины плодов. Влияние на постнатальное развитие крысят определяли по изменениям их массы тела и длины на 1—10—20—30-й дни развития. Кроме того, регистрировали дни открытия глаз и появления волосяного покрова.

У беременных самок II и V групп существенно повышалась пре- и постимплантационная гибель эмбрионов; у самок III группы — предимплантационная гибель эмбрионов и общая эмбриолетальность, которая была в 5 раз выше, чем в контроле. У новорожденных крысят II и V групп отмечались выраженные нарушения физического развития,

что проявлялось в более позднем появлении волосяного покрова и открытии глаз по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что не только систематическое введение этилового спирта в период беременности, но и однократный его прием родителями в день спаривания сопровождается эмбриолетальным действием. В механизме данного эффекта этанола существенная роль, по-видимому, принадлежит гипоксии.

Полученные нами данные согласуются с результатами А. М. Скосыревой (1974), Ю. Д. Балики, В. Е. Карташевой (1981), которые в эксперименте провели дифференцированное изучение тератогенного эмбрио- и фетотоксического действия этанола в различные периоды беременности. Было установлено, что эмбрио- и фетотоксическое действие этанола имеет характерные особенности и зависит как от длительности введения, так и от сроков беременности. При этом отрицательное действие этанола наиболее выражено в период органогенеза, что проявляется высокой частотой внутриутробной гибели зародышей и частым возникновением аномалий развития (мозга, сердца, лицевого черепа и др.). Введение этанола самке в период беременности, соответствующий фетальному, не сопровождалось увеличением внутриутробной гибели плодов, но приводило к оставанию развития плодов и плаценты. При введении этанола самке в течение всей беременности возникали иные нарушения развития плода, которые проявлялись увеличением внутриутробной гибели и менее выраженными нарушениями физического развития потомства. И. Р. Барияк, С. Ю. Козачук, В. В. Андрашко (1980) выявили дозозависимый эмбриолетальный эффект этилового алкоголя при ежедневном его введении крысам линии Wistar на протяжении всей беременности. При дозе алкоголя 3,3 г/кг погибло ($63 \pm 3,8$) % плодов, при дозе 2,47 г/кг — ($57,1 \pm 3,9$) % плодов, при дозе 1,65 г/кг — ($33,3 \pm 3,5$) % плодов, 0,825 г/кг — ($21,6 \pm 3,6$) % плодов. У части плодов выявлены пороки развития мочеполовой системы и скелета. Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о значительной опасности для потомства употребления матерью алкоголя как в ранние, так и поздние сроки беременности.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные доказывают, что употребление алкоголя во время беременности следует считать фактором высокого риска перинатальной патологии. По данным К. L. Jones,

D. W. Smith (1974), перинатальная смертность при систематическом употреблении алкогольных напитков во время беременности может достигать 17%. Перинатальная смертность при АСП в основном обусловлена высокой мертворождаемостью (гипоксия плода, гипотрофия и функциональная незрелость, наличие врожденных уродств, несовместимых с жизнью), а также высокой частотой гибели новорожденного в неонатальном периоде (асфиксия, функциональная незрелость, аномалии развития).

Прогноз для потомства при развитии АСП также неблагоприятный. Если такие дети переживают неонатальный период и период раннего детства, то в дальнейшем у них нередко отмечаются различные заболевания и психические нарушения [Шурыгин Г. И., 1974; Скакун Н. П. и соавт., 1980; Сольский Я. П., Тараховский М. Л., Лещинский П. Т., Барков Л. А., 1988]. Риск развития АСП зависит от количества и регулярности приема спиртных напитков беременной.

Согласно данным М. Kaminski (1978), выраженный АСП развивается при систематическом употреблении во время беременности от 40 до 60 мл этилового алкоголя в день (в пересчете на чистый этанол), при этом вид алкогольных напитков не имеет значения. Кроме того, в литературе имеются сообщения, что гипотрофия плода — один из важнейших симптомов АСП — может возникать при ежедневном употреблении 20 мл этилового алкоголя [Davies P. T., 1982]. Особенно большую опасность для плода представляет употребление алкогольных напитков в первые 3—7 нед беременности [Berkowitz J. S., 1981].

Необходимо отметить, что не все исследователи придерживаются точки зрения относительно зависимости частоты возникновения АСП от количества и времени (триместров беременности) употребления этилового алкоголя. Так, M. Plant (1985) на основании многофакторного анализа исходов беременности у 1008 женщин установил, что влияние этанола на плод нельзя выразить прямой линейной зависимостью от количества и времени его потребления, при этом в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход.

Наиболее эффективной мерой профилактики АСП является полный отказ от спиртных напитков в период беременности. Большую опасность представляет прием алкоголя в период зачатия.

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ И НИКОТИНА НА ПЛОД

Проблема, связанная с влиянием курения матери на организм плода и новорожденного, имеет не только медицинское, но и важное социальное значение. В мире насчитывается около 40% курящих женщин, находящихся в репродуктивном возрасте. Курение среди женщин более распространено в больших городах, а также зависит от уровня образования. По статистическим данным, большинство курящих женщин имеют среднее и высшее образование. К. Wiener (1981) выявил, что почти 50% курящих женщин являются интенсивными курильщиками, которые выкуривают до 20 сигарет в день, а половина из них не отказывается от этой привычки и во время беременности.

Организм курильщика подвергается воздействию табачного дыма, имеющего сложный химический состав. В нем обнаружено более 150 различных токсических, канцерогенных и других химических соединений. Среди ингредиентов табачного дыма наиболее опасны никотин и окись углерода. D. Baird и соавт. (1985), исследуя влияние курения на частоту наступления беременности у 678 женщин в возрасте от 18 до 38 лет, обнаружили, что возможность забеременеть у курящей женщины составляет 67% от таковой у некурящей. Беременность значительно реже наступает у женщин, выкуривающих больше 40 сигарет в день. Данное явление авторы связывают с токсическим влиянием продуктов курения на генеративную функцию.

Курение является одним из факторов, приводящих к гипоксии плода, что обусловлено нарушением маточно-плацентарного кровообращения, развитием плацентарной недостаточности и повышенным образованием карбоксигемоглобина в крови беременной. Патология в развитии плода может быть и следствием измененных в результате курения функций основных систем материнского организма. В настоящее время установлено, что плацента хорошо проницаема для никотина. По данным К. Suzuki и соавт. (1974), при внутривенном введении беременным макакам резусам меченого никотина от матери к плоду через плаценту ежеминутно проникает 18% ^3H -никотина, а в обратном направлении около 10% вещества. Окись углерода проникает через плаценту путем простой диффузии, при этом определяется выраженная прямая корреляция между содержанием карбоксигемоглобина в крови матери и плода. Экспериментальные исследования Т. Mosier, Н. Jen-

sons (1972) показали, что при внутривенном введении беременным крысам меченого никотина данное вещество сравнительно быстро проникает через плацентарный барьер. Никотин накапливается в плаценте, в органах плода и амниотической жидкости, а также может рециркулировать в крови матери. Эмбриотоксическое действие никотина обусловлено не только его проникновением в кровь плода, но и аспирацией последним амниотической жидкости, содержащей никотин. Накапливаясь в плаценте, никотин оказывает вазоконстрикторное действие на сосуды маточно-плацентарного круга кровообращения, вызывая тем самым гипоксию плода. Некоторые из них могут погибнуть внутриутробно, а у оставшихся в живых наблюдаются выраженные нарушения развития. Кроме того, установлено, что под влиянием никотина в 2 раза снижается индекс проницаемости плаценты для ^3H -простагландина $F_{2\alpha}$ [Шевелева Г. А. и др., 1981]. Экспериментальные исследования подтверждают наличие у никотина фетотоксического эффекта. В опытах на беременных крысах линии Wistar, подвергавшихся воздействию табачного дыма с 1-го по 20-й день беременности, было установлено увеличение пред- и постимплантационной гибели эмбрионов и числа мертворождений. У плодов этих животных отмечалось уменьшение массы и длины тела, повышенная частота возникновения отечно-геморрагического синдрома. Увеличение гидронефроза, увеличение относительной массы надпочечников с одновременным снижением относительной массы сердца и наличие гистохимически выявляемых нарушений функции миокарда. Кроме того, у новорожденных крысят были выявлены такие поведенческие нарушения, как снижение активности в открытом поле и нарушение памяти. Важно отметить, что более чувствительными к повреждающему действию никотина оказались самки животных [Шевелева Г. А., Силантьева И. В., Шеина Н. И., 1987].

По данным Г. А. Шевелевой и соавт. (1984), при воздействии на беременных крыс никотина в дозах 5 и 1,5 мг/кг наблюдалось снижение выживаемости новорожденных крысят (в среднем на 24%) и уменьшение у них массы тела к половозрелому возрасту. При использовании у этих животных тестов, основанных на регистрации нарушений нормальных психофизиологических процессов (безусловнорефлекторное и условнорефлекторное поведение, способность центральной нервной системы к суммации подпороговых импульсов), было обнаружено, что никотин оказывает определенное влияние на становление функции

Т а б л и ц а 23. Эмбриолетальный эффект никотина при его введении

Доза никоти- на, мг/кг	Дни бере- мен- ности	Число жи- вот- ных	Число живых плодов	Эмбриональная гибель, %		
				до имплантации	после плацентации	общая
5,0	1—20	28	10,6±0,6	10,5±3,8	11,8±1,6*	20,5±4,1*
	1—8	10	10,1±0,9	4,4±3,3	17,0±6,0*	20,7±4,2*
1,5	1—20	22	10,7±0,9	5,5±4,3	10,5±3,2	15,6±4,3*
	1—8	10	9,9±1,1	11,4±4,4	12,7±7,3	22,4±7,5*
0,4	1—20	22	11,4±0,5	4,0±0,9	9,8±2,3	13,2±2,9
	1—8	10	10±0,8	10,5±3,3	8,4±2,4	17,3±4,2*
Конт- роль		14	11,4±0,4	2,8±0,5	4,4±0,5	7,2±0,7

* Достоверность различий ($p < 0,05$) с контролем.

нервной системы у потомства. В раннем постнатальном периоде поведенческие реакции у родившихся животных были подавлены. В половозрелом возрасте безусловнорефлекторное поведение потомства характеризовалось его активацией или фазовыми изменениями. При исследовании краткосрочной и долгосрочной памяти у самок из этого потомства было выявлено снижение латентного периода реакции избегания и повышение возбудимости центральной нервной системы. Выработка установочного условного рефлекса по тесту — плавание в водном лабиринте при дозе никотина 5 мг/кг — показала улучшение условнорефлекторной деятельности у потомков-самок. Представленные нами данные совпадают с результатами других исследователей [Bättig K., 1981; Genedani S. et al., 1983]. L. Carr и соавт. (1985) выявили снижение активности тирозингидроксилазы в полосатом теле мозга крысят 20- и 40-дневного возраста, матери которых в период беременности и лактации получали с питьевой водой никотин в дозах 2,4 или 4,5 мг/кг в день. На основании полученных данных авторы предположили, что нейрхимические эффекты никотина обусловлены непосредственным влиянием на мозг. R. Hamper и соавт. (1979) обнаружили, что воздействие никотина на организм в начале беременности замедляет дробление яйцеклетки и нарушает процессы имплантации. Было установлено, что никотин и его метаболиты способны изменять секрецию пролактина и прогестерона, снижать кровоток в

белым крысам в течение всей беременности и в I триместре

Масса плода, г	Длина плода, см	Масса плаценты, г	Плацентарный коэффициент	Количество внутриутробно погибших плодов, %
3,3±0,1*	3,2±0,1*	0,32±0,02*	0,11±0,02*	12
3,9±0,1*	3,5±0,04	0,5±0,02*	0,14±0,004*	24
3,6±0,1	3,3±0,04*	0,49±0,02	0,136±0,006	3,7
3,6±0,1	3,4±0,04*	0,53±0,02*	0,15±0,005*	5,2
3,5±0,07	3,3±0,04*	0,43±0,01	0,13±0,003	1,2
3,5±0,1	3,4±0,03	0,46±0,02	0,13±0,004	0
3,6±0,03	3,5±0,02	0,46±0,01	0,125±0,002	0

сосудах яйцеводов и в местах имплантации в матке, а также избирательно связываться с белками семенной жидкости. Все это может приводить к неполноценной имплантации, гибели эмбриона и плода.

По нашему мнению [Шевелева Г. А., Кирющенко А. П., 1981; Шевелева Г. А. и др., 1983], одной из причин увеличения частоты спонтанных абортс у курящих женщин может явиться непосредственное влияние никотина и, возможно, его метаболита котинина на зародыш на ранних стадиях развития. Так, в эксперименте введение белым крысам на протяжении всей беременности никотина в дозах 5; 1,5 и 0,4 мг/кг вызывало менее выраженные изменения эмбриогенеза, чем его введение в отдельные периоды внутриутробного развития. Эта закономерность прослеживалась при дозах никотина 0,4 и 1,5 мг/кг. При воздействии в течение всего периода антенатального развития большей дозы никотина (5 мг/кг) нарушения эмбриогенеза были более выражены, чем при воздействии данного вещества в отдельные периоды беременности. Это связано с выраженным токсическим влиянием данной дозы никотина, при которой, по-видимому, адаптации организма матери не происходит. Установлено, что наиболее опасно воздействие никотина в предимплантационный период, во время плацентации и органогенеза плода. При поступлении никотина в организм самки на протяжении всей беременности или в первую ее треть увеличение общей эмбриолетальности

происходило в основном за счет ранней гибели имплантированных эмбрионов и поздней гибели плодов 14—19 дней развития (табл. 23). Гибель плодов отмечалась при воздействии на беременную самку табачного дыма, а также никотина в дозе 1,5 и 5 г/кг в течение всей беременности, в периоды до имплантации и органогенеза плода и практически не встречалась при воздействии в плодный период.

Установлено, что развивающийся эмбрион находится в более неблагоприятных условиях, чем курящая мать. В фетальной крови, в сосудах пуповины повышается уровень никотина и котинина, а также карбоксигемоглобина, который накапливается в организме плода в концентрации, вдвое превышающей таковую в крови матери. Все это может служить причиной гипоксемии и задержки роста плода [Mochizuki M. et al., 1984]. При исследовании состава амниотической жидкости у курящих женщин W. Divers и соавт. (1981) обнаружили, что во II триместре беременности в околоплодных водах повышается содержание 3,4-дигидроксифенилгликоля, а в III триместре — адреналина и норадреналина, свидетельствующее, по-видимому, об активации адренергической системы плода. Курение матери во время беременности отрицательно сказывается на целом ряде физиологических реакций плода. Так, P. Eriksen, K. Marsal (1984) установили, что при курении матери значительно увеличивается частота внутриутробных дыхательных движений плода, удлиняются периоды отсутствия дыхательных и общих движений плода, что прямо зависит от уровня никотина в крови матери. Кроме того, у плода могут развиваться острые циркуляторные расстройства и увеличиваться скорость кровотока в аорте и вене пуповины, сопровождающиеся тахикардией и переменной децелерацией. Все это свидетельствует о прямом токсическом воздействии никотина на адренергическое звено вегетативной нервной системы плода. Возникающие у матери при курении гипоксию, а также метаболический и респираторный ацидоз ряд исследователей рассматривают как одну из причин замедленного роста плода и нарушения развития его сердечно-сосудистой системы. В экспериментах на беременных обезьянах было установлено, что однократное введение самке никотина в дозе 100 мкг (кг·мин) приводило к гипотензии и брадикардии у плода, возникновению у него гипоксии и ацидоза. Внутривенное введение никотина плоду вызывало у него аналогичные изменения [Suzuki K. et al., 1971]. По мнению авторов, отрицательное влияние никотина на плод связано с нарушением маточно-

плацентарного кровообращения, а также с прямым влиянием никотина на сердечно-сосудистую систему плода. О быстром трансплацентарном переходе никотина свидетельствуют данные К. Suzuki и соавт. (1974). В экспериментах на беременных обезьянах исследователи установили, что при однократном внутривенном введении самке 1 мг/кг никотина минимальная его концентрация в сыворотке крови плода определяется через 16 мин. В дальнейшем концентрация никотина в крови плода превышает таковую в крови матери. Высокие концентрации никотина определялись также в сердце, почках, надпочечниках, стенке желудка и селезенке плодов.

Г. А. Шевелева и соавт. (1984, 1987) провели экспериментальные исследования на крысах. Подопытным животным на протяжении всей беременности вводили под кожу никотин в дозах 5 мг/кг, 1,5 или 0,4 мг/кг. Животные других групп подвергались воздействию табачного дыма от 2 сигарет, содержащегося в 1 л воздуха (первый режим) или дыма от 2 сигарет, содержащегося в 3 л воздуха (второй режим). При анализе состояния сердечно-сосудистой системы у 21-дневных плодов от подопытных самок методом Степлса с дополненной нами морфометрической оценкой миокарда и крупных сосудов было показано, что никотин вызывает патологию развития кардиоваскулярной системы плода. Воздействие на беременных крыс всех трех доз никотина, а также табачного дыма в первом режиме приводило у плодов к уменьшению диаметра аорты, ее дуги, безымянной, сонной и подключичной артерий. Кроме того, при воздействии на самку никотина в дозах 5 и 1,5 мг/кг у плодов наблюдалось уменьшение толщины стенок левого желудочка сердца, а при дозе 5 мг/кг — и продольного размера сердца. При количественном гистохимическом исследовании миокарда плодов было обнаружено, что указанные дозы никотина, а также табачный дым вызывают повышенную утилизацию гликогена и тормозят деление кардиомиобластов, что характерно для хронической гипоксии. Кроме того, в результате воздействия на беременную самку никотина в дозах 5 и 1,5 мг/кг, а также табачного дыма в первом режиме у плодов наблюдались изменения относительной массы сердца. При воздействии никотина в дозе 5 мг/кг и ингаляции табачного дыма в обоих режимах у плодов отмечалось снижение относительной массы надпочечников. Воздействие никотина в течение всей беременности независимо от дозы приводило к снижению краниокаудального размера плодов, а при дозе

5 мг/кг — и их массы тела (см. табл. 23). Ингаляции табачного дыма самкам в первом режиме также снижали массу тела и размеры плодов. При исследовании внутренних органов плодов методом Вильсона было установлено возрастание частоты отека подкожной клетчатки, явлений гидронефроза, увеличение размеров мочевого пузыря, подкожные кровоизлияния различной степени выраженности на голове и туловище, что можно объяснить нарушением водного обмена, проницаемости сосудистой стенки и расстройствами гемодинамики в результате внутриутробной гипоксии плода. Изучение методом Дансона состояния костной системы показало, что влияние никотина замедляло процессы оссификации и снижало отложение в костях солей кальция.

В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии никотина на развивающиеся гонады. Так, K. Vähäkangas и соавт. (1985) отмечали уменьшение числа примордиальных фолликулов в яичниках плодов мышей, матерям которых на протяжении всей беременности производили ингаляцию табачного дыма.

Наши исследования впервые на клеточном и ультраструктурном уровнях показали цитотоксическое влияние никотина на женские половые клетки дофолликулярных стадий развития. Введение никотина в дозах 5; 1,5 и 0,4 мг/кг самкам крыс в период с 1-го по 8-й день беременности (период обособления первичных половых клеток — гооцитов от соматических элементов зародыша) индуцировало у 21-дневных плодов женского пола интенсивную дегенерацию ооцитов в пахитене. Результаты электронно-микроскопического исследования ооцитов плодов крыс подтвердили антенатальный гаметотоксический эффект никотина, который в основном проявлялся нарушением мембран органелл ооцитов. При этом наблюдалась прямая зависимость гаметотоксического эффекта от дозы вещества. Если при дозе никотина 0,4 мг/кг отмечались тенденция к расширению межмембранного пространства и деформация мембранных профилей, то при дозе 5 мг/кг наблюдался выраженный цитотоксический эффект. Он характеризовался гипертрофией элементов пластинчатого комплекса, везикуляцией митохондрий, значительным расширением цистерн гладкой цитоплазматической сети и межклеточных пространств в яичнике плодов. Кроме того, наблюдалось утончение, удлинение и закручивание отростков соматических клеток. Особого внимания заслуживают изменения ядерной мембраны половых клеток. Было отмечено обра-

зование большого количества пор и резкое неравномерное расширение перинуклеарного пространства, что, по-видимому, связано с повреждающим действием никотина на ооциты плодов. У плодов, подвергавшихся антенатальному воздействию никотина в дозе 5 мг/кг, в ооцитах на стадии пахитены наблюдалась сегрегация материала ядрышка на гранулярный и фибриллярный компоненты. Это можно рассматривать как неспецифическую реакцию клетки на повреждающее воздействие никотина.

Аналогичные, но более выраженные нарушения наблюдались в яичнике плодов, подвергавшихся антенатальному воздействию в тех же дозах никотина на протяжении всей беременности. Вероятно, основное повреждающее действие никотина проявляется в ранний период развития плода, а его дальнейшее поступление в организм усугубляет уже имеющиеся нарушения [Курило Л. Ф., 1983; Мардано-ва Г. В. и др., 1986].

Экспериментально обосновано и опосредованное отрицательное влияние никотина на плод, связанное с изменениями транспортно-трофических функций организма матки. На фоне функциональных нагрузок (введение простагландина $F_{2\alpha}$, окситоцина, метилэргометрина) или экстремальных состояний (острая астения) у белых крыс, которым на протяжении второй половины беременности ежедневно вводили никотин, сократилось время жизнеспособности плодов с $40,2 \pm 4,8$ мин в контроле до $20,9 \pm 2,9$ мин в основной группе ($p < 0,05$) [Филимонов В. Г. и др., 1982].

Вопрос о тератогенном влиянии на плод продуктов курения является спорным. Sh. Landesman, J. Emanuel (1979) считают, что результатом курения матери могут быть аномалии сердца и мозга плода.

В то же время отдельные авторы указывают на курение как этиологический фактор, способствующий появлению у детей таких врожденных уродств, как расщепление верхнего неба и губы. Клиническими наблюдениями установлено, что у курящих пациенток чаще встречаются невынашивание беременности, возрастает смертность и частота рождения детей с расщеплением верхнего неба и губы [Andrews J., Garry J. M., 1972].

Риск возникновения спонтанных абортс у курящих женщин в 1,7 раз выше, чем у некурящих, а частота самопроизвольных выкидышей на 34,4% выше.

Важно отметить, что у длительно куривших пациенток чаще встречалось по 2—3 выкидыша в анамнезе и имелась тенденция к прерыванию беременности в ранние сроки.

Влияние курения на плод 2 сигарет без фильтра было изучено у 8 интенсивно курящих женщин со сроком беременности более 34 нед. Уже через 5 мин от начала курения наблюдали учащение сердцебиения плода [Quigley M. E. et al., 1979]. Авторы относят этот эффект за счет стимуляции никотином надпочечников беременной, что сопровождается вазоконстрикцией, снижением кровотока в маточно-плацентарном круге кровообращения, а также за счет нарушения оксигенации тканей плода, вызванной повышенным содержанием в крови беременной карбоксиметгемоглобина. В то же время определенную роль играет и прямое влияние никотина на плод, связанное с высвобождением катехоламинов из надпочечников, воздействием никотина на центральную и вегетативную нервную систему последнего. В настоящее время доказана тесная взаимосвязь между курением матери в период беременности и низкой массой тела новорожденных [Stern L., 1981]. Механизм данного явления может быть связан с повышением метаболической функции плаценты вследствие выраженного стимулирующего влияния никотина на ряд плацентарных ферментов [Welch R. M., Harrison Y. E., Yomini B. W. et al., 1969]. В зависимости от интенсивности курения матери масса тела их новорожденных снижается от 90 до 540 г и сопровождается уменьшением длины тела, окружности головы и груди по сравнению с таковыми у детей некурящих женщин. Результаты наших клинико-статистических исследований согласуются с данными литературы. Анализ исходов родов у курящих женщин выявил снижение у их новорожденных массы тела на 162—300 г и длины тела — на 1—3 см по сравнению с этими показателями у детей некурящих женщин. Наблюдалось более частое рождение недоношенных детей и детей с гипотрофией (соответственно 7 и 11,3% — у курящих и 1,4 и 7,1% — у некурящих), а также преждевременных родов. Отдельные авторы объясняют снижение массы тела плода ухудшением аппетита и соответственно меньшим потреблением калорий курящей женщиной. Однако это предположение является спорным, поскольку в ряде работ показано отсутствие связи между массой тела ребенка при рождении и приростом массы тела курящей матери. В то же время данный фактор не может быть исключен. Вероятно, он оказывает опосредованное влияние на развитие плода [Dalaker K. et al., 1980]. При исследовании новорожденных от курящих матерей K. Harrison, A. Robinson (1981) выявили у них снижение рН и pO_2 , повышение pCO_2 и содержания карбокси-

гемоглобина в крови в зависимости от количества сигарет, выкуриваемых матерью в день, по сравнению с показателями у детей некурящих женщин. Курение матери, по мнению авторов, является одним из факторов хронической внутриутробной гипоксии плода, что в дальнейшем отражается на массе тела новорожденного. С целью привлечения внимания врачей к высокому риску для потомства курения матери во время беременности Р. Nieburg и соавт. (1985) предлагают ввести понятие «табачный синдром плода» (по аналогии с «алкогольным синдромом плода»). Авторы считают, что такой диагноз может быть поставлен, если мать выкуривала 5 или больше сигарет в день в период беременности, если у нее нет гипертензии, если масса тела ее новорожденного равна или ниже 2500 г, а соотношение массы его тела к длине больше 2,32.

Не менее важным является вопрос о переходе никотина к новорожденному с молоком матери. При исследовании молока курящих женщин в нем было обнаружено различное количество никотина и котинина, возрастающее с интенсивностью курения [Luck W., Nau H., 1985]. А. Majewski (1979) описал 4 случая отравления никотином новорожденных, матери которых курили в период лактации. У этих детей наблюдали изменение окраски кожных покровов, брадикардию, апноэ, рвоту после кормления, парез кишечника и др.

В то же время имеется мнение, что концентрации никотина, выявляемые в грудном молоке, не оказывают отрицательного влияния на новорожденного [Ferguson B. B., Wilson D. J., Schaffner W., 1976; Berlin Ch. M., 1981]. Даже при выкуривании кормящими женщинами 20—30 сигарет в день концентрация никотина в грудном молоке невысока. В то же время нельзя исключить и отрицательное воздействие на ребенка никотина, поступающего к нему ингаляционным путем (при вдыхании табачного дыма от курящей матери). Следует также иметь в виду, что курение вызывает угнетение лактации [Berlin Ch. M., 1981].

Для новорожденных от курящих матерей характерна более низкая оценка состояния по шкале Апгар. Кроме того, отмечается повышенная вязкость крови пуповины, связанная с увеличением клеточных элементов в единице объема крови и снижением индекса изменения формы эритроцитов, характерных для гипоксии [Buchan P., 1983]. В крови пуповины повышен уровень тиреоглобулина. U. Ericsson и соавт. (1985) предполагают, что при курении составные компоненты табака (тиоцианаты) могут прони-

каться через плаценту и оказывать непосредственное влияние на щитовидную железу плода. Имеются данные о морфологических нарушениях в сосудах пуповины у новорожденных, матери которых курили во время беременности. L. Curet и соавт. (1983) наблюдали у детей курящих матерей в 15,1% случаев дыхательную недостаточность. При изучении состояния здоровья 185 новорожденных и 95 детей последующих 5 лет жизни, матери которых во время беременности работали на табачном производстве и имели производственный контакт с никотином, было выявлено достоверное увеличение частоты заболеваемости детей периода новорожденности и снижение массо-ростовых показателей, сохранившееся до 5-летнего возраста [Боренштейн М. С., Шевелева Г. А., 1976]. Т. Merritt (1981) отметил увеличение частоты случаев пневмоний и бронхитов, увеличение неврологических и психических нарушений к 7—11 годам у детей, матери которых интенсивно курили, особенно после IV месяца беременности.

Таким образом, хроническая плацентарная недостаточность в совокупности с прямым эмбрио- и фетотоксическим эффектами никотина обуславливает возникновение гипотрофии и гипоксии плода, что выражается в повышении показателей перинатальной заболеваемости и смертности. Патологические изменения, возникшие у плода под влиянием никотиновой интоксикации, проявляются в период неонатального развития и в постнатальном онтогенезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Амон И., Хюллер Г.* Метаболизм лекарственных препаратов в организме беременной женщины//Клиническая фармакология при беременности.— М., Медицина, 1987.— Т. I.— С. 129—150.
- Архангельский А. А.* Эпилепсия и беременность//Акуш. и гин.— 1984.— № 12.— С. 63—66.
- Барияк И. Р., Тараховский М. Л.* Эмбриотоксическое и тератогенное действие бисчетвертичных аммониевых солей — (β -диалкиламиноэтил)-пиридина//Фармакология и токсикология (сб. научных работ).— Киев: Здоров'я, 1972.— Вып. 7.— С. 189—191.
- Барияк И. Р., Тараховский М. Л.* Эмбриотоксический эффект и токсичность ряда производных пиридина//Фармакология и токсикология (сб. научных работ).— Киев: Здоров'я, 1973а.— Вып. 8.— С. 99—102.
- Барияк И. Р., Тараховский М. Л.* Зависимость между химическим строением и повреждающим действием на эмбриогенез ряда дихлоргидратов (β -диалкиламиноалкил)-пиридина//Физиологические активные вещества (сб. научных работ).— Киев: Наукова думка, 1973б.— Вып. 5.— С. 92—96.
- Барияк И. Р., Шквар Л. А.* Влияние адреналина, хоридина и тиофосамида на внутриутробное развитие крыс//Докл. АН УССР. Сер. Б. Геол., хим. и биол. науки.— 1983.— № 3.— С. 60—63.
- Барков А. А., Лещинский П. Т.* Морфологические изменения в плаценте при употреблении алкоголя//Педіат. акуш. і гін.— 1982.— № 4.— С. 49—50.
- Бодяжина В. И.* Антиалкогольная пропаганда в системе профилактики аномалий развития у потомства//Акуш. и гин.— 1986.— № 3.— С. 3—5.
- Брагинцева Л. М., Вепринцев Б. М., Межевикина Л. М., Устынюк Т. К.* Исследование эмбриотоксичности препарата простагландинов на морских ежах *Strongylocentrotus nudus*, *Strongylocentrotus intermedius*//Фармакол. и токсикол.— 1986.— Деп. ВИНТИ № 3914-В.
- Бэннер В.* Общие принципы клинической фармакологии плода//Клиническая фармакология при беременности.— М., Медицина, 1987.— Т. I.— С. 229—252.
- Вегхейн П. В., Лейстнер Л.* Алкогольный синдром плода//Акуш. и гин.— 1981.— № 1.— С. 36—37.
- Вентка М., Дзецюхович Л., Ульман Ю.* Влияние препарата реланиума на состоянии плода и новорожденного//Новости фармакологии и медицины.— 1983.— № 1.— С. 20—23.

- Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Введение в перинатальную медицину.—М.: Медицина, 1978.—294 с.
- Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека.—Л.: Медицина, 1985.—159 с.
- Голованова И. В., Скосырева А. М., Шарова С. А., Гуськова Т. А. Переносимость некоторых нестероидных противовоспалительных средств экспериментальными животными при беременности//Фармакол. и токсикол.—1985.—Т. 48, № 1.—С. 66—68.
- Грановская Т. Н., Кирющенко А. П., Френкель В. Е. Особенности трансплацентарного перехода дигоксина и влияние этого сердечного гликозида на сердечную деятельность плода//Акуш. и гин.—1982.—№ 7.—С. 27—29.
- Грязнова И. М., Второва В. Г. Сахарный диабет и беременность.—М.: Медицина, 1985.—207 с.
- Гуськова Т. А., Голованова И. В. Влияние на эмбриогенез нового противовоспалительного препарата бикарфена//Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 44, № 6.—С. 721—723.
- Дживелегова Г. Д., Малиновская С. Я., Шалина Р. И. Гемореологические нарушения и их коррекция при поздних токсикозах беременных//Вопр. охр. мат.—1983.—Т. 28, № 10.—С. 55—60.
- Домула М., Вайсбах Г., Ленк Х., Келлер Я. Медикаментозное лечение во время беременности и состояние коагулирующих свойств крови новорожденного//Акуш. и гин.—1980.—№ 8.—С. 38—40.
- Дуда И. В., Герасимович Р. И., Балаклеевский А. И. Применение β -адреноблокаторов для возбуждения и усиления родовой деятельности//Акуш. и гин.—1981.—№ 10.—С. 32—35.
- Дыбан А. П., Баринов В. С., Акимова И. М. Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ//Арх. анат.—1970.—Т. 59, № 10.—С. 89—110.
- Дыбан А. П., Секирина Г. Г., Галинский Г. Ф. Действие аминокперина и культивируемые вне организма доимплантационные зародыши//Онтогенез.—1977.—Т. 8, № 2.—С. 121—127.
- Зацепилова Т. А., Кудрин А. Н. Влияние лекарственных веществ на плод//Фармация.—1983.—Т. 32, № 2.—С. 68—71.
- Кирющенко А. П. Трансплацентарный переход антибиотиков оксацилина, канамицина, фузидина и тетрациклина и их влияние на ранние стадии развития плода: Автореф. дис. докт. мед. наук.—М., 1975.—23 с.
- Кирющенко А. П. Влияние вредных факторов на плод.—М.: Медицина, 1978.—215 с.
- Кирющенко А. П., Скосырева Н. И. Влияние простагландина $F_{2\alpha}$ на развитие эмбрионов в стадии органогенеза//Простагландины в клинике и эксперименте.—М., 1978.—С. 96—98.
- Кирющенко А. П., Шевелева Т. А., Пугачева Т. Н., Емни Е. Л. Особенности проницаемости плаценты к 3H -простагландина $F_{2\alpha}$ в разные сроки беременности//Акуш. и гин.—1979.—№ 8.—С. 31.
- Клименко П. А., Позин В. М., Кулаев В. В., Орлов В. Н. Воздействие лекарственных средств на общую гемодинамику, кровообращение в матке (экспериментальное исследование)//Вопр. охр. мат.—1983.—Т. 28, № 10.—С. 55—60.
- Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А. Перинатальная эндокринология.—Л.: Медицина, 1986.—311 с.
- Котин А. М., Игнатьева Т. В. Изменение поведения крыс после воздействия глутатимидов на стадиях антенатального нейрогенеза//Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 45, № 4.—С. 73—76.

- Кудрин А. Н., Зацепилова Т. А., Пашин Ю. В. Мутагенное, эмбриотоксическое и тератогенное действие лекарственных веществ// Фармация.— 1980.— Т. 29, № 4.— С. 44—48.
- Кудрин А. Н., Зацепилова Т. А. Влияние лекарственных веществ на формирующиеся мужские половые клетки//Фармация.— 1982.— Т. 31, № 3.— С. 43—47.
- Кудрина Е. А., Крутьковская Н. П., Кирющенко А. П. Показатели гормональной функции фетоплацентарной системы при лечении угрожающих преждевременных родов партусистеном//Акуш. и гин.— 1981.— № 5.— С. 13—16.
- Курило Л. Ф., Шевелева Г. А., Скосырева А. М. и др. Антенатальное действие алкоголя, никотина и курения на популяцию ооцитов плодов крыс//Тр. Крымск. мед. ин-та «Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих».— Симферополь, 1983.— С. 19—21.
- Леонов Б. В. Половые гормоны и гормоноподобные соединения в раннем эмбриогенезе.— М.: Медицина, 1979.— 160 с.
- Лещинский П. Т. Влияние алкогольной интоксикации на течение беременности и родов//Педiatr. акуш. i гин.— 1979.— № 2.— С. 43—44.
- Лещинский П. Т., Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г. Влияние этилового алкоголя на беременную, плод, новорожденного (экспериментальные опыты)//Педiatr. акуш. i гин.— 1984.— № 2.— С. 52—54.
- Лукин В. А., Леонов Б. В., Дворжак М., Травник П. Эмбриотоксическое влияние 7-окса-13-простиноевой кислоты (антагониста простагландинов) в период преемплантационного развития//Акуш. и гин.— 1981.— № 6.— С. 11—14.
- Марданова Г. В., Курило А. Ф., Шевелева Г. А., Игнатьева Е. Л. Ультраструктура ооцитов плодов крыс после введения никотина беременным самкам//Вестн. АМН СССР.— 1986.— № 1.— С. 15—22.
- Мартышин М. Я., Архангельский А. Е. Опыт лечения ранних токсикозов метоклопрамидом//Акуш. и гин.— 1981.— № 3.— С. 44—45.
- Мисюлин С. С., Дворжак М., Шерстнев М. П. и др. Некоторые стороны обмена эмбрионов при развитии в условиях изменения концентрации простагландина $F_{2\alpha}$ //Тр. ин-та/2-й Моск. мед. ин-т.— 1981.— Т. 164. Сер.: Гистология.— Вып.— С. 71—77.
- Мичурина Н. В., Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г. Влияние интенсана на показатели системы мать—плод при экспериментальной хронической гипоксии//Педiatr. акуш. i гин.— 1985.— № 3.— С. 50—51.
- Ничога Л. А., Воропаева С. Д. Изучение трансплацентарного перехода гентамицина в эксперименте//Акуш. и гин.— 1981.— № 1.— С. 50—51.
- Новиков Е. И., Абрамченко В. В., Корхов В. В. и др. Индукция родов вагинальным применением простагландинов//Синтез и исследование простагландинов (Тезисы Всесоюзного симпозиума).— Таллин, 1986.— С. 184.
- Овчаров Р., Борисова Н. Увреждане на плода от лекарства//Съврем. мед.— 1983.— Т. 34, № 1.— С. 16—30.
- Пап А. Г., Тараховский М. Л., Дашкевич В. Е., Цыпкун А. Г. Влияние простагландина $F_{2\alpha}$ на состояние плода и новорожденного при сердечно-сосудистой патологии у беременных//Простагландины в эксперименте и клинике (Тезисы Первой Всесоюзной конференции).— М., 1978.— С. 115—116.

- Попов В. Б.* Тестирование химических веществ в культуре постимплантационных зародышей//Общие закономерности и контролирующие механизмы раннего эмбриогенеза млекопитающих в норме и патологии.—Л., 1985.—С. 58—69.
- Рябченко В. П.* Влияние анабазина гидрохлорида на эмбриогенез белых крыс и кроликов//Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 45, № 1.—С. 87—90.
- Сагло В. И.* Влияние натрия салицилата на хромосомный аппарат соматических клеток крыс и их зародышей//Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 45, № 5.—С. 88—89.
- Скакун Н. П., Воронцов А. А., Спикун Г. К., Шендевицкий В. И.* Алкогольный синдром плода//Вопр. охр. мат.—1980.—№ 4.—С. 58—62.
- Скакун Н. П.* Кинетика и тератогенное действие этилового алкоголя//Акуш. и гин.—1981.—№ 1.—С. 12—15.
- Скосырева А. М., Кондриков Н. И., Крутьковская Н. П., Кирющенков А. П.* Влияние партусиена на развитие плода//Акуш. и гин.—1979.—№ 5.—С. 54—55.
- Скосырева А. М., Балика Ю. Д., Карташева В. Е.* Влияние этилового алкоголя на развитие эмбриона и плода в эксперименте//Акуш. и гин.—1981.—№ 1.—С. 38—39.
- Скосырева А. М.* Изучение тератогенных и эмбриотоксических свойств некоторых лекарственных веществ и алкоголя//Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 45, № 1.—С. 83—86.
- Скосырева А. М.* Сравнительное изучение прямого эмбриотоксического действия алкоголя и его метаболита ацетальдегида в период органогенеза//Акуш. и гин.—1982.—№ 1.—С. 49—50.
- Смольникова Н. М., Стрекалова С. Н.* Развитие потомства при антенатальном воздействии феназепамы//Фармакол. и токсикол.—1980.—Т. 43, № 3.—С. 299—302.
- Смольникова Н. М., Голованова И. В., Пройнова В. А. и др.* Эмбриотоксическое действие лекарств//Фармакол. и токсикол.—1982.—Т. 45, № 4.—С. 115—119.
- Смольникова Н. М., Аллахвердиев В. Д., Любимов Б. И.* Развитие потомства после антенатального воздействия лития оксидбутирата//Фармакол. и токсикол.—1985.—Т. 48, № 1.—С. 73—76.
- Сольский Я. П., Мичурина Н. В.* Лечебно-профилактическое применение интенкордина при хронических состояниях у беременных женщин//Съезд акушеров-гинекологов Белорусской ССР, 4-й: Труды, 1985.—С. 349.
- Сольский Я. П., Тараховский М. Л., Лещинский П. Т., Барков Л. А.* Влияние алкоголя на организм матери, плода и новорожденного.—Киев: Здоров'я, 1988.—104 с.
- Сома Х.* Морфологическое строение плаценты и его значение для фармакодинамики и фармакокинетики//Клиническая фармакология при беременности.—М., Медицина, 1987.—Т. 1.—С. 42—51.
- Тараховский М. Л., Барляк И. Р.* Актуальные вопросы влияния химических веществ на плод//Съезд фармакологов Украинской ССР, 3-й: Тез. докл.—Винница, 1977.—С. 177—178.
- Тараховский М. Л.* Патофизиологические подходы к фармакотерапии гипоксических состояний плода и новорожденного//Физиол. журн. СССР.—1982.—Т. 28, № 5.—С. 530—535.
- Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г.* Современные аспекты патогенеза гипоксии плода и новорожденного//Акуш. и гин.—1982а.—№ 7.—С. 11—12.

- Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г.* Фармакотерапия гипоксических состояний плода и новорожденного//Вопр. охр. мат.—1982.—Т. 27, № 3.—С. 55—59.
- Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., Задорожная Т. Д.* Влияние интенокордина на морфофункциональные особенности микроциркуляции в плаценте и матке//Фармакология и токсикология (сб. научных трудов).—Киев: Здоров'я, 1984.—Вып. 19.—С. 55—59.
- Тараховский М. Л., Михайленко Е. Т., Грищенко В. И.* и др. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.—Киев, Здоров'я, 1985.
- Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., Зайцев Л. М.* Особенности действия простагландинов на систему мать — плацента — плод//Синтез и исследование простагландинов: Тезисы Всесоюзного симпозиума.—Таллин, 1986.—С. 128.
- Тараховский М. Л., Дашкевич В. Е.* Оценка эффективности методов медикаментозной коррекции слабости родовой деятельности//Педиатр., акуш. і гін.—1988.—№ 1.—С. 56—59.
- Тимошенко Л. В., Скакун Н. П., Скакун Т. К.* Алкогольный синдром плода—Киев: Здоров'я, 1987.—112 с.
- Тиходеева И. Н., Чеботарь Н. А.* Сравнение эмбриотоксического действия некоторых лекарственных веществ при однократном и трехкратном введении//Общие закономерности и контролируемые механизмы раннего эмбриогенеза млекопитающих в норме и патологии.—Л., 1985.—С. 91—94.
- Федорова М. В.* Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода.—М.: Медицина, 1982.—208 с.
- Филимонов В. Г., Шевелева Г. А., Стрельченко Н. В.* Исследование некоторых показателей функционального состояния организма матери и плода при воздействии никотина//Акуш. и гин.—1982.—№ 11.—С. 35—37.
- Фильцанова Г. А., Мальцева Л. Ф.* Определение эмбриотоксического и тератогенного действия ниламида хлоргидрата//Всесоюзная учредительная конференция по токсикологии.—Москва, 25—27 ноября 1980. Тез. докл.—М., НИИ гигиены труда и проф. заболеваний АМН СССР, 1980.—С. 132.
- Холодов Л. Е., Яковлев В. П.* Клиническая фармакокинетика.—М.: Медицина, 1985.—444 с.
- Цыпкун А. Г.* Влияние фенобарбитала на механизм адаптации новорожденных кроликов к гипоксии//Физиол. журн. СССР.—1979.—№ 4.—С. 353—358.
- Цыпкун А. Г.* Сравнительная оценка влияния но-шпы и компламина на маточно-плацентарный кровоток и транспорт кислорода в системе мать — плод//Фармакология и токсикология (сб. научных работ).—Киев: Здоров'я, 1987.—Вып. 22.—С. 90—95.
- Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М., Горовенко В. И., Раами А. А.* Результаты применения простина E_2 (в таблетках) для возбуждения и стимуляции родовой деятельности//Акуш. и гин.—1981.—№ 10.—С. 30—32.
- Шайкин В. И.* Изучение тератогенной и эмбриотоксической активности левамизола//Всесоюзная учредительная конференция по токсикологии: Москва, 25—27 ноября, 1980.—Тез. докл.—М., НИИ гигиены труда и проф. заболеваний. АМН СССР, 1980.—С. 134.
- Шевелева Г. А., Пугачева Т. Н., Кирющенков А. П., Крутьковская Н. П.* Проницаемость плацентарного барьера для меченого партусистена//Акуш. и гин.—1980.—№ 2.—С. 48—49.
- Шевелева Г. А., Кирющенков А. П.* Влияние никотина на развитие плода и потомства//Акуш. и гин.—1981.—№ 6.—С. 31—33.

- Шевелева Г. А., Кирющенко А. П., Шеина Н. И.* и др. Влияние никотина на проницаемость плаценты и сердечно-сосудистую систему плода//Республ. конф. акуш.-гинекологов Литовской ССР, 10—11 сентября, 1981: Тез. докл. Клайпеда, 1981.—С. 18—21.
- Шевелева Г. А., Силантьева И. В., Шеина Н. И.* Влияние никотина на эмбриогенез и развитие плода//Акуш. и гин.—1983.—№ 10.—С. 56—57.
- Шевелева Г. А., Кирющенко А. П., Шеина Н. И., Силантьева И. В.* Особенности влияния никотина на систему мать—плод при воздействии в течение всей беременности//Фармакол. и токсикол.—1984.—Т. 47, № 3.—С. 78—83.
- Шевелева Г. А., Шеина Н. И., Силантьева И. В.* Исследование постнатального развития потомства крыс после антенатального воздействия никотином//Фармакол. и токсикол.—1984.—Т. 47, № 5.—С. 85—89.
- Шевелева Г. А., Силантьева И. В., Шеина Н. И.* Влияние табачного дыма на систему мать—плод и развитие потомства//Акуш. и гин.—1987.—№ 1.—С. 52—56.
- Штамм Х.* Действительная необходимость в проведении лекарственной профилактики и терапии во время беременности//Клиническая фармакология при беременности.—М., Медицина, 1987.—Т. 2.—С. 7—26.
- Aerts L., Van Assche F. A.* Effect of ritodrine on the maternal and fetal endocrine pancreas of the rat//J. Biol. Neonate.—1985.—Vol. 47, N 2.—P. 107—112.
- Albengres E., Tillement J. P.* Phenytoin in pregnancy: a review of the reported risks//Biol. Res. Pregnancy.—1983.—Vol. 4, N 2.—P. 71—74.
- Amon I., Amon K.* Placental transfer and fetal distribution of metronidazole in early human pregnancy//Int. J. Biol. Res.—1980.—Vol. 1.—P. 61—64.
- Anand S., Van Thiel D. W.* Prenatal and neonatal exposure to cimetidine results in gonadal and sexual dysfunction in adult males//Science.—1982.—Vol. 218, N 4571.—P. 493—494.
- Andersson K. E., Forman A., Ulmsten U.* Pharmacology of labor//J. Clin. Obstet. and Gynec.—1983.—Vol. 26, N 1.—P. 56—77.
- Assael B. M., Como M. L., Miraylia M. G.* et al. Ampicillin Kinetics in pregnancy//Brit. J. Clin. Pharmacol.—1979.—Vol. 8.—P. 286—288.
- Baird D. D., Wilcox A. J.* Cigarette smoking associated with delayed conception//JAMA.—1985.—Vol. 253, N 20.—P. 2979—2983.
- Barlow S. M.* Drugs in pregnancy: effects on postnatal development and behaviour//Trends. Pharm. Sci.—1982.—Vol. 3, N 6.—P. 254—256.
- Berkowitz G. S.* An epidemiologic study of preterm delivery//Amer. J. Epidem.—1981, Vol. 113, N 1.—P. 81—92.
- Berlin Ch. M.* Pharmacologic considerations of drug use in the lactating mother//J. Obstet Gynec.—1981.—Vol. 58, N 5.—Suppl.—P. 17—23.
- Berlin Ch. M., Vesell E. S.* Antipyrine disposition in milk and saliva of lactating women//J. Clin. Pharmacol.—1982.—Vol. 31, N 1.—P. 38—44.
- Bigl V., Dalitz E., Kunert E.* The effect of d-amphetamine and amitriptyline administered to pregnant rats on the locomotor activity and neurotransmitters of the offspring//Psycho-pharmacol.—1982.—Vol. 77, N 4.—P. 371—375.

- Birkett D. J., Gryglel J. J.* Fundamentals of clinical pharmacology: 11. Durg treatment in pregnancy and the perinatal period//*Med. Progr.*—1981.—Vol. 8, N 7.—P. 73—80.
- Bontroy M. J., Vert P., Bianchelli G.* Infants born to hypertensive mothers treated by acebutolol. Pharmacological studies in the perinatal period//*J. Develop. Pharmacol.*—1982.—Vol. 4, Suppl. 1.—P. 109—115.
- Brendel K., Duhamel R. S., Shepard T. H.* Embryotoxic drugs//*Biol. Res. Pregnancy.*—1985.—Vol. 6, N 1.—P. 1—54.
- Brodset P., Ronayette D., Negrier S., Bouquier J. J.* Collapsus a frequence cardiaque basse chez deux nouveau nes de meres traitees par beta-bloqueur//*Presse Med.*—1985.—Vol. 14, N 2.—P. 105—106.
- Bylsma-Howell M., Riggs K. W., McMorland G. M.* et al. Placental transport of metoclopramide. Assessment of maternal and neonatal effects//*Can Anaesth. Soc. J.*,—1983.—Vol. 30, N 5.—P. 487—492.
- Carr L. A., Walter D. E., Meyer D. C.* Postnatal development in the rat following pre-or postnatal exposure to nicotine//*Res. Commun. Subst. Abuse.*—1985.—Vol. 6, N 3.—P. 151—164.
- Chapman J. B., Cutler M. G.* Effects of phenobarbitone on development and behaviour in the offspring of mice//*Brit. J. Pharmacol.*—1982.—Vol. 76, Suppl.—P. 226.
- Cockburn J., Moar V. A., Ounsted H., Redman C. W. Y.* Final report of study on hypertension during pregnancy: the effect of specific treatment on the growth and development of the children//*Lancet.*—1982.—N 8273.—P. 647—649.
- Cohen D. F., Homonnai Z., Paz G. F.* The effects of anticonvulsant drugs on the development of male rats and their fertility//*J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*—1982.—Vol. 45, N 9, P. 844—846.
- Creatsas G., Pavlatos M., Lolis D., Kaskarelis D.* Ampicillin and gentamicin in the treatment of fetal inrauterine infections//*J. Perinat. Med.*—1980.—Vol. 8.—P. 13—18.
- Cummings A. J.* A survey of pharmacokinetic data from pregnant women//*J. Clin. Pharmacokinet.*—1983.—Vol. 8, N 4.—P. 344—354.
- Dalaker K., Grünfeld B., Jansen A.* Smoking in pregnancy//*J. Oslo City Hosp.*—1984.—Vol. 34, N 3—4.—P. 21—27.
- Dallon K.* The effect of progesterone and progestagens on the featus//*Neuropharmacology.*—1981.—Vol. 20, N 1213.—P. 1267—1269.
- Davidson L. W. F., Sumner D. D., Parker J. C.* Chloroform: a review of its metabolism, teratogenic, mutagenic and carcinogenic potential//*Drug Chem. Toxicol.*, 1982, Vol. 5, N 1.—P. 1—87.
- Davison J. M., Dellagrammatikas H., Parkin J. M.* Maternal azcithioprine therapy and depressed harmopaiesis in the babies of renal allagraft patients//*Brit. J. Obstet. and Gynec.*—1985.—Vol. 98, N 3.—P. 233—239.
- Diaz J.* Disruption of the brain growth spurt in adolescent rats by chronic phenobarbital administration//*J. exp. Neurol.*—1983.—Vol. 74, N 2.—P. 559—563.
- Dudley D., Hardie M. J.* Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent//*Amer. J. Obstet. Gynec.*—1985.—Vol. 151, N 2.—P. 181—184.
- Durandy A., Brami Ch., Griscelli C.* The effects of indomethacin administration during pregnancy on womens and newborns. T-suppressor lymphocyte activity and onHLA class II expression by newborns leukocytes//*Amer. J. Reprod. Immunol.*—1985.—Vol. 8, N 3.—P. 94—100.

- Dvorchik B. H.* Drug disposition during pregnancy//*Int. J. Biol. Res. Pregnancy.*—1982.—Vol. 3, N 3.—P. 129—137.
- Edwards A.* Drugs in breast milk—a review of the recent literature//*Austr. J. Hosp. Pharm.*—1981.—Vol. 11, N 1.—P. 27—39.
- Eriksen P. S., Marsal K.* Acute effects of maternal smoking in fetal blood flow//*Acta Obstet. Gynec.*—1984.—Vol. 63, N 5.—P. 391—397.
- Falabella A., Foresta C.* Ittero neonatale e beta-mimetici nelle minacce di parto prematuro//*G. ital. Ostet e Ginec.*—1985.—Vol. 7, N 4.—P. 295—297.
- Fejani N. A., Verma V. L., Chatten J. S., Mittelmann S.* Terbutaline in the management of acute intraprtum fetal acidosis//*J. Reprod. Med.*—1983.—Vol. 28, N 12.—P. 587—861.
- Ferencz C., Matanoski G. M., Wilson P. D. et al.* Maternal hormone therapie and congenital heart disease//*Teratology.*—1980.—Vol. 21.—P. 225—239.
- Filtenborg J. A.* Persistent pulmonary hypertension after lithinm intoxication in the newborn//*Eng. J. Pediat.*—1982.—Vol. 138, N 4.—P. 321—323.
- Finnel R. H., Chernoff G. F.* Mouse fetal hydrantoin Syndrome: effects of maternal seizures//*Epilepsia.*—1982.—Vol. 23, N 4.—P. 423—429.
- Frizelly V.* Lijekovi trusnoca i dojenic//*Lejecn. Vjesn.*—1982.—Vol. 104, N 10—12.—P. 484—487.
- Fuente M., Alia M.* The teratogenicity of cyproheptidine in two generations of Wistar rats//*Arch. int. Pharmacodyn.*—1982.—Vol. 257, N 1.—P. 168—176.
- Fujii T., Nakatsuka F.* Potentiating effect of caffeine on teratogenicity of alkylating agents in mice//*Teratology.*—1983.—Vol. 28, N 1.—P. 29—33.
- Gai N., Grimm V. E.* The effect of prenatal exposure to diazepam on aspects of postnatal development and behavior in rats//*Psychopharmacology.*—1982.—Vol. 78, N 3.—P. 225—229.
- Gardey-Levassori C., Richard M., Hayguel S. et al.* ³H-salbutamol placental transfer in pregnant rats on the 19th day of gestation//*J. Develop. Pharmacol.*—1982.—N 4.—P. 151—157.
- Genbacev O., Cemerivic B., Poljakovic L., Ilic D.* Effects of drugs and placental metabolism Inculation studies using placental tissue slices//*Placenta: Largest Hum. Diopsy. Pap. Meet Harvard Med. Sch. and Nat. Inst. Health.*—Oxford e. a., 1982.—P. 113—126.
- Gladtko E.* Pharmacokinetic aspects of the elimination of basis in the newborn//*Perinatal pharmacology—risk of intoxication of the newborn. Ann. Mestle.*—1981.—N 48.—P. 37—49.
- Golding J., Vivian S., Baldwin J. A.* Maternal anti-nauseants and clefts of lip and palate//*J. Hum. Toxicol.*—1985.—Vol. 2, N 1.—P. 63—73.
- Granati B., Grella P. V., Pettenazzo A. et al.* The prevention of respiratory distress syndrome in premature infants: efficacy of antenatal aminophylline treatment versus prenatal glucocorticoid administration//*Pediat. Pharmacol.*—1984.—Vol. 4, N 1.—P. 21—24.
- Green C. J., Monk C. J., Kinght J. F. et al.* Chronic exposure of rats to enflurane 200 p.p.m.: no evidence of toxicity or teratogenicity//*Brit. J. Anaesth.*—1982.—V. 54, N 10.—P. 1097—1104.
- Guignard J. P.* Maturation of renal function//*J. Develop. Pharmacol.*—1982.—V. 4, suppl. 1.—P. 19—27.
- Hansen D. K., Billings R. E.* Phenytoin teratogenicity and effects on embryonic and maternal folate metabolism//*Teratology.*—1985.—Vol. 31, N 3.—P. 363—371.

- Hansen N. B., Oh W., La Rqchelle F., Stohestreet B. S.* Effects of maternal ritodrine administration on neonatal renal function//*J. Pediat.*—1983.—Vol. 103, N 5.—P. 774—780.
- Harlap S.* Spontaneous fetal loss in women using different oral contraceptives around the time of conception//*Int. J. Epidem.*—1980.—Vol. 9.—P. 49—56.
- Harlap S., Eldor J.* Births following oral contraceptive failures//*Obstet. Gyn.*—1980.—Vol. 55, N 4.—P. 447—452.
- Harris W. H.* Effects of pharmacological agents on general hemodynamics and peripheral circulation during fetal and postnatal development//*J. Pharmacol. exp. Ther.*—1982.—Vol. 16.—P. 211—246.
- Hannach R. S., Roth S. H., Spira A. W.* The effects of chlorpromazine and phenobarbital in vasculogenesis in the cerebellar cortex//*Acta neuropath.*—1982.—Vol. 57, N 4.—P. 306—308.
- Hays D. P.* Teratogenesis: a review of the basic principles with a discussion of selected agents: part I//*Drug Intelligence.*—1981.—Vol. 15, N 6.—P. 444—458.
- Heikkinen L., Luoma P., Glostalo P.* Phenobarbital increases the E_3/E_2 ratio in late pregnancy//*Acta endocr.*—1985.—Vol. 103, Suppl. N 256.—P. 141.
- Hemminki E.* Diuretics in pregnancy: a case study of a worthless therapy//*J. Soc. Sci. and Med.*—1984.—Vol. 18, N 12.—P. 1011—1018.
- Hendrickx A. G., Cukierski M., Prahalada S.* et al. Evaluation of benedictin embryotoxicity in non-human primates: I. Ventricular septal defects in prenatal macaques and baboon//*Teratology.*—1985.—Vol. 32, N 2.—P. 179—189.
- Hirsch H. A.* Transfer of various antibiotics into the intrantorine compartments during steady in the mother//*Int. J. Biol. Res.*—1980.—Vol. 1.—P. 124—127.
- Hüller H.* Arzneimittel und Plazentafunktion//*Zbl. allg. Path.*—1982.—Bd 126, 5b.—S. 525—526.
- Hüller H., Jährig K., Steinhoff R., Traeger H.* Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode.—Berlin: Verlag volk und Gesundheit, 1980.—236 S.
- Hüter J.* Medikamente während der Schwangerschaft//*Pädiat. Prax.*—1981.—Bd 24, 4.—S. 587—593.
- Ita C. E., Singhvi S. M., Heald A. F., Migdalof B. H.* Distribution of captopril to fetuses and milk of rats//*Xenobiotica.*—1982.—Vol. 12, N 10.—P. 627—652.
- Itami F., Kanoh S.* Studies on the pharmacological bases of fetal toxicity of drugs I. Relation of fetal toxicity and tissue concentration of acetylsalicylic acid with pyrogen in pregnant rats//*Folia pharmacol. Jap.*—1982.—Vol. 79, N 5.—P. 357—367.
- Jansen H., Joffe S., Chernick V.* Drug-induced changes in fetal breathing activity and sleep state//*Can. J. Physiol. Pharmacol.*—1983.—Vol. 61, N 4.—P. 315—324.
- Jean Ph., Boneraudi J. J., Lamby H.* et al. Brome, bromides grossesse et allaitement. A propos de 2 observations//*J. toxicol. med.*—1985.—Vol. 5, N 1.—P. 25—33.
- Jenkins P.* The use of antiinfective agents in pregnancy.—A review of their safety and adverse effects//*Aust. J. Hosp. Pharm.*—1981.—Vol. 11, N 4.—P. 93—97.
- Joffe J. M., Sayka L. F.* Paternal drug exposure: effects on reproduction and progeny//*J. Semin. Preinatol.*—1982.—Vol. 6, N 2.—P. 116.
- Jusko J.* Pharmacodynamic principles in chemical teratology: dose-effect

- relationships//*J. Pharmacol. exp. Ther.*—1972.—Vol. 183, N 3. P. 469—480.
- Kelemen S. I.* Az anyaty es a gyogyszerel//*Gyogyszereink.*—1984.—Vol. 34, N 7.—P. 198—213.
- Khepa K. S.* Adverse effects in human and animals of prenatal exposure to selected therapeutic drugs and estimation of embryofetal sensitivity of animals for human risk assessment//*Issues and Rev. Teratol.*—1984.—Vol. 2.—P. 399—507.
- Killam A. P.* Tobacco smoking//*Pinc. Med. Ther. Pregnancy.*—New York; London, 1985.—P. 114—117.
- Kitagawa H., Saito H., Ueno K.* et al. Acetylsalicylic acid induced fetotoxicity and drug metabolism//*J. Pharmacodyn.*—1982.—Vol. 5, N 3.—P. 539.
- Krauer B., Krauer F., Hytten F.* Drug prescribing in Pregnancy./Ed. by F. Ling.—London: Churchill Livingstone, 1984.—188 p.
- Kuemmerle H. P.* Clinical pharmacology of chemotherapeutic agents in pregnancy//*Drug. Exp. Clin. Res.*—1980.—Vol. 6, N 5.—P. 457.
- Kuemmerle H., Brendel K.* Clinical Pharmacology in Pregnancy.—New York, Thieme-Stratton Inc., 1984.—168 p.
- Leonard B. E.* Effect of psychotropic drugs administered to pregnant rats on the behaviour of the offspring//*J. Neuropharmacol.*—1981.—Vol. 20, N 12B.—P. 1237—1242.
- Leonard B. E.* Behaviour teratology: postnatal consequences of drug exposure in utero//*Arch. Toxicol.*—1982, Suppl.—N 5.—P. 48—58.
- Lewis J. H., Weingold A. B.* The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation//*Amer. J. Gastroent.*—1985.—Vol. 80, N 11.—P. 912—923.
- Lewis P. J.* Drug toxicity in obstetrics//*Arch. Toxicol.*, 1982, Suppl. 5.—P. 195—196.
- Lewis P. J., Hurden E. L.* Drugs and Breast feeding//*Human Teratogenesis and Related Problems*/Ed. by D. F. Hawkins.—London: Churchill Livingstone, 1983.—243 p.
- Liedholm H., Wahlin-Boll E., Hanson A.* et al. Transplacental passage and breast milk concentrations of hydralazine//*Europ. J. Clin. Pharm.*—1982.—Vol. 21, N 5.—P. 417—419.
- Lindeberg S., Sandström B., Lundborg P., Regarolth C. G.* Disposition of the adrenergic blocker metoprolol in the latepregnancy woman, the amniotic fluid, the cord blood and the neonate//*Acta obstet. gynec. scand.*—1984.—Vol. 63, Suppl. N 118.—P. 61—64.
- Lisiewicz J., Moszczynski P.* Wplyw palenia tytoniu na uktad kr wiotworczy i immunologiczny cztowicka//*Post. hig. i. med. dosw.*—1985.—Vol. 39, N 4.—P. 383—406.
- Loble W.* Hypertension in pregnancy: pathophysiology and management//*Drugs.*—1984.—Vol. 28, N 2.—P. 170—188.
- Lönnnerholm G., Lindström B.* Terbutaline excretion into breast milk//*Brit. J. Clin. Pharmacol.*—1982.—Vol. 13, N 5.—P. 724—730.
- Luck W., Nau H.* Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers//*J. Pediat.*—1985.—Vol. 107, N 5.—P. 816—820.
- Lunell N. O., Kulas J., Rane A.* Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women//*Europ. J. clin. Pharm.*—1985.—Vol. 28, N 5.—P. 597—599.
- Lustgavten J. S., Podos S. M.* Topical timolol and the nursing mother//*Arch. Ophthalmol.*—1983.—Vol. 101, N 9.—P. 1381—1382.
- Luxford M. E., Kellaway G. S. M.* Pharmacokinetics of digoxin in pregnancy//*Europ. J. Clin. Pharm.*—1983.—Vol. 25, N 1.—P. 117—121.

- Marsk L.* Teratology study in the mouse using a prostaglandin and a prostaglandin synthetase inhibitor//*Toxicol. Lett.*—1986.—Vol. 6, N 6.—P. 423—426.
- Matsuo A., Kast A., Tsukenari Y.* Teratology study with orsiprenaline sulfate in rabbits//*Arzneimittel-Forsch.*—1982.—Bd 2, 8.—S. 808—810.
- McAnley D. M., Halliday G. L., Johnsnton J. R.* et al. Cimetidine in labour: absence of adverte effect on the high-risk fetus//*Brit. J. Obstet. Gynec.*—1985.—Vol. 92, N 4.—P. 350—355.
- Mochizuki M., Maruo T., Masuki K., Ohtsu T.* Effects of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy//*Amer. J. Obstet. Gynec.*—1984.—Vol. 149, N 4.—P. 413—420.
- Moriguchi M., Scott W. J.* Prevention of caffeine-induced limb malformations by maternal adrenalectomy//*Teratology.*—1986.—Vol. 33, N 3.—P. 319—322.
- Morrison J. C., Todd E. L., Lipshitz J.* et al. Meperidine metabolism in the parturient//*J. Obstet. Gynaec.*—1982.—Vol. 59.—P. 359—367.
- Morselli P. L., Franco-Morselli R., Bossi L.* Clinical pharmacokinetics in newborn and infants. Age related differences and therapeutic implications//*J. Clin. Pharmacokinet.*—1980.—Vol. 5, N 6.—P. 485—527.
- Moulin M. A., Müller G., Letellier Ph.* et al. Traitment d'une tachyarythmie foetale et posologic de la digoxine//*Therapie.*—1983.—Vol. 38, N 1.—P. 67—69.
- Mulleux Ph., Tassinari M. Sh., Keith D. A.* Behavioral outcome after prenatal exposure to phenytoin in rats//*Teratology.*—1983.—Vol. 27, N 2.—P. 149—157.
- Munro C. D.* Drug usage in pregnancy//*Aust. J. Hosp. pharm.*—1981.—Vol. 11, N 4.—P. 108—114.
- Murphy J. F.* Drugs and pregnancy//*Irish. Med. J.*—1984.—Vol. 77, N 2.—P. 52—56.
- Nadykaldine P. I.* Gyószerekés terhesség//*Gyogyszereink.*—1980.—Vol. 30, N 7.—P. 289—309.
- Nakamoto T., Hartman A. D., Miller-Narvey G.* et al. Chronic caffeine intake by rats during gestation and lactation effects various parts of the neonatal brain//*Biol. Neonate.*—1986.—Vol. 49, N 5.—P. 277—283.
- Nation R. L.* Drug kinetics in child birth//*Clin. Pharmacokinet.*—1980.—Vol. 5, N 4.—P. 340—364.
- Nau H.* Teratogenic valproic acid concentrations: infusion by implanted minipumps as conventional injection regimen in the mouse//*Toxicol. appl. Pharmacol.*—1985.—Vol. 80, N 2.—P. 243—250.
- Neumann M. G.* Einfluss von meclufenoxat auf die Gemfchtsentmicklung, Fertilität und Wurfgröße bei Wistar-Ratten//*J. Biomed. biochim. acta.*—1985.—Bd 44, H. 2.—S. 289—300.
- Nieburg Ph., Marks J. S., McLaren N. M., Remington P. L.* The fetal tobacco syndrome//*JAMA.*—1985.—Vol. 253, N 20.—P. 2998—2999.
- Nigro N.* Esistono le malformazioni congenite da caffeina.//*Minerva pediat.*—1983.—Vol. 35, N 1—2.—P. 41—43.
- Nishijama M., Abe M., Arisaka T.* et al. Studies on the metabolic fate of ³H-ritodrine. II. Absorption, distribution and excretion of ³H-ritodrine in the pregnant rats//«Иякухин кэнкю»—1985.—Vol. 16, N. 1.—P. 123—129.
- Nishimura M., Iizuka M., Iwaki S., Kasi A.* Repairability of drug-induced "wavy ribs" in rat offspring//*Arzneimittel-Forsch.*—1982.—Bd 32, 12.—S. 1518—1522.

- Nomara T., Isa Y., Kurohama et al.* Enhancement effects of barbital on the teratogenicity of aminopyrine//*J. Toxicol.*—1984.— Vol. 29, N 4.— P. 281—291.
- Nöschel H., Peiker G., Müller B. et al.* Pharmacokinetics during pregnancy and delivery//*Int. J. Biol. Res. Pregnancy.*—1982.— Vol. 3, N 3.— P. 66—68.
- O'Brien W. F., Cefalo R. S., Crissom M. P. et al.* The influence of asphyxia on fetal Lidocaine toxicity//*Amer. J. Obstet. Gynec.*—1982.— Vol. 142, N 2.— P. 205—208.
- O'Hare M. F., Kinney C. D., Murnaghan G. A., McDevitt D. G.* Pharmacokinetics of propranolol during pregnancy//*Europ. J. Clin. Pharm.*—1984.— Vol. 27, N 5.— P. 583—587.
- O'Mahony D. P.* Perinatal toxicology: problems and hazards//*Arch. Toxicol.*—1982.— Suppl.— N 5.— P. 64—66.
- Pacifici G. M., Tomson T., Bertilsson L., Rane A.* Valpromide/carbamazepine and risk of Teratogenicity//*Lancet.*—1985.— N 8425.— P. 397—398.
- Pamazzoto L. J., Gurro F. A., Paterson J. A. et al.* Toxicological assessment of lidocaine in the pregnant rat//*J. Dent. Res.*—1985.— Vol. 64, N 10.— P. 1214—1217.
- Perus M. A., Hudson P. M.* Postnatal development and behaviour in offspring of enflurane exposed pregnant rats//*Arch. int. Pharmacodyn.*—1982.— Vol. 256, N 1.— P. 134—144.
- Peterson R. L.* Consequences associated with nonnarcotic analgesics in the fetus and newborn//*Ped. Proc.*—1985.— Vol. 44, N 7.— P. 2309—2317.
- Phil C. C., Norton S.* Effects of perinatal methamizole exposure on a developmental test battery for neurobehavioral toxicity in rats//*Toxicol. appl. Pharmacol.*—1982.— Vol. 63, N 1.— P. 133—141.
- Philipson A., Stiernstedt J.* Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy//*Amer. J. Obstet. Gynec.*—1982.— Vol. 142.— P. 823—828.
- Pipkin F. B., Symonds E. M., Turner S. K.* The effect of captopril (SQ 14.225) upon mother and foetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbits//*J. Physiol. (Gr. Brit.)*—1982.— Vol. 323.— P. 415—422.
- Plant M.* Women, drinking, and pregnancy.— London: Tavistock, 1985.— 234 p.
- Plotz E. I., Nocke W., Schander K. et al.* Sex hormones and related compounds, including oral contraceptives//*Side effects of drugs Annual 5 Ed. M. Dukes.*— Amsterdam, 1981.— P. 126.
- Pulkkinen P.* Smoking and pregnancy: the influence of maternal and gestational factors on the outcome of pregnancy and the newborn//*Ann. chir. et gynaecol.*—1985.— Vol. 74, Suppl. N 197.— P. 55—59.
- Rao J. M., Arulappu R.* Drug use in pregnancy: how to avoid problems//*Drugs.*—1981.— Vol. 22, N 5.— P. 409—414.
- Raymond J. P., Goldstein E., Konopka P. et al.* Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers//*Hormone Res.*—1985.— Vol. 22, N 3.— P. 239—246.
- Ridd M. G., Brown K. F., Moore R. E.* Diazepam plasma binding in the perinatal period. Influence of nonsteroid fatty acids//*Europ. J. Clin. Pharm.*—1982.— Vol. 22.— P. 153—158.
- Rosen T. W., Schimmel M.* A short review of perinatal pharmacology//*Bull. N. Y. Acad. Med.*—1983.— Vol. 59, N 7.— P. 669—677.
- Rubin P. S., Butters L., Kelman A., Reid J.* Influence of pregnancy on pharmacokinetics and concentration effect relationships of the

- antihypertensive drug labetalol//J. Clin. Exp. Hypertens.—1982.—Vol. 131, N 2—3.—P. 194.
- Saito H., Yokoyama A., Takeno S.* et al. Fetal toxicity and hypoglycemia induced by acetylsalicylic acid analogues//Res. Commun. Chem. Path. and Pharmacol.—1982.—Vol. 38, N 2.—P. 269—279.
- Sandström B., Lindeberg S., Lundborg P.* Disposition on the adrenergic blocker metoprolol in the late pregnant woman, the cord blood and the neonate//J. Clin. Exp. Hypertens.—1982.—Vol. 131, N 2—3.—P. 193.
- Schoenfeld A., Buckman L., Nissenkorn F.* et al. Hemorrhages in the newborn following labor, induced by oxytocin or dinoprostone//Arch. Ophthalmol.—1985.—Vol. 103, N 7.—P. 932—934.
- Serag El-Din M. N., Hafez M., Bassiouni N., Abdel-Nabi S. M.* Study of the mutagenicity and teratogenicity of holotrane in subanaesthetic concentrations//J. Egypt. Med. Ass.—1983.—Vol. 66, N 7—9.—P. 377—387.
- Sionfi A., Hellion D., Lumbroso P.* et al. Oxprenolol placental transfer, plasma concentrations in newborns and passage into breast milk//Brit. J. Clin. Pharmacol.—1984.—Vol. 18, N 3.—P. 453—456.
- Skalko R. G., Poche P. D., Kwasigroch T. E.* The toxicology of chemical interactions during pregnancy in the mouse: caffeine and phenytoin//Toxicology.—1984.—Vol. 30, N 1.—P. 7—16.
- Slotkin T. A., Weigel N. A., Seidler F. J., Whitmore W. L.* Toxic effects of maternal methadone administration on cardiac development in the neonatal rat: potential participation of altered polyamine levels in growth impairment//Toxicol. Lett.—1982.—Vol. 14, N 3—4.—P. 131—135.
- Smithberg M., Dixit P. K.* Teratogenic effects of lithium in mice//Teratology.—1982.—Vol. 26.—P. 239—246.
- Staz H., Hebold G., Sponer G.* The induction of "wavy ribs" in fetuses by xeniotics and its prevention//Colloq. LNRA.—1982.—N 8.—P. 273—276.
- Stegner H.* Anzidentelle Bupivacain-Intoxikation eines Neugeborenen. Komplikation einer kaudalanästhesie//Gynäkol., Prax.—1982.—Bd 6, 2.—S. 239—240.
- Subramani Ch.* The harmful effect of drugs on the lactating mother and their infant//Antiseptic.—1983.—Vol. 90, N 6.—P. 299—301.
- Thorley K. J.* Pharmacokinetics of atenolol in pregnancy and lactation//Drugs.—1983.—Vol. 25, Suppl. N 2.—P. 216—217.
- Thorley K. J., McAinsh J.* Levels of the beta-blockers atenolol and propranolol in the breast milk of women treated for hypertension in pregnancy//J. Biopharm. and Drug. Dispos.—1983.—Vol. 4, N 3.—P. 299—301.
- Tuchmann-Duplessis H.* Drugs and other xeniotics as teratogens//J. Clin. Pharmacol.—1984.—Vol. 26, N 3.—P. 273—344.
- Uger K. E., Scott W. J.* Acetazolamide teratology: enhancement by administration of uterine vasoconstrictive agents//Teratology.—1983.—Vol. 27, N 2.—P. 81.
- Ungvary G., Tartai E., Lorincz M., Barcza G.* Egy alterjedten hasznalt ipari veggi anyag a tolual es ez acetilstalicilsav (aspirin) eggut-hes embriotoxikus hatasa//Munkavedelem.—1982.—Vol. 28, N 4—6.—P. 25—31.
- Van Kreel B. K.* Basis mechanisms of placental transfer//Biological Research in Pregnancy.—1981.—Vol. 2, N 1.—P. 28—36.

- Vähäkangas K., Rajaneimi H., Pelkonen O.* Ovarian toxicity of cigarette smoke exposure during pregnancy in mice.//*Toxicol. Lett.*—1985.—Vol. 25, N 1.—P 75—80.
- Vecchia C. L., Franceschi S., Decarli A. et al.* Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia//*Amer. J. Epidem.*—1986.—Vol. 123, N 1.—N. 22—29.
- Verloes A., Lambotte C.* Anticonvulsivants et grossesse una mise au point sur le risque tératogène//*Rev. méd. Liège.*—1986.—Vol. 41, N 21.—P. 879—886.
- Viarne F., Gold F., Berger C. et al.* Consommation de médicaments et de tabac pendant la grossesse//*Rev. Franc. Gynec.*—1982.—Vol. 77, N 7.—P. 561—565.
- Waddell W. J., Martowe C.* Transfer of drugs across the placenta//*J. Pharmacol. exp. Ther.*—1981.—Vol. 14, N 3.—P. 375—390.
- Wallenburg H. C. S., Kuij Ken J. P. J. A.* Effects of diazoxide on maternal and fetal circulations in normotensive and hypertensive pregnant sheeps//*J. Perinat. Med.*—1984.—Vol. 12, N 2.—P. 85—96.
- Warkany J.* Anti-tuberculous drugs//*Teratology.*—1979.—Vol. 20.—P. 133—138.
- Wichman K.* Metoprolol in the treatment of mild to moderate hypertension in pregnancy-effects of fetal heart activity//*J. clin. Exp. Hypertens.*—1986.—Vol. 135, N 2.—P. 195—202.
- Wiest W., Hiltmann W. D., Hettenbach A. et al.* Die postnatale Adaptation des Neugeborenen nach kombinierter Tokolyse mit Fenoterol und Metoprolol//*Arch. Genäk.*—1983.—Bd 235, 1—4.—S. 602.
- Wilson A. L., Matzke G. R.* The treatment of hypertension in pregnancy//*Dug. Inrelligence.*—1981.—Vol. 15, N 1.—P. 21—26.
- Yaffe S. J.* Clinical implications of perinatal pharmacology.//*Europ. J. Clin. Pharm.*—1960.—Vol. 18, N 1.—P. 3—7.
- Zickerman H., Shalev E., Gilard G., Katzuni E.* Further study of the inhibition of premature labor by indometacin//*J. Perinat. Med.*—1984.—Vol. 12, N 1.—P. 19—23 (part I); P. 25—28 (part II).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Coleman R. A.* The role of the placenta in lipid metabolism and transport//Semin. Perinatol.—1989.—Vol. 136.—N 3.—P. 180—191.
- Doyle L. W.* et al. Antenatal steroid therapy and 5 year outcome of extremely low birth weight infants//Obstet. Gynecol.—1989.—Vol. 73, N 5. part. I.—P. 746.
- Fabel G.* External harmful substances during pregnancy and their effects on embryo and fetus//Zentralblatt fur Gynecol.—1988.—Vol. 110.—P. 1546—1555.
- Gilbert-Barness E.* et al. The pathologist's perspective of genetic disease. Malformation and dysmorphology//Pediatr. Clin. North. Am.—1989.—Vol. 36, N 1.—P. 163—187.
- Ginsberg J. S., Hirsh J.* Anticoagulants during pregnancy//Annual Review of Medicine. 1989.—Vol. 40.—P. 79—86.
- Parisi V. M., Walsh S. W.* Fetal vascular responses to prostacyclin//Am. J. Obst. Gyn.—1989.—Vol. 160, N 4.—P. 871—878.
- Pulkinen M. O., Piironen O., Vainikka J.* A study of the effect of mifepristone (antiprogestosterone) followed by prostaglandine on uterine activity and fetal heart rate in patients having a termination of pregnancy//Arch. Gynecol. Obstetr., 1989.—Vol. 244.—P. 275—278.
- Richardson B. S., Homan J., Carmichael L.* Adrenocorticotrophic hormone, cortisol and progesterone changes in the lamb during the perinatal period//Amer. J. Obstet. Gynecol.—1989.—Vol. 160, N 4.—P. 967—973.
- Sandahl B.* Smoking habits and spontaneous abortion//Eur. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol.—1989.—Vol. 31.—P. 23—32.
- Viteri F. E., Schumacher L.* Maternal malnutrition and the fetus//Semin. Perinatol.—1989.—Vol. 13, N 3.—P. 236—247.
- Hydatidiform mole (A gynecologic oncology group study)*//Amer. J. Obstet. Gynecol.—1989.—Vol. 160, N 4.—P. 805—811.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Раздел I. Общие закономерности и механизмы влияния лекарственных средств на плод (М. Л. Тараховский)	5
Глава 1. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов в системе мать — плацента — плод	6
1.1. Фармакокинетика лекарственных препаратов в организме беременной	9
1.2. Трансплацентарный перенос лекарственных препаратов	19
1.3. Фармакокинетика лекарственных препаратов в организме плода	29
1.4. Фармакокинетика лекарственных препаратов в период лактации	38
Глава 2. Особенности действия лекарственных веществ на плод	43
Раздел II. Частная фармакология и токсикология плода	67
Глава 3. Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему (М. Л. Тараховский)	67
3.1. Средства для наркоза	67
3.2. Снотворные средства	69
3.3. Психотропные препараты	74
3.3.1. Седативные средства	74
3.3.2. Транквилизаторы	75
3.3.3. Нейролептические средства	80
3.3.4. Психостимуляторы	84
3.3.5. Антидепрессанты	87
3.4. Противосудорожные средства	90
3.5. Анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства	97
3.6. Лекарственные средства, действующие на центральные нейромедиаторные процессы	107
3.7. Противорвотные средства	109

Глава 4. Лекарственные средства, действующие на периферический отдел нервной системы (М. Л. Тараховский)	111
4.1. Холинергические средства	112
4.2. Адренергические средства	116
4.3. Антигистаминные средства	118
4.4. Местноанестезирующие средства	120
Глава 5. Лекарственные средства, действующие на функции различных органов и систем (М. Л. Тараховский)	123
5.1. Средства, влияющие на сократительную активность и тонус матки	123
5.2. Сердечные гликозиды (М. Л. Тараховский, А. П. Кирющенко)	133
5.3. Антиаритмические средства	136
5.4. Гипотензивные и сосудорасширяющие средства	137
5.5. Антикоагулянты	151
5.6. Диуретические средства	154
5.7. Средства, действующие на функции желудочно-кишечного тракта	158
Глава 6. Лекарственные средства, влияющие на процессы обмена веществ (А. П. Кирющенко)	161
6.1. Гормональные препараты	161
6.1.1. Гормоны гипофиза и их синтетические аналоги	161
6.1.2. Препараты, стимулирующие и тормозящие функцию щитовидной железы и их синтетические аналоги	164
6.1.3. Гормон паращитовидных желез и его синтетические аналоги	167
6.1.4. Гормоны коры надпочечников и их синтетические аналоги	168
6.1.5. Препараты женских половых гормонов и их синтетические аналоги	171
6.1.6. Препараты мужских половых гормонов и их синтетические аналоги	177
6.1.7. Гормоны поджелудочной железы и синтетические сахаропонижающие препараты	179
6.2. Витамины и их синтетические аналоги	181
Глава 7. Противомикробные и противопаразитарные средства (А. П. Кирющенко)	187
7.1. Антибиотики	187
7.1.1. Препараты группы бензилпенициллина	188
7.1.2. Антибиотики группы стрептомицина	194
7.1.3. Антибиотики-аминогликозиды	195
7.1.4. Антибиотики группы тетрациклина	198
7.1.5. Антибиотики группы цефалоспоринов	205
7.1.6. Антибиотики-макролиды	206
7.1.7. Левометицин	206
7.1.8. Антибиотики различных групп	207
7.2. Сульфаниламидные препараты	212
7.3. Производные нитрофурана и нафтиридина	214
7.4. Противотуберкулезные препараты	214

7.5. Средства для лечения трихомоноза и других протозойных инфекций	215
7.6. Противогрибковые препараты	217
Глава 8. Противоопухолевые и иммуотропные средства (А. П. Кирющенко)	219
8.1. Противоопухолевые антибиотики	220
8.2. Противоопухолевые препараты растительного происхождения	220
8.3. Антагонисты фолиевой кислоты	221
8.4. Антагонисты пуринов и пиримидинов	224
8.5. Алкилирующие противоопухолевые препараты	224
8.6. Иммуотропные средства (М. Л. Тараховский)	226
Глава 9. Влияние этилового спирта на плод (А. П. Кирющенко, М. Л. Тараховский)	232
Глава 10. Влияние курения и никотина на плод (А. П. Кирющенко, Г. А. Шевелева)	244
Список литературы	255

Монография

**Александр Прокофьевич Кирющенко,
Мирон Лазаревич Тараховский**

**ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
АЛКОГОЛЯ И НИКОТИНА НА ПЛОД**

Зав. редакцией *Ю. В. Махотин*
 Научный редактор *Е. А. Соснова*
 Редактор издательства *Л. А. Ключникова*
 Мл. редактор *Н. Д. Карцева*
 Художественный редактор *С. М. Лымина*
 Художник *А. С. Гейнце*
 Технический редактор *С. В. Рыбалко*
 Корректор *Т. Г. Засыпкина*

ИБ № 4718

Сдано в набор 10.08.89. Подписано к печати 21.11.89. Т-16829. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 2. Гарнитура литерат. Печать высокая. Усл. печ. л. 14,28. Усл. кр.-отт. 14,58. Уч.-изд. л. 16,19. Тираж 25 000 экз. Заказ № 1119. Цена 1 р. 20 к.

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

Областная ордена «Знак Почета» типография им. Смирнова Смоленского облуправления издательств, полиграфии и книжной торговли, 214000, г. Смоленск, проспект им. Ю. Гагарина, 2.