

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

По итогам конференции «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации», 29 сентября – 1 октября 2011 г., г. Одесса

«Здоров'я України». № 20 (273) октябрь 2011 г. С. 76–77

Особое место в перечне мероприятий форума занял семинар «Болезни почек и беременность», в рамках которого на двух пленарных заседаниях ведущими экспертами страны обсуждались различные актуальные и дискуссионные темы: 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.

Руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь в докладе «Особенности и ограничения фармакотерапии нефрологической патологии в период беременности» акцентировал внимание специалистов 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 возможностях использования ЛС в лечении беременных с патологией почек.

Докладчик отметил, что изменения фармакокинетики ЛС в период БН наблюдаются на различных этапах – всасывания, распределения, трансформации, выведения.

Абсорбция

При БН существенно замедляется моторика желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), pH 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 слабокислую или слабощелочную реакцию. Помимо этого, у беременных отмечают усиление кровоснабжения и повышение активности респираторной системы, из-за чего 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 гипervолемии – 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 – отмечается ускоренная элиминация ЛС почками и трансформация их 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 – гепарина, 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 преопределяющее 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 самосохранение БН. Что должен учитывать клиницист, решая вопрос выбора терапии, преопределяющей 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.

Токोलитическим 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. прошлого века 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.

Характеристики ЛС, наиболее часто используемых при нефропатологии у беременных

Антигипертензивные средства

- ИАПФ (D): применение категорически противопоказано во всех триместрах беременности.
- Блокаторы рецепторов ангиотензина II (D): категорически противопоказаны.
- Диуретики (C): как базисные препараты не используются, поскольку механизм их действия (снижение плацентарной перфузии, уменьшение объема циркулирующей крови) повышает риск развития дисциркуляторной энцефалопатии у плода и СЗВР; единственной нишей применения средств данной группы у беременных является сердечная и почечная (в некоторых случаях) недостаточность. Использование гидрохлортиазида (C) может сопровождаться развитием гипогликемии, тромбоцитопении у новорожденных; категория индапамид не установлена; высказываются предположения о наличии у фуросемида (C) способности оказывать ототоксическое действие, нарушать закрытие артериального протока. В отношении этакриновой кислоты, буметанида, торасемида достаточное количество данных не накоплено. Назначение спиронолактона запрещено (имеются предположительные данные об антиандрогенном влиянии препарата). Категории амилорида, триамтерена не установлены, данные о влиянии данных ЛС на плод не описаны, однако на сегодня они не рекомендованы к применению у беременных.
- Центральные агонисты α_2 -адренорецепторов: несмотря на некоторое ограничение применения метилдопы (B) 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 (C) 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: рилменидин противопоказан, категория риска для моксонидина не установлена (в экспериментах на животных препарат не продемонстрировал тератогенного воздействия, однако данных для одобрения его 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.

- Антагонисты кальция: являются 2-й линией терапии (комбинация метилдопы и нифедипина (С); часто используется амлодипин (С); в отношении фелодипина, лацидипина не накоплено достаточного количества научных данных, категория этих ЛС не определена. Верапамил (В) используется для лечения только некоторых случаев АГ (является препаратом выбора при суправентрикулярных нарушениях сердечного ритма у беременных), категория галлопамилла не установлена. Дилтиазем (С) обладает нефропротекторным влиянием, однако его применение у беременных запрещено.
- Периферические вазодилататоры: гидралазин (С), дигидралазин (С) ранее считались препаратами выбора наряду с метилдойпой, 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 (В) 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 нитропруссиды (С) составляет 4 ч. Изосорбида динитрат способен в кратчайшие сроки снизить уровень артериального давления.
- α-Адреноблокаторы: празозин (С), категории других представителей этого класса не установлены; получены данные о внутривенном применении урапидила у беременных с преэклампсией, сведения относительно эффективности и безопасности его пероральной формы отсутствуют.

Препараты, которые используются при анемии:

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

Глюкокортикоиды: представители данного класса относятся к категории D. 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, транзитной 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: относятся к категории D; назначение их в I триместре БН сопровождается множественными пороками развития, во II и III триместрах – СВЗР.

Статины (С): тератогенность и фетотоксичность ЛС данного класса не доказаны, однако их использование у беременных противопоказано. 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 безопасных), в этой категории нет. К категории В относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, макролиды/азалиды (кроме кларитромицина), меропенем, фосфомицина трометамол, нифуроксазид; к категории С – рифамицины, имипенем, гентамицин, кларитромицин, нитрофураны, сульфаниламиды (в сочетании с триметопримом), нитроксалин, метронидазол, изониазид, пиразинамид, этамбутол; D – аминогликозиды (кроме гентамицина), тетрациклины, фторхинолоны, хлорамфеникол.

Фитопрепараты: традиционно используются в нефрологии и характеризуются хорошим профилем безопасности; среди преимуществ ЛС растительного происхождения – высокая приверженность к ним пациенток и возможность длительного применения фитотерапии. 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 выступление 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