

Проведение фармакотерапии в период беременности: опасность в квадрате или способ защитить будущее?

Физиологические изменения мочевыделительной системы и водно-электролитного гомеостаза в период беременности (БН), принципы и подходы к ведению беременных с сопутствующей нефрологической патологией, вопросы профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний мочевыделительной системы у этой категории пациенток, проблема отеков в период гестации, тактика ведения БН и родов у женщин с единственной, а также с трансплантированной почкой, находящихся на гемо- или перитонеальном диализе, имеющих сопутствующую патологию (гломерулонефрит, сахарный диабет, преэклампсию); особенности пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии почек имеют особую актуальность в гинекологической практике.

→ Об особенностях и ограничениях фармакотерапии нефрологической патологии в период БН рассказал **член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь**, акцентировав внимание на изменении фармакокинетики лекарственных средств (ЛС) при БН, рисках, которыми сопровождается применение медикаментозного лечения, показаниях и противопоказаниях к использованию различных препаратов в период БН, а также на возможностях использования ЛС в лечении беременных с патологией почек.

Изменения фармакокинетики ЛС в период БН наблюдаются на различных этапах – всасывания,

распределения, трансформации, выведения.

Абсорбция

При БН существенно замедляется моторика желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), рН в желудке снижается, а в кишечнике повышается, что существенно влияет на всасываемость ЛС, принимаемых перорально. Увеличивается время контакта препарата с агрессивной средой желудка и кишечника, что сопровождается разрушением нестабильных к воздействию кислоты ЛС и повышением биодоступности кислотоустойчивых препаратов. Изменяется также абсорбция лекарственных веществ, имеющих слабощелочную или слабощелочную реакцию.

Помимо этого, у беременных отмечаются усиление кровоснабжения и повышение активности респираторной системы, из-за чего



В.И. Медведь

Член-корреспондент НАМНУ, д.м.н., профессор, руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев

улучшается биодоступность аэрозольных ЛС.

Повышение биодоступности трансдермальных ЛС в период БН

обусловлено перераспределением регионарного кровотока и усилением кровоснабжения кожи и подкожной жировой клетчатки.

Распределение

Выраженные изменения распределения ЛС при БН вызваны увеличением объема циркулирующей крови (при одноплодной БН – на 35%, у беременных двойней – на 50%; период максимальной гиперволемии – 26-32-я недели), накоплением избыточного количества воды (около 8 л), снижением уровня белков и их связывающей способности, увеличением количества жировой ткани, механизмом трансплацентарного перехода (является принципиальным отличием; приводит к снижению концентрации препарата в крови матери («обеднение» крови), поскольку по градиенту концентрации ЛС поступают в околоплодные воды и кровь плода). Снижение связывающей способности белков оказывает двойственное влияние на процесс распределения ЛС: с одной стороны, за счет увеличения количества свободной фракции препарата повышается его терапевтическая эффективность, наблюдается более быстрое достижение оптимальных концентраций действующего вещества; с другой – отмечаются ускоренная элиминация ЛС почками и трансформация ЛС в печени.

Метаболизм

Изменения метаболизма ЛС на фоне БН до конца не изучены. В большинстве литературных источников и авторских обзоров указаны данные о повышении активности системы микросомального окисления, что приводит к ускорению метаболизма средств, трансформирующихся в печени. Кроме того, ЛС метаболизируются и плацентой.

Экскреция

У беременных повышается скорость клубочковой фильтрации, снижается уровень креатинина, что сопряжено с ускорением элиминации ЛС с преимущественно почечным путем выведения, усиливаются продукция и клиренс желчи, что влияет на выведение ЛС печенью.

В некоторой степени к нарушению экскреции приводит снижение перистальтики кишечника.

Тем не менее уровень опасности для здоровья матери и плода, возникающей при применении фармакотерапии, в случае использования различных препаратов (в том числе представителей одного класса ЛС) существенно различается. На проникновение ЛС через маточно-плацентарный барьер (МПБ) влияют следующие факторы:

- жирорастворимость (липофильные ЛС лучше проникают через МПБ);
- молекулярная масса (чем ниже молекулярная масса ЛС, тем выше вероятность их поступления в организм плода; не обладают способностью проникать через МПБ высокомолекулярные соединения – гепарины, инсулин, эритропоэтин);
- полярность (аполярные молекулы лучше проникают в организм плода);
- путь введения (при внутривенном болюсном введении препарата в крови матери и плода создаются концентрации действующего вещества, значительно превышающие таковые в случае использования пероральных или внутримышечных форм ЛС);
- степень связывания с белками плазмы (чем выше этот показатель, тем ниже вероятность поступления ЛС в организм плода);
- целостность плаценты (в случае ее нарушения в организм плода могут поступать и высокомолекулярные соединения);

- функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, печени и почек плода (имеет определяющее значение в выведении из организма ЛС).

Следует отметить, что в ряде случаев ЛС, демонстрирующие положительные терапевтические эффекты у матери, оказывают токсическое влияние на организм плода именно в силу несформированности элиминационных систем (классическим примером этого является выведение хлорамфеникола).

Доказано, что в ряде случаев риск при проведении медикаментозной терапии в период гестации настолько высок, что ставит под сомнение само сохранение БН. Что должен учитывать клиницист, решая вопрос выбора терапии, предопределяющей не только состояние здоровья и качество жизни будущей матери, но и судьбу маленького человека?

При проведении фармакотерапии у беременных выделяют 2 основные опасности – влияние на течение БН и повреждающее действие на плод.

Угрозу аборта и преждевременные роды может спровоцировать применение ЛС, обладающих стимулирующим действием на мускулатуру матки: β -адреноблокаторов (в большей степени неселективных за счет влияния на β_2 -рецепторы, локализирующиеся и в матке), алкалоидов спорыньи, аналогов простагландинов, препаратов кальция.

Токолитическим действием обладают агонисты β_2 -адренорецепторов, антагонисты кальция, препараты магния, М-холинолитики, седативные средства, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); их использование может спровоцировать слабость родовой деятельности, запоздалые роды.

В 1950-1960-е гг. были получены неоспоримые данные, свидетельствующие о возможности выраженного

негативного влияния ЛС на здоровье плода в случае их приема во время БН. В зависимости от срока БН, на котором беременная применяла препараты, выделяют следующие механизмы влияния ЛС: эмбриотоксическое/эмбриолетальное; тератогенное (возникновение пороков развития; наиболее опасным периодом эмбриогенеза являются 4-9-я недели БН); фетотоксическое (антенатальная гибель, синдром задержки внутриутробного роста (СЗВР), функционально-метаболические нарушения, поведенческие аномалии вплоть до нарушения сексуальной ориентации во взрослом возрасте, злокачественные новообразования).

Существуют данные о возможной антенатальной гибели плода при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), преждевременном закрытии артериального протока на фоне терапии НПВП (данная патология обуславливает развитие первичной хронической легочной гипертензии, которая манифестирует, как правило, в подростковом возрасте; поэтому зачастую женщины и не подозревают о возможной связи приема индометацина во время БН с развившейся спустя десятилетия патологией у ребенка).

В настоящее время согласно классификации, предложенной Управлением по контролю за качеством лекарственных средств и продуктов питания США (FDA, 1980), ЛС, которые применяются в период БН, подразделяются на 5 категорий: А, В, С, D, X.

Выбор препаратов для лечения женщин в период БН — сложная и ответственная задача для практического врача, которую необходимо решать на основании современных научных данных, собственных практических наблюдений, клинического мышления с учетом соотношения риска как в случае проведения терапии, так и в ее отсутствие.

Ниже приведены характеристики ЛС, наиболее часто используемых при нефропатологии у беременных.

Антигипертензивные средства

- ИАПФ: применение категорически противопоказано во всех trimestрах беременности.

- Блокаторы рецепторов ангиотензина II: категорически противопоказаны.

- Диуретики: как базисные препараты не используются, поскольку механизм их действия (снижение плацентарной перфузии, уменьшение объема циркулирующей крови) повышает риск развития дистресс-синдрома у плода и СЗВР; единственной нишей применения средств данной группы у беременных является сердечная и почечная (в некоторых случаях) недостаточность. Использование гидрохлортиазида (категория В; в случае артериальной гипертензии, индуцированной беременностью, — D) может сопровождаться развитием гипогликемии, тромбоцитопении у новорожденных; категория индапамида не установлена; высказываются предположения о наличии у фуросемида (С) способности оказывать ототоксическое действие, нарушать закрытие артериального протока. Амилорид имеет категорию В, торасемид и буметанид — С, триамтерен — D, в отношении этакриновой кислоты достаточное количество данных не накоплено. Назначение спиронолактона (С) нежелательно (имеются предположительные данные об антиандрогенном влиянии препарата).

- Центральные агонисты α_2 -адренорецепторов: несмотря на некоторое ограничение применения метилдопы (В) в качестве антигипертензивной терапии вне БН, в настоящее время данное средство имеет огромную доказательную базу данных, подтверждающих

безопасность его назначения в период гестации, и является препаратом выбора. Клонидин (С) часто назначается украинскими специалистами, в то время как за рубежом от его использования практически отказались: риск развития нежелательных явлений не соизмерим с эффективностью такой терапии.

- Агонисты центральных имидазолиновых рецепторов: категории риска для рилменидина и моксонидина не установлены (в экспериментах на животных препараты не продемонстрировали тератогенного воздействия, однако данных для одобрения их применения в период БН на сегодня недостаточно).

- β -Адреноблокаторы: не рекомендованы для назначения беременным в силу повышения риска СЗВР, развития брадикардии и недостаточности плацентарной перфузии на фоне их приема, однако широко применяются отечественными специалистами; наиболее целесообразным среди средств данной группы представляется использование метопролола (С).

- Антагонисты кальция являются 2-й линией терапии (комбинация метилдопы и нифедипина (С); часто используется амлодипин (С); фелодипин имеет категорию С, в отношении лацидипина не накоплено достаточного количества научных данных. Верапамил (С) используется для лечения только некоторых случаев АГ (является препаратом выбора при суправентрикулярных нарушениях сердечного ритма у беременных), категория галлопамил не установлена. Дилтиазем (D) обладает нефропротекторным влиянием, однако его применение у беременных запрещено.

- Периферические вазодилаторы: гидралазин (С), дигидралазин (категория не определена) ранее считались препаратами выбора наряду с метилдопой, однако

за последние 10 лет были получены сведения о возможном токсическом влиянии этих средств на плод; диазоксид повышает риск развития сахарного диабета у беременных; нитроглицерин (С) показан при состояниях, требующих быстрого снижения артериального давления, и является препаратом выбора при отеке легких у беременных с тяжелой преэклампсией, если другие ЛС не эффективны. Максимальная длительность инфузии нитропрусида (С) составляет 4 ч. Изосорбида динитрат способен в кратчайшие сроки снизить уровень артериального давления.

- α -Адреноблокаторы: получены данные о внутривенном применении урапидила (категория не установлена) у беременных с преэклампсией, сведения относительно эффективности и безопасности его пероральной формы отсутствуют.

Препараты, которые используются при анемии:

- препараты железа (В);
- эритропозтины (С) не проникают через МПБ, но вызывают ряд осложнений у будущей матери.

Глюкокортикоиды: представители данного класса относятся к категории С. Метаболизируются в плаценте (кроме бета- и дексаметазона), характеризуются дозозависимым эффектом. Получены данные, достоверно подтверждающие повышение частоты расщелин губы/неба у детей, рожденных женщинами, которые применяли глюкокортикоиды в I триместре БН (7-11 нед). Кроме того, есть сведения о стимулирующем влиянии на апоптоз преднизолона (с непрогнозируемыми последствиями), нарушении половой дифференцировки мозга, СВЗР, транзиторной гипогликемии,

гипотонии, нарушении электролитного профиля у новорожденного, повышении риска преждевременных родов.

Тем не менее, несмотря на ряд негативных влияний, глюкокортикоиды широко используются у беременных как препараты выбора в случае развития жизнеугрожающих состояний и имеют ряд преимуществ перед цитостатиками и иммуносупрессантами.

Цитостатики и иммуносупрессанты: назначение их в I триместре БН сопровождается множественными пороками развития, во II и III триместрах – СВЗР.

Статины (Х). Физиологически протекающая БН сопровождается гиперхолестеринемией, коррекция которой не требуется. Также получены данные, свидетельствующие об отсутствии дополнительного риска после отмены статинов у женщин, получавших гиполипидемическую терапию до БН.

Антибиотики: в настоящее время ЛС, соответствующих категории А (абсолютно безопасные), нет. Относительно безопасными антибиотиками для применения во время БН признаны пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, макролиды (кроме кларитромицина), меропенем, метронидазол.

Фитопрепараты: традиционно используются в нефрологии и характеризуются хорошим профилем безопасности; среди преимуществ ЛС растительного происхождения – высокая приверженность к ним пациенток и возможность длительного применения. Согласно F. Gut и соавт. (2004), 96% беременных в Германии принимали как

минимум одно ЛС растительного происхождения в период гестации.

В большинстве случаев целесообразно назначение фитопрепаратов, характеризующихся широким спектром положительных эффектов. Одним из представителей растительных средств, неоднократно подтверждавшим эффективность и безопасность на протяжении десятилетий клинической практики как у взрослых, так и у детей и пациентов групп риска, является Канефрон Н («Бионорика»). Этот препарат оказывает диуретическое, противовоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое действие.

«Все в женщине – загадка, и все в женщине имеет одну разгадку: она называется беременностью», – так лирически высказался об этом особом периоде в жизни каждой представительницы прекрасной половины человечества Фридрих Ницше.

Несмотря на стремительную скорость медицинской мысли и значительный прогресс в области нефрологии (например, еще 50 лет назад нефропатология была показанием к прерыванию беременности, тогда как сейчас в подавляющем большинстве случаев можно обеспечить адекватное течение беременности даже у пациенток, перенесших трансплантацию почки), вопрос о рациональной фармакотерапии все еще остается открытым. И хотя экспертное мнение профессора В.И. Медведя – не всеобъемлющее руководство к действию, а высокопрофессиональная и мудрая подсказка клиницистам, в нем четко прослеживается мысль относительно применения фитопрепаратов: часто ответы на загадки природы следует искать в ее недрах. ■

Подготовила Ольга Радучич