

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ВСЕРОССИЙСКИЙ УЧЕБНО-НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПО
НЕПРЕРЫВНОМУ МЕДИЦИНСКОМУ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ ОБРАЗОВАНИЮ
ВОРОНЕЖСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им Н.Н.БУРДЕНКО

Чернов Ю.Н., Бычков В.И.,
Батищева Г.А., Чембарцева И.В.

ЛЕКАРСТВО И БЕРЕМЕННОСТЬ

ВОРОНЕЖ 1999

Чернов Ю.Н., Бычков В.И., Батищева Г.А., Чембарцева И.В. Лекарство и беременность: Учебно-методическое пособие.-Воронеж, Городской клинический кожно-венерологический диспансер.- 1999.- 158 с.

ISBN 5-89753-007-6

В учебно-методическом пособии «Лекарство и беременность» представлены сведения об особенностях фармакокинетики, фармакодинамики лекарственных средств в системе мать-плацента-плод, описано влияние фармакотерапии на плод в зависимости от срока беременности, указаны критические периоды внутриутробного развития плода и возможность возникновения тератогенного и эмбриотоксического действия лекарственных средств, представлены наиболее распространенные пороки развития плода, вызываемые лекарственными препаратами. В пособии изложены современные принципы оптимизации назначения лекарственных средств во время беременности, направленные на проведение эффективной и безопасной фармакотерапии.

Данное учебно-методическое пособие предназначено для студентов, врачей акушеров-гинекологов, клинических фармакологов, терапевтов, слушателей факультета профессионального последипломного образования врачей.

Рецензенты:

Зав кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., проф. Макляков Ю.С.

Директор Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, д.м.н., проф. Орлов В.И.

Печатается по решениям Проблемной учебно-методической комиссии по клинической фармакологии при Всероссийском учебно-научно-методическом центре по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию Минздрава России (председатель - академик Кулес В.Г., Москва, июль 1998) и Центрального методического совета ВГМА им. Н.Н.Бурденко (декабрь 1998).

© Чернов Ю.Н., Бычков В.И.,
Батищева Г.А., Чембарцева И.В.,
1999

ISBN 5-89753-007-6

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4	
Глава 1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств в системе мать-плацента-плод.	6	
Глава 2. Влияние лекарственных средств на плод в зависимости от стадии онтогенеза. Критические периоды внутриутробного развития.	13	
Глава 3. Лекарственные средства, применяемые при патологии сердечно-сосудистой системы.	18	
3.1. Сердечные гликозиды.		18
3.2. Антиаритмические средства.		19
3.3. Препараты, повышающие сосудистый тонус.		20
3.4. Препараты, понижающие сосудистый тонус.		20
3.5. Диуретики.		23
Глава 4. Противомикробные средства.	24	
4.1. Антибиотики.		24
4.2. Сульфаниламиды.		27
4.3. Нитрофураны.		28
4.4. Противогрибковые препараты.		28
4.5. Противотуберкулезные средства.		29
4.6. Противопротозойные средства.		29
Глава 5. Лекарственные средства, используемые при синдроме бронхиальной обструкции.	31	
5.1. Бронходилататоры.		31
5.2. Отхаркивающие и противокашлевые средства.		31
Глава 6. Лекарственные средства, применяемые при нарушении функции органов пищеварения.	33	
6.1. Противорвотные средства.		33
6.2. Средства, влияющие на функции желудочно-кишечного тракта.		33
Глава 7. Лекарственные средства при эндокринных заболеваниях.	37	
7.1. Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы.		37
7.2. Половые гормоны и их синтетические аналоги.		38
7.3. Противодиабетические средства.		41
Глава 8. Лекарственные средства, воздействующие на кровь и кроветворные органы.	44	
8.1. Препараты железа.		44
8.2. Средства, влияющие на процесс свертывания крови.		44
Глава 9. Лекарственные средства для общей и местной анестезии.	47	
9.1. Средства для наркоза.		47
9.2. Миорелаксанты.		48
9.3. Местноанестезирующие средства.		49
Глава 10. Психотропные средства.	51	
10.1. Нейролептики.		51
10.2. Транквилизаторы.		51
10.3. Антидепрессанты.		52
10.4. Препараты лития и психостимуляторы.		53
10.5. Снотворные средства.		54
10.6. Противосудорожные средства.		55
10.7. Наркотические анальгетики.		56
Глава 11. Противовоспалительные средства.	58	
11.1. Нестероидные противовоспалительные средства.		58
11.2. Стероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоиды).		59
Глава 12. Лекарственные средства, влияющие на миометрий.	62	
Глава 13. Антигистаминные средства.	65	
Глава 14. Витамины.	66	
Глава 15. Противоопухолевые препараты.	69	
Глава 16. Влияние никотина и алкоголя на плод.	71	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	73	
СПИСОК	75	

ВВЕДЕНИЕ

Демографическую ситуацию в России большинство специалистов оценивают как критическую. Это связано с отрицательным приростом населения, обусловленным низкой рождаемостью и высокой общей смертностью. При сложившейся ситуации каждый ребенок представляет ценность не только для матери, но и для государства в целом, поэтому организация и осуществление полноценной акушерской помощи является важной государственной задачей, правильное решение которой может способствовать оптимальному выполнению демографической политики государства.

Сложность оказания акушерско-гинекологической помощи в современных условиях обусловлена увеличением у женщин частоты экстрагенитальных заболеваний, а также развитием патологии беременности. Так, в настоящее время частота сердечно-сосудистых заболеваний у беременных женщин возросла до 10%, острый и хронический пиелонефрит встречается в 2-10% случаев, а частота акушерских кровотечений составляет 2,7-2,9% от общего числа родов, являясь в 20-25% причиной материнской летальности.

В современных условиях отмечается сокращение количества нормальных родов до 15-20%, частота невынашивания беременности встречается у 10-25% беременных, приводя в 5-10% к преждевременным родам. При этом на долю недоношенных детей приходится до 70-80% ранней неонатальной смертности и до 60-70% всех случаев детской летальности (И.В. Дуда, В.И. Дуда, 1997).

В общую структуру экстрагенитальной патологии, осложняющей течение беременности, в настоящее время также входят заболевания, при которых только достижения современной медицины (терапии, кардиохирургии, эндокринологии, иммунологии, клинической фармакологии) позволили больным женщинам выполнить генеративную функцию.

Наличие фоновых заболеваний, а также патологических состояний, связанных с осложненным течением беременности, нередко диктует необходимость применения во время беременности лекарственных средств различных фармакологических групп. В ряде случаев лекарственные препараты принимаются беременной женщиной бесконтрольно, для уменьшения возникших при беременности симптомов. При этом количество применяемых во время беременности, без учета возможных последствий для эмбриона или плода лекарственных препаратов в среднем достигает четырех, тогда, как известно, что до 5% врожденных аномалий развития у человека возникают под влиянием лекарственных препаратов (Абрамченко В.В., 1994).

Наиболее ярким доказательством необходимости тщательного выяснения влияния фармакологических средств на внутриутробное развитие плода явилась трагедия с препаратом талидомид, синтезированным в ФРГ фирмой "Грюненталь" в 1954 году.

В тот период, в соответствии с государственными рекомендациями, тестирование лекарственных препаратов проводилось на основе обычных испытаний хронической токсичности на самцах и самках грызунов с последующим наблюдением за исходами двух беременностей, а основным критерием оценки была выживаемость плодов, измеряемая как "тест помета". Предварительные исследования талидомида, проведенные в эксперименте на мышах, крысах и кроликах показали его "безопасность". В 1957 году препарат был выпущен на фармацевтический рынок и быстро завоевал популярность, как седативное средство при функциональных расстройствах центральной нервной системы.

Талидомид рекомендовался беременным женщинам как "идеальное" седативное средство и в течение четырех лет в ряде стран мира (ФРГ, США, Канада, Япония, Австралия) успешно конкурировал с барбитуратами. Последующие клинические наблюдения показали тератогенное действие препарата: в 1961-1962 годах в печати появились сообщения о том, что у беременных женщин, принимавших талидомид в первые 4-8 недель после зачатия, было отмечено рождение детей с врожденными аномалиями. Наиболее часто встречались аномалии развития конечностей - фокомелия (отсутствие плеча и предплечья или бедра и голени). В отдельных случаях присоединялись атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки, ануса или аплазия желчного пузыря аппендикса, дефекты развития среднего и внутреннего уха, глаз, поражение III, IV, VI и VII пар черепно-мозговых нервов.

Всего в мире насчитывалось около 10 000 детей с пороками развития, связанными с применением талидомида, и в 1962 году использование препарата было запрещено.

"Талидомидная катастрофа" послужила убедительным подтверждением недопустимости бесконтрольного приема лекарственных средств беременными женщинами и явилась мощ-

ным толчком для развития перинатальной фармакологии и тератологии.

В 1963 году при участии Комиссии по обеспечению безопасности лекарственных препаратов в США прошла конференция, на которой обсуждалась проблема повреждающего действия лекарственных средств. На конференции было рекомендовано помимо обычных испытаний на грызунах значительно расширить программу оценки лекарственных препаратов.

В 1966 году Министерство пищевых продуктов и лекарственных средств США, а также эксперты в области размножения и тератологии опубликовали "Руководство по проведению исследований репродуктивной функции с целью оценки безопасности лекарственных препаратов при их использовании человеком". Этот документ в настоящее время является мировым стандартом для оценки действия лекарственных препаратов на репродуктивную функцию, выполнение которого необходимо для получения разрешения на применение лекарственных средств женщинами, находящимися в детородном возрасте (Кьюмерле Х.П., Брендел К., 1987).

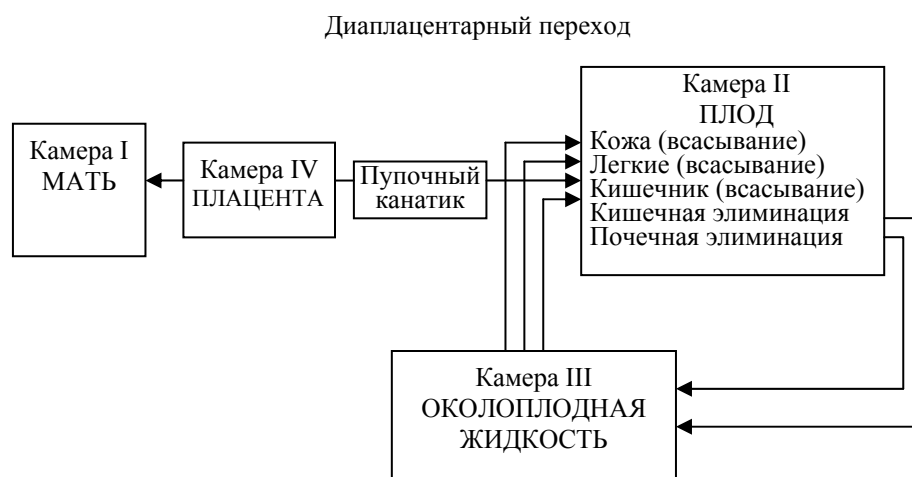
Таким образом, проблема ближайших и отдаленных последствий фармакотерапии при беременности является одной из актуальных проблем современной медицины. Основная цель данного учебного пособия - помочь практическому врачу разобраться среди огромного многообразия лекарственных препаратов, поступающих на фармацевтический рынок. Данная информация необходима для оптимального выбора препаратов при проведении фармакотерапии во время беременности. Знание особенностей фармакокинетики лекарственных средств в организме беременной женщины и плода, возможности развития тератогенного и эмбриотоксического действия препаратов может способствовать ограничению побочного действия лекарственных средств, проведению эффективной и безопасной фармакотерапии со снижением материнской и перинатальной смертности.

Глава 1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств в системе мать-плацента-плод.

Фармакокинетика лекарственных средств в системе мать-плацента-плод имеет характерные особенности, включая:

- метаболизм лекарственных средств в организме матери;
- биотрансформацию, распределение, накопление и перенос лекарственных средств через плаценту;
- распределение лекарственных средств в организме эмбриона или плода, включая возможность ингибирования или индуцирования соответствующих ферментов;
- элиминацию ксенобиотиков из организма матери и плода.

Переход лекарственных средств от беременной к плоду может быть представлен в виде схемы (По J. Huter, 1981).



Параплацентарный переход

Рис. 1. Особенности перемещения и элиминации лекарственных средств в системе мать-плацента-плод.

На данной схеме представлена четырехкамерная модель перемещения и элиминации лекарственных препаратов в системе мать-плацента-плод. Уникальная особенность данной системы заключается в одновременной циркуляции лекарственных средств и их метаболитов, как в организме беременной, так и в организме плода, а также наличия двух путей перемещения препаратов - трансплацентарного и параплацентарного.

При физиологически протекающей беременности, которая у человека продолжается 280 дней или 10 лунных месяцев, наблюдаются значительные сдвиги в функционировании всех органов и систем, что влияет на фармакокинетику лекарственных средств.

В первую очередь у беременных женщин происходит перестройка гормонального статуса. При этом высокий уровень прогестерона и прегнандиола в последнем триместре беременности блокирует фермент глюкуронилтрансферазу, что ослабляет процессы конъюгации лекарственных средств.

При беременности также отмечается снижение окисления лекарственных веществ. Сульфатизация, наоборот, повышена.

Изменение метаболизма лекарственных веществ в организме беременной женщины связано с особенностями гемодинамики в печени. При этом, если объем циркулирующей крови и сердечный выброс при беременности возрастают, то печеночный кровоток почти не изменяется.

Для беременности характерно увеличение объема распределения препаратов, что связано с увеличением объема циркулирующей плазмы на 50%, увеличением сердечного выброса на 30%, ускорением почечного, легочного и маточного кровотока.

По мере увеличения срока беременности в организме женщины происходит снижение концентрации сывороточных альбуминов с повышением уровня гликопротеидов, уменьшение концентрации в крови кислого гликопротеида, связывающегося с щелочнореагирующими лекарственными средствами. Эти процессы приводят к снижению уровня связы-

вания лекарственных средств белками сыворотки крови и повышению их свободной фракции. В свою очередь, это оказывает влияние на эффективность и время полуэлиминации лекарственных веществ.

В организме беременной женщины наряду с повышением почечного кровотока происходит увеличение гломерулярной фильтрации с реабсорбцией натрия в канальцах. При этом повышение почечного кровотока, гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина в совокупности определяют увеличенный почечный клиренс лекарственных средств.

В.Н. Dvorchik (1982г), характеризуя особенности фармакокинетики лекарственных средств в организме беременной женщины в зависимости от их элиминации, выделяет две группы лекарственных препаратов:

I - Лекарственные средства, основным путем элиминации которых является почечная экскреция (антибиотики, дигоксин, лития карбонат и др.). При беременности их почечный клиренс увеличен.

II - Лекарственные средства, системный клиренс которых обусловлен функцией внепочечных механизмов (биотрансформация и др.). Лекарственные средства данной группы в зависимости от коэффициента их выведения печенью делятся на три подгруппы:

IIa - лекарственные средства с повышенным коэффициентом выведения печенью $k > 0.7$ (альдостерон и др.);

IIб - лекарственные средства со средним коэффициентом выведения печенью $k = 0.7 \dots 0.3$ (метронидазол, оксазепам и др.);

IIв - лекарственные средства с низким коэффициентом выведения печенью $k < 0.3$ (клофелин, теофиллин, хлоразепам, диазепам и др.).

Для препаратов второй группы, выведение которых определяется печеночным клиренсом, имеют значение два фактора:

- изменение печеночного кровотока;
- внутренний клиренс печени.

Поскольку печеночный кровоток при беременности усиливается незначительно, общий клиренс для лекарственных средств **IIб** и **IIв** группы при беременности существенно не изменяется.

Для лекарственных средств **IIб** и **IIв** группы системный клиренс в основном определяется скоростью процессов биотрансформации в печени, которые при физиологической беременности максимально напряжены. Это ведет к снижению клиренса препаратов печенью.

При гестозе беременных, частота которого в настоящее время достаточно высока (17-21%), происходят дополнительные сдвиги в фармакокинетики лекарственных средств. Так, из-за задержки жидкости в экстрацеллюлярном пространстве еще больше возрастает объем распределения лекарственных веществ, а угнетение дезинтоксикационной функции печени и снижение фильтрационной функции почек удлиняют период полувыведения лекарственных препаратов.

Важное место в реализации фармакологических эффектов лекарственных средств при беременности занимает плацента, выполняющая роль связующей камеры между организмом матери и плода. Формирование плаценты происходит к двенадцати неделям беременности. Проницаемость плаценты увеличивается до 32-35 недели беременности за счет увеличения количества ворсин, площади обмена и ее истончения.

В настоящее время накоплен значительный клинический и экспериментальный материал, свидетельствующий о том, что плацента проницаема для большого количества лекарственных средств, в том числе для барбитуратов, транквилизаторов, антибиотиков, салицилатов, сульфаниламидов, наркотических веществ и др.

C.D. Munro (1981) разработал наглядную схему, показывающую переход лекарственных средств из артериальных сосудов матки через межворсинчатое пространство, мембраны хориальных пластинок к сосудам плаценты и далее через пупочную вену к плоду (рис.2).

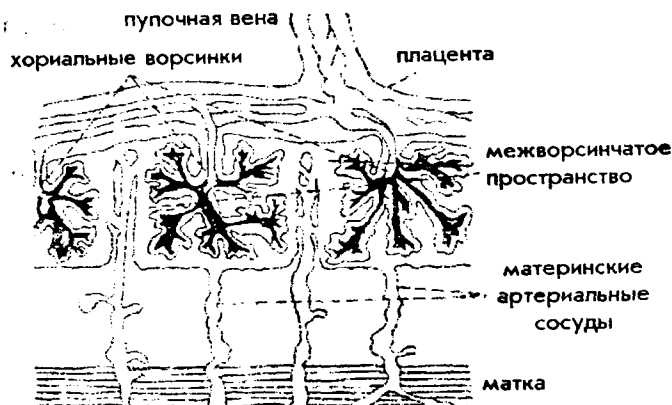


Рис.2. Особенности трансплацентарного переноса лекарственных средств (по С.Д. Munro, 1981).

Возможны следующие механизмы трансплацентарного поступления лекарственных средств от матери к плоду:

1) Диффузия - наиболее общий и важный путь переноса лекарственных веществ, при котором затрачивается кинетическая энергия. Таким способом проникают через плаценту почти все лекарственные вещества, если они растворимы в жирах или находятся в неионизированной (липофильной) форме (этиловый спирт, барбитураты и др.). Гидрофильные лекарственные средства через плацентарный барьер диффундируют незначительно.

Кроме того, выделяют облегченную диффузию (например, при переносе глюкозы), когда она происходит с большей скоростью, чем можно ожидать на основании ее физико-химических характеристик. Это связано с активностью клеток трофобласта и наличием той или иной системы-носителя.

2) Активный транспорт лекарственных средств через плаценту осуществляется с затратой энергии, подчиняясь законам конкурентного ингибирования (фторурацил и др.).

3) Диаплацентарный пассаж через поры, имеющиеся в хориальной мембране. Диаметр пор приблизительно 1 нм. Молекулы водорастворимых лекарственных средств (Mг до 100Da), в частности, мочевины, могут проходить через эти поры.

4) Пиноцитоз - поглощение микроворсинками синцития капелек материнской плазмы с содержащимися в них лекарственными веществами. Этот путь характерен преимущественно для лекарственных средств белковой структуры.

Необходимо отметить, что существует и обратный путь перехода лекарственных средств и их метаболитов из организма плода в околоплодные воды, затем препарат реабсорбируется плацентой, которая является одним из основных экскреторных органов для большинства лекарственных средств, поступающих в организм плода.

Среди факторов, влияющих на трансплацентарный перенос лекарственных препаратов, выделяют следующие:

1. Уровень альбуминов и α_1 - кислого протеина, связывающих лекарственные вещества в плазме крови матери и плода. Интенсивность проникновения препарата через плаценту пропорциональна количеству вещества, свободного от связи с белками сыворотки крови матери. В последнем триместре беременности, при снижении уровня альбумина, свободная фракция препаратов увеличивается, что отражается на их трансплацентарном переносе.

2. Свойство лекарственного вещества растворяться в липидах. Поскольку морфологический субстрат плацентарного барьера (рис. 2) состоит в основном из фосфолипидов и липопротеидов, имеющих поверхностный заряд, через липидный слой легче проникают жирорастворимые неионизированные вещества (этиловый спирт, барбитураты, ингаляционные средства для наркоза и др.), а крупномолекулярные соединения с разветвленными цепочками (гепарин, инсулин), курарепоподобные средства (диплацин), характеризующиеся высокой степенью ионизации и низкой растворимостью в липидах, через плаценту проходят плохо. Исключение составляют лекарственные средства; циркулирующие в материнском кровотоке в очень высоких концентрациях.

3. Степень ионизации и молекулярная масса лекарственного средства - через плаценту хорошо проникают неионизированные лекарственные средства с небольшой молекулярной массой (этиловый спирт, сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты и др.), а высокоиони-

зированные вещества и (или) вещества с большой молекулярной массой (гепарин, инсулин и др.) через плаценту проникают плохо или вообще не проникают.

4. Морфофункциональная зрелость плаценты. По мере увеличения срока беременности происходят выраженные изменения в структуре плаценты. При этом тканевый слой, находящийся между капиллярной сетью плода и материнским кровотоком, толщина которого в ранние сроки беременности 25 мк, уменьшается до 2 мк к концу беременности, что увеличивает трансплацентарный переход лекарственных средств (в основном, за счет их пассивного транспорта).

5. Метаболическая функция плаценты, которая проявляется биотрансформацией ряда лекарственных веществ в плаценте, поэтому к плоду возможно проникновение не только лекарственных средств, но и их метаболитов.

6. Интенсивность маточно-плацентарного кровотока и фетоплацентарного кровотока.

В свою очередь, на уровень маточно-плацентарного кровотока могут влиять лекарственные средства, которые разделены на 2 группы (Бенедиктов И.И. и соавт., 1988) (рис. 3).



Рис. 3. Лекарственные препараты, оказывающие влияние на маточно-плацентарный кровоток (Бенедиктов И.И. и соавт., 1988).

Фармакокинетика лекарственных средств в организме плода имеет свои особенности.

Важное значение имеют пути поступления препаратов в организм плода. Так, после проникновения через плаценту лекарственные средства попадают в пупочную вену, затем 60-80% крови поступает в печень через воротную вену, а 20-40% пуповинного кровотока через шунт поступает к мозгу и сердцу, минуя печень и не подвергаясь биотрансформации.

Для распределения лекарственных средств в организме плода имеет значение состав крови плода, который содержит большое количество фетальных эритроцитов.

Метаболизм лекарств в организме плода замедлен по сравнению с метаболизмом у взрослых. Это объясняется низким уровнем активности ферментов. При этом, активность дегидрогеназ (алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа) во время беременности имеет тенденцию к дальнейшему снижению.

Активность окислительных ферментов плода составляет 20-80% таковой у взрослых, поэтому у плода важную роль в биотрансформации лекарственных веществ играют надпочечники. Концентрация цитохрома P450 в надпочечниках плода выше, чем в печени.

Несовершенство энзимных систем, в частности недостаточность глюкоронил-

трансферной системы, частично компенсируется более ранним развитием сульфатазной активности. Инактивация лекарственных веществ частично происходит путем связывания с серной кислотой. В свою очередь, надпочечники плода чрезвычайно активны в отношении катализа переноса сульфатов.

Особенностью метаболических процессов в организме плода является разная скорость созревания изоферментов цитохрома P450, что отражается на биотрансформации отдельных лекарственных препаратов и может являться причиной неодинаковой окислительной способности в отношении препаратов, принадлежащих к одной группе. Например, теофиллин подвергается биотрансформации раньше и быстрее, чем кофеин.

Метаболизирующая активность ферментов печени плода по отношению к ряду лекарственных препаратов представлена в таблице 1.

Распределение лекарственных средств в организме плода зависит от уровня белка в сыроворотке крови, проницаемости тканевых барьеров, объема циркулирующей крови, способности некоторых лекарственных препаратов накапливаться в тканях плода. В частности, концентрация морфина в центральной нервной системе плода в 2-3 раза выше, чем у матери, вследствие высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера плода.

Липофильные вещества способны накапливаться в больших количествах в печени плода и подкожной клетчатке. Иодиды и тетрациклин имеют сродство к тканям щитовидной железы и костей скелета плода, прогестерон - к ткани фетальных надпочечников.

Таблица 1.

Метаболизм лекарственных средств в печени плода (по D.A. Birkett, J.J. Griqiel, 1981).

Лекарственный препарат	Реакция	Метаболизирующая активность печени плода по отношению к взрослому человеку (%)
Амидопирин	Окисление N-деметилирование	30
Этилморфина гидрхлорид	Окисление N-деметилирование	30-70
Диазепам	Окисление N-деметилирование	10
Гексобарбитал	Гидроксилирование	40
Гексобарбитал	Конъюгация с глюкуроновой кислотой	10
Левомецетин	Конъюгация с глюкуроновой кислотой	10
Салицилаты	Конъюгация с глицином	30-80
Эстрогены, морфин	Конъюгация с серной кислотой	Обнаружена

По мере увеличения срока гестации в организме плода увеличивается содержание воды в основном за счет объема внеклеточной жидкости. В результате возрастает объем распределения препаратов, растворимых в воде.

Белки сыворотки крови плода имеют низкую способность связывать салицилаты, сульфаниламиды, поэтому концентрация этих веществ в крови плода на 10-30% ниже, чем в крови матери. Вместе с тем по отношению к другим лекарственным средствам наблюдается обратная зависимость (вальпроевая кислота).

Одним из выделительных органов для большинства продуктов обмена плода, а следовательно и лекарственных веществ, является плацента. Другим, не менее важным выделительным органом плода являются почки.

Экскреция лекарственных веществ почками плода связана с созреванием и формированием в них процессов активного канальцевого транспорта. Почки плода экскретируют ряд лекарственных веществ в амниотическую жидкость. В этих условиях амниотическая жидкость представляет собой резервуар лекарственных средств и это может приводить к их кумуляции с возникновением токсического эффекта. Подобным образом формируется токсиче-

ческое действие на плод препарата хинидина сульфата.

Лекарственные вещества, попадающие в амниотическую жидкость (ампициллин, карбенициллин, мезлоциллин, цефазолин, тетрациклины), могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике, что ведет к длительной циркуляции препарата в организме плода и увеличению риска побочного действия (Ю.Б.Белоусов и соавт-1997).

Особое внимание следует уделять возможности развития патологических процессов у новорожденных под влиянием вводимых в период беременности и родов лекарственных препаратов - так называемые неонатопатии. Например, прием тиазидных диуретиков в поздние сроки беременности может вызывать экстрапирамидные расстройства, сохраняющиеся у ребенка в течение нескольких месяцев после рождения. Опиаты вызывают неонатальный абстинентный синдром и поздние поведенческие расстройства - гиперреактивность, нарушение концентрации внимания. Транквилизаторы, снотворные средства затрудняют адаптацию новорожденного к постнатальной жизни.

Важное значение имеют особенности фармакокинетики лекарственных средств, которые вводились беременной женщине во время родов и которые поступали в организм плода (таблица 2). Учитывая низкие адаптационные возможности организма новорожденного, несовершенство ферментных систем печени, многие препараты имеют более долгий период полувыведения и поэтому более длительное пребывание в организме. Например, промедол, применяемый для обезболивания родов, может проникать через плаценту и длительно - до суток - циркулировать в организме новорожденного, оказывая угнетающее влияние на дыхательный центр. Это ведет к нарушению правильного ритма дыхания и, в редких случаях, к остановке дыхания.

Таблица 2.

Нежелательное влияние на плод и новорожденного лекарственных препаратов, применяемых во время родов

Группа	Препарат	Действие на плод
1. Неингаляционные средства для наркоза	этаминал-натрий, тиопентал-натрий	назначение в дозе 4-8 мг/кг и более - наркотическая депрессия
	кетамин (кеталар)	в дозе более 2 мг/кг - наркотическая депрессия
	пропанидид (сомбревин)	гипотензия и ацидоз
	пропофол (диприван)	неонатальная депрессия
2. Ингаляционные средства для наркоза	фторотан	угнетающее влияние на центральную нервную систему плода
	закись азота	в случаях длительной ингаляции высокими концентрациями - возникновение диффузионной гипоксии новорожденного
3. Недеполярирующие миорелаксанты длительного действия	тубокурарин	нарушение нейро-мышечной передачи у новорожденного
4. Местноанестезирующие средства	лидокаин	брадикардия, ацидоз, гипоксия, а также повышение мышечного тонуса и нарушение рефлексов: обычно эти явления кратковременны и проходят через несколько часов после рождения
5. Наркотические анальгетики	промедол	угнетающее влияние на дыхательный центр плода, зависящее от времени введения, применение промедола даже в малых дозах (50мг) за 1-3 ч до рождения многократно увеличивает риск центральной дыхательной депрессии новорожденного
6. Ганглиоблокаторы	бензогексоний, пентамин	парез кишечника, в тяжелых случаях - динамическая кишечная непроходимость

7. В – адреноб-локаторы	пропранолол (анаприлин), надолол (коргард), талинолол (корданум) и др.	брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания
8 Препараты, усиливающие сократительную активность и тонус миометрия (токомиметики)	окситоцин	гипербилирубинемия в течение нескольких дней после рождения
9 Гипотензивные средства	сульфат магния	гипотензия, угнетение дыхания и рефлексов

Таким образом, учитывая вышеизложенные особенности фармакокинетики лекарственных средств в системе мать-плацента-плод, можно отметить важное значение состояния метаболических процессов в организме беременной женщины и плода для реализации фармакологических эффектов лекарственных средств, назначаемых во время беременности, что необходимо учитывать при проведении лекарственной терапии при беременности.

Знание особенностей фармакокинетики лекарственных средств в организме беременной женщины и плода может в ряде случаев помочь избежать токсического действия назначаемых лекарственных препаратов, уменьшая риск побочного эффекта проводимой фармако-терапии.

Глава 2. Влияние лекарственных средств на плод в зависимости от стадии онтогенеза. Критические периоды внутриутробного развития.

Возникновение беременности связано с процессом оплодотворения - слияния зрелой мужской (сперматозоид) и женской (яйцеклетка) половых клеток, в результате чего образуется одна клетка, являющаяся началом нового организма.

На процесс формирования женских и мужских половых клеток могут отрицательно воздействовать некоторые лекарственные препараты, вызывая в них хромосомные аберрации или мутацию генов. Это обуславливает необходимость воздерживаться от воспроизводства потомства в течение 5-6 месяцев после применения лекарственных средств, обладающих мутагенным действием на половые клетки: барбитураты (фенобарбитал), некоторые фенотиазиновые производные, противосудорожные средства (дифенин, гексамидин).

Для формирования неблагоприятного влияния на развитие эмбриона и плода решающее значение имеет не только лекарственный препарат, но и стадия развития плода в момент фармакологического воздействия.

С учетом особенностей морфогенеза и типичных ответных реакций эмбриона и плода, период внутриутробного развития делится на три этапа:

I этап - предимплантационное развитие - начинается с момента оплодотворения до внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку матки, который обычно происходит на 5-6 день после оплодотворения.

В этот период повреждающее воздействие лекарственных средств обычно проявляется доимплантационной гибелью зародыша, т.е. эмбриолетальным эффектом.

II этап - имплантация, органогенез, плацентация - охватывает первые 12 недель беременности и соответствует I триместру беременности. В этот период происходит активная дифференцировка и развитие тканей и органов, когда развивающийся организм очень уязвим для воздействия факторов внешней среды, в том числе, лекарственных препаратов, принимаемых женщиной. Наиболее чувствительной фазой являются первые 3-7 недель органогенеза.

Специфическое действие лекарственных препаратов на данном этапе может проявляться действием на зиготу и бластоцисту.

Различают несколько видов повреждающего действия лекарственных средств:

- постимплантационная гибель зародыша или эмбриолетальный эффект;
- тератогенный эффект (от греч. *teras, teratos* - урод, уродство), когда лекарственные средства (по определению ВОЗ) вызывают в антенатальном периоде внутриутробного развития нарушения структурного, функционального и биохимического характера.
- эмбриотоксическое действие лекарственных средств, которое может приводить к повреждению органов, систем органов, нарушать их функционирование, но грубых уродств в развитии эмбриона не вызывает.

Учитывая опасность повреждающего действия лекарственных средств на эмбрион, (особенно в первые 7-8 недель) назначение гормональных препаратов (эстрогены и др.), цитостатиков, салицилатов, барбитуратов, сульфаниламидов и многих других лекарственных средств должно быть исключено, а проведение фармакотерапии оправдано лишь по жизненным показаниям.

III этап - плодный период (фетогенез) начинается с 12-13 недель беременности и продолжается до ее окончания (40 недель), включая II и III триместры беременности. В это время происходит развитие основных органов плода.

Фетотоксическое действие лекарственных препаратов в данный период проявляется общим токсическим влиянием на плод или возникновением какого-либо специфического эффекта. Повреждение плода в этот период носит название фетопатии.

Например, индометацин, принимаемый во время беременности, приводит к внутриутробному закрытию артериального протока до наступления родов. Тетрациклин может вызывать задержку развития скелета плода, пигментацию зубов, гипоплазию эмали. β - адреномиметик (партусистен) нарушает углеводный обмен плода.

В зависимости от срока применения лекарственных средств возможны различные проявления повреждающего действия препаратов на плод, что представлено на приведенной ниже схеме

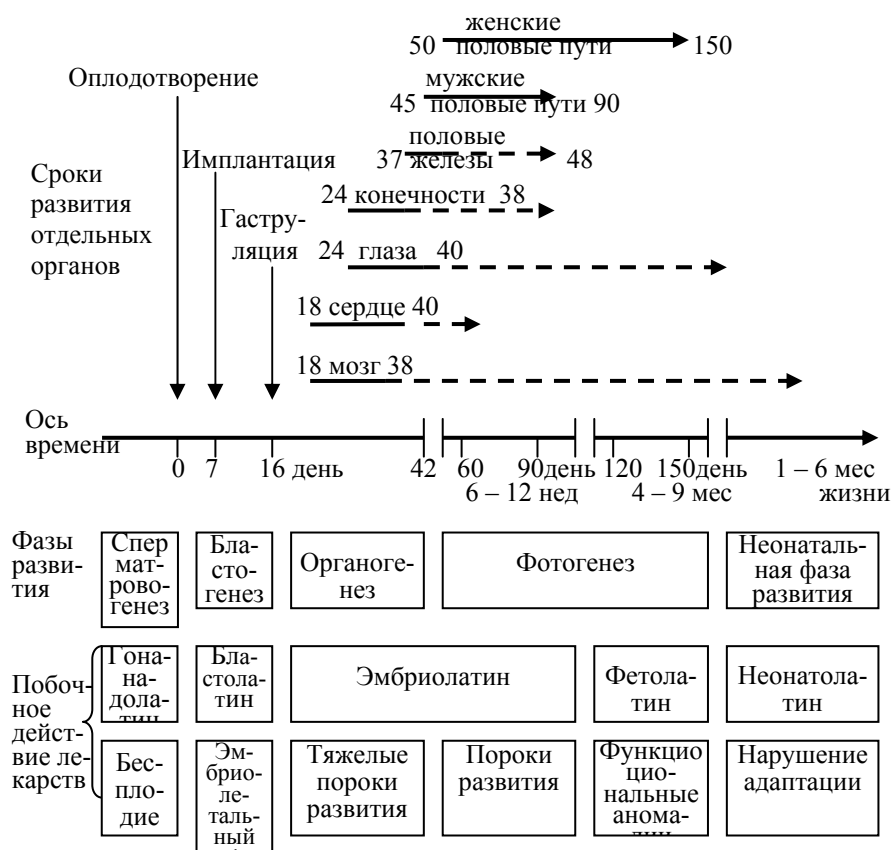


Рис 4. Повреждающее действие на плод лекарственных средств в зависимости от срока их применения (по J. Huter, 1981)

В клинической практике выделяют три критических периода действия лекарственных препаратов при беременности:

I критический период (1-3 неделя внутриутробного развития), когда применение лекарственных препаратов может вызвать гибель зародыша, прерывание беременности либо не оставляет последствий за счет высокой регенераторной способности эмбриона.

II критический период (3-8 неделя внутриутробного развития), когда наиболее возможно проявление тератогенного и эмбриотоксического действия препаратов. При этом поражаются те органы, которые в момент приема препарата находились в процессе дифференциации, а пороки развития зависят от прямого действия лекарственного вещества на эмбриональные органы и ткани.

III критический период (18-22 неделя внутриутробного развития), когда влияние лекарственных препаратов может приводить к токсическому действию на органы плода, нарушению гемопоза, продукции гормонов, изменению биоэлектрической активности головного мозга.

Попытка классифицировать лекарственные препараты в зависимости от риска отрицательного влияния на плод представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Классификация лекарственных веществ в соответствии с их способностью оказывать повреждающее действие на человеческий эмбрион и плод (В.В.Абрамченко 1994).

Лекарственные препараты, эмбриотоксическое действие которых установлено на человеке или имеются серьезные основания предполагать это	Лекарственные препараты, обладающие возможным или противоречивым эмбриотоксическим действием на человека	Лекарственные препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия на человека
--	--	---

Андрогены Анестетики (только для персонала, работающего в операционных) Анорексигенные препараты Противоопухолевые препараты Противосудорожные препараты Антиэстрогены Противоаллергические препараты Эстрогены Пероральные антикоагулянты Пероральные контрацептивы Пероральные противодиабетические препараты Прогестагены Стрептомицин Тетрациклины Талидомид	Кортикостероиды Транквилизаторы Антидепрессанты Нейролептики Противотуберкулезные препараты Психогенные средства Салицилаты Гормоны щитовидной железы	Противоглистные препараты Противогрибковые препараты Антигистаминные препараты Гиполипидемические препараты Антигипертензивные препараты Спазмолитики Барбитураты Кофеин Кардиоактивные препараты Желчегонные препараты Мочегонные препараты Гепарин Наркотические анальгетики Пенициллин Гормоны гипофиза Сульфаниламиды Витамины
--	--	--

Согласно классификации, принятой в США, все препараты в зависимости от степени риска их применения в период беременности подразделяются на шесть категорий (таблица 4). Данная классификация - FDA (19-22) учитывается в информационной базе данных USP DI USP Convention, Inc. о лекарственных препаратах различных фармакологических групп, где каждый препарат имеет соответствующую маркировку, что позволяет исключить назначение в период беременности потенциально опасных лекарственных препаратов.

Таблица 4.

Разделение лекарств по степени тератогенности.

Категория А	Лекарства, которые были приняты большим количеством беременных женщин и женщинами детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на увеличение частоты развития врожденных уродств или повреждающего (прямого или косвенного) воздействия на плод.
Категория В	Лекарства, которые принимали ограниченное число беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на увеличение частоты развития врожденных уродств или повреждающего воздействия на плод. Опыт применения в период беременности небольшой. Результаты токсикологических исследований (включая влияние на репродуктивную функцию животных) позволяет выделить три группы:
Группа В1	В исследованиях на животных не выявлено частоты повреждения плода.
Группа В2	Результаты исследований на животных неадекватны.
Группа В3	В исследованиях на животных получены доказательства увеличения частоты повреждающего воздействия на плод, но не определена клиническая зависимость полученных результатов.
Категория С	Лекарства, вызывающие или которые подозреваются, что могут вызвать повреждающее воздействие на плод или новорожденного (обусловлены фармакологическими свойствами), но не вызывающие развитие уродств. Эффекты могут быть обратимы.
Категория D	Лекарства, вызывающие или которые подозреваются, что могут вызвать увеличение частоты развития уродств плода или необратимых повреждений. Эти лекарства вызывают побочные эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами препаратов.
Категория Х	Лекарства с высоким риском развития стойких повреждений плода. Не следует применять во время беременности или при подозрении на беременность.

В заключение следует отметить, что фармакотерапия проводимая во время беременности может приносить не только вред, но и может быть полезной для плода.

Известно, что лекарственная терапия туберкулеза, малярии, анемии, заболеваний по-

чек, сердечно-сосудистых заболеваний своевременно проводимая у беременной женщины, не только улучшает ее состояние, но и способствует нормальному развитию плода.

Назначение в период беременности женщине витаминов может предупреждать развитие у ребенка рахита.

Такие препараты, как хлоридин и сульфадимезин, своевременно назначенные беременной женщине, могут предупреждать развитие у плода инфекционного заболевания - токсоплазмоза.

В клинической практике отмечены большие возможности фармакотерапии для коррекции гипоксии плода и новорожденного при наличии у женщины маточно-плацентарной недостаточности, при гестозах и другой патологии беременности.

Необходимо подчеркнуть, что обоснованное использование лекарственных средств во время родов позволяет рационально вести родовый акт, уменьшать болевые ощущения, продолжительность родов, снижать родовой травматизм матери и плода, риск развития асфиксии и интенсивности ее проявлений у новорожденного.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о больших возможностях фармакотерапии в акушерской практике, но, вместе с тем, диктует необходимость осторожного выбора лекарственных средств с учетом сроков беременности, критических периодов действия препаратов, особенностей фармакологических эффектов, специфической токсичности и возможности тератогенного действия лекарственных средств (табл.5).

Таблица 5.

Описание распространенных пороков развития у животных и людей, вызванных лекарственными препаратами В.В.Абрамченко, 1994)

Категория лекарственных препаратов	Распространенные пороки развития	
	у животных	у человека
Кортикостероиды	Расщелина неба, дефекты позвоночника и ребер	Расщелина неба (кортизон, вводимый в ранние сроки беременности)
Андрогены	Вирилизация плодов женского пола	Вирилизация со сращением половых губ (раннее лечение) или гипертрофией клитора (позднее лечение) (тестостерон и его дериваты)
Анестетики	Дефекты скелета	Аборт и множественные пороки развития (только для персонала, работающего в операционных, -хлороформ, фторотан, метоксифлуран и др.)
Анороксигенные препараты	Пороки развития глаз, сердца и скелета	Пороки развития сердечно-сосудистой системы и другие аномалии (дексамфетамин, метафетамин и фенметразин)
Транквилизаторы	Расщелина неба и пороки развития пальцев	Множественные пороки развития (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат)
Противоопухолевые препараты	Пороки развития ЦНС, глаз, сердца и скелета, расщелина неба	Множественные пороки развития (алкилирующие вещества и антагонисты фолиевой кислоты)
Противосудорожные препараты	Феминизация плодов мужского пола и вирилизация плодов женского пола (аминоглутетимид), расщелина неба и губы, пороки развития внутренних органов и скелета	Плодный гидантоиновый синдром и триметадиионовый синдром; вирилизация плодов женского пола (аминоглутетимид)
Антидепрессанты	Пороки развития скелета	Пороки развития конечностей (имипрамин и amitриптилин). Противоречивые данные
Антиэстрогены	Расщелина неба, ненормальное развитие костей и дисгенез яичников	Синдром Дауна и пороки развития нервной системы (кломифен)
Противогрибковые препараты	Расщелина неба и множественные пороки развития	Не выявлены
АНТИГистаминные препараты	Расщелина неба	Не выявлены
Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты	Катаракты, пороки развития конечностей, хвоста и скелета	Не выявлены

Противомаларийные препараты	Пороки развития глаз и глухота	Глухота (гипоплазия слухового нерва), пороки развития внутренних органов и конечностей, умственная отсталость; ложный гермафродитизм (хинин)
Нейролептики	Расщелина неба и анэнцефалия	Аборт, катаракты, пороки развития сердца (трифеназин, галоперидол, прохлорперазин, лития карбонат)
Антитиреоидные препараты	Увеличение щитовидной железы, косолопость, пороки развития глаз и слуха	Зоб с гипо- или гипертиреозом, умственная отсталость (производные тиомочевины, J131 и др.)
Противотуберкулезные препараты	Пороки развития ребер, расщелина неба и spina bifida	Энцефалопатия и различные небольшие аномалии (парааминосалициловая кислота, изоанизид, фиразинamid)
Противовирусные препараты	Множественные пороки развития	Не выявлены
Кофеин	Расщелина неба и пороки развития пальцев	Не выявлены
Кардиоактивные препараты	Не выявлены	Не выявлены
Желчегонные препараты	Пороки развития скелета	Не выявлены
Мочегонные препараты	Порою развития конечностей	Не выявлены
Эстрогены	Гермафродитизм; пороки развития сердца и молочных желез, расщелина неба	Вирилизация; пороки развития ЦНС и внутренних органов; рак влагалища (диэтилотильбестрол, дионестролдиацетат)
Гепарин	Не выявлены	Не выявлены
Пероральные антикоагулянты	Аборт, кровотечение, гибель плода и расщелина неба	Гипоплазия носа; зернистость костей; брахидактилия и умственная отсталость (варфарин, другие производные кумарина)
Пероральные контрацептивы (принимаемые во время беременности)	Расщелина неба	Пороки развития конечностей, позвоночника и внутренних органов (прогестаген-эстроген)
Пероральные противодиабетические препараты	Расщелина неба, пороки развития глаз, сердца и скелетани	Пороки развития конечностей, сердца, ушей и пальцев (сульфонил-мочевина)
Пеницилин	Пороки развития конечностей и пальцев	Не выявлены
Гормоны гипофиза	Расщелина неба, пороки развития скелета, глаз и ЦНС	Не выявлены
Прогестагены	Вирилизация; структурные дефекты; расщелина неба, косолопость, пороки развития	Вирилизация наружных половых органов (прогестерон и его производные)
Психогенные средства	Пороки развития ЦНС	Пороки развития ЦНС, конечностей, глаз (ЛОД, марихуана). Противоречивые данные
Салицилаты	Пороки развития скелета	Пониженная масса тела новорожденных, повышенная смертность и другие эффекты (ацетилсалициловая кислота). Противоречивые данные
Седативно-снотворные:		
талидомид	Пороки развития скелета (приматы)	Пороки развития глаз, сердца и почек; фокомелия (руки и ноги), атрезия двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря, стеноз прямой кишки, трифалангизм; пороки развития большого пальца руки
барбитал-натрий	Множественные пороки развития	Не выявлены
Стрептомицин	Не выявлены	Ухудшение слуха
Тетрациклины	Пороки развития внутренних органов и скелета	Катаракта, изменение цвета зубов и накопление препарата в костях

Глава 3. Лекарственные средства, применяемые при патологии сердечно-сосудистой системы.

Во время физиологической беременности во всех органах происходят адаптивные изменения, обусловленные сосуществованием двух организмов - матери и плода, при этом изменение гемодинамических показателей при беременности определяется развитием гипердинамического типа кровообращения. Так, объем циркулирующей крови (ОЦК) возрастает на 30-40%, объем плазмы - на 35-50%, а объем эритроцитов - на 17-18%. Кровоток в матке увеличивается в 10 раз, в почках - на 25-35%. К 12 неделям беременности сердечный выброс увеличивается почти на 30% преимущественно за счет увеличения частоты сердечных сокращений. К концу беременности кругооборот крови возрастает в среднем на 14-16%, а общее периферическое сопротивление сосудов и вязкость крови под влиянием гормональных воздействий снижаются. Все вышеперечисленные изменения сердечно-сосудистой системы направлены на поддержание системы гомеостаза, обеспечивающей при беременности физиологическое развитие плода.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологией и занимают первое место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Из всей группы сердечно-сосудистой патологии, отмечаемой у беременных женщин, врожденные пороки сердца составляют 5-7%; приобретенные пороки сердца наблюдаются у 1-5% беременных, гипертоническая болезнь выявляется у 4-5%, вторичные артериальные гипертензии - у 0,1-1% беременных (В.И. Дуда, И.В. Дуда, 1997). Важно отметить, что гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии часто сочетаются с поздним токсикозом беременных, "маскируя" таким образом основной фон, на котором развивается токсикоз, затрудняя правильную диагностику и лечение (Айламазян Э.К., 1997).

Компенсаторные возможности организма беременной женщины, страдающей заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ограничены.

Во время беременности, в родах и послеродовом периоде при патологии сердечно-сосудистой системы нередко требуется проведение фармакологической коррекции, что, в свою очередь, может оказать влияние на организм плода и новорожденного.

3.1. Сердечные гликозиды.

На основании экспериментальных и клинических данных установлено, что сердечные гликозиды способны проникать через плаценту. По данным Кирющенко А.П. (1990) индекс проницаемости плаценты для дигоксина составляет 57,4%.

Трансплацентарный переход сердечных гликозидов обуславливает возможность накопления в организме плода и новорожденного. По данным (Gladtke C. et al., 1981) 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. Этот факт обусловлен замедленной элиминацией данных препаратов из организма плода, а также возможностью повторного перорального поступления препаратов к плоду в связи с накоплением сердечных гликозидов в амниотической жидкости. При этом концентрация дигоксина в амниотической жидкости может быть ниже, чем в фетальной крови, однако способна длительно удерживаться на одном уровне в связи со сниженной элиминацией препарата из амниотической жидкости.

Сердечные гликозиды относятся к числу лекарственных средств с низкой токсичностью для плода. Эмбриотоксический и тератогенный эффект данных препаратов, по данным многих авторов, не установлен.

Результаты регистрации ЭКГ и ФКГ плода (Haffmann В.Р., Bigger J., 1991) показали, что сердечные гликозиды не оказывают существенного влияния на сердечную деятельность плода, тем не менее ряд авторов (Uelandk. et al., 1969; Moulin M., 1983) рекомендуют дигоксин для лечения тахикардии плода в III триместре беременности.

Фармакокинетика сердечных гликозидов в организме беременной женщины также имеет свои особенности. Ряд авторов (Birkett В. J., Ciryqiel J. J., 1981; Ueland K., 1969) указывают на ускоренную экскрецию препаратов из организма беременной женщины по сравнению с небеременной. Это объясняется возникающей при беременности повышенной гломерулярной фильтрацией, характеризующейся увеличением клиренса креатинина. Напротив,

при гестозах в связи с нарушением функции почек возможна кумуляция сердечных гликозидов, что обуславливает необходимость снижения дозы препаратов.

При клиническом применении сердечных гликозидов важно помнить, что при длительном их приеме у беременной женщины возможно развитие гликозидной интоксикации: тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, головная боль, бессонница, а также брадикардия, экстрасистолия, замедление атрио-вентрикулярной проводимости.

В связи с риском передозировки сердечных гликозидов при их назначении беременным женщинам необходимо соблюдать осторожность: проводить своевременный контроль ЭКГ, ЧСС, клинических проявлений гликозидной интоксикации.

3.2. Антиаритмические средства.

Все антиаритмические препараты I класса, подразделяемые на три подгруппы: IA группа (аймалин, дизопирамид, неогилуритмал, новокаинамид, хинидина сульфат, пульснорма); IB группа (мексилитин, лидокаин); IC группа (аллапинин, этацизин, этмозин, пропафенон), хорошо проникают через плацентарный барьер.

Экспериментально установлено, что при применении аймалина, дизопирамида, новокаинамида в дозах, превышающих среднетерапевтические в 20 раз, тератогенный эффект препаратов отсутствует.

Аналогичные результаты получены в эксперименте на крысах при введении лидокаина и этмозина в дозах в 6-7 раз превышающих среднетерапевтические дозы для человека. Для мексилитина, пропафенона, аллапинина, этацизина при введении экспериментальным животным в дозах в 4 раза превышающих среднетерапевтические дозы для человека тератогенный эффект также отсутствовал.

Несмотря на результаты экспериментальных исследований, при клинических наблюдениях было показано, что назначение антиаритмических препаратов I класса в период беременности требует осторожности. Так, накопление аймалина, новокаинамида в крови связано с развитием артериальной гипотензии у матери и приводит к фетоплацентарной недостаточности. Препараты лидокаин и этмозин в зависимости от скорости инфузии способны изменять частоту сердечных сокращений плода, а также сужать сосуды матки. Дизопирамид оказывает стимулирующее влияние на сократительную деятельность матки, что может приводить к возникновению выкидыша и преждевременных родов.

В отдельных случаях у новорожденных, матери которых в период беременности получали высокие дозы хинидина, были выявлены тромбоцитопения, неврит зрительного нерва, миастения (Ueland K., 1969). Особенную осторожность при назначении антиаритмических препаратов I класса следует проявлять при назначении препаратов мексилитина, пропафенона, аллапинина и этацизина. Исследования на крысах, проведенные в перинатальном и постнатальном периодах показали увеличение частоты резорбции плода, дозозависимое увеличение смертности среди новорожденных, замедление прибавки массы тела и задержку физического развития, поэтому применение данных лекарственных средств в период беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Таким образом, из антиаритмических средств I класса в период беременности допустимо введение только новокаинамида, аймалина и лидокаина коротким курсом, остальные препараты I класса имеют значительный риск побочного действия для плода и новорожденного, и их применение во время беременности нежелательно. К антиаритмическим средствам II класса относятся β -адреноблокаторы, которые способны проникать через плаценту. При введении β -адреноблокаторов экспериментальным животным в дозах, превышающих среднетерапевтические в 25-100 раз, тератогенное и эмбриотоксическое действие не было установлено, однако, безопасность β -адреноблокаторов у беременных женщин окончательно не определена. В частности, при назначении беременным женщинам карлиоселективных и некардиоселективных β -блокаторов у плода и новорожденного отмечались брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания. Кроме того, в редких случаях при использовании атенолола и надолола выявлена задержка внутриутробного развития плода.

Учитывая противоречивость экспериментальных данных и результатов клинических наблюдений в настоящее время выработаны следующие подходы к применению β -адреноблокаторов в период беременности (Ариас Ф., 1989; К.С. Пиерс, 1989):

1) исключить назначение препаратов в случаях, где это возможно;

- 2) использовать минимальные эффективные дозы;
- 3) прекращать прием препаратов за 2-3 дня до родов, чтобы исключить их влияние на сократительную способность матки и возможное влияние на новорожденного;
- 4) преимущественно использовать кардиоселективные β -адреноблокаторы.

К антиаритмическим препаратам III класса относится амиодарон (кордарон), который хорошо проникает через плацентарный барьер и определяется в высокой концентрации в крови плода.

При назначении препарата беременным женщинам существует риск возникновения у плода брадикардии и гипотиреоза, а у новорожденного - задержки психического развития, поэтому использование кордарона в период беременности противопоказано.

Антиаритмический препарат IV класса (верапамил) также проникает через плаценту. При этом концентрация препарата в сыворотке крови плода значительно ниже, чем в крови матери.

Экспериментально показано, что введение верапамила крысам и кроликам вызывало задержку внутриутробного развития плода, при этом тератогенного и эмбриотоксического действия верапамила не установлено. Тем не менее убедительные доказательства безопасности применения верапамила в ранние сроки беременности отсутствуют, прием верапамила в I триместре беременности не рекомендован.

Применение верапамила во второй половине беременности возможно (Н. Kaulhasen, E. Wechsler, 1988, M. Marlettini. 1990, B. Sibai, 1991), но при назначении препарата в поздние сроки беременности необходимо учитывать, что в высокой дозе верапамил может тормозить сокращения матки, затруднять родовую деятельность и увеличивать продолжительность родов.

3.3. Препараты, повышающие сосудистый тонус.

В группу препаратов, повышающих тонус сосудов, относят симпатомиметические средства (адреналин, мезатон, норадреналин, эфедрин), обычно применяемые при острой артериальной гипотонии (коллапс, шок). При этом $\alpha_1\alpha_2$ и $\beta_1\beta_2$ - адреномиметик адреналин (эпинефрин) обычно хорошо проникает через плаценту. В опытах на животных показано, что препарат оказывает тератогенное действие, поэтому применение адреналина при беременности возможно только по жизненным показаниям.

Норадреналин при беременности применять не рекомендуется, поскольку экспериментальные и клинические данные о безопасности применения норадреналина в период беременности отсутствуют.

Эфедрин в I и II триместре беременности противопоказан, однако в III триместре беременности возможно применение препарата при проведении в родах спинномозговой анестезии с целью стабилизации артериального давления. При этом необходимо тщательно следить за состоянием плода, так как высока вероятность развития тахикардии, вызываемой действием эфедрина.

Экспериментальные и клинические данные о безопасности применения мезатона в период беременности отсутствуют, поэтому назначение мезатона у беременных женщин не рекомендуется.

Использование вазопрессорного препарата допамин (допмин) в I и II триместрах беременности ограничено, поскольку экспериментальными исследованиями показано снижение выживаемости у потомства. В III триместре беременности допамин может применяться кратковременно и строго по жизненным показаниям.

5.4. Препараты, понижающие сосудистый тонус.

Препараты, понижающие сосудистый тонус, многочисленны и включают лекарственные средства с различным уровнем нейро-гуморальной регуляции.

Стимуляторы центральных α_2 -адренорецепторов - гуанфацин (эстулик), клонидин (гемитон, клофелин), метилдопа (допегит) хорошо проходят через плаценту.

В экспериментальных исследованиях при введении животным (крысы, мыши) гуанфацина и клонидина в дозах, в 40 раз превышающих максимальную суточную дозу для человека, тератогенного действия препаратов не обнаружено, однако отмечено увеличение частоты резорбции плода и снижение выживаемости у потомства.

В клинических условиях показана способность плода аккумулялировать в организме пре-

парат метилдопа (допегит), что сопровождается снижением возбудимости центральной нервной системы. К опасным осложнениям, особенно при длительном применении допегита, относятся аутоиммунная гемолитическая анемия и поражение печени. Учитывая вышесказанное, применение препаратов - стимуляторов центральных α_2 -адренорецепторов - в I и II триместре беременности не рекомендуется.

Препараты группы ганглиоблокаторов (бензогексоний, пентамин и др.) обладают холинолитическим действием, хорошо проникают через плаценту и могут оказывать влияние на плод, которое зависит от сроков беременности. На ранних этапах эмбриогенеза, когда у зародыша еще не сформировались холинорецепторы, препараты данного ряда способны нарушать процессы клеточного деления, что приводит к эмбриолетальному эффекту. При использовании ганглиоблокаторов в поздние сроки беременности возможно развитие пареза кишечника у новорожденных. Кроме того, в связи с резким снижением артериального давления на введение ганглиоблокаторов, существует возможность ухудшения маточно-плацентарного кровообращения и гипоксии плода. Описаны случаи гибели плода в связи с возникновением внутриутробной гипоксии.

При фармакотерапии ганглиоблокаторами существует опасность динамической кишечной непроходимости у матери и плода.

Таким образом, применение ганглиоблокаторов в I триместре беременности противопоказано, а во II и III триместрах возможно только по жизненным показаниям.

Симпатолитические средства, к которым относят препараты раувольфии (резерпин, раунатин), также способны проникать через плацентарный барьер, обнаруживаясь в тканях плода и амниотической жидкости.

По данным Morigomal (1978), полученным в опытах на животных, введение резерпина во время беременности вызывает гипотрофию плода, дефекты развития мозга, почек, костей черепа, кровоизлияния в различные органы. В экспериментальных исследованиях Кирыщенко А.П., Тараховский М.Л. и соавт., 1990 г. отмечают, что введение резерпина оказывает эмбриолетальное действие, выраженность которого зависит от сроков беременности и величины дозы вводимого лекарственного препарата.

Прием препаратов раувольфии беременной женщиной может приводить к возникновению характерного симптомокомплекса примерно у 10% новорожденных в течение первых 5 недель после рождения, что проявляется гипотонией, брадикардией, повышенной сонливостью, обильным выделением слизи.

Учитывая риск тератогенного и фетотоксического действия, применение препаратов раувольфии (резерпин, раунатин), а также комбинированных препаратов, в состав которых входит резерпин (адельфан, адельфан-эзидрекс, трирезид К, кристепин, синепрес и др.) в период беременности нежелательно.

Лекарственные средства группы венозных вазодилататоров - препараты нитроглицерина, изосорбида -5- мононитрата и изосорбида динитрата - в исследованиях на экспериментальных животных тератогенного действия не оказывают, однако установлено дозозависимое увеличение частоты эмбриотоксического действия, увеличение случаев пролонгирования беременности, затяжных родов, мертворождений, а также снижение массы тела и выживаемости потомства.

Лекарственные средства группы артериолярных вазодилататоров (гидралазин, диазоксид, натрия нитропруссид) хорошо проходят через плаценту. В экспериментах на животных при назначении препаратов отмечается увеличение частоты резорбции плодов, аномалии развития скелета, сердца, поджелудочной железы.

Клиническими наблюдениями у новорожденных, чьи матери получали препараты данной группы, было установлено развитие гипергликемии, гипербилирубинемии, алопеции, тромбоцитопении, поэтому назначение периферических вазодилататоров в период беременности не рекомендуется. Напротив, применение $\alpha_{1,2}$ - адреноблокаторов (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин, пирроксан, фентоламин) и α_1 - адреноблокаторов (празозин, доксазозин) в период беременности возможно при назначении препаратов в диапазоне среднетерапевтических доз, поскольку тератогенного, эмбрио- и фетотоксического действия не оказывают. Применение α - адреноблокаторов в высоких дозах при беременности нежелательно, так как способно снижать артериальное давление и ухудшать маточно-плацентарный кровоток. Кроме того, α - адреноблокаторы могут уменьшать проницаемость плаценты, вызвать гипотрофию и задержку развития плода. Действие препаратов на плод проявляется брадикардией, гипогликемией, желтухой (Белоусов Ю.Б. и др. 1997). Устраняя

тормозящее влияние адреномиметиков на мускулатуру матки, α -адреноблокаторы также могут привести к сокращениям матки, преждевременным родам и выкидышам. Учитывая вышеизложенное, применение препаратов группы α -блокаторов при беременности имеет ограниченный характер.

Блокаторы кальциевых каналов верапамил (финоптин, изоптин), дилтиазем (алтиазем, кардил), фелодипин, нифедипин (коринфар, адалат, нифегексал), амлодипин, нимодипин, циннаризин, флунаризин легко проникают через плаценту, при этом концентрация препаратов в сыворотке крови плода несколько ниже, чем в крови матери.

В настоящее время убедительных данных о безопасности применения антагонистов кальция в период беременности нет. В экспериментах на животных (крысы, кролики) при введении верапамила, амлодипина и нифедипина в дозах, в 6 раз превышающих среднетерапевтическую дозу для человека, отмечено увеличение частоты внутриутробной гибели плода и задержки внутриутробного развития плода.

Препараты никардипин, фелодипин, нитрендипин, фендилин, нимодипин, циннаризин, флунаризин, дилтиазем при введении экспериментальным животным в дозах, в 4-50 раз превышающих среднетерапевтические дозы для человека, оказывают тератогенный эффект, вызывая аномалии скелета, увеличение частоты внутриутробной гибели плода, задержку внутриутробного развития плода, увеличение ранней постнатальной смертности. Учитывая опасность тератогенного действия, вышеперечисленные препараты при беременности противопоказаны.

Тератогенность и эмбриотоксичность при введении экспериментальным животным препаратов верапамила, нифедипина и амлодипина не установлена, однако, прием данных препаратов в I триместре беременности не рекомендован.

В литературе имеется ряд сообщений об успешном и безопасном применении верапамила и нифедипина у беременных женщин в поздние сроки беременности: с 18 до 38 недели (Н. Kaulhasen, E. Wechsler, 1988, M. Marlettini, 1990, B. Sibai, 1991). При этом нифедипин, оказывая умеренное побочное действие на организм матери (покраснение лица, головная боль), не снижает маточно-плацентарного кровообращения и не влияет на состояние плода (Lindow и соавт., 1988).

При назначении антагонистов кальция в поздние сроки беременности важно учитывать, что препараты в высоких дозах тормозят сокращения матки, затрудняя родовую деятельность и удлиняя продолжительность родов. В серии экспериментальных работ (Parisi и соавт., 1989) было показано, что нифедипин и никардипин способны вызывать преходящую тахикардию у матери, снижение плацентарного кровотока, снижение сосудистой резистентности с последующим развитием гиперкапнии и ацидоза у плода. Таким образом, в клинических условиях вопрос о целесообразности назначения антагонистов кальция в период беременности должен решаться в индивидуальном порядке с учетом клинических показаний для женщины и потенциального риска для плода.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - каптоприл (капотен), лизиноприл (даприл), моэксиприл (моэкс), рамиприл (тритаце), трандолаприл (гоптен), фозиноприл (моноприл), эналаприл (эднит, ренитек), проникая через плаценту, могут вызывать патологические изменения и даже гибель плода. В частности, прием препаратов во II и III триместре беременности приводит к развитию гипотензии, почечной недостаточности, анурии и смерти новорожденного, поэтому прием препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в период беременности противопоказан.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан, козаар, гизаар) также противопоказаны в любом сроке беременности. Препараты группы хорошо проникают через плаценту, вызывая в эксперименте у животных аномалии развития и смерть плода.

Поскольку перфузия почек плода человека, которая зависит от развития ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, осуществляется, начиная со II триместра беременности, риск повреждения и гибели плода возрастает при применении препаратов во II и III триместре беременности.

Таким образом, в период беременности выбор препаратов, снижающих сосудистый тонус, ограничен, что связано со свойством многих препаратов оказывать фетотоксическое и тератогенное действие, а также ухудшать маточно-плацентарный кровоток.

Относительно безопасными для назначения в период беременности являются препараты группы миотропных гипотензивных средств, влияющие на гладкие мышцы сосудов (дибазол, папаверин, папазол, сульфат магния). Препараты данной группы способны проникать

через плаценту, но особенности их влияния на плод еще требуют уточнения. Так известно, что сульфат магния может накапливаться у плода, вызывая угнетение центральной нервной системы, поэтому применение препарата во время беременности также должно проводиться строго по показаниям, в среднетерапевтических дозах, под контролем состояния плода.

3.5. Диуретики

Назначение диуретических средств при беременности может быть связано как с экстрагенитальной патологией (гипертоническая болезнь, хроническая почечная недостаточность, пороки сердца и др.), так и с возникновением гестозов второй половины беременности.

Клиническими и экспериментальными наблюдениями показано, что большинство диуретиков проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в крови плода в концентрациях, приблизительно равных концентрациям препаратов в крови матери.

Тератогенный эффект установлен только для калийсберегающих диуретиков и диакарба. Это исключает применение в течение первых трех месяцев беременности ингибитора карбоангидразы (диакарб) и калийсберегающих диуретиков (верошпирон, триамтерен, амилорид).

При использовании диуретических средств других групп необходимо учитывать возможности развития побочных эффектов диуретиков в организме беременной женщины и возникновения фетотоксического действия препаратов в организме плода. Так, при длительном приеме тиазидных диуретиков в организме беременной женщины отмечается повышенное содержания мочевой кислоты, гипокалиемия, гипергликемия. У новорожденных, матери которых во время беременности применяли длительно и в больших дозах тиазидные диуретики, возможно возникновение гипонатриемии, тромбоцитопении, гипотонии. Применение тиазидных диуретиков также иногда сопровождается возникновением у новорожденных желтухи, что обусловлено способностью гипотиазида вытеснять билирубин из его соединений с альбуминами плазмы крови (Vert P., 1982). Учитывая значительное количество побочных эффектов тиазидных диуретиков, назначение гипотиазида в I триместре беременности противопоказано, а во II и III триместрах возможно только короткими курсами и строго по показаниям.

Широкое применение фуросемида при беременности также ограничено короткими курсами (3-4 дня) с 3-5-дневными перерывами (Бенедиктов И.И., 1988), поскольку при длительном приеме препарата в организме беременной женщины отмечается гипокалиемия, гиперурикемия, гиповолемия, возможны желудочно-кишечные расстройства.

У плода на прием фуросемида нередко возникают симптоматическая трансплацентарная гипонатриемия, а у новорожденных зарегистрирована лейкопения, агранулоцитоз, нарушения электролитного баланса.

Комбинированное применение с фуросемидом антибиотиков группы аминогликозидов усиливает нефро- и ототоксичность последних (Vert P., 1982).

Использование другого петлевого диуретика - урегита (этакриновой кислоты) - при беременности противопоказано, так как препарат может приводить в организме беременной женщины к гипокалиемии, гиперурикемии, гиповолемии, снижению слуха. У новорожденных, матери которых принимали урегит, отмечается ослабление и потеря слуха, тяжелая гипокалиемия, ацидоз.

Диуретики комбинированного состава (амилоретик, триампур, фурузис) применяются при беременности ограниченно и только тогда, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Диуретики изобар и лазилактоп в течение всей беременности противопоказаны.

Кроме риска побочного действия с опасностью фетотоксического эффекта диуретических препаратов, при фармакотерапии гестозов необходимо учитывать в организме женщины состояние гемодинамики, на которую влияют диуретические средства. Введение препаратов данной группы на фоне сниженного объема плазмы у беременных с гестозом способствует дальнейшему снижению внутрисосудистого объема, что наряду с гиповолемией может усиливать агрегацию тромбоцитов. Это создает опасность для состояния плода вследствие снижения маточно-плацентарного кровотока и возникновения фетоплацентарной недостаточности (Шехтман М.М., 1987 г.).

Таким образом, выбор диуретиков при беременности носит ограниченный характер, требует назначения препаратов строго по жизненным показаниям и короткими курсами.

Глава 4. Противомикробные средства.

Возникновение во время беременности очага инфекции в организме матери может сопровождаться трансплацентарным переходом возбудителя в организм плода с развитием эмбрио- и фетопатий.

Выбор антимикробного лекарственного препарата во время беременности, с одной стороны, зависит от характера возбудителя, тяжести инфекционного процесса, особенностей фармакокинетики лекарственного препарата, степени его проникновения через плаценту (таблица 6), с другой стороны, от степени риска возникновения повреждающего действия на плод с развитием тератогенного и эмбриотоксического действия, что существенно ограничивает перечень лекарственных препаратов, назначаемых при беременности.

Таблица 6.

Трансплацентарный переход некоторых антимикробных средств (С.В.Яковлев, 1997)

Препараты	Показатель прохождения через плаценту (%)
Бензилпенициллин	10,2
Клоксациллин	25,3
Ампициллин	28,3
Амоксициллин	29,7
Карбенициллин	30,4
Цефалоридин	31,4
Цефалотин	30,4
Цефазолин	37,1
Цефалексин	29,7
Цефоперазон	38,2
Эритромицин	18,3
Спирамицин	13,4
Линкомицин	28,5
Рифампицин	14,4
Канамицин	30,4
Тетрациклин	26,5
Доксициклин	28,5
Хлорамфеникол	30,6
Сульфаниламиды	87,3

4.1. Антибиотики.

Группы пенициллинов, как природные (бензилпенициллин, бициллины), так и полусинтетические пенициллины (ампициллин, метициллин, оксациллин и др.) обладают различной степенью проникновения через плаценту и могут накапливаться в амниотической жидкости.

Индекс проницаемости плаценты человека к бензилпенициллину составляет 25-75%, причем обнаружено повышение проницаемости плацентарного барьера к препарату по мере увеличения срока беременности. Особенно высокие концентрации обнаруживаются в печени и легких плода при назначении препаратов пролонгированного действия - бициллин-3, бициллин-5 (Elek, 1972).

Ампициллин также активно проникает через плаценту. Индекс проницаемости плаценты для препарата равен 60%. При длительной терапии ампициллином его концентрация в фетальной крови почти такая же, как в крови матери. Наиболее высокое содержание ампициллина обнаружено в почках и легких плода, а также в плаценте. При назначении ампициллина не следует превышать среднетерапевтические дозы препарата из-за опасности возникновения у плода желтухи, обусловленной высвобождением билирубина из его соединений с белками крови.

Метициллин активно проникает через плаценту и в больших количествах накапливается в амниотической жидкости, поэтому его назначение эффективно для лечения хориоамнионитов и инфекционных фетопатий.

Оксациллин и диклоксациллин проникают через плаценту умеренно и поэтому малоэф-

фективны для лечения инфекции плода и плаценты.

Новые полусинтетические антибиотики пенициллинового ряда (клоксациллин, диклоксациллин, амоксициллин, пиперациллин, азлоциллин, лизлоциллин, тикарциллин, апалциллин) через плаценту проникают в незначительном количестве. В среднетерапевтических дозах препараты могут использоваться в период беременности.

Тератогенные и эмбриотоксические свойства у препаратов группы пенициллина не отмечены, поэтому антибиотики группы пенициллинов могут быть использованы в акушерской практике как для лечения инфекционных заболеваний беременной, так и для терапии внутриутробных инфекций плода. Назначение комбинированных препаратов (пенициллина + ингибиторы бета-лактамаз), включая аугментин (амоксициллин + клавулановая кислота), тиментин (тикарциллин + клавулановая кислота), унасин (ампициллин + сульбактам) при беременности допустимо (Яковлев С.В., 1997).

Антибиотики группы цефалоспоринов различаются по степени трансплацентарного перехода. Индекс проницаемости плаценты для цефалоспоринов меняется в зависимости от срока беременности. В частности, для цефазолина в I триместре беременности он равен 25%, а во второй половине беременности - 37,1%. Показатель прохождения через плаценту цефалексина составляет 29,7%, дефметазола - 35,2%, цефоперазона - 38,2%, цефуроксина - около 50%; Цефалоридин (цепорин) и цефалотин быстро проходят через плаценту и обнаруживаются в высоких концентрациях в крови плода и амниотической жидкости, что является ценным свойством данных препаратов, используемых для лечения хориоамнионитов.

Тератогенное и эмбриотоксическое действие у антибиотиков группы цефалоспоринов не выявлено, однако при назначении цефалоспоринов возможно снижение обмена витамина К в печени, что может приводить к гипопротромбинемии и повышать риск кровотечений (Белоусов Ю.Б. и соавт., 1997).

Для большинства цефалоспоринов I поколения - цефадроксил (цедрокс), цефазолин (кефзол), цефаклор (цеклор), цефалексин (оспексин), цефалотин, цефапирин (цефатрексил); цефалоспоринов II поколения - цефамандол (мандол), цефотетан, цефокситин (бонцефин), цефуроксим (кефурокс); цефалоспоринов III поколения - цефтибутен (цедекс), цефоперазон (цефобид), цефотаксим (клафоран), цефтазидим (кефадим), цефтриаксон, цефодизим (модивид); цефалоспоринов IV поколения - цефпиром (кейтен) и цефепим в инструкциях к применению указано, что препараты назначаются при беременности только после оценки между ожидаемым эффектом для матери и возможным побочным действием на плод, предполагая осторожное назначение цефалоспоринов при беременности.

Безопасность применения препарата цефрадин (сефрил), цефподоксим (орелокс) и цефиксим (цефспан) в период беременности не установлена. Таким образом, назначение цефалоспоринов при беременности должно быть строго обоснованным с учетом потенциального риска применения.

Антибиотики группы аминогликозидов активно проникают через плаценту. Стрептомицин достигает концентрации в фетальной крови до 80% и более от уровня концентрации препарата в крови матери.

Показатель проникновения канамицина через плаценту составляет 30,4%. В экспериментах на животных показано, что пороговая доза канамицина, оказывающая эмбриотоксическое действие, составляет 1 мг/мл на стадии предимплантационного развития и 5 мг/мл на стадии раннего органогенеза.

Антибиотики группы аминогликозидов способны оказывать повреждающее действие на седьмую пару черепно-мозговых нервов у плода, особенно это касается аминогликозидов I поколения (канамицин, стрептомицин) (Кьюмерле Х.П., Брендел, 1987). Согласно экспериментальным данным стрептомицин может вызывать у плодов животных потерю слуха, повреждение печени, почек, гидронефроз. У детей, чьи матери в период беременности получали большие дозы стрептомицина, отмечено возникновение нарушений функции вестибулярного и кохлеарного аппарата с врожденным снижением слуха. Наиболее опасным для поражения органа слуха плода является период беременности с 12 по 17 неделю. Учитывая высокий риск повреждающего воздействия на слуховую функцию плода стрептомицина и канамицина, аминогликозиды I поколения на протяжении всего периода беременности противопоказаны.

Риск ото- и нефротоксического действия существует и в отношении аминогликозидов II поколения (гептамицин) и III поколения (тобрамицин, нетилмицин, амикацин, сизомицин). Так, при клинических наблюдениях в период беременности отмечена токсичность аминог-

ликозидов III поколения, в связи с чем рекомендовано по возможности проводить альтернативную терапию.

В литературе отсутствуют сведения о развитии нарушений органа слуха у плода при назначении во время беременности в среднетерапевтических дозах гентамицина, однако в опытах на животных показано, что препарат токсичен и поэтому от применения гентамицина во время беременности лучше отказаться. В тех случаях, когда назначение гентамицина необходимо, препарат должен назначаться в среднетерапевтических дозах и коротким курсом.

Антибиотики-макролиды обладают относительно малой по сравнению с другими антибиотиками способностью проникать через плаценту. Это в первую очередь касается эритромицина и спирамицина. Показатель прохождения через плаценту эритромицина составляет 5-20%, спирамицина - 13,4%, при этом концентрация препарата в плаценте в 5 раз превышает его концентрацию в сыворотке крови плода. В амниотической жидкости концентрации препаратов низкие.

О тератогенном действии препаратов группы макролидов сообщения в литературе отсутствуют, однако, при приеме больших доз препаратов, особенно в поздние сроки беременности, у плода могут наблюдаться нарушения функции печени и гипербилирубинемия. В частности, использование эритромицина эстолата сопровождается повышенным риском обратимого субклинического гепатотоксического действия примерно у 10% беременных, поэтому назначать препарат во время беременности не рекомендуется. Остальные препараты (эритромицина стеарат, эритромицина этилсукцинат) можно применять со второй половины беременности.

Среди известных на сегодняшний день макролидов только у эритромицина и спирамицина в инструкциях фирм-изготовителей заявлено о безопасности применения препаратов при беременности. При этом эритромицин рекомендуют применять для лечения хламидийной инфекции во второй половине беременности (В.Н. Прилепская, И.Ю. Абуд, 1997), а назначение спирамицина показано у беременных женщин для снижения риска передачи токсоплазмоза к плоду. Как показали клинические наблюдения, отмечается снижение риска передачи инфекции с 25% до 8% при использовании препарата в первом триместре беременности, с 54% до 19% - во втором триместре беременности и с 65% до 44% - в третьем триместре, однако препарат не влияет на тяжесть токсоплазмоза у уже инфицированного плода. Тератогенного действия у спирамицина не выявлено. Препарат признан безопасным для беременной женщины, плода и новорожденного.

Применение джозамицина во время беременности не оказывает отрицательного воздействия на течение беременности и развитие плода, но в связи с тем, что исследования еще не завершены и безопасность применения препарата при беременности окончательно не установлена, использовать джозамицин у беременных женщин следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Известный антибиотик группы макролидов - рулид на протяжении всей беременности противопоказан.

Для спектиномицина в экспериментальных исследованиях и по результатам клинических наблюдений неблагоприятного влияния на плод не выявлено. Препарат может использоваться для лечения гонококковых инфекций у беременных женщин с аллергией на пенициллины или цефалоспорины. Таким образом, применение отдельных макролидов при беременности возможно, но должно быть строго дифференцированное, в среднетерапевтических дозах, с учетом риска для плода.

Антибиотики группы тетрациклинов обладают свойством быстро проникать через плаценту, обнаруживаясь в крови плода в концентрации, составляющей 50% от концентрации в крови матери. В экспериментах на беременных самках животных было показано, что введение тетрациклинов в различные сроки беременности может вызывать у плодов расщепление верхнего неба, гипоплазию нижней челюсти, синдактилию, нарушение остеогенеза и отложение тетрациклина в твердой ткани с последующей гипоплазией эмали молочных зубов и развитием желтых зубов (Crossman, 1971).

Кроме того, у беременных женщин тетрациклины могут вызывать тяжелые поражения печени, а у плода развитие желтухи и повышение внутричерепного давления. Учитывая высокий риск тератогенного и эмбриотоксического действия, антибиотики группы тетрациклинов в период беременности противопоказаны.

Антибиотик левомецетин (хлорамфеникол) сравнительно быстро проходит через пла-

центу, имея показатель проникновения через плаценту 30-80%. Повышенный уровень содержания препарата отмечается в печени плода, особенно при введении больших доз левомицетина. Накопление высоких доз левомицетина в крови плода также может быть связано с нарушением процессов глюкуронизации, что объясняется функциональной незрелостью печени плода.

В настоящее время у левомицетина доказано наличие фетотоксического эффекта: антибиотик угнетает у плода функцию костного мозга с развитием лейкопении и гипопластической анемии. При введении препарата беременным женщинам у новорожденных нередко возникает синдром "серого коллапса", поэтому левомицетин (хлорамфеникол) при беременности противопоказан.

Фузидин - антибиотик стероидной структуры имеет индекс проницаемости плаценты 36%. Диффузия антибиотика в околоплодные воды также происходит в ограниченном объеме.

Экспериментально установлено, что фузидин вызывает увеличение предимплантационной гибели, а также рост постимплантационной смертности эмбрионов. Антибиотик способен вызывать хромосомные нарушения, торможение роста и развития эмбриона на ранних стадиях развития, нарушения гемодинамики у плода в период плацентации. Учитывая экспериментальные данные, от назначения фузицина в ранние сроки беременности следует воздерживаться.

В связи с незначительным переходом препарата через плаценту и низким уровнем его накопления в амниотической жидкости назначение фузицина в поздние сроки беременности для лечения хориоамнионитов и внутриутробных инфекций плода также малоэффективно.

Большинство препаратов группы фторхинолонов - ципрофлоксацин (ципробай, ципролет), эноксацин (эноксор), ломефлоксацин (ломфлокс), норфлоксацин (налицин, норлет), офлоксацин (заноцин, таривид) проходит через плаценту.

В экспериментальных условиях все фторхинолоны вызывают артропатию у молодых животных, так как способны оказывать повреждающее воздействие на формирующуюся хрящевую ткань плода. В опытах на грызунах (крысы, мыши) при назначении фторхинолонов в дозах, в 6-50 раз превышающих обычную дозу для человека тератогенного действия препаратов на плод не выявлено, однако в опытах на кроликах, получавших ципрофлоксацин в дозе 30 мг/кг и 100мг/кг показано, что препарат вызывает нарушение функций желудочно-кишечного тракта, приводит к потере массы тела у самок и увеличивает частоту выкидышей.

Внутривенные инфузии эноксацина и ломефлоксацина по 10-50 мг/кг беременным самкам кроликов сопровождается дозозависимым токсическим эффектом на организм матери (флебиты, потеря массы тела). При этом увеличивается постимплантационная гибель эмбрионов, уменьшается масса плаценты и происходит задержка внутриутробного роста плода.

В опытах на обезьянах, получавших дозы норфлоксацина 150мг/кг в сутки и больше, препарат оказывал эмбриотоксическое и умеренное токсическое действие на организм матери с появлением тошноты и рвоты. Дозы офлоксацина, в 50-100 раз превышающие максимальную дозу, рекомендуемую для человека, у потомства крыс снижают массу тела плода, тогда как у кроликов отмечен токсический эффект с повышением смертности плодов. Таким образом, в связи с опасностью эмбриотоксического действия назначение фторхинолонов в течение всего периода беременности противопоказано.

4.2. Сульфаниламиды.

Группы сульфаниламидов в зависимости от их фармакокинетических показателей подразделяются на подгруппы:

- 1) Препараты короткого действия (период полувыведения менее 10 часов): сульфаниламид, норсульфазол, этазол, сульфацил-натрий, сульфадимезин;
- 2) Препараты средней продолжительности действия (период полувыведения 10-24 часа): сульфазин, сульфаметоксазол, сульфамоксал;
- 3) Препараты длительного действия (период полувыведения 24-48 часов): сульфацил-натрий, сульфадиметоксин, сульфамонетоксин;
- 4) Препараты сверхдлительного действия (период полувыведения более 48 часов): сульфален, сульфадексин;

5) Препараты, действующие в просвете кишечника: сульгин, фталазол, фтазин, дисульфурмин, салазопиридазин, салазосульфацилпиримидин;

6) Комбинированные препараты: бисептол (сульфаметоксазол + триметоприм), антрима (сульфадиазин + триметоприм), лидаприм (сульфаметрол + триметоприм).

Все сульфаниламиды хорошо проникают через плацентарный барьер. Они могут накапливаться в высоких концентрациях в фетальной крови и амниотической жидкости вследствие замедленного выведения сульфаниламидов из организма плода.

В клинических наблюдениях тератогенного действия у сульфаниламидов не обнаружено, однако в эксперименте на животных показано, что препараты обладают тератогенным (деформация глаз, черепно-мозговая грыжа, деформация зубов и черепа) и эмбриолетальным (увеличение числа случаев гибели плода) эффектом, поэтому их не следует назначать в I триместре беременности.

Назначение сульфаниламидов коротким курсом и в среднетерапевтических дозах возможно только во II триместре беременности.

В III триместре беременности сульфаниламиды снова противопоказаны, поскольку способны интенсивно вытеснять билирубин из его связи с альбуминами плазмы крови и приводить к возникновению у плода и новорожденного желтухи.

Прием комбинированных сульфаниламидных препаратов в период беременности противопоказан в связи с опасностью возникновения нарушений обмена фолиевой кислоты в организме матери и плода.

4.3. Нитрофураны.

(Фурадонин, фурагин, фуразолидон, нифурател и др.) легко проникают через плаценту и могут накапливаться в амниотической жидкости.

Экспериментальными и клиническими исследованиями тератогенного действия нитрофуранов не обнаружено. Так, в опытах на животных, которые в течение длительного времени получали фурадонин и фуразолидон в дозах, значительно превышающих дозы, рекомендуемые для человека, неблагоприятного влияния препаратов на плод не выявлено, однако применение нитрофуранов во время беременности не рекомендовано, так как установлена возможность их фетотоксического действия, проявляющегося развитием у плода гемолиза эритроцитов вследствие дефицита ферментов глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы P. Grandi, H. Hirsch (1974).

Производные нафтиридина (невиграмон, палин и др.) хорошо проникают через плаценту, тератогенным действием не обладают, но могут вызывать артропатию у молодых животных. Применять препараты данной группы при беременности не рекомендуется.

4.4. Противогрибковые препараты.

Экспериментально и клинически доказана безопасность применения при беременности противогрибковых средств: гино-дактарин, полижинакс, микозолон, дактарин, пимафуцин.

В настоящее время имеется широкий спектр противогрибковых препаратов для лечения системных и местных микозов. В период беременности может быть рекомендовано назначение нистатина, так как этот противогрибковый препарат реабсорбируется в желудочно-кишечном тракте только при назначении его в высоких дозах (до 10 млн. Ед.). Обычная терапевтическая доза нистатина составляет около 3 млн. Ед., что исключает возможность системного воздействия препарата и оказания токсического действия на плод.

В опытах на крысах для препарата гризеофульвин установлено эмбриотоксическое и тератогенное действие. При применении гризеофульвина в I триместре беременности также отмечено рождение соединенных близнецов, поэтому данный препарат при беременности противопоказан.

В опытах на животных отрицательного действия препарата амфотерицин В на плод не выявлено. При применении различных лекарственных форм препарата амфотерицин В у беременных женщин токсического действия препарата на плод также не отмечено, поэтому его назначение в период беременности возможно.

Препараты дифлюкан, гино-певарил, батрафен, травокорт, гино-травоген, низорал, анкотил, леворин в период беременности противопоказаны в связи с недостаточным объемом клинических наблюдений за возможностью возникновения тератогенного и фетотоксического действия.

В I триместре беременности также не рекомендуется назначение клотримазола (канестен, антифунгол, гино-лотримин, кандибене, фунгинал и др.), тогда как во II и III триместре его использование допустимо.

4.5. Противотуберкулезные средства.

В группу противотуберкулезных средств входят препараты с различной химической структурой: изониазид, рифампицин, стрептомицин, канамицин, фтивазид, метазид, протионамид, этионамид, этамбутол, пиразинамид, салюзид, ПАСК. Все они хорошо проходят через плаценту и способны вызывать значительные повреждения плода, особенно в I триместре беременности. В частности, изониазид переходит через плаценту, и его содержание в фетальной крови и амниотической жидкости достигает 60% от максимальной концентрации в крови матери. В опытах на крысах и кроликах показано, что препарат оказывает эмбриоцидное действие. При использовании изониазида в I триместре беременности отмечено возникновение грубых аномалий плода (анэнцефалия, гидроцефалия, пороки сердца, эктопия мочевого пузыря, заращение анального отверстия, гипоспадия, спинномозговые грыжи, расщепление позвонков, косоплоскость). Изониазид, тубазид могут вызывать гемиплегию, замедление психомоторного развития, судорожный синдром. Часть перечисленных осложнений связана с возникающим при лечении препаратами ГИНК дефицитом пиридоксина, который регулирует обмен триптофана.

Широко используемый для лечения туберкулеза препарат рифампицин хорошо проникает через плаценту, при этом его содержание в фетальной крови и амниотической жидкости составляет около 30% от максимального содержания в крови матери. В опытах на грызунах показано, что рифампицин в дозах 150-250 мг/кг в сутки вызывает врожденные пороки развития - расщелина неба и дефекты позвоночника (J. Warkany, 1979, Rocher G.1971).

При клинических наблюдениях у женщин, больных туберкулезом, которые принимали рифампицин (600 мг/сут.) в разные сроки беременности, увеличения частоты пороков развития у потомства не выявлено, однако, учитывая экспериментальные данные, назначение рифампицина в I триместре беременности противопоказано.

Считается, что относительно безопасным при беременности является препарат этамбутол, поскольку у него не отмечено эмбриотоксических и тератогенных свойств (Bobrowitz I., 1974, Jentgens H, 1976), тем не менее в экспериментах на животных установлено, что у кроликов, получавших этамбутол в дозе, в 20 раз превышающей обычную суточную дозу для человека, происходило нарушение остеогенеза и имелось токсическое действие препарата на эмбрион. При использовании высоких доз этамбутола и этионамида в опытах на грызунах имело место возникновение расщелины неба, пороков развития позвоночника и дефектов конечностей.

При назначении этамбутола, этионамида беременным женщинам неблагоприятного действия на плод не зарегистрировано, поэтому лечение данными препаратами во время беременности во II и III триместре считается допустимым. Также при беременности возможно назначение препарата ПАСК, который через плаценту проникает, но эмбриолетального, фетотоксического и тератогенного действия не оказывает.

4.6. Противопротозойные средства.

В данную группу входят препараты, применяемые для лечения малярии и токсоплазмоза (хинина сульфат, пириметамин, плаквенил, делагил, хингамин, хлоридин, фансидар, метакельфин, сульфален, мефлохин), а также трихомониаза, амёбиаза, лейшманиоза (метронидазол (трихопол), тинидазол (фасижин), тиберал, наксоджин, хеликоцин, тержинан, гиналгин, ваготил, африкан 250).

Большинство лекарственных препаратов, предназначенных для лечения малярии и токсоплазмоза (пириметамин, плаквенил, делагил, метакельфин, сульфален, мефлохин) в период беременности противопоказаны.

Препараты хинина сульфат, хингамин, хлоридин, фансидар в I и II триместре беременности также противопоказаны. Экспериментально доказано, что при введении хлоридина белым крысам с 4 по 15 день беременности в дозе 50 мг в сутки, что почти в 100 раз превышает среднетерапевтическую дозу для человека, у 50-100% плодов возникают множественные аномалии развития: анофтальмия, микрофтальмия, анэнцефалия, фокомелия, расщепление твердого неба. Отдельные клинические наблюдения также свидетельствуют о

возможности появления уродств у плода человека при назначении хлоридина на ранних стадиях беременности. При этом предполагается, что под влиянием хлоридина в организме плода замедляется метаболизм фолиевой кислоты, нарушается синтез белков и нуклеиновых кислот в эмбриональных клетках, приводя к возникновению аномального морфогенеза.

Тератогенный эффект хинина сульфата и хингамина подтвержден в экспериментальных и клинических наблюдениях. Так, наиболее выраженные изменения при применении хинина сульфата были обнаружены со стороны ЦНС: недоразвитие больших полушарий мозга и мозжечка. Под действием хингамина у плодов наблюдались аномалии глаз и ушей (Кьюмерле Х.П., Брендел К., 1987).

При клинических наблюдениях в III триместре беременности фетотоксического действия препаратов хинина сульфат и хингамин не установлено.

Из лекарственных средств, предназначенных для лечения трихомониоза, амёбиоза и лейшманиоза для применения в период беременности противопоказаны препараты наксоджин, тинидазол, гиналгин, тиберал.

Метронидазол и его препараты (клион, клион Д, хеликоцин), активно проникая через плаценту, обнаруживаются в крови плода в концентрациях, равных концентрациям в крови матери. Препарат также накапливается в амниотической жидкости.

В I триместре беременности трихопол (метронидазол) оказывает эмбриотоксическое действие, поэтому его применение противопоказано. Во II и III триместре беременности использование метронидазола для лечения трихомониоза возможно только в тех случаях, когда местное лечение не устраняет симптомов заболевания. В случае назначения метронидазола следует избегать высоких концентраций препарата в организме женщины.

Таким образом, среди противопротозойных средств выбор препаратов во время беременности ограничен, что обусловлено возможностью появления токсического действия на плод, риск которого возрастает при использовании больших доз препаратов.

Глава 5. Лекарственные средства, используемые при синдроме бронхиальной обструкции.

Даже в условиях физиологически протекающей беременности в организме беременной женщины происходят изменения, которые делают дыхательные пути более уязвимыми для развития заболеваний бронхолегочной системы. Это усиление васкуляризации с повышением отечности слизистой дыхательных путей, снижение тонуса мышечной оболочки бронхов, что ведет к снижению вентиляции в легких, уменьшению дыхательной поверхности и ограничению дренажной функции. В свою очередь, беременность утяжеляет течение хронических заболеваний легких, что нередко требует фармакологической коррекции.

Выбор бронхолитических средств в период беременности достаточно сложен, проводится с учетом, как механизма действия, так и возможности отрицательного влияния на организм плода.

5.1 Бронходилататоры.

Препараты, входящие в группу β -адреномиметиков, хорошо проникают через плаценту. Неселективные β_1 , β_2 -адреномиметики изопреналин, орципреналин (алупент, астмопент) в I триместре и в конце III триместра беременности применять не рекомендуется в связи с возможностью токолитического действия, а также усиления частоты сердцебиения плода.

Селективные β_2 адреномиметики вентолин (сальбутамол), бриканил (тербуталин), беротек (фенотерол), серевент (сальметерол) наряду с бронхорасширяющим действием оказывают токолитический эффект при незначительном влиянии на β_1 -адренорецепторы сердца.

Прием препаратов данной подгруппы в I триместре беременности противопоказан, а во II и III триместре беременности допустим только под контролем врача.

Препараты группы блокаторов М-холинорецепторов (агровент) могут использоваться для длительной бронхолитической терапии при бронхообструктивном синдроме в II и III триместре беременности, тогда как в I триместре беременности противопоказаны.

В акушерской практике широко используются ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин, эуфиллин). Фармакокинетика препаратов данной группы при беременности имеет свои особенности; объем распределения и период полувыведения теофиллина у беременных женщин выше, чем у небеременных. Препараты хорошо проникают через плаценту и определяются в крови плода в той же концентрации, что и в крови матери. В результате метаболизма в организме плода теофиллин превращается в кофеин (Вогу и соавт., 1979), при этом ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин, эуфиллин) улучшают транспорт кислорода к плоду, нормализуя микроциркуляцию в матке и плаценте (Тараховский М.Л., 1985). Инфузия эуфиллина роженице приводит к нормализации показателей гомеостаза: уровня парциального давления кислорода в крови и кислотно-основного состояния крови.

Данные о тератогенном и фетотоксическом влиянии эуфиллина и теофиллина в литературе отсутствуют. Препараты широко используются в период беременности для фармакотерапии гестозов беременных, для лечения экстрагенитальной патологии (острый и хронический бронхит, бронхиальная астма), в родах для профилактики и лечения хронической внутриутробной гипоксии плода. Клиническими наблюдениями установлено, что введение эуфиллина во время преждевременных родов снижает частоту респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, поэтому препарат используется для профилактики и лечения нарушений состояния плода и новорожденного, наступающих вследствие нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

Комплексные препараты (беродуал, интал-плюс, дитэк, теофедрин) в период беременности имеют ограниченное применение. При этом беродуал, интал-плюс, дитэк в I триместре беременности противопоказаны, во II и III триместре препараты могут быть назначены коротким курсом.

Теофедрин во время беременности противопоказан.

5.2 Отхаркивающие и противокашлевые средства.

Выбор лекарственных средств для лечения бронхолегочной патологии в период беременности носит ограниченный характер и зависит от сроков беременности, механизма действия препарата, опасности возникновения фетотоксического действия.

Муколитические и отхаркивающие средства (бромгексин, амброксол, карбоцистеин, ацетилцистеин) в I триместре беременности противопоказаны, хотя в опытах на животных повреждающее воздействие муколитиков на плод не установлено. Во II и III триместре беременности препараты назначают при условии, если лечебный эффект превышает риск отрицательного влияния на плод.

Из противокашлевых средств препарат кодеин, который является противокашлевым средством центрального действия и по фармакологическим свойствам близок к морфину, назначать при беременности не рекомендуется.

Другие противокашлевые препараты центрального действия (дастозин, синекод, глаувент, окселадин), не обладающие наркотическим эффектом и не угнетающие дыхательный центр, во II и III триместре могут быть назначены коротким курсом. Данные о безопасности назначения этих препаратов в ранние сроки беременности отсутствуют, поэтому в I триместре их назначать не рекомендовано.

Комбинированные препараты (трисолвин, бронхолитин, солутан, мукалтин, бронхосан, бронхикум, стоптуссин, гексапневмин) с учетом их состава могут оказывать бронхолитическое, отхаркивающее, противокашлевое и противовоспалительное действие, выраженное в различной степени. При этом бронхолитин, бронхосан, стоптуссин, трисолвин в I триместре беременности противопоказаны. Во II и III триместре препараты следует применять у беременной женщины коротким курсом, в небольших дозах, под контролем показателей гемодинамики.

Бронхикум, гексапневмин, мукалтин применять при беременности разрешено, но только в умеренных дозировках. Солутан во время беременности противопоказан.

Глава 6. Лекарственные средства, применяемые при нарушении функции органов пищеварения.

6.1. Противорвотные средства.

Учитывая, что одним из классических симптомов раннего токсикоза беременных являются тошнота и рвота, которые отмечаются у 80% беременных, в тяжелых случаях показано назначение противорвотных средств. Фармакотерапия данного синдрома проводится при неукротимой рвоте, если развивается выраженная дегидратация, значительная потеря массы тела, метаболический ацидоз.

Противорвотные средства, блокирующие серотониновые рецепторы центральной нервной системы (китрил, зофран, навобан), обычно применяемые для лечения тошноты и рвоты при терапии цитостатиками и лучевой терапии, беременным женщинам противопоказаны.

Препараты центрального действия, блокирующие допаминовые рецепторы центральной нервной системы (бромоприд, диметпрамид), которые обычно применяются для лечения икоты, купирования тошноты и рвоты в послеоперационном периоде, при беременности также противопоказаны.

Блокатор центральных и периферических допаминовых рецепторов, препарат мотилиум назначается при беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери имеет большее значение, чем опасность неблагоприятного действия на плод.

Препараты центрального действия, блокирующие дофаминавые и холинергические рецепторы центральной нервной системы, оказывающие влияние на хеморецепторы триггерной зоны и непосредственно на центр рвоты - тизетилперазин (торекан), а также нейролептики с выраженным противорвотным действием (галоперидол, трифлуоперазин) при беременности назначать не рекомендуется.

Данные о возможности применения антигистаминных препаратов (дипразин, циклизин, меклизин) в клинической практике противоречивы. В эксперименте на грызунах при назначении препаратов получен тератогенный эффект, что послужило основанием для исключения их применения в I триместре беременности (Brendel K., Duhamel K., Shepard T.П. 1985).

Метоклопрамид (реглан, церукал), который относится к препаратам центрального действия, блокирующим серотониновые, дофаминавые рецепторы центральной нервной системы, хеморецепторы триггерной зоны, может быть использован при фармакотерапии икоты, тошноты, рвоты ранних токсикозов беременности. В экспериментальных условиях тератогенного эффекта препарата не отмечено. Клинические наблюдения у детей, родившихся от матерей, принимавших реглан в период беременности, также не выявили ни одного случая врожденных уродств.

Таким образом, при раннем токсикозе беременности выбор противорвотного средства затруднителен и ограничен только одним препаратом метоклопрамид (церукал).

6.2. Средства, влияющие на функции желудочно-кишечного тракта.

Происходящие во время беременности изменения обмена веществ, нейроэндокринной, иммунной системы нередко сопровождаются изменением функции органов пищеварительного тракта: снижаются двигательная и секреторная функции желудка, кишечника, возрастает нагрузка на гепатобилиарную систему. В связи с этим повышается риск обострения хронических заболеваний органов пищеварения, а также возникновения новых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Рациональная и безопасная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения в период беременности является актуальной проблемой, определяя выбор препаратов с учетом возможного побочного действия на плод и новорожденного.

Применяемые в настоящее время препараты, влияющие на функции органов пищеварения, представлены в таблице 7, где они объединены в группы в зависимости от механизма действия и основных показаний к клиническому применению.

Таблица 7.

Препараты, влияющие на функции желудочно-кишечного тракта.

Группа	Препараты
<u>Блокаторы H₂ – гистаминовых рецепторов</u>	1 поколение - циметидин (гистодил, тагамет)
	2 поколение - ранитидин (гистак; зантак, ранисан)
	3 поколение - фамотидин (фамосан, квамател, ульфа-мид)
	4 -5 поколение - роксатидин, низатидин (аксид)
<u>Блокаторы M – холинорецепторов</u>	Пирензипин (гастроцепин), атропина сульфат, бускопан, метацин, платифиллин
<u>Ингибиторы H⁺ K⁺ АТФ-азы</u>	Ланзап, омепразол (омез)
<u>Средства, влияющие на тонус и моторику ЖКТ</u>	Но-шпа, спазмомен, феникаберан, папаверин, метеоспазмил, перистил, имодиум, мотилюм, метоклопрамид
<u>Антациды</u>	Актал, симагель, фосфалюгель, тальцид, гелюсил, маалокс, алмагель А, гастал
<u>Средства, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка</u>	Десмол, де-нол (вентрисол), бисмофальк, смекта, сайтотек, сукральфат (вентер)
<u>Ферментные препараты</u>	Мезим форте, дигестал, фестал, энзистал, панзинорм
<u>Желчегонные средства</u>	Фебихол, аллохол, холагол, одестон, холензим
<u>Гепатопротекторы</u>	Гептрал, метионин, фосфолип, сирепар, эссенциале, карсил, лив - 52; бетаин
<u>Слабительные средства</u>	Бисакодил, вазелиновое масло, лактулоза (дюфалак), препараты сенны (тисасен, сеннаде, пурсеннид, глак-сенна), макрогол, фенолфталеин (пурген), касторовое масло, солевые слабительные (магния окись, лаксофин, лаксомаг, магния сульфат)

Блокаторы H₂-гистаминорепепторов, широко применяемые при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, синдроме Золлингера-Эллисона, при лечении стероидных язв и желудочно-пищеводного рефлюкса по действию на плод отнесены к категории В FDA. Известно, что все препараты данной группы проходят через плаценту. В опытах на крысах, подвергавшихся внутриутробному воздействию циметидина, во взрослом возрасте выявлено снижение концентрации тестостерона и гипофункция мужских половых желез с уменьшением массы тканей, зависимых от уровня мужских половых гормонов.

У кроликов, которым вводили низатидин в дозе, в 300 превышавшей эквивалентную дозу для человека, отмечены выкидыши, снижение числа живых плодов и уменьшение массы тела плода.

В эксперименте на животных (крысы, кролики) при введении фамотидина, роксатидина и ранитидина в дозах, превышавших среднетерапевтическую дозу для человека в 160-200 раз, неблагоприятного действия на плод не выявлено. Тем не менее, учитывая возможность оказания неблагоприятного влияния препаратов группы H₂-гистаминоблокаторов на репродуктивную функцию, все препараты группы при беременности противопоказаны.

Блокаторы M-холинорецепторов (пирензипин, атропина сульфат, бускопан, платифиллин, метацин), применяемые при заболеваниях с повышенной секреторной активностью, при пилороспазме, дискинезии желчевыводящих путей, по действию на плод отнесены к категории С FDA. M-холиноблокаторы применяются при беременности лишь в том случае, когда ожидаемая польза превышает возможное негативное влияние на плод.

Клиническими наблюдениями показано, что внутривенное введение атропина женщине во время беременности вызывает тахикардию у плода. Препарат метацин снижает амплитуду и продолжительность сокращений матки и может применяться для снятия повышенной возбудимости матки при угрозе преждевременных родов и поздних выкидышей, а также для премедикации при операции кесарева сечения.

Ингибиторы H⁺ K⁺ АТФазы (омепразол, ланзап), обычно назначаемые при обостре-

нии язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и рефлюкс-эзофагите, при беременности не применяются. В многочисленных экспериментальных исследованиях на крысах и кроликах показано, что при введении препарата ланзап в дозах, в 40 раз превысивших рекомендуемую дозу для человека, неблагоприятного влияния препарата на репродуктивную функцию плода не обнаружено. Опыты на беременных крысах также показали, что омепразол в дозах, в 345 раз превышающих дозу для человека, какого-либо тератогенного действия не оказывает, однако у кроликов, получавших омепразол в дозах, в 17-172 раза превышающих дозу для человека, препарат вызывал дозозависимое повышение летальности эмбрионов, частоты резорбции плода и прерывание беременности. Учитывая полученные экспериментальные данные; по действию на плод у экспериментальных животных препарат ланзап отнесен к категории В FDA, а препарат омезол - к категории С FDA. В связи с отсутствием клинического опыта применение препаратов группы ингибиторов Н⁺К⁺ АТФазы (омепразол, ланзап) при беременности не рекомендовано.

Антацидные лекарственные средства (актал. гелюсил, маалокс, тальцид. фосфалюгель. симагель, алмагель А, гастал и др.), обычно назначаемые при обострении язвенной болезни желудка. двенадцатиперстной кишки, гиперацидном язвенном гастрите, при симптоматической терапии изжоги, для устранения симптомов гипертонуса привратника, во время беременности следует применять с осторожностью и только короткими курсами. Имеются данные клинических наблюдений, что антациды способны вызывать нежелательные побочные эффекты (гиперкальциемия, гипермагниемия, повышенные сухожильные рефлексы) у плодов и/или новорожденных, матери которых длительное время и в высоких дозах применяли антацидные препараты, содержащие алюминий, кальций и/или магний.

В отношении лекарственных средств, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (десмол, де-нол, смекта, вентер), клинические и экспериментальные данные о действии препаратов на плод отсутствуют, поэтому в связи с недостаточностью информации прием препаратов данной группы при беременности не рекомендован.

Препарат "сайтотек", по действию на плод отнесенный к категории Х FDA. при беременности противопоказан. В экспериментальных исследованиях у животных препарат вызывал увеличение частоты и интенсивности сокращений матки, повышая частоту самопроизвольных аборт. В случае необходимости приема сайтотека женщинами детородного возраста, требуется эффективная контрацепция. Кроме того, следует начинать фармакотерапию сайтотеком только на вторые или третьи сутки последующего менструального цикла.

Ферментные препараты (мезим форте, фестал, дигестал, энзистал, панзинорм), применяемые для улучшения процессов пищеварения, поскольку включают в свой состав пищеварительные ферменты (пепсин, трипсин, амилаза, липаза, гемицеллюлоза, экстракт желчи) в I триместре беременности противопоказаны. Во II и III триместре беременности назначение ферментных препаратов возможно, но только в среднетерапевтических дозах и коротким курсом.

Средства, влияющие на тонус и моторику желудочно-кишечного тракта (но-шпа, спазмомен, феникаберан, метеоспазмил, мотилиум, имодиум, папаверина гидрохлорид, перистил), используемые при спастических состояниях гладкой мускулатуры желудка, кишечника, дискинезии желчевыводящих путей, холецистите, холелитиазе, метеоризме, при беременности могут быть использованы с учетом свойств препарата и возможного риска оказания неблагоприятного влияния на плод. Так, препараты спазмомен. но-шпа при беременности применять допустимо, поскольку в экспериментальных исследованиях на животных тератогенного. мутагенного и эмбриотоксического действия препаратов не выявлено.

Феникаберан, метеоспазмил, мотилиум, перистил в связи с отсутствием клинических данных о влиянии препаратов на плод в период беременности не назначаются.

Имодиум при беременности используется только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В литературе описаны экспериментальные данные (Morrisey R.E., Mottet M.K., 1981) о возможности тормозящего влияния папаверина на закладку и формирование нервной трубки. Несмотря на то, что этот эффект в клинических наблюдениях не подтвержден. следует критически относиться к применению папаверина в I триместре беременности (Кирющенков А.П., Тараховский М.Л., 1990).

Группу слабительных средств составляют многочисленные препараты, отличающиеся по составу и механизму действия, включая растительные препараты (порошок ревеня, экс-

тракт крушины жидкий, настой сенны, масло касторовое), синтетические препараты (фенолфталеин, макрогол, бисакодил, лактулоза), солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат).

Данные о влиянии препаратов этой группы на плод немногочисленны. Безопасными для плода считаются бисакодил и листья сенны (Lewis J.H., 1985). В отличие от них, фенолфталеин способен кумулировать в организме, поэтому у беременной женщины, систематически употребляющей данный препарат, возможна гипогликемия, гипокальциемия, азотемия, алкалоз.

Содержащие натрий солевые слабительные средства могут нарушать в организме беременной женщины водно-электролитный баланс, способствуя задержке натрия и приводя к образованию отеков. Учитывая свойство слабительных средств наряду с рефлекторным влиянием на перистальтику кишечника одновременно стимулировать сократительную деятельность матки, их назначение в период беременности не рекомендовано, поскольку имеется опасность возникновения спонтанного аборта или преждевременных родов (Lewis J.H., 1985).

Применяемые при патологии гепато-билиарной системы желчегонные средства (аллохол, одестон, фебихол, холагол, холензим) во время беременности рекомендуется назначать строго по показаниям и коротким курсом.

Использование гепатопротекторов (эссенциале, метионин, карсил, лецитин, бетаин) рекомендуется многими авторами при фармакотерапии гестозов беременных, в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности. При этом препараты назначаются в среднетерапевтических дозах.

Глава 7. Лекарственные средства при эндокринных заболеваниях.

7.1 Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы.

Для физиологического течения беременности и развития плода необходима нормальная функциональная активность щитовидной железы матери. С развитием беременности функция щитовидной железы активизируется, повышается биосинтез тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, способствуют росту и дифференцировке тканей плода. В большей степени увеличивается количество связанных форм тиреоидных гормонов, тогда как уровень свободных активных фракций трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) соответствует их уровню до беременности.

Плацента человека для тиреотропного гормона (ТТГ) непроницаема, поэтому функционирование щитовидной железы плода начинается под влиянием своего собственного ТТГ.

Гипофизарно-тиреоидная система плода функционирует с 12-15 недели беременности и к рождению ребенка достигает достаточно активного состояния. При этом тиреоидные гормоны T_3 и T_4 способны трансплацентарно переходить от плода к матери и обратно.

При патологии щитовидной железы у беременной женщины, которая может проявляться избытком или недостатком гормонов щитовидной железы, возникают различные отклонения в развитии плода. Возможно невынашивание беременности.

Возникновение тиреоидитов во время беременности - явление достаточно редкое (В.И. Дуда, 1997). Клинически тиреоидиты могут протекать с явлениями гипо- или гипертиреоза, что в ряде случаев может потребовать проведения фармакотерапии.

Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы, представлены на рис.5.

При наличии у беременной женщины гипотиреоза показано проведение заместительной терапии. С этой целью применяются монокомпонентные препараты (тироксин, трийодтиронин), либо комбинированные препараты, содержащие одновременно тироксин и трийодтиронин (тиреокомб, тиреокомб-форте, тиреотом).



Рис.5. Препараты, влияющие на функцию щитовидной железы.

В период беременности наиболее оптимальным препаратом для заместительной терапии считается тироксин. При этом важно помнить, что длительное применение тироксина и трийодтиронина способно оказывать влияние на развитие и функционирование щитовидной железы плода. При проведении заместительной терапии тиреоидными гормонами у беременной женщины необходимо снижение их дозы по мере развития и функционирования железы плода с прекращением лечения за 3-4 недели до родов (И.В. Дуда. 1997).

Наличие у беременной женщины тиреотоксикоза с избытком гормонов T_3 и T_4 в крови

может приводить к появлению у новорожденных клиники гипотиреоза. Это связано с трансплацентарным переходом гормонов Т₃ и Т₄, которые угнетают функцию гипофиза и подавляют биосинтез тиреоидных гормонов у плода. В 19% случаев у детей, матери которых во время беременности получали анти тиреоидные препараты, отмечались пороки развития мозга, сердечно-сосудистой системы, половых желез, болезнь Дауна.

Фармакотерапия беременных с тиреотоксикозом представляет сложную клиническую задачу из-за комплексного неблагоприятного влияния на плод нарушения функции щитовидной железы и применяемых для лечения тиреотоксикоза лекарственных средств. Известно, что анти тиреоидные препараты (пропилил, мерказолил) снижают продукцию тиреоидных гормонов щитовидной железы плода, активируя тем самым образование ТТГ гипофиза плода. Это может приводить к увеличению стромы щитовидной железы плода с развитием врожденного зоба. В свою очередь, возникновение гипотиреоза у плода на фоне проводимой фармакотерапии может неблагоприятно отражаться на функционировании центральной нервной системы у новорожденного.

Экспериментальными исследованиями показано, что на фоне приема пропицила у плодов подопытных животных наряду с развитием зоба возникают пороки развития: в том числе декстракардия и аномалии сосудов. Учитывая экспериментальные данные, препарат пропицил при беременности противопоказан.

Применение мерказолила в период беременности возможно только в невысоких дозировках, с постепенным уменьшением дозы препарата в поздние сроки беременности. За 2-4 недели до родов применение мерказолила рекомендовано прекратить.

Достаточно сложную задачу представляет в период беременности фармакотерапия диффузного, эндемического зоба с недостатком йода, для чего обычно используют препараты, содержащие йод (йодид, йодтирокс, микройод). При этом применение йодсодержащих препаратов (йодид, йодтирокс) во время беременности возможно, но должно быть прекращено за 4 недели до родов. Также следует избегать приема препаратов йода в комбинации с тиреостатиками.

Следует помнить, что иодиды, в том числе входящие в состав отхаркивающих микстур и рентгеноконтрастных веществ, также могут вызывать нарушения функции щитовидной железы и приводить к развитию врожденного гипотиреоза. Кроме того, радиоактивный йод обладает мутагенным действием, нарушает цитоплазматическую структуру клеток центральной нервной системы плода и приводит к рождению ребенка с дефектами умственного развития.

Учитывая вышесказанное, препараты, содержащие йод, при беременности должны применяться строго по показаниям.

7.2 Половые гормоны и их синтетические аналоги.

Данные литературы о влиянии половых гормонов на плод отличаются существенными противоречиями и нередко парадоксальными выводами. В докладе научной группы ВОЗ "Влияние женских половых гормонов на развитие и здоровье ребенка" (Женева, 1984) подведены итоги критического рассмотрения данных мировой литературы по этой проблеме и приведены соответствующие рекомендации по использованию отдельных препаратов половых гормонов во время беременности и лактации.

В зависимости от структуры выделяют следующие группы препаратов:

I. Эстрогенные препараты:

а) стероидной структуры - фолликулин (эстрон), препараты эстрадиола (диовоциклин, эсклим, прогинова), микрофоллин (этинилэстрадиол), овестин (эстриол);

б) нестероидной структуры - синэстроид, диэтилстилбэстроид, димэстроид, октэстроид, сигетин;

II. Гестагены - прогестерон, оксипрогестерона капронат, туринал, немэстран, дюфастон, прегнин, норколут.

III. Антиэстрогенные препараты - производные кломифена (кломид, клостилбегит), тамоксифен.

IV. Гормональные контрацептивы:

а) монофазные - фемоден, марвелон, минизистон (овидон, регивидон), силест, нон-овлон, демулен, бисекурин;

б) двухфазные - антеовин;

в) трехфазные - милване, тризистон (три-регол, триквилар).

V. Андрогенные препараты - метилтестостерон, провирон (местеролон), андриол (тестостерон), сустанон 250 (тестостерон, смесь эфиров);

VI. Антиандрогенные препараты:

а) стероидной структуры - андрокур (ципротерон);

б) нестероидной структуры - касодекс (бикалутамид), анандрон (нилутамид), фругил (флутамид).

В акушерской практике лекарственные препараты половых гормонов используются при различных состояниях: для лечения угрожающего или начинающегося аборта, перенашивания беременности, слабости родовой деятельности, для подавления лактации в послеродовом периоде (синэстрол), профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода, а также при проведении проб на беременность и в качестве контрацептивов.

Выбор препарата определяется клиническими показаниями, фармакологическими свойствами препарата, риском отрицательного воздействия на плод.

В частности, для лечения бесплодия нередко назначают половые гормоны. Среди препаратов, стимулирующих овуляцию (при терапии бесплодия) часто используется антиэстроген кломифен, который конкурентно блокирует гипоталамические рецепторы эстрогена и, как следствие этого, посредством высвобождения либеринов приводит к повышенной секреции гонадотропинов. Таким образом стимулируется созревание яйцеклетки, овуляция и образование желтого тела в яичниках.

Наиболее распространенным побочным эффектом при использовании индукторов овуляции является повышенная частота наступления многоплодной беременности. При использовании препарата существует возможность случайного его введения в ранние сроки беременности. В экспериментах на животных при введении кломифена в период органогенеза у плодов отмечено возникновение аномалий развития, полигидроамнион, в редких случаях - эмбриолетальный эффект.

Назначение кломифена при беременности противопоказано, поэтому перед каждым введением препарата у женщины необходимо исключить наличие беременности.

В акушерской практике при лечении невынашивания беременности широко применяются женские половые гормоны. Такая терапия обусловлена дефицитом эстрогенов и прогестерона, наблюдающимся при данной акушерской патологии. Во всех клинических и экспериментальных исследованиях подчеркивается, что небольшие дозы естественных эстрогенов не оказывают неблагоприятного действия на развитие эмбриона, плода и новорожденного (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990). Только при использовании высоких, антифизиологических доз эстрадиола животным удавалось у плодов мужского пола индуцировать явления феминизации и другие аномалии развития половой системы. Высокие дозы эстрогенов также оказывали неблагоприятное влияние на развитие в гипоталамусе половых центров, что было установлено как экспериментально, так и клинически (В.В. Абрамченко, 1994).

Существует определенная зависимость между приемом во время беременности половых гормонов и частотой возникновения врожденных пороков сердца. При экспериментальной оценке этой проблемы научной группой ВОЗ (1984) подчеркивалось, что имеющиеся противоречивые данные не позволяют исключить возможность некоторого увеличения риска врожденных пороков сердца у детей, подвергшихся в период антенатального развития воздействию половых гормонов, назначаемых матери для сохранения беременности.

Эстрогенные препараты нестероидной структуры в период беременности противопоказаны. Еще в 1971 г. Herbst впервые описал увеличение частоты случаев аденоматоза влагалища или светлоклеточной аденокарциномы у девушек и женщин в возрасте от 13 до 24 лет, матери которых во время беременности принимали диэтилстильбэстрол (ДЭС). Впоследствии эти результаты были подтверждены многочисленными данными различных исследователей: аденоматоз влагалища с метапластическими изменениями развивался у 30-90% женщин, матери которых получали во время беременности ДЭС.

Возникновение аденоматоза влагалища и эрозии шейки матки объясняется нарушением трансформации цилиндрического эпителия в плоский вокруг наружного маточного зева в период органогенеза, при этом частота светлоклеточной карциномы влагалища составляет около 0,4%. Обычная локализация аденокарциномы - на передней стенке влагалища в его верхней трети с захватом преимущественно эндоцервикса (Кирющенко А.П., 1990).

При использовании ДЭС во время беременности, по наблюдениям Plotz (1981), возможно неблагоприятное влияние на плод мужского пола, что проявляется расширением протоков, гипотрофией стенки и метаплазией эпителия протоков предстательной железы. У 33% мальчиков, подвергшихся в антенатальный период воздействию этого препарата, были обнаружены кисты придатков яичек, их гипоплазия, явления крипторхизма.

Среди эстрогенных препаратов нестероидной структуры только синтетический эстроген нестероидной структуры - сигетин применяется в акушерской практике при комплексной терапии гестозов, при гипоксии плода. В противоположность другим эстрогенам, сигетин не обладает отрицательным влиянием на гипоталамические половые центры плода (Гармашева Н.Л., 1978). Препарат стимулирует маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты, не оказывает повреждающего влияния на эмбриогенез, за исключением периода имплантации и плацентации, что было показано в опытах на животных при введении сигетина в высоких дозах.

В отношении препаратов, содержащих прогестерон, во время беременности необходимо четко дифференцировать показания к применению в зависимости от состава препарата.

Учитывая, что в физиологических условиях ооцит, эмбрион и плод подвергаются постоянному воздействию эндогенного прогестерона, большинство авторов полагают, что прогестерон, применяемый для сохранения беременности для плода безопасен. Отсутствие тератогенных и эмбриотоксических свойств прогестерона было доказано в многочисленных экспериментальных исследованиях.

Среди препаратов синтетических прогестинов различают производные 17-У-оксипрогестерона (оксипрогестерона капронат) и 17-нортестостерона (норколут, прегнин).

Если препараты первой группы практически лишены андрогенных свойств, то для препаратов второй группы характерен частичный андрогенный эффект, который выражается в развитии псевдогермафродитизма у девочек, матери которых во время беременности получали прегнин. По мнению Balton (1981), у таких девочек имеется риск возникновения аденогенитального синдрома.

У мальчиков, чьи матери получали во время беременности норстероиды, нередко отмечаются симптомы преждевременного полового созревания. В связи с этим большинство авторов полагают, что препараты группы норстероидов женщинам в период беременности противопоказаны.

Назначение андрогенов (андрол, метилтестостерон, провирон и др.) беременным женщинам противопоказано, так как представляют большую опасность из-за возникновения псевдогермафродитизма у плодов женского пола. Это было установлено как в клинике, так и экспериментально. При этом андрогены вызывают у плодов женского пола аномалии развития наружных половых органов.

Применение антиандрогенных препаратов, в частности андроккура, обладающего выраженным прогестагеным эффектом, во время беременности также противопоказано. Экспериментально на животных было установлено, что ципротерона ацетат вызывает нарушения половой дифференцировки плодов мужского пола в сторону феминизации, а формирование наружных половых органов у таких плодов происходит по интерсексуальному типу.

Значительную проблему во время беременности представляет прием контрацептивных средств, применение которых возможно в ранние сроки беременности.

В связи с широким распространением гормональной контрацепции во всем мире вопрос о влиянии гормональных контрацептивов на плод и новорожденного подвергается всестороннему изучению со стороны многих исследователей. При оценке влияния этих препаратов на развитие плода следует учитывать две возможности (Кирющенков А.П., Тараховский М.Л., 1990):

- контрацептивы применялись до возникновения беременности;
- использование контрацептивов во время цикла, в котором происходило зачатие и продолжение приема после наступления беременности ("нераспознанная" беременность).

Материалы ВОЗ (1984) показывают, что данные о каком-либо вредном воздействии на плод применяемых перед зачатием пероральных контрацептивов отсутствуют.

Наибольший интерес представляет вопрос о влиянии на плод и новорожденного оральных контрацептивов, применявшихся на ранних стадиях эмбриогенеза. Было установлено некоторое увеличение частоты трисомии 21 (синдром Дауна), незначительное повышение частоты самопроизвольных аборт при беременности, возникающей на фоне продолжаю-

щегося приема пероральных контрацептивов. Однако эти факты подлежат дальнейшему изучению с учетом состава применяемых контрацептивов, их доз и длительности применения.

Эксперты ВОЗ (1984) полагают, что если и существует риск возникновения хромосомных аномалий плода при приеме оральных контрацептивов в ранние сроки беременности, то он чрезвычайно мал.

Учитывая вышеизложенное, можно отметить необходимость осторожного отношения к применению в период беременности половых гормонов и их синтетических аналогов, чтобы избежать возможных негативных последствий для плода.

7.3 Противодиабетические средства.

Сахарный диабет является достаточно распространенной экстрагениальной патологией при беременности.

В последние годы во всем мире отмечается резкий рост заболеваемости сахарным диабетом. По данным ВОЗ, во всех странах мира насчитывается около 100 миллионов больных сахарным диабетом и примерно такое же количество больных не выявлено (М.И.Балаболкин,1994). Значимость проблемы сахарного диабета в акушерстве определяется высокой перинатальной и материнской смертностью, врожденными пороками развития плода и рядом особенностей родоразрешения у женщин с сахарным диабетом.

Даже при физиологически протекающей беременности в связи с обменными и гормональными изменениями, особенно во II-III триместре беременности, в организме женщины повышается потребность в инсулине, которая сразу после родов снижается.

Продукция инсулина поджелудочной железой плода начинается на девятой неделе внутриутробного развития. На 17 неделе беременности констатируется высокая концентрация фетального инсулина не только в крови, но и в амниотической жидкости. При этом инсулин плода в основном играет роль гормона роста, тогда как в материнском организме обеспечивает оптимальный уровень глюкозы (Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А.,1986).

При беременности существующие при сахарном диабете в организме женщины метаболические нарушения еще более усугубляются. Это связано с повышением образования антагонистов инсулина - гормона роста, плацентарного лактогена, глюкагона, гормонов надпочечников и щитовидной железы. Сахарный диабет у матери ухудшает течение беременности и родов, создавая угрозу для нормального развития плода, а беременность, в свою очередь, изменяя метаболизм субстратов и гормонов, приводит к декомпенсации сахарного диабета у матери (Фелинг,1985).

Обменные нарушения при сахарном диабете накладывают отпечаток и на развитие плода. Плод и новорожденный у женщин с сахарным диабетом отличаются рядом особенностей, что объединяют в понятие "диабетическая эмбриопатия" и "диабетическая фетопатия".

Для "диабетической эмбриопатии" характерно возникновение аномалий развития сердца и сосудов, щитовидной железы и почек, центральной нервной системы. В период фетогенеза наиболее ярким проявлением нарушения развития плода служит его макросомия. Масса плода при сахарном диабете увеличивается после 28 недель беременности, превышая массу плода здоровых беременных на 500 г и более к 35-36 неделе беременности. Среди факторов, способствующих макросомии плода при сахарном диабете, предполагается гиперфункция передней доли гипофиза с повышением уровня соматотропного гормона и кортикостероидов, поступление большого количества глюкозы от матери к плоду, гиперинсулинизм плода в связи с повышением функции поджелудочной железы, увеличение содержания глюкагона и активности аденилатциклазной системы у плода, избыточное накопление в крови матери перемещающихся трансплацентарно жирных кислот и кетоновых тел, которые способствуют увеличению липогенеза у плода.

У беременных, страдающих сахарным диабетом, отмечается высокая перинатальная смертность и антенатальная гибель плода, что связывают с кетоацидозом (особенно в ранние сроки), протеинурией, гипертензией и многоводием (В.И.Дуда, И.В. Дуда, 1997).

Таким образом, у беременных с сахарным диабетом требуется достижение компенсации метаболических нарушений, связанных с сахарным диабетом. Это необходимо для нормального развития и сохранения жизни плода.

Применяемые для фармакотерапии сахарного диабета лекарственные средства подразделяют на несколько групп в зависимости от химической структуры и особенностей фарма-

кологического действия. Наиболее многочисленную группу представляют препараты инсулина, которые отличаются по продолжительности действия, степени очищенности, источникам получения. Выделяют препараты инсулина, получаемые из поджелудочных желез крупного рогатого скота, свиньи и человеческий (синтетический и полученный путем генной инженерии) (таблица 8).

Таблица 8.

Препараты инсулина

Препараты	Начало действия	Продолжительность действия	Развитие максимального эффекта	Коммерческое название
Препараты короткого действия				
I. Инсулины человеческие				
Лизпроинсулин	через 20-30 минут	6-8 часов	между 1 и 3 часами	Хумалог
Инсулин человеческий для инъекций, нейтральный	через 20-30 минут	6-8 часов	между 1 и 3 часами	Актрапид НМ, Берлининсулин Н, Инсуман Рапид, Хоморап 40. Хумулин Регуляр
II. Инсулины животного происхождения				
1. Монокомпонентные				
Инсулин для инъекций, нейтральный	через 20-30 минут	6-8 часов	между 1 и 3 часами	Актрапид МС, Илетин II Регуляр, Инсулрап, Моноинсулин МК
2. Высокоочищенные монопиковые				
Инсулин для инъекций, нейтральный	через 20-30 минут	6-8 часов	между 1 и 3 часами	Актрапид NOVO
Препараты средней продолжительности действия				
I. Инсулины человеческие				
Инсулина изофрана человеческого суспензия	через 1,5 часа	до 24 часов	между 4 и 12 часами	Берлининсулин Н, Инсуман Базал, Хумулин NPH, Протафан НМ Пенфилл
Инсулины человеческого растворимого и инсулина изофрана человеческого суспензии смесь	через 30 минут	14-16 часов	между 1,5 и 9 часами	Берлининсулин Н 10/90; 20/80; 30/70; 40/60 Пен, Инсуман Комб, Хумулин М2 20/80, Хумулин М3 30/70, Микстард 20НМ Пенфилл
II. Инсулины животного происхождения				
1. Монокомпонентные				
Инсулин аминоксинурид	через 45-60 минут	10-14 часов	между 2 и 6 часами	В-Инсулин СЦ, Депо-Инсулин-С, Комб-Инсулин-С
Инсулин, изофран	через 45-60 минут	10-14 часов	между 2 и 6 часами	Илетин II НПХ
Инсулин-цинк-суспензия аморфный	через 1,5 часа	12-16 часов	между 5 и 10 часами	Инсулин Миниленте, Инсулин Семилонг
Инсулин-цинк-суспензия смешанный	через 2,5 часа	24 часа	между 7 и 15 часами	L-инсулил. Илетин II Ленте, Ленте МС, Моно-тард МС
2. Высокоочищенные монопиковые				
Инсулин аминоксинурид	через 45-60 минут	10-14 часов	между 2 и 6 часами	Б-инсулин Берлин Хеми
Инсулин-цинк-суспензия смешанный	через 2,5 часа	24 часа	между 7 и 15 часами	Ленте
Препараты длительного действия				
I. Инсулины человеческие				
Инсулин –цинк - суспензия кристаллический человеческий	через 4 часа	28 часа	между 8 и 12 часами	Ультратард НМ, Хумулин Ультраленте
II. Инсулины животного происхождения				
1. Монокомпонентные				
Инсулин-цинк-суспензия кристаллический	через 2-4 часа	28-36 часов	между 10 и 30 часами	Инсулин Суперленте SPP

В физиологических условиях плацента практически не проницаема для инсулина, что обусловлено его высокой молекулярной массой, протеолизом в плаценте, а также благодаря наличию специфических рецепторов, однако инсулин может вызывать образование антител, которые способны проникать через плаценту и принимать участие в гиперплазии инсулярного аппарата плода при сахарном диабете у матери (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990).

При беременности более предпочтительно назначение высокоочищенных препаратов инсулина (монокомпонентные и монопиковые инсулины), которые независимо от их происхождения по своим антигенным свойствам близки к инсулину человека и поэтому хорошо переносятся. Своевременное и правильное назначение инсулина до наступления и во время беременности значительно снижает риск возникновения патологии плода и новорожденного (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990). Идеальным результатом лечения сахарного диабета во время беременности должно быть достижение нормогликемии, а не устранение глюкозурии (из-за опасности возникновения гипогликемии). Для достижения этой цели у беременной женщины обычно требуются более высокие дозы инсулина, чем при лечении небеременных (Кьюмерле Х.П., Брендел К. 1987).

Применение пероральных противодиабетических средств (таблица 9) - производных сульфанилмочевины и бигуанидов - при сахарном диабете у беременных женщин противопоказано, независимо от их предшествующего эффекта (М.И. Балаболкин, \ 1994), так как экспериментально доказано, что они активно проникают через плаценту и способны оказывать повреждающее действие на плод животных. В инструкциях к применению большинства пероральных противодиабетических средств указывается на необходимость их отмены в период беременности. Как исключение, допустимо назначение во второй половине беременности препарата глипизид (антидиаб, минидиаб), однако за 1 месяц до родов препарат должен быть отменен.

Таблица 9.

Пероральные гипогликемизирующие средства	
Препарат	Коммерческое название
Производные сульфанилмочевины I генерации	
Карбутамид	Букарбан, Оранил, Надизан, Алентин
Голбутамид	Бутамил, Орабет, Растинон, Ориназ
Хлорпропамид	Диабенез, Катанил
Производные сульфанилмочевины II генерации	
Глибенкламид	Даонил, Манинил, Адиаб, Нормодиабет, Дианти
Гликвидон	Глюренорм
Гликлазид	Диамикрон, Диабетон, Медоклазид, Предиан
Глипизид	Антидиаб, Глибенез, Минидиаб
Глибенурид	Глутрил
Глизоксепид	Продиабан
Производные сульфанилмочевины III генерации	
Глимепирид	Амарил
Бигуаниды	
Буформин	Глибутид, Адебит, Силубин ретард
Метформин	Глиформин, Глюкофаг, Сиофор 500, Сиофор 800
Прочие препараты	
Акарбоза	Глюкобай

Применение во время беременности лекарственных средств для лечения диабетической ретинопатии (препарат "диваскан"), диабетической нейропатии (препарат "тиоктацид" - тиктоновая кислота), а также гипогликемизирующего препарата, уменьшающего всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте (препарат "глюкобай" - акарбоза), также противопоказано, так как отсутствует информация о безопасности назначения данных препаратов при беременности.

Таким образом, у беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, для коррекции гипергликемии наиболее предпочтительно назначение препаратов инсулина.

Глава 8. Лекарственные средства, воздействующие на кровь и кроветворные органы.

8.1. Препараты железа.

Скрытый дефицит железа в организме встречается у 49-88% беременных женщин. Считается, что 90% всех анемий беременных составляет железодефицитная анемия. Причем, частота анемии у беременных по данным Минздрава РФ, за последние 10 лет увеличилась в 6,3 раза.

Клиническими наблюдениями также установлено, что гестозы, невынашивание беременности часто сочетаются с анемией, а наиболее частым и серьезным осложнением родов у беременных с железодефицитной анемией является патологическая кровопотеря с высоким риском развития геморрагического шока и ДВС - синдрома.

Для профилактики и лечения железодефицитной анемии беременным женщинам в течение всего периода гестации рекомендуется прием препаратов железа, всасывание которых во много раз выше, чем железа из продуктов питания. При этом беременным не рекомендуется применять внутрь хлорид железа в сиропе алоэ, гемостимулин, препараты трехвалентного железа, а более предпочтительно использование препаратов двухвалентного железа.

К монокомпонентным препаратам двухвалентного железа относятся: мальтофер, ферронал, ферамид, актиферин, ферронат, гемофер, а также препараты пролонгированного действия - ферроградумент, феоспан.

В случае плохой переносимости пероральных препаратов железа и при необходимости быстро повысить уровень железа в организме при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся нарушением всасывания железа, при беременности могут использоваться препараты для парентерального введения: феррум лек, фербитол, феррокаль, имферон, ферковен.

Клиническими наблюдениями доказано, что применение препаратов железа в комплексе с витаминами более эффективно, чем назначение только монокомпонентных препаратов. Так, известны поливитаминные препараты, содержащие железо - ферроплекс, гинотардиферон, ферретаб, токофер, прегнавит, феррофольгама, фефол-вит. Данные препараты содержат комбинации витаминов с железом и другими микроэлементами в дозировке, согласованной с рекомендациями «Немецкого общества питания» и Национального исследовательского совета США.

При беременности особенно рекомендованы препараты гино-тардиферон и прегнавит, что связано с их составом. Так, в состав препарата гино-тардиферон входит мукопротеаза, обеспечивающая повышенную биодоступность иона железа и лучшую переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечебная эффективность препарата прегнавит подтверждена клиническими данными и результатами лабораторных исследований Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва). При этом в клинических исследованиях установлено, что величина гемоглобина и количество эритроцитов заметно увеличиваются в процессе лечения препаратом.

Наряду с активизацией красного ростка костного мозга у беременных женщин при приеме препарата "прегнавит" усиливается активность ферментов цикла Кребса, что свидетельствует об усилении окислительно-восстановительных процессов и является подтверждением повышения резистентности организма.

Таким образом, при беременности показано применение препаратов железа для профилактики и лечения железодефицитной анемии, что имеет важное патогенетическое значение, повышая резистентность организма плода и новорожденного. Наиболее оптимальным считается использование комплексных поливитаминных препаратов, содержащих железо.

8.2. Средства, влияющие на процесс свертывания крови

Средства, влияющие на свертываемость крови, широко применяют в акушерской практике у больных с тяжелыми формами гестозов, при флеботромбозах, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы с повышенной склонностью к тромбообразованию (искусственные клапаны сердца, пороки сердца и др.). Средства, влияющие на свертывающую систему крови, представлены на рис. 6.

Средства, влияющие на гомеостаз



Рис.6. Средства, влияющие на гомеостаз.

Назначение гемостатических средств при беременности должно проводиться строго по показаниям. В I триместре беременности назначение как ингибиторов фибринолиза, так и активаторов образования тромбопластина (этамзилат) противопоказано. Во II и III триместре применение данных гемостатических средств следует проводить строго по показаниям с учетом возможного риска неблагоприятного влияния препаратов на маточно-плацентарный кровоток.

Антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, синкумар, фенилин), имеющие небольшую молекулярную массу через плаценту проникают хорошо и способны оказывать повреждающее воздействие на плод. При применении этих препаратов в I триместре беременности, в период интенсивного органогенеза, отмечен тератогенный эффект: гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалии развития костей.

При назначении препаратов в более поздние сроки беременности возможно развитие фетотоксического действия в форме геморрагического синдрома, возникновение которого обусловлено конкурентным ингибированием витамина К, а также снижением образования в печени II, VII, IX и X факторов свертывания. Кроме того, производные кумарина имеют ограниченный метаболизм препаратов в печени плода вследствие низкой степени связывания с глюкуроновой кислотой (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990г.).

Низкомолекулярные гепарины (кливарин, клексан, флуксум, фрагмин, фраксипарин) в экспериментальных условиях токсического и тератогенного действия на плод не оказывают, однако данные о проникновении низкомолекулярных гепаринов через плаценту отсутствуют, поэтому следует избегать их назначения во время беременности.

Апротинин (гордокс, контрикал) вводится во время родов при кровотечениях, обусловленных активацией фибринолиза, при эмболии околоплодными водами.

Транексамовая кислота также применяется в акушерстве при послеродовых кровотечениях, операции ручного отделения последа.

Местные гемостатические средства (тахокомб, геласпон) при беременности применяются только при наличии абсолютных показаний: для остановки кровотечений, для закрытия послеоперационных ран.

Препараты витамина К в акушерской практике находят применение при геморрагических диатезах, при кровотечениях после хирургических вмешательств. При беременности препараты витамина К рекомендуют применять с осторожностью и только под контролем

показателей свертывающей системы.

Использование противосвертывающих средств в период беременности также необходимо проводить в зависимости от особенностей их фармакокинетики и возможного риска тератогенного действия. Так, гепарин и кальципарин, обладая значительной молекулярной массой, практически не проникают через плаценту, поэтому их широко используют в акушерской практике для профилактики и лечения тромбозомболической болезни, в послеоперационном периоде, для интенсивной терапии ДВС синдрома. Существует мнение, что гепарин без последствий для плода можно применять как в I триместре, так и в последние три недели беременности.

Фибринолитический препарат стрептокиназа в I триместре беременности противопоказан ввиду того, что это может привести к отложению фибрина (фибриноида) вокруг ворсин трофобласта и нарушению постимплантационного развития зародыша (Домула М. и соавт., 1980). Во II и III триместрах беременности препарат следует применять строго по показаниям.

В условиях эксперимента было доказано, что стрептокиназа через плаценту не проходит, поэтому препарат допускается использовать в период беременности в обычных дозах.

Ацетилсалициловая кислота в I триместре беременности противопоказана. Во II и III триместре беременности препарат может назначаться в малых дозах и только при наличии абсолютных показаний.

Применение дезагреганта дипиридамола (курантил) возможно с третьего месяца беременности (300 мг/сутки). Это способствует накоплению гликогена в тканях плода, устраняет гипоксию, позволяет проводить профилактику преэклампсии (Белоусов Ю.Б. и др., 1997).

Антиагрегант тиклопидин (тиклид) на протяжении всей беременности противопоказан.

Учитывая вышеизложенное, можно отметить, что в период беременности выбор препаратов, влияющих на процесс свертывания, весьма ограничен. Более предпочтительно назначение крупномолекулярных лекарственных средств, которые через плаценту не проникают и поэтому не могут оказывать токсического действия на плод. С этих позиций относительно безопасным можно считать гепарин, который через плаценту не проходит и фармакологического влияния на плод не оказывает.

Глава 9. Лекарственные средства для общей и местной анестезии.

9.1. Средства для наркоза.

Анестезиология в акушерской практике отличается рядом особенностей, что обусловлено беременностью и сложностью взаимосвязей между организмом матери и плода.

Основные лекарственные средства, предназначенные для анестезии (по Д.Тиркорари.1987) делятся на 2 основные группы.(Рис.7.)

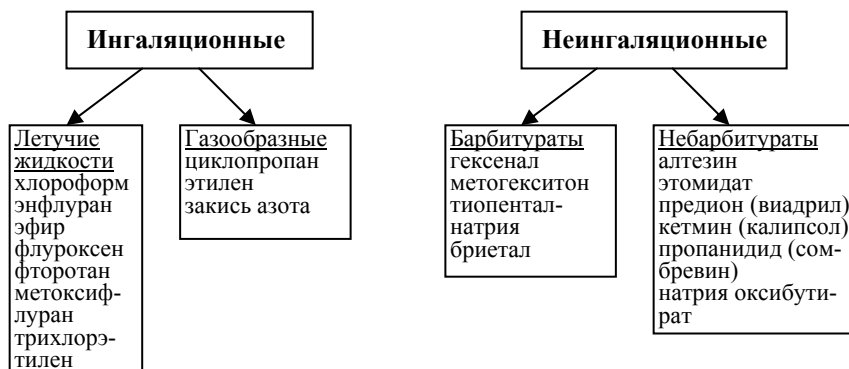


Рис.7. Средства для наркоза (по Д.Тиркорари, 1987).

В настоящее время при кесаревом сечении наиболее часто применяется общая анестезия с искусственной вентиляцией легких (эндотрахеальный наркоз). При этом установлено, что средства общей анестезии проходят через плаценту в клинически значимых количествах и вызывают в той или иной степени угнетение жизнедеятельности плода.

Препараты для ингаляционного наркоза быстро проходят через плаценту. Концентрация этих соединений в фетальной крови быстро достигает максимального их содержания в крови матери. Эти препараты обладают способностью вызывать депрессию дыхательного центра плода, чувствительность которого к действию углекислоты во время родов значительно возрастает.

Фторотан из-за релаксирующего влияния на матку, гипотензивного действия, угнетающего влияния на центральную нервную систему плода относительно редко применяется в акушерской практике, однако способность фторотана вызывать преходящее расслабление матки может быть использована при оперативных вмешательствах по поводу поперечного положения плода с целью более бережного его извлечения. Считается нецелесообразным применение фторотана у беременных с массивной кровопотерей, анемией, тяжелыми поражениями печени и почек.

Анестетик метоксифлуран, сочетающий ряд положительных качеств эфира и фторотана, обладает относительно малой испаряемостью и низкой растворимостью в крови, что обуславливает его длительное введение в наркоз - до 10-13 минут. Многие авторы считают обоснованным применение метоксифлурана для вводного наркоза при кесаревом сечении у рожениц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом важно учитывать, что ингаляции метоксифлурана в анальгетических концентрациях не приводят к изменению маточно-плацентарного кровотока, но при повышении концентрации препарата маточно-плацентарный кровоток может ухудшаться.

В связи с низкой молекулярной массой закись азота быстро проникает через плацентарный барьер. Содержание закиси азота, определяемое в крови плода, достигает 50-60% от его количества, определяемого в крови роженицы (Е.А.Ланцев, А.А.Смирнов, 1991). В случаях длительной ингаляции закисью азота в высоких концентрациях у новорожденного перед извлечением из организма матери может возникнуть так называемая диффузионная гипоксия, связанная с быстрой элиминацией закиси азота из крови в легочные альвеолы новорожденного. Тем не менее, многие авторы признают, что при недоношенной беременности закись азота имеет преимущества перед другими видами наркоза в связи с низкой токсичностью препарата.

Для анестезии при акушерских операциях также достаточно широко используются препараты для неингаляционного наркоза. В клинической практике при кесаревом сечении наиболее распространенным является вводный наркоз барбитуратами (гексенал, тиопентал

натрия, бриетал).

Барбитураты, являясь слабыми кислотами и имея низкую молекулярную массу, очень быстро проникают через плацентарный барьер. Выравнивание концентрации препаратов в крови матери и плода происходит к 2-3-й минуте, затем отмечается примерно одинаковое экспоненциальное снижение концентрации барбитуратов в плазме в течение 25-40 минут. (Crawford, 1978, Н.Н. Расстригин, 1978, Е.А. Ланцев, 1991).

Назначение барбитуратов для вводного наркоза в дозе 4 мг/кг массы тела роженицы приводит к рождению активных новорожденных с оценками по шкале Апгара 7 баллов и выше. Увеличение начальной дозы до 8 мг/кг массы тела и более сопровождается рождением детей в наркотической депрессии независимо от времени начала вводного наркоза и времени извлечения плода.

Производное барбитуровой кислоты "бриетал" является препаратом ультракороткого действия. Бриетал обладает менее выраженным кумулятивным эффектом по сравнению с тиопенталом натрия, что связано с меньшим его накоплением в жировой ткани. Изучение функции репродуктивности, выполненное в эксперименте на кроликах и крысах, получавших дозы препарата в 4-7 раз превышавшие дозы, применяемые в клинике, не обнаружило вредного воздействия препарата на плод, однако сведения об эффективности и безопасности назначения бриетала у беременных женщин пока недостаточны, что требует осторожности в применении препарата при беременности.

Фармакокинетические исследования показали, что кетамин быстро проникает через плаценту. Характерной особенностью препарата является его способность повышать артериальное давление на 20-30% от исходного уровня и усиливать сократительную активность матки. Многие авторы считают, что кетамин в дозе до 2 мг/кг массы тела не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного. В дозе более 2 мг/кг массы тела кетамин аккумулируется в плаценте, в большой концентрации содержится в плазме крови плода, проникает в центральную нервную систему и оказывает уже на новорожденного депрессивное действие. Учитывая вышеизложенное, кетамин противопоказан у женщин с тяжелыми формами гестоза.

Пропанидид (сомбревин) также быстро проникает через плацентарный барьер, но уже через 15 минут подвергается ферментативному гидролизу, распадаясь на фармакологически неактивные вещества. В связи с этим многие исследователи считают сомбревин наиболее приемлемым средством для вводного наркоза. Однако, по мнению А.П. Кирющенко (1991), препарат может ослаблять сократительную способность сердца матери, приводя к временной гипотензии и ацидозу у плода и новорожденного.

Предион (виадрил) оказывает влияние на сократительную деятельность матки, вызывая более быстрое раскрытие шейки матки. Отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного у препарата не выявлено, однако использование предиона при акушерских операциях ограничено в связи с возможностью вызывать флебиты и тромбирование вен в местах введения.

Относительно безопасным в период беременности среди средств для внутривенного наркоза является оксибутират натрия. Он поступает в организм плода, создавая концентрацию в крови 70-80% от уровня концентрации в плазме крови матери, при этом депрессивного воздействия на организм плода и новорожденного не оказывает.

Диприван (пропофол) - внутривенное анестезирующее средство кратковременного действия. Препарат быстро проходит через плаценту и может вызывать неонатальную депрессию, поэтому его применять в акушерстве не рекомендуется. Диприван используют для анестезии только при прерывании беременности в I триместре.

9.2. Миорелаксанты.

Важным компонентом эндотрахеального наркоза с искусственной вентиляцией легких является мышечная релаксация, поэтому при абдоминальном родоразрешении большое значение имеет выбор миорелаксантов.

По химическому строению миорелаксанты подразделяют на две группы:

- миорелаксанты недеполяризующего конкурентного типа - аллоферин, тракриум, норкурон, мускурон, ардуан, тубокурарин;

- миорелаксанты деполяризующего типа - суксаметоний хлорид (дитилин, листенон).

По длительности действия выделяют миорелаксанты ультракороткого, короткого, сред-

ней продолжительности и длительного действия.

Недеполяризующие миорелаксанты длительного действия (тубокурарин), миорелаксирующий эффект которых превышает 60 минут, при беременности и кесаревом сечении применять не рекомендуется из-за высокого риска нарушения нейро - мышечной проводимости у новорожденного.

Миорелаксанты средней продолжительности действия (мускурон, ардуан), действующие 50-70 минут, при беременности назначаются. Имеются клинические данные о безопасности применения препаратов при кесаревом сечении. При этом они не оказывают влияния на показатели новорожденного по шкале Апгар, а также на функцию дыхания и кровообращения. Риск развития нейро-мышечной блокады у новорожденных на введение миорелаксантов средней продолжительности действия практически отсутствует.

Недеполяризующие миорелаксанты (аллоферин, тракриум, норкрон) являются короткодействующими блокаторами нервно-мышечной передачи, продолжительность действия которых составляет 15-35 минут. Использование данных препаратов в период беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Относительно безопасным препаратом этой подгруппы является миорелаксант тракриум, который проникает через плаценту в клинически незначительных концентрациях и по этому может быть использован при кесаревом сечении.

Деполяризующие миорелаксанты являются достаточно безопасными средствами для плода и новорожденного и могут использоваться при оперативных вмешательствах в период беременности.

Препарат суксаметоний хлорид (дитилин, листенон) является миорелаксантом ультракороткого действия (5-10 минут), обладает низкой растворимостью в липидах и высокой степенью ионизации при нормальных показателях кислотно-основного состояния крови. Препарат проникает через плацентарный барьер в незначительных количествах.

Введение препарата в среднетерапевтической дозе (300 мг) не сопровождается переходом через плаценту. Использование дитилина (листенона) в дозе, превышающей 300 мг, увеличивает проникновение препарата через плацентарный барьер (Drabkova, 1973, Ланцев Е.А., Смирнов А.А., 1991). Определяемые в крови новорожденного дозы суксаметония хлорида значительных изменений в миограмме и нарушений дыхания у новорожденных не вызывают.

В клинической практике при назначении миорелаксантов беременной женщине необходимо учитывать состояние кислотно-щелочного равновесия, водно-электролитного обмена, функции печени и почек, поскольку гипермагниемия, гипопропротеинемия, ацидоз, почечная и печеночная недостаточность могут пролонгировать или усилить эффект миорелаксантов.

9.3 Местноанестезирующие средства.

Препараты данной группы чаще всего используются в акушерской практике при проведении малых операций.

Местные анестетики в зависимости от химической структуры подразделяются на две группы: анестетики с эфирными связями (новокаин, дикаин) и амидными связями (лидокаин, тримекаин, бупивакаин), что определяет особенности их фармакокинетики.

Местные анестетики эфирного типа подвергаются гидролитическому разрушению в тканях, быстро снижают свой эффект, через плаценту проникают незначительно.

Местные анестетики амидного типа не претерпевают гидролитического разрушения в тканях, разрушаются незначительно, выделяясь из организма в неизменном виде либо подвергаются частичному распаду в печени. Эти препараты проникают через плаценту в значительных концентрациях и определяются в крови плода длительное время.

Особенности фармакокинетики местных анестетиков в системе мать-плацента-плод зависят не только от структуры, физико-химических свойств отдельных препаратов, но и от вида местной анестезии.

Так, особенности васкуляризации шейки матки обуславливают тот факт, что при проведении парацервикальной блокады местные анестетики наиболее легко попадают в кровь плода. 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. (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1980).

Эмбриолетальный и тератогенный эффект местноанестезирующие средства оказывают только в очень высоких концентрациях, поэтому их применение при беременности и родах допустимо. При клиническом использовании местных анестетиков необходимо учитывать, что риск отрицательного воздействия препаратов на плод возрастает при явлениях ацидоза. Это объясняется избыточным поступлением ионизированных молекул лекарственного вещества в циркуляцию крови плода.

O'Brich W.F. и соавт. (1982) указывают, что возникновение гипоксии усиливает токсическое воздействие местных анестетиков на центральную нервную систему плода, которое выражается в повышенном мышечном тоне и нарушении рефлексов. Эти явления обычно кратковременны (несколько часов) и чаще возникают при использовании лидокаина.

Наименее токсичным препаратом является новокаин (прокаин), что связано с нестойкостью его молекулы. Препарат используется в акушерской практике для инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной и спинномозговой анестезии, проведения вагосимпатической блокады, для купирования болевого синдрома различного генеза.

По сравнению с новокаином анестезирующий эффект дикаина выше в 15 раз, но при этом также отмечается более высокая токсичность - в 10 раз. Наименее выраженное поступление дикаина в кровь плода отмечается при перидуральной анестезии: максимальная концентрация дикаина в сыворотке крови беременной при перидуральной анестезии наступает через 10-60 минут, а соотношение концентрации дикаина в крови плода и матери составляет 0,2-0,4 (Кирющенков А.П., 1990).

Лидокаин используется в акушерстве при оперативных вмешательствах в качестве местного анестетика для терминальной, инфильтрационной, проводниковой, эпидуральной, спинальной анестезии. Анестезирующий эффект препарата в 4 раза больше, чем у новокаина, но при этом токсичность лидокаина превышает токсичность новокаина в 2 раза.

В период беременности рекомендуется использование лидокаина строго по жизненным показаниям. При проведении лидокаином парацервикальной блокады в родах необходимо контролировать ЧСС плода, так как возможно развитие брадикардии, гипоксии и ацидоза у плода.

Тримекаин имеет анестезирующую эффективность и длительность действия в 3 раза больше, чем новокаин. Препарат малотоксичен, используется при проводниковой, инфильтрационной, перидуральной и спинномозговой анестезии. При беременности тримекаин следует применять под контролем артериального давления.

Синтезированные в последние годы новые местноанестезирующие препараты (бупивакаин, этидокаин) обладают более высокой способностью образовывать связи с белками плазмы и меньше проходят через плаценту. Это снижает риск появления побочных реакций у плода и новорожденного.

Этидокаин используется для местной, проводниковой и эпидуральной анестезии, превосходит лидокаин по силе и длительности анестезирующего действия. Препарат может применяться при беременности под контролем показателей гемодинамики.

Бупивакаин - анестетик, продолжительность эффекта которого в зависимости от вида анестезии различна (от 45 минут до 7 часов). Препарат может применяться для эпидуральной и проводниковой анестезии. Для парацервикальной анестезии в родах его назначение противопоказано, поскольку при попадании бупивакаина в кровоток плода может возникнуть резкая брадикардия и изменения ЭКГ.

Учитывая вышеизложенное, выбор местного анестетика в период беременности зависит от многих факторов, включая клинические показания, продолжительность действия, силу анестезирующего эффекта, а также риск возможного ухудшения состояния плода при назначении местноанестезирующих средств.

Глава 10. Психотропные средства.

10.1. Нейролептики.

Нейролептики находят применение в акушерской практике для премедикации при операции кесарева сечения, а также для обезболивания патологических родов.

По данным M.Tuchmann-Duplessis (1984) нейролептики фенотиазинового ряда (аминазин, пропазин, тизерцин, этаперазин, трифтазин, фторфеназин, тиоридазин, метеразин, мажептил, хлорпромазин, тразин, трифлуоперазин) быстро проникают через плацентарный барьер, обнаруживаясь в тканях плода и амниотической жидкости.

Вопрос о тератогенном эффекте нейролептиков изучен еще недостаточно в связи с противоречивостью экспериментальных данных различных авторов. Так, M.Tuchmann-Duplessis (1984) при анализе результатов изучения тератогенного эффекта препаратов на грызунах отметил, что только в 3 из 11 исследований при введении беременным самкам аминазина и метеразина установлено возникновение у потомства крыс пороков развития в форме расщепления верхнего неба.

Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. и соавт. (1990) в экспериментах на белых крысах установили эмбриолетальное действие аминазина в 20% случаев при введении препарата самкам на 8 день беременности и в 30% случаев при введении с 1-го по 13-й день беременности. Эмбриолетальное действие аминазина выражалось в увеличении общей постимплантационной гибели эмбрионов, отставании развития, кровоизлияниях и отеках у плодов. В отдельных случаях наблюдались микро- и гидроцефалия.

По данным Скосыревой А.М., 1982 нейролептики фенотиазинового ряда (хлороцизин, аминазин) в субтоксических дозах оказывают выраженное эмбриолетальное действие в опытах как *in vitro* (при добавлении препаратов в среду культивирования эмбрионов белых крыс), так *in vivo* (при введении препаратов белым крысам с 9-го по 14-й день беременности). Учитывая экспериментальные данные, применение нейролептиков фенотиазинового ряда в связи с возможностью их тератогенного действия в I триместре беременности противопоказано.

Клинические наблюдения использования производных фенотиазина в поздних сроках беременности показали, что у новорожденных детей, матери которых получали препараты незадолго до родов, отмечалась длительная желтуха, гипо- и гиперрефлексия, экстрапирамидные расстройства, поэтому из-за высокого риска побочного действия фенотиазина не следует назначать женщине на протяжении всей беременности.

Нейролептики - производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол, флуспирилен, пимозид и др.) по действию на плод отнесены к категории C FDA. Изучение репродуктивной функции у животных, получавших галоперидол в дозах, в 2-20 раз превышавших максимальную дозу галоперидола для человека, показало снижение фертильности. Кроме того, имеются сообщения о нарушениях развития конечностей при использовании галоперидола в I триместре беременности. Экспериментальные исследования у грызунов показали увеличение частоты резорбции плода, затяжных родов и смерти новорожденных животных при использовании доз, в 2-20 раз превышающих максимальную дозу галоперидола для человека. У потомства мышей, которым назначали 15-кратную дозу галоперидола, отмечалось появление расщелин неба.

Учитывая вышеизложенное, использование нейролептиков в период беременности нежелательно.

10.2. Транквилизаторы.

В акушерской практике транквилизаторы группы бензодиазепинов применяются в комплексе мероприятий по обезболиванию родов, при лечении гестозов беременных, при различных стрессовых ситуациях и невротических состояниях. При этом необходимо учитывать, что все производные бензодиазепина - хлорзепид (элениум), сибазон (диазепам, седуксен), феназепам, нозепам (тазепам, оксазепам), мезепам (рудотель), алзолам, галазепам, лоразепам, эстозолам, квазепам, темазепам, триазолам проходят через плаценту, проницаемость которой для бензодиазепинов со сроком беременности увеличивается.

При введении диазепама беременной женщине препарат обнаруживается в плазме крови, печени, в центральной нервной системе плода. При этом концентрация диазепама в плазме крови матери в 2 раза выше, чем у плода.

Скорость элиминации диазепама и хлорзепада зависит преимущественно от интенсивности биотрансформации препаратов в печени: для этих лекарственных средств вследствие относительно низкой концентрации свободной фракции препарата, циркулирующей в крови беременной женщины, характерен низкий коэффициент выведения печенью (<0,3). При длительном приеме диазепама и хлорзепада происходит кумуляция как самих препаратов, так и их метаболитов.

Имеются сообщения, что бензодиазепины, особенно хлорзепид и диазепам, повышают риск врожденных пороков развития плода при их назначении в I триместре беременности. Постоянное применение бензодиазепинов во время беременности может приводить к физической зависимости, результатом которой является синдром отмены у новорожденного.

При использовании бензодиазепинов с выраженным снотворным действием в последние недели беременности возможно угнетение дыхания, гипотония, гипотермия и торможение рефлекторной деятельности, в частности сосательного рефлекса, у новорожденного.

По действию на плод аллолам, галазепам, лоразепам отнесены к категории D FDA, а эс-тозолам, квазепам, темазепам, триазолам - к категории X FDA. В отношении других бензодиазепинов категории FDA по действию на плод в товарную маркировку не включены, но рекомендуется избегать их приема во время беременности, особенно в I триместре.

Во II и III триместре беременности прием бензодиазепинов категории D FDA возможен короткими курсами, тогда как длительного курсового назначения препаратов данной группы следует избегать в связи с опасностью развития кумулятивного эффекта.

Применение в акушерской практике транквилизаторов других групп также ограничено. В литературе имеются сообщения, что при использовании мепротана (мепробамата) в I триместре беременности повышается риск врожденных пороков.

Экспериментальные исследования побочного действия производных тиоксантена (хлорпротиксен, тиотиксен, флупентик-сол) пороков развития не выявило, однако, при использовании препаратов во время беременности у потомства экспериментальных животных отмечалась гиперрефлексия, увеличение частоты резорбции плода, снижение фертильности.

Таким образом, во время беременности следует по возможности ограничить прием препаратов группы транквилизаторов.

10.3. Антидепрессанты.

Препараты, относящиеся к группе трициклических антидепрессантов (амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, нортриптилин, доксепин, имипрамин, тримипрамин) по действию на плод отнесены к категории C FDA. В опытах на животных отмечено, что амитриптилин, тримипрамин оказывают тератогенное действие при использовании в дозах, во много раз превышающих среднетерапевтические. Амоксапин в эксперименте оказывает эмбриотоксическое действие в дозах, близких к среднетерапевтической дозе для человека и приводит к фетотоксическому эффекту (внутриутробная гибель плода, мертворожденность, гипотрофия) в дозах, во много раз превышающих среднетерапевтическую дозу для человека.

Результаты исследования репродуктивной способности препаратов кломипрамин, доксепин, дезипрамин, нортриптилин у животных окончательные выводы сделать не позволяют, тем не менее, все указанные лекарственные средства отнесены к категории C FDA.

Результаты экспериментального исследования препарата имипромин противоречивы, однако, имеются клинические наблюдения о врожденных пороках развития, связанных с применением препарата. Кроме того, в литературе имеются сообщения о нарушении дыхания, эпилептических припадках, задержке мочи, повышенной возбудимости у грудных детей, матери которых получали трициклические антидепрессанты непосредственно перед родами.

Антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы (изокарбоксазид, фенелзин, транилдипромин) хорошо проходят через плаценту. Исследования на животных показали, что ингибиторы MAO в дозах, во много раз превышающих максимальные дозы для человека, вызывают повышенную возбудимость и замедляют развитие у новорожденных.

Немногочисленные наблюдения у беременных женщин также выявили повышение риска врожденных пороков развития при применении ингибиторов MAO в I триместре беременности, поэтому в настоящее время препараты группы ингибиторов MAO по действию на плод отнесены к категории C FDA.

Исследование антидепрессанта флуоксетина в опытах на крысах, получавших препарат

в дозах, превышавших максимально допустимую для человека дозу в 5-9 раз, показало снижение выживаемости новорожденных животных, что позволило отнести препарат к категории В FDA.

По действию на плод к категории В FDA отнесены антидепрессанты мапротилин (мапротибене) и сертралин. При этом в экспериментах на животных неблагоприятного влияния на плод мапротилин не оказывал. В исследовании у крыс и кроликов, получавших сертралин в дозе в 20 и 10 раз превышавшей суточную дозу для человека, тератогенного действия препарата также не установлено, однако, у плодов самок животных, получавших сертралин в суточной дозе, в 2,5-10 раз превышавшей максимальную суточную дозу для человека, отмечено замедление окостенения.

Возможность токсического действия на плод установлена в эксперименте для антидепрессантов локсапина (клоксазепин) и тразодона (азон, триттико), что позволило определить препараты по действию на плод к категории С FDA. При этом у крыс и мышей, получавших локсапин в дозе, близкой к среднетерапевтической, фетотоксические эффекты проявлялись в форме увеличения частоты резорбции плода, гипотрофии, а тразодон вызывал пороки развития и увеличивал частоту резорбции плода при назначении его экспериментальным животным в дозах, превышавших среднетерапевтическую дозу для человека в 50 раз.

Учитывая вышеизложенное, следует осторожно относиться к назначению препаратов группы антидепрессантов у беременных женщин.

10.4. Препараты лития и психостимуляторы.

Препараты лития - карбонат лития (микалит, контемнол, квилонум ретард), глюконат лития легко проникают через плаценту и присутствуют почти в равных концентрациях в сыворотке крови плода и матери.

При использовании препаратов лития во время беременности, особенно в I триместре, возможен целый комплекс аномалий развития плода, известный под названием "babies lithium". При этом преимущественно отмечаются пороки развития сердечно-сосудистой системы: атрезия и недостаточность правого предсердно-желудочкового клапана, коарктация аорты. При биопсии в сердце плода выявляется повышенное содержание лития в мышечных волокнах с диффузной инфильтрацией миокарда.

При приеме солей лития беременными женщинами врожденные уродства также наблюдаются со стороны органов слуха, центральной нервной системы плода. У новорожденных в результате воздействия солей лития возможны обратимые экстрапирамидные расстройства и депрессия центральной нервной системы: гипотония, снижение костно-сухожильных рефлексов. По действию на плод препараты лития отнесены к категории D FDA.

Психостимуляторы (кофеин, кофеина цитрат, кофеин-бензоат натрия, мезокарб, пемоллин) для применения в акушерской практике имеют ограниченное значение, что связано с возможностью неблагоприятного влияния на плод.

Фармакологическими исследованиями установлено, что кофеин проходит через плаценту и достигает в крови и тканях плода концентраций, близких к таковым в организме матери. Клинические наблюдения показали, что прием больших доз кофеина женщиной во время беременности может увеличивать риск возникновения спонтанных аборт и задержки внутриутробного развития плода, а избыточное потребление кофеина - к появлению аритмии у плода.

Эксперименты на животных показали, что кофеин вызывает нарушение развития скелета (пальцев и отдельных фаланг) при введении препарата на протяжении всей беременности или при однократном введении очень больших доз (50-100 мг/кг), эквивалентных содержанию кофеина в 12-24 чашках кофе. В меньших дозах кофеин вызывает замедление развития скелета.

В бытовых условиях важно учитывать, что в листьях чая кофеина содержится больше, чем в зернах кофе, а в приготовленных из них напитках концентрация кофеина приблизительно одинакова. Лица, злоупотребляющие кофе и чаем, получают в сутки от 1 до 3 г кофеина, что значительно выше того уровня, который может представлять опасность для плода, поэтому большинство авторов рекомендуют ограничить употребление чая и кофе в период беременности, особенно в первом триместре. По действию на плод кофеин отнесен к категории С FDA. Беременным женщинам рекомендуется принимать не более 300 мг кофеина (три чашки кофе) в сутки.

Психостимулятор мезокарб (сиднокарб), применяемый при фармакотерапии невротических расстройств, астенических состояний, физического и психического переутомления по действию на плод отнесен к категории C PDA. В период беременности препарат не применяется.

В отличие от вышеперечисленных препаратов психостимулятор пемолин по действию на плод отнесен к категории B FDA. При приеме препарата беременными женщинами осложнений со стороны плода не зарегистрировано, однако в эксперименте на животных установлено увеличение частоты мертворождений при введении пемолина в дозе 37,5 мг/кг в сутки, а коэффициент постнатальной выживаемости потомства при использовании препарата в дозе от 18,75 до 37,5 мг/кг в сутки снижается.

В заключение можно заметить, что использование психостимулирующих средств в период беременности представляет сложную задачу. Это связано как с высоким риском тератогенного и эмбриотоксического действия, так и с ограниченным выбором относительно безопасных лекарственных средств.

10.5. Снотворные средства.

Производные барбитуровой кислоты - барбитал (веронал), барбитал-натрия, фенобарбитал (люминал), барбамил, этаминал-натрий (нембутал), циклобарбитал (фенодорм) - наряду с седативным, снотворным, противосудорожным действием обладают способностью активировать микросомальные ферменты печени. С учетом особенности действия барбитуратов на организм плода все препараты группы отнесены к категории D FDA.

В клинической практике наибольшее распространение получил фенобарбитал (люминал). Препарат быстро проникает через плацентарный барьер, одинаковая концентрация препарата в крови матери и плода отмечается уже через 30 минут. Биотрансформация фенобарбитала происходит в печени, экскреция через почки. Существенное значение имеют особенности элиминации фенобарбитала, которая в организме матери выше ($T_{1/2}=79+23$ час), чем в организме плода ($T_{1/2}=111\pm 34$ час). При введении препарата в дозе 200-250 мг, он, проходя через плацентарный барьер, аккумулируется главным образом в печени и тканях мозга плода.

Применение барбитуратов в период беременности требует осторожности, так как использование препаратов, особенно в последнем триместре беременности может приводить к формированию физической зависимости, что, в свою очередь, вызывает синдром отмены у новорожденного. Имеются сообщения, что у детей, матери которых длительно принимали барбитураты, сразу после родов или в течение 14 дней после рождения развивался синдром отмены, выражавшийся в эпилептических припадках и чрезмерной возбудимости.

Применение барбитуратов во время беременности также может приводить к нарушению свертываемости крови у новорожденного, что связано с дефицитом факторов свертывания крови, синтез которых зависит от витамина К. Клинически это проявляется повышенной кровоточивостью в раннем послеродовом периоде (обычно в первые 24 часа после родов), поэтому для коррекции побочного действия барбитуратов женщине во время родов, а новорожденному сразу после рождения рекомендуют вводить витамин К (А.П. Кирющенко 1990, В.В. Абрамченко 1994).

В перинатологии и неонатологии используется фармакологический эффект фенобарбитала - способность индуцировать активность цитохром Р- 450 - зависимых микросомальных оксидаз, принимающих участие в процессе детоксикации ксенобиотиков, включая лекарственные средства. Подобный эффект отмечается как в организме матери, так и в организме плода. Кроме того, фенобарбитал обладает способностью индуцировать в организме беременной женщины активность УДФ-глюкуронилтрансферазы, стимулируя образование фермента *de novo* в печени плода.

Благодаря индуцированию активности микросомальных ферментов печени под действием барбитуратов в организме значительно возрастает образование нетоксичных глюкуронидов билирубина. Это находит применение в клинике для предупреждения и лечения гипербилирубинемии новорожденных. Таким образом, назначение в период беременности барбитуратов может быть связано с необходимостью активации антитоксической функции печени и должно проводиться с учетом клинических показаний к применению.

10.6. Противосудорожные средства.

Назначение противосудорожных средств в период беременности у женщин, страдающих эпилепсией, у которых, как правило, возрастает частота судорожных припадков, является актуальной проблемой фармакотерапии. Сложность решаемой проблемы заключается в необходимости приема противосудорожных препаратов продолжительными курсами, что требует взвешенной оценки при выборе препарата, а также контроля за состоянием плода и новорожденного. Кроме того, в ретроспективных исследованиях показана возможность тератогенного действия противосудорожных средств.

Для производных диона (триметадион, параметадион) применяемых для лечения малых эпилептических припадков, показано развитие «тримстадионового» синдрома плода, который характеризуется краниоцефальным дисморфозом, задержкой умственного и физического развития, пороками сердца, изменениями скелета. К его проявлениям также относятся брахицефалия, аномалии глаз, неба, V-образные брови, маленький загнутый нос, глубоко сидящие уши, поэтому по действию на плод производные диона отнесены к категории D FDA и при беременности противопоказаны.

Противосудорожные препараты - производные гидантоина:

дифенин (фенитоин), мефенитоин, этотоин, дифантоин также обладают тератогенным действием, при этом различают малые, большие и редкие формы тератогенного действия гидантоинов.

Малые формы включают поражение лицевой части черепа (незаращение губы и твердого неба - "заячья губа", "волчья пасть") и встречаются у 30% новорожденных, матери которых в период беременности принимали дифенин.

Большие формы - "гидантоиновый" синдром - возникает в среднем у 11 % новорожденных, матери которых в период беременности принимали дифенин и характеризуется задержкой умственного развития плода, изменением черепа: широкий передний родничок, расхождение швов, уплощение и седловидная форма носа, незаращение верхней губы и неба.

При использовании производных гидантоина могут наблюдаться и редкие аномалии развития - птоз, косоглазие, гирсутизм, короткая шея, аномалии костей, полидактилия, кардиопатия, атрезия желудка, диафрагмальная грыжа, аномалии развития гениталий. Кроме влияния на плод, гидантоины могут быть причиной развития дефицита витамина К у матери, вызывая сильное кровотечение во время родов. Риск геморрагических осложнений снижается при введении витамина К матери во время родов, а новорожденному - сразу после рождения.

По действию на плод этотоин и фенитоин отнесены к категории C FDA. Для мефенитоина категория FDA по действию на плод в товарную маркировку не включена, поэтому назначение препарата во время беременности нежелательно.

При клиническом назначении производных гидантоина необходимо учитывать, что во время беременности меняются всасывание и связывание препаратов с белками плазмы, увеличивается метаболический клиренс и возможно снижение эффективности обычных доз, что проявляется учащением эпилептических припадков. Нередко необходимо увеличение суточной дозы противосудорожных средств с последующим переходом после родов на прежнюю дозировку.

Индивидуальные особенности метаболизма препаратов у некоторых женщин могут проявляться быстрым снижением метаболизма фенитоина в печени во время родов, что требует уменьшения суточной дозы препарата в течение 12 часов после родов.

Ряд авторов подчеркивают опасность сочетанного применения противосудорожных препаратов, в частности дифенина с фенобарбиталом, так как при совместном их использовании тератогенный эффект потенцируется.

Относительно безопасным для плода является прием беременными женщинами противосудорожных препаратов группы сукцинимидов (этосуксимид, метсуксимид, фенсуксимид), для которых тератогенных и фетотоксических эффектов не отмечено.

Противосудорожные препараты карбамазепин (финлепсин, мазепин, тегретол), фелбамат по действию на плод отнесены к категории C FDA. Фелбамат хорошо проходит через плаценту. В экспериментальных исследованиях назначение фелбамата у крыс в дозах, в 3 раза превышающих максимальную суточную дозу для человека, увеличения частоты пороков развития у потомства не отмечено, но при этом масса тела у новорожденных была сни-

жена, а смертность в период грудного вскармливания повышалась.

Широко известный в неврологической практике препарат карбамазепин (финлепсин, мазепин, тегретол) применяемый для лечения эпилептических припадков, также хорошо проходит через плаценту. Имеются сообщения, что у детей, подвергшихся пренатально воздействию карбамазепина, отмечалась меньшая окружность головы, низкая масса тела при рождении, черепно-лицевые дефекты, гипоплазия ногтей пальцев кистей, задержка развития и неполное закрытие спинномозгового канала. При этом риск неблагоприятного действия на плод возрастал при высоких концентрациях препарата в крови матери.

Обычно назначаемая для лечения малых эпилептических припадков вальпроевая кислота (вальпроат) легко проникает через плаценту. При приеме в I триместре беременности препарат может оказывать тератогенное действие в форме дефектов развития нервной трубки (анэнцефалия, менингомиелоцеле и неполное закрытие позвоночного канала). По действию на плод препарат отнесен к категории D FDA и при беременности противопоказан.

Таким образом, использование противосудорожных средств в период беременности имеет ограниченный выбор, предполагает использование лекарственных средств только по жизненным показаниям с возможным минимальным риском для плода.

10.7. Наркотические анальгетики.

В акушерской практике наркотические анальгетики (морфина гидрохлорид, омнопон, кодеин, дигидрокодеин, этилморфина гидрохлорид, промедол, фентанил, альфентанил, суфентанил, тримеперидин, эстоцин, пентазоцин) используют для терапии патологического преламинарного периода, обезболивания родов, в качестве средств премедикации при проведении оперативных вмешательств.

Фармакологическими исследованиями установлено, что морфин проходит через плацентарный барьер и в относительно высоких концентрациях распределяется в почках и мышцах матери. Концентрация морфина в плазме крови плода в 1,5 раза, а в тканях мозга в 4 раза выше по сравнению с концентрацией в крови матери.

Назначение морфина с лечебной целью беременным женщинам эмбрио- и фетотоксического воздействия на плод не оказывает, но важно помнить, что морфин и другие наркотические анальгетики в процессе метаболической инактивации образуют метаболиты, которые по своей фармакологической активности отличаются от исходного вещества. Образование таких метаболитов, как, например, зноксид морфина, может вызвать токсические эффекты (мутагенез, канцерогенез, некроз клеток, антителогенез) за счет связывания эпоксида морфина с рецепторными белками в центральной нервной системе или с транспортными белками крови и изменением в результате этого структуры биомакромолекул.

Введение морфина в родах может вызвать угнетение дыхательного центра у новорожденного. При этом респираторное угнетение и ацидоз могут сохраняться длительно (до 24 часов) в связи с медленным выведением лекарства из организма новорожденного.

Важным аспектом использования наркотических анальгетиков является изучение влияния морфина на плод при его эпидуральном введении, так как этот метод получает все большее распространение в акушерской практике. Многие авторы считают, что введение морфина при эпидуральной анестезии - безопасный и эффективный способ обезболивания без отрицательного влияния на плод и новорожденного.

Фентанил по анальгетическому действию превосходит морфин в 30-50 раз. Препарат быстро проходит через плацентарный барьер, в крови плода определяется на первой минуте введения, пик содержания отмечается на пятой минуте, затем его содержание в крови матери и плода быстро снижается за счет перераспределения и выведения.

В хроническом эксперименте на животных при внутривенном введении фентапила существенных изменений сердечно-сосудистой системы, кислотно-основного состояния крови, маточного кровотока как у матери, так и у плода не отмечено.

При применении фентанила в акушерской практике токсического влияния на плод и новорожденного не установлено. По результатам клинического наблюдения при эпидуральном введении фентанила в небольших дозах неблагоприятное влияние на плод и новорожденного отсутствует.

Наркотический анальгетик тримеперидин по сравнению с морфином в меньшей степени угнетает дыхательный центр и меньше влияет на центр блуждающего нерва и рвотный центр. Препарат оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и, вместе с тем, повышает тонус и усиливает сокращения миометрия. Клинические

и экспериментальные данные о тератогенном и фетотоксическом действии на плод триперидина отсутствуют, поэтому применение препарата возможно для обезболивания родов, премедикации и нейролептанальгезии.

Из наркотических анальгетиков наиболее широкое применение в акушерской практике имеет промедол. Это связано с анальгетическим и спазмолитическим действием препарата, его положительным влиянием на динамику раскрытия шейки матки в родах. Данные об эмбриотоксическом и тератогенном влиянии промедола на плод отсутствуют.

При назначении промедола важно учитывать, что угнетение дыхательной функции плода находится в прямой зависимости от времени введения промедола до момента рождения ребенка и от метаболизма самого препарата в организме новорожденного. T_{1/2} промедола в организме ребенка составляет около 17 часов, то есть в 4 раза продолжительнее, чем у взрослого. После внутримышечного введения промедола во время родов препарат обнаруживается в моче новорожденных спустя 24 ч после рождения. Введение промедола, даже в малых дозах (50 мг), за 1-3 ч до рождения многократно увеличивает риск центральной дыхательной депрессии новорожденных. Таким образом, промедол при родах должен применяться не позднее, чем за 4-5 ч до родоразрешения и в диапазоне средних терапевтических доз.

Сложную медицинскую проблему представляет регулярное использование наркотических средств в период беременности женщинами, страдающими наркоманией, поскольку прием наркотических средств ведет к необратимым изменениям в центральной нервной системе, структуры и функции всех органов и систем. Это обусловлено способностью наркотических соединений вызывать хромосомные aberrации и мутации генов.

При регулярном приеме наркотиков снижается способность к зачатию: опиум, героин вызывает блокаду овуляции; морфий и метадон оказывают прямое токсическое действие на репродуктивную систему. В ряде случаев половые клетки с аномалиями хромосом принимают участие в оплодотворении и дают начало новому организму, но aberrации отдельных хромосом ведут к нарушениям процессов морфогенеза и к несовместимым с жизнью аномалиям. Вероятно, поэтому так велика частота спонтанных выкидышей и мертворождений у женщин-наркоманов в различные сроки беременности.

Совершенно недопустимым является продолжение приема наркотиков беременной женщиной. В связи с высокой проницаемостью препаратов через плаценту и пониженным их метаболизмом в организме эмбриона и плода имеется высокий риск эмбриотоксического, тератогенного и фетотоксического действия наркотиков.

В частности, под влиянием героина, регулярно принимаемого беременной, у плода наблюдаются дефекты формирования мозговых структур, различные аномалии внутренних органов (паховая грыжа, пороки сердца, поликистоз почек). Начиная с 16 недель беременности, у плода начинается задержка внутриутробного развития. До 50-70% детей, рожденных матерями - наркоманами имеют низкую массу тела (менее 2500 г) при рождении, около 50% детей рождаются недоношенными, с признаками задержки внутриутробного развития. Более 70% детей рождаются наркоманами с синдромом отмены, характеризующимся повышенной возбудимостью центральной и вегетативной нервной систем, поносом, обильным выделением секрета из носа и пронзительным плачем. У некоторых новорожденных наблюдались судороги и коматозное состояние, которое в ряде случаев заканчивались смертельным исходом.

Проявления синдрома отмены у новорожденных может развиваться в первые 3 суток постнатальной жизни, а длительность приема матерью героина коррелирует с выраженностью абстинентного синдрома у новорожденного. В свою очередь, тяжесть клинических проявлений данного синдрома тем сильнее, чем ближе к моменту родов принималась последняя доза героина.

Необходимо учитывать, что морфий, метадон, героин относят к поведенческим тератогенам. Для этой группы детей характерно отсутствие сосательного рефлекса, нарушение сна и гиперреактивность, наблюдаемые до 2-х летнего возраста. В более позднем периоде, при обучении в школе, у ребенка возникают трудности, обусловленные повышенной рассеянностью.

Учитывая вышеизложенное, применение наркотических анальгетиков при беременности должно быть строго обоснованным, только по медицинским показаниям, однократно, с учетом минимального риска влияния на плод и новорожденного.

Глава 11. Противовоспалительные средства.

11.1. Нестероидные противовоспалительные средства.

В группу нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) входят многочисленные препараты (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, индометацин, ибупрофен, фенилбутазон, кетопрофен, пироксикам, напроксен и др.), фармакологические эффекты которых, включая анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное и дозозависимое антиагрегантное действие, обуславливают их широкое применение в терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, болевом синдроме различного генеза (головная, зубная боль, миалгии, невралгии, травмы, ожоги, альгодисменорея, аднекситы, параметриты, послеоперационные боли), при лихорадочных состояниях.

Трансплацентарный переход НПВС отмечается во многих исследованиях. При этом установлено, что степень связывания салициловой кислоты с белками сыворотки крови в период беременности существенно снижается, а увеличение в сыворотке крови беременной женщины несвязанной с белками фракции ацетилсалициловой кислоты способствует повышению концентрации препарата в сыворотке крови плода.

При приеме терапевтических доз ацетилсалициловой кислоты риск тератогенного действия невелик, однако, при введении салицилатов в дозах, значительно превышающих средние терапевтические, возможно появление тератогенного эффекта.

В исследованиях Сагло В.И. (1982) установлено, что салицилат натрия в дозах 700 мг/кг индуцирует количественные и структурные aberrации хромосом в эмбриональных клетках. В эксперименте на животных Erishason M. (1971) было подтверждено свойство салицилатов тормозить внутриутробное развитие плода и увеличивать число резорбированных плодов. Как показано в эпидемиологических исследованиях, повышенный риск развития уродств плода (волчья пасть, пороки сердца) в первые три месяца беременности может быть связан с приемом ацетилсалициловой кислоты.

Одним из существенных проявлений токсического влияния ацетилсалициловой кислоты является возникновение у новорожденных геморрагического синдрома, возникновение которого объясняется способностью препарата вызывать угнетение агрегации тромбоцитов и снижать уровень XII фактора свертывания крови. Исследованиями Romack C.H. (1981) показано, что частота внутричерепных кровоизлияний у детей, матери которых получали ацетилсалициловую кислоту в период, предшествующий родам, была выше, чем в контрольной группе.

Применение НПВС в период беременности также сопряжено с опасностью развития побочных эффектов, связанных с нарушением синтеза простагландинов (Peterson K.L., 1985), при этом НПВС являются необратимыми ингибиторами циклооксигеназы (Варфоломеев С. Д., 1986), а прием НПВС в последнем триместре беременности может приводить к пролонгированию срока беременности и ослаблению родовых схваток.

Существующие в настоящее время многочисленные препараты ацетилсалициловой кислоты (аспирин, аспирин УПСА, ацентерин, ацесал, ацетилсалицилбене, микристин, колфарит, сприт-лайм, плидол, тромбо-асс и др.) могут быть назначены во II триместре беременности в среднетерапевтических дозах. В I и III триместре беременности необходимо воздерживаться от приема препаратов данного ряда, особенно в сроке беременности более 35 недель.

Существуют ограничения для применения в период беременности и других препаратов группы НПВС. Так, использование препарата диклофенак (алмирал, вольтарен, верал, блесин, диклак, наклофен, диклоген, румафен, ортофен) в I триместре беременности противопоказано. Во II триместре беременности применение диклофенака оправдано лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит возможный вред для плода. В III триместре беременности назначение диклофенака противопоказано из-за опасности угнетения у женщины сократительной способности матки и высокого риска преждевременного закрытия артериального протока у плода.

Индометацин в I триместре беременности применять также не рекомендуется, но во II и III триместре беременности индометацин может быть назначен коротким курсом - до двух недель.

В сроке беременности более 35 недель назначение индометацина противопоказано, так

как индометацин может нарушать процесс адаптации сердечно-сосудистой и дыхательной систем новорожденного к внеутробной жизни. В экспериментальных исследованиях было установлено, что при применении индометацина в дозах, превышающих среднетерапевтические (15 мг/кг), в легких плода происходит сужение артериального протока и разрастание соединительной ткани, что приводит к гипертензии в малом круге кровообращения и развитию гипоксии новорожденных.

Ибупрофен (бонифен, бруфен, бурана, маркофен, норсвел, ибупрон, ипрен, ибусан и др.) применять в III триместре беременности не рекомендуется. Во II триместре беременности назначение препарата возможно короткими курсами и строго по показаниям.

Применение фенилбутазона (бутадиион), кетопрофена (кетонал, кнавон), кеторола, эльдерина, напроксена, пироксикама (ремоксикам, эразон, мовон) при беременности противопоказано.

Тобитал (теноксикам) в экспериментах на животных влияния на репродуктивную функцию не оказывает, однако безопасность его применения у беременных женщин не установлена и поэтому в период беременности препарат не назначается.

Комбинированные препараты: аспирин С, аспирин УПСА с витамином С (ацетилсалициловая кислота + аскорбиновая кислота), аспифат (ацетилсалициловая кислота, покрытая гастропротективным средством - сукральфатом), финрексин (ацетилсалициловая кислота + аскорбиновая кислота + кофеин) в I и III триместре беременности не применяются. Во II триместре беременности назначение вышеуказанных комплексных препаратов допустимо только в малых дозах и коротким курсом.

Препараты реопирин (фенилбутазон + аминофеназон), ибуклин (ибупрофен + парацетамол), амбене (фенилбутазон + дексаметазон) при беременности противопоказаны.

Лекарственные средства, содержащие метамизол натрия (анальгин, баралгин, спаздолзин, небагин) и парацетамол (альдолор, ацетаминофен, дофалгин, калпол, лупоцет, панадол, парацет, пиримол, тайленол) при беременности следует назначать с осторожностью. В I триместре и в последние шесть недель беременности их назначать не рекомендуется.

Комплексные препараты темпалгин (метамизол натрий + темпидион), анапирин (метамизол натрий + аминофеназон + кофеин), анальгин-хинин (метамизол натрий + хинин), цитрамон (парацетамол + ацетилсалициловая кислота + кофеин), солпадеин (парацетамол + кофеин + кодеин), каффетин (парацетамол + пропиофеназон + кофеин + кодеин) на протяжении всей беременности противопоказаны.

Препарат эффералган С (парацетамол + аскорбиновая кислота) в I и III триместре беременности противопоказан. Во II триместре беременности препарат может применяться в малых дозах.

В заключение можно отметить, что назначение НПВС при беременности должно проводиться дифференцированно с учетом состава препаратов, срока беременности, риска развития побочного действия. Это связано, в первую очередь, с блокадой синтеза простагландинов препаратами группы НПВС и возможностью развития неблагоприятных последствий для плода и новорожденного.

С другой стороны, свойство НПВС ингибировать биосинтез простагландинов класса E и F с пролонгированием беременности может быть использовано в акушерской практике для лечения невынашивания беременности у женщин с сахарным диабетом, кардиопатией, многоводием и многоплодием.

Блокада синтеза простагландинов также находит применение в неонатологической практике для терапии незаращения боталлова протока.

Таким образом, использование НПВС в клинических условиях должно быть строго обоснованным, жизненно необходимым и направлено на проведение эффективной и безопасной фармакотерапии.

11.2 Стероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоиды).

При физиологически протекающей беременности уровень кортикостероидов в сыворотке крови беременной значительно увеличивается, при этом содержание кортизола к концу беременности возрастает в 2-3 раза. Кроме того, во время беременности в организме увеличивается синтез специфического белка-переносчика глобулина (транскортина), связывающего свободный гормон, что существенно удлиняет период полуэлиминации кортикостероидов.

Стероидогенез в надпочечниках плода начинается уже в I триместре беременности под влиянием фетального адренокортикотропного гормона, который начинает секретироваться у плода с 9-11 недели онтогенеза. В дальнейшем происходит трансплацентарный переход гормонов коры надпочечников из организма плода в материнский кровоток, чем объясняется повышенное содержание кортикостероидов в сыворотке крови беременной женщины.

Секреция альдостерона в период беременности увеличивается незначительно, при этом альдостерон достаточно интенсивно выделяется с мочой.

В настоящее время единой точки зрения о возможности терапии и длительности лечения глюкокортикоидами у беременных не существует.

Клинические наблюдения большинства исследователей, изучавших проблему применения глюкокортикоидов во время беременности, позволяют предположить, что эти препараты тератогенного воздействия на плод человека не оказывают. Данный факт частично объясняется повышенной способностью материнской плазмы связывать гормональные препараты и ограничивать их переход через плаценту. Кроме того, определенную защитную роль играет и сам плацентарный барьер, обладающий высокой ферментативной активностью в отношении кортикостероидов. Активное разрушение кортикостероидов также происходит в печени плода (Соради И., 1984).

Клиническое применение кортикостероидов при беременности связано с возможностью положительного влияния препаратов на функциональное состояние легких плода.

Практика введения стероидных гормонов для ускорения созревания легких плода широко распространена во всем мире. Впервые о применении глюкокортикоидов с этой целью сообщил Leggins (1969). Введение в антенатальном периоде синтетических глюкокортикоидов - бетаметазона или дексаметазона (по 12 мг два раза в день в течение последних трех дней беременности) стало общепринятой практикой, направленной на предупреждение синдрома нарушения дыхания у беременных высокого риска (И. Амон, 1987)

По мнению Л. Пелок (1984), при назначении стероидных гормонов при беременности необходимо учитывать следующее:

- кортикостероиды должны назначаться только при угрозе преждевременных родов в сроке до 32-недель беременности, так как в более позднем периоде беременности препараты малоэффективны;
- кортикостероиды должны вводиться с таким интервалом, чтобы от второй инъекции до рождения ребенка проходило более суток;
- основанием для назначения кортикостероидов является незрелость легких плода в сочетании с угрозой преждевременных родов;
- ребенок после рождения должен находиться под длительным наблюдением врача для оценки его дальнейшего развития.

М.Э. Эйвери (1984) считает, что при назначении глюкокортикоидов в период беременности более "физиологическим" является назначение гидрокортизона, чем синтетических структурных аналогов природных кортикостероидов: преднизона (ультракортен, пронизон, делкортин), преднизолон (дакортин, кордекс, метикортелон), метилпреднизолон (урбазон, метипред, медрол), дексаметазон (дексазон, кортадекс, миникорт, триамсиметил), триамсинолон (нолькорталон, кенакорт, триамкорт, омсинолон), триамсинолона ацетонида (кеналог, кенакорт А, ремидерм, фторокорт). При клиническом применении кортикостероидов необходимо учитывать, что у преднизолон, преднизона, метилпреднизолон отмечается минералокортикоидная активность, а у дексаметазон и триамсинолон отсутствует.

Наряду с возможным положительным эффектом кортикостероидов на функциональное состояние плода в литературе описаны и негативные последствия использования препаратов во время беременности. Так, многочисленные экспериментальные данные, обобщенные К. Brendel и соавторами (1985), свидетельствуют о том, что введение в период органогенеза беременным животным (мышам, крысам и кроликам) различных препаратов группы кортикостероидов может приводить к развитию у потомства аномалий развития. Типичным пороком является расщепление верхнего неба. Этот эффект объясняется свойством глюкокортикоидов тормозить образование кислых мукополисахаридов в зачатках небных выступов с последующим нарушением процессов формирования твердого неба (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990). Наряду с этим отмечается повышенная летальность плодов, а также отставание в развитии у выжившего потомства (E.L. Schater, 1978).

Некоторые авторы при введении глюкокортикоидов беременным женщинам отмечают задержку развития плода (Seidensch G., 1977; Корпе, 1977), а также снижение функции коры

надпочечников у этих новорожденных. При этом угнетение функции коры надпочечников имеет кратковременный характер и нормализуется в течение ближайших дней неонатального периода (Бархатова Т.П., 1982 г.).

Учитывая противоречивость сведений о влиянии кортикостероидов на плод, назначение препаратов этой группы при беременности должно проводиться строго по жизненным показаниям и только коротким курсом.

Глава 12. Лекарственные средства, влияющие на миометрий.

Препараты, влияющие на сократительную активность и тонус миометрия подразделяются на две подгруппы:

1. Токомиметики, усиливающие сокращение матки и повышающие тонус миометрия - препараты простагландина F_2 (энзапрост), препараты простагландина E_2 (динопростон, цервипрост), окситоцин, питуитрин, хинин; алкалоиды спорыньи - эрготамин, метилэргометрин, котарнина хлорид.

2. Токолитики, снижающие тонус миометрия и ослабляющие сократительную деятельность матки: β_2 - адреномиметики - партусистен (фенотерол), тербуталин (бриканил), ритодрин, гинипрал, салбутамол, изоксуприн; ингибиторы синтеза простагландинов - индометацин, ацетилсалициловая кислота; кроме того, свойствами токолитиков обладают сульфат магния, но-шпа.

Препараты первой подгруппы широко используются в акушерской практике при первичной и вторичной слабости родовой деятельности с целью родовозбуждения и родостимуляции, при гипотонических кровотечениях в послеродовом и раннем послеродовом периодах; при субинволюции матки в послеродовом и послеабортном периодах. Препараты простагландинов также применяются для ускорения созревания шейки матки и для прерывания беременности в сроке более 16 недель.

Фармакокинетическими исследованиями установлено, что для простагландинов характерна высокая степень всасывания независимо от пути введения. Несмотря на высокий уровень ферментов, катализирующих простагландины в плаценте, имеются данные о трансплцентарном переносе препаратов к плоду. При этом наиболее высокое содержание простагландинов обнаружено в печени плода. Кроме того, увеличению количества простагландинов в организме плода может способствовать замедленное их выведение из амниотической жидкости (Кирющенко А.П., Шевелев Г.А. 1979).

Подавляющее большинство клинических наблюдений свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния простагландинов на плод человека. В частности, при применении динопростона с целью возбуждения и стимуляции родовой деятельности по данным Чернух Е.А. и соавт. (1981) отрицательное влияние препарата на плод отсутствовало. Аналогичные данные получены и в отношении простагландина $F_{2\alpha}$: препарат не оказывал отрицательного воздействия на состояние плода и новорожденного, о чем свидетельствовало отсутствие сдвигов на ЭЭГ и ЭКГ плода в период родов (Дудко И.В., Сухина Н.П. 1977). Нарушения в состоянии плода отсутствуют при вагинальном введении простагландина E_2 (цервипрост) и $F_{2\alpha}$ (энзапрост) (Новиков Е.И. и др., 1986).

Детальное изучение воздействия различных классов простагландинов на состояние гемодинамики плода позволило установить влияние этих лекарственных препаратов на гладкомышечные элементы артериального протока плода. Результаты этих наблюдений явились основанием для применения простагландинов класса E у новорожденных с пороками сердца "синего" типа с целью сохранения открытого артериального протока и разгрузки сердца (Neumann M.A., Rydolph A., 1974).

Относящиеся к группе токолитиков препараты алкалоидов спорыньи (метилэргометрин, эргометрин) применяются в акушерской практике для профилактики и лечения гипотонических кровотечений в раннем послеродовом периоде, после аборта, при кесаревом сечении после извлечения плода. Прием препаратов противопоказан в I и II периоде родов. С осторожностью их следует назначать в III периоде родов и раннем послеродовом периоде в связи с опасностью развития у женщины артериальной гипертензии.

Введение другого токомиметика - окситоцина - для родостимуляции сопровождается повышением тонуса и усилением сократительной деятельности матки, при этом у новорожденных в течение нескольких дней возможно повышение уровня билирубина в плазме крови.

Клиническое использование во время беременности питуитрина и маммофизина требует оценки состояния у беременной женщины центральной гемодинамики, так как эти препараты могут ухудшать у роженицы коронарный кровоток, вызывать снижение АД, нарушение фетоплацентарного кровотока. Это приводит к внутриутробной гибели плода, поэтому при беременности, сопровождающейся гестозом, применять питуитрин и маммофизин не рекомендуется.

Назначение при беременности хинина может приводить к аномалиям развития ЦНС. Терапевтические свойства хинина подтверждены в многочисленных экспериментальных исследованиях: так в опытах на беременных крольчихах введение хинина (0,15 г на 1 кг массы тела) во время активного органогенеза плода приводило к эмбриотоксическому эффекту и уродствами различных отделов мозга (Кирющенко А.П., 1978). В связи с опасностью терапевтического действия, а также, если женщина хочет сохранить беременность, прием препарата в I и II триместре беременности противопоказан. При использовании хинина для родостимуляции в поздние сроки беременности важно учитывать влияние препарата на сердечный ритм плода, поэтому необходим контроль за сердцебиением плода.

Лекарственные препараты группы токолитиков в период беременности обычно назначаются при угрозе самопроизвольного аборта и преждевременных родов, в комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности. В настоящее время из числа токолитиков наиболее широко применяются β_2 адреномиметики, взаимодействующие с β_2 - адренорецепторами миометрия, однако это не исключает их влияния на другие органы и системы, поскольку адренорецепторы широко представлены в других органах, в том числе в миокарде и бронхах.

Тербуталин (бриканил) - оказывает преимущественное влияние на β_2 - адренорецепторы миометрия, бронхов и в значительно меньшей степени на β_1 - адренорецепторы сердца. В акушерской практике препарат применяется при угрозе преждевременных родов или выкидыша после 16 недель беременности, а также при истмико-цервикальной недостаточности при операции наложения церкляжа с целью ослабления маточных сокращений.

β_2 - адреномиметик гинипрал обладает выраженным токолитическим действием, при этом на β_1 - адренорецепторы сердца действует умеренно и практически не оказывает стимулирующего влияния на сердце матери и плода.

Токолитик изоксуприн оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на миокард, вызывает слабо выраженный бронхолитический эффект. Токолитическое действие препарата выражено слабее, чем у гинипрала. При беременности изоксуприн назначается только в тех случаях, когда польза от применения препарата достоверно превышает потенциальный риск для матери и плода.

Адреномиметик сальбутамол является селективным препаратом, почти не влияет на β_1 - адренорецепторы сердца, оказывает токолитическое и выраженное бронхолитическое действие. Препарат не рекомендуется при преждевременной отслойке плаценты, кровотечениях, при тяжелом гестозе в III триместре.

Токолитик партусистен наряду со снижением тонуса и сократительной активности миометрия улучшает маточно-плацентарный кровоток, что приводит к повышению концентрации кислорода в крови плода. В исследованиях Абрамченко В. В., 1994; Гуськова Н.А., 1984 была изучена закономерность изменения экскреции эстрогенов и прегнандиола у беременных, получавших с целью купирования угрозы прерывания беременности партусистен. Установлено, что препарат повышает экскрецию эстрогенов (в частности, эстрадиола), нормализует уровень эстрогенов и прогестерона, способствует сохранению беременности и улучшению фетоплацентарного кровообращения, что позволяет проводить профилактику внутриутробной гипоксии плода.

Наряду с токолитическим эффектом β - адреномиметики используются в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности. Их эффект связан не только с тормозящим влиянием на сократительную активность матки, но и с усилением маточно-плацентарного кровообращения за счет сосудорасширяющего действия. Так, более низкие, чем применяемые для токолиза, дозы партусистена в сочетании с сигетином эффективны при лечении гипотрофии плода, обусловленной маточно-плацентарной недостаточностью различного генеза.

Снижение уровня пальмитиновой кислоты в амниотической жидкости под влиянием β - адреномиметика ритодрина позволяет рекомендовать препарат для ускорения созревания легких плода, с целью профилактики синдрома дыхательных расстройств у новорожденных.

При клиническом применении токолитических средств необходимо учитывать узкую широту терапевтического диапазона β_2 - адреномиметиков, при этом риск развития побочных реакций возрастает у беременных с нарушенной функцией почек, так как до 50% препарата выводится из организма почками. Среди побочных эффектов адреномиметиков наиболее частыми являются сердечно-сосудистые осложнения: при приеме β_2 - адреномимети-

ков возможно увеличение ЧСС как у матери, так и у плода (на 20-30 ударов в минуту).

Факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении β_2 -адреномиметиками являются предшествующие до беременности заболевания сердца у женщины, длительность лечения, многоплодная беременность, одновременное применение кортикостероидов, внезапная отмена препаратов, кесарево сечение. По клиническим наблюдениям, до 50% сердечно-сосудистых осложнений при применении β_2 -адреномиметиков возникает при многоплодной беременности в связи с более значительными изменениями гемодинамики, чем при одноплодной беременности.

Наряду с сердечно-сосудистыми осложнениями при назначении β_2 -адреномиметиков возможны метаболические и психоневрологические нарушения, β_2 -адреномиметические средства могут стимулировать липолиз и увеличивать уровень свободных жирных кислот в крови, что способствует развитию ацидоза у матери и плода. Данные препараты также снижают уровень калия в плазме и тканях.

Применение β_2 -адреномиметиков может вызывать нарушения углеводного обмена, поскольку β_2 -адреномиметики активизируют процессы глюконеогенеза и гликогенолиза в печени матери и плода. Это приводит к гипергликемии, повышению уровня лактата и пирувата в крови, которые повышают секрецию инсулина с последующим развитием гипогликемии, особенно у недоношенных плодов и детей с врожденной гипотрофией, так как у них резко истощены запасы гликогена. Изменения углеводного обмена имеют большое клиническое значение для беременных, страдающих сахарным диабетом, потому необходимо соблюдать осторожность при назначении β_2 -адреномиметиков данной группе беременных.

Частыми побочными реакциями у беременных на введение β_2 -адреномиметиков являются психоневрологические нарушения: мышечный тремор, головная боль, тошнота, рвота, зрительные галлюцинации.

У плода и новорожденного при проведении беременной то-колиза β_2 -адреномиметиками также могут возникнуть тахикардия, гипотензия, гипокальциемия, гипогликемия, метаболический ацидоз. Тератогенное действие β_2 -адреномиметиков не отмечено (Nishtmura M., 1982), а клинические наблюдения свидетельствуют о низкой токсичности β_2 -адреномиметиков на плод и новорожденного.

Чтобы уменьшить риск побочного действия при назначении β_2 -адреномиметиков, у беременной женщины необходимо контролировать состояние водно-электролитного обмена, функциональные показатели сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, состояние обмена веществ. Кроме того, требует контроля наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальная чувствительность к препаратам, а также состояние фетоплацентарного комплекса.

К токолитическим препаратам других групп относятся магния сульфат, но-шпа.

В период беременности спазмолитик миотропного действия но-шпа применяется для снижения возбудимости матки, препарат назначают при угрожающем аборте, в родах при затяжном раскрытии шейки матки.

Сульфат магния широко используется в качестве токолитика при лечении преэклампсии и эклампсии. Препарат легко проходит через плаценту. Концентрация его в сыворотке крови плода быстро приближается к концентрации в сыворотке крови матери. Действие сульфата магния на новорожденного проявляется гипотензией, сонливостью, угнетением дыхания.

У новорожденных, матери которых получали продолжительное парентеральное лечение (4-13 недель) магния сульфатом, отмечались пороки развития костей и врожденный рахит. При наличии у беременной женщины почечной недостаточности, блокады сердца сульфат магния противопоказан.

Таким образом, использование при беременности лекарственных средств, влияющих на миометрий, должно проводиться с учетом клинических показаний и возможности неблагоприятного влияния на плод. Выбор препарата в каждом конкретном случае зависит от сроков беременности, состояния фетоплацентарного комплекса, наличия сопутствующей патологии.

Глава 13. Антигистаминные средства.

В акушерской практике антигистаминные средства применяются для лечения гестозов беременных, при терапии патологического преламинарного периода, для предоставления медикаментозного сна-отдыха в родах, а также при аллергических состояниях и заболеваниях.

Механизм действия антигистаминных препаратов связан с блокадой H₁-гистаминорецепторов. При этом известно, что гистамин быстро проходит через плацентарный барьер, обеспечивает условия для имплантации и развития зародыша, способствуя превращению клеток стромы эндометрия в децидуальную ткань. Влияя на проницаемость мембраны, он регулирует процессы обмена между матерью и плодом, органогенез.

Антигистаминные препараты могут нарушать процессы органогенеза (Ю.Б.Белоусов и соавт.1997). Экспериментально установлены эмбриолетальный и тератогенный эффекты антигистаминных препаратов у различных видов грызунов при введении их в ранние сроки беременности. Это проявляется пороками развития черепа, мозга, печени, почек, высокой частотой резорбций эмбрионов (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990).

По данным клинических наблюдений тератогенное действие антигистаминных препаратов не установлено, однако в первом триместре беременности их использование должно быть ограничено. В частности, пипольфен, используемый в составе литических смесей и применяемый для потенцирования наркоза, усиления действия анальгетиков и местных анестетиков, в I триместре беременности противопоказан. Во II-III триместре беременности препарат назначают в минимальных дозах, снижая дозу препарата к концу беременности, чтобы предотвратить развитие у новорожденных сонливости, либо психомоторного возбуждения.

Прием матерью димедрола незадолго до родов может привести к возникновению у ребенка через несколько дней после рождения генерализованного тремора и поноса. Если мать в период беременности длительно принимала димедрол, у новорожденного также может развиваться абстинентный синдром в форме беспокойства, повышения возбудимости.

Антигистаминный препарат аллергодил, обычно используемый для терапии сезонных ринитов, в I триместре беременности противопоказан.

Несмотря на низкую токсичность, в I триместре беременности также нежелательно назначение фенкарола.

Супрастин, акривастин, гисталонг, зиртек, кестин противопоказаны в любом сроке беременности.

Фенистил для перорального приема во II-III триместре беременности назначается только по строгим показаниям. Также следует избегать местного применения геля фенистила в I триместре беременности, особенно при нанесении геля на обширные области.

Назначение кларитина, диазолина, гистадина, тавегила, тинсета, оказывающих антиаллергическое, антиэкссудативное, противозудное действие, у беременных должно быть строго обосновано. При этом необходимо учитывать, что тинсет оказывает угнетающее влияние на центральную нервную систему.

Препараты из группы антигистаминных средств, обладающие антисеротониновой активностью (перитол, демибон), при беременности имеют ограниченное применение. При этом перитол противопоказан, а демибон назначается только по строгим показаниям.

Лекарственные средства из группы стабилизаторов мембран тучных клеток (интал, кетотифен), ингибирующие высвобождение медиаторов аллергической реакции из сенсibilизированных клеток, при беременности назначаются с осторожностью.

Таким образом, при беременности применение антигистаминных препаратов должно быть обоснованным, а назначение препаратов допустимо короткими курсом, с учетом особенностей действия на плод.

Глава 14. Витамины.

В период беременности потребность женского организма в витаминах возрастает на 20-25%, что обусловлено изменениями обмена веществ, накоплением витаминов (А, В, В₂, В₁₂, С, фолиевой кислоты) в тканях плаценты и плода.

Суточная потребность в витаминах, необходимых для физиологического протекания беременности, представлена в таблице 10.

Таблица 10

Суточная потребность в витаминах в период беременности.

А	Е	Д	К	С	В1	В2	В5	В6	Вс	В12	РР	Н
МЕ 2667	МЕ 10	МЕ 400	65	70	1.5	1.6	4-7	2.2	0.4	2.2	17	30-100

Выделяют препараты жирорастворимых витаминов: ретинол (А), токоферол (Е), альфа-кальцидол (альфаD3-тева), викасол (К); препараты водорастворимых витаминов: тиамин (В1), рибофлавин (В2), кальция пантотенат (В5), пиридоксин (В6), фолиевая кислота (Вс), цианкобаламин (В12), аскорбиновая кислота (С), никотиновая кислота (РР), никотинамид, а также большую группу поливитаминных препаратов (нейровит, аэровит, нутрисан, биовиталь, олиговиг, вибовит, пиковит, витаминекс, прегнавиг, витрум, пренатал, гравина, ревит, декамевит, тетравит, дуовит, фенюльс, кальцинова, центрум, макровит, юникап, мультивитамины с минералами).

Во время беременности концентрация витаминов в крови матери и плода различна, что зависит как от потребности плода в том или ином витамине, так и от особенностей метаболизма в организме матери. В зависимости от срока беременности эти факторы меняются.

Участие витаминов в биологических процессах роста и развития организма плода имеет во время беременности свои специфические особенности для каждого отдельного витамина. Так, ретинол (витамин А) необходим для сохранения целостности эпителиальных клеток, роста организма плода, биосинтеза родопсина.

Холекальциферол (витамин Д₃) регулирует обмен кальция и фосфора в организме, влияет на процесс построения структуры костей, предупреждает развитие рахита у новорожденного.

В период беременности рибофлавин (витамин В₂) лимитирует действие тератогенных факторов. В определенной степени защитную функцию по отношению к действию тератогенных факторов также выполняет фолиевая кислота, которая принимает участие в синтезе аминокислот, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Кроме того, фолиевая кислота необходима для нормального эритропоэза.

Цианкобаламин (витамин В₁₂) является важным фактором нормального роста, кроветворения и развития эпителиальных клеток, участвует в синтезе нуклеотидов, необходим для синтеза миелина и метаболизма фолиевой кислоты.

Аскорбиновая кислота (витамин С) во время беременности обеспечивает синтез коллагена, влияет на образование гемоглобина и созревание эритроцитов, участвует в формировании и поддержании структуры и функции хрящей и костей плода. Физиологический уровень витамина С имеет большое значение для нормального развития плаценты, повышения сопротивляемости организма к инфекции.

Во время беременности особенно необходим пиридоксин (витамин В₆) женщинам, ранее принимавшим оральные контрацептивы, истощающим депо пиридоксина в организме. При этом витамин В₆ в качестве кофермента принимает участие в белковом обмене и синтезе нейромедиаторов.

Обладая антиоксидантными свойствами, токоферол (витамин Е) поддерживает стабильность эритроцитов и оказывает положительное влияние на функцию половых желез, нервной и мышечной ткани.

Никотинамид участвует в организме беременной женщины в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена, а пантотеновая кислота в качестве составной части коэнзима А играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления, способствуя построению, регенерации эпителия и эндотелия.

Многие витамины в результате активного транспорта быстро проникают через плаценту и в повышенных количествах накапливаются в крови и тканях плода (Huller H. 1980). При беременности одинаково опасен как дефицит, так и избыток витаминов, поскольку в

эксперименте на животных показана опасность тератогенного действия как при недостатке, так и при гипервитаминозе.

Гиповитаминоз А приводит к возникновению уродств (чаще всего со стороны органов зрения и мочеполовой системы) и эмбриотоксическому действию (Кирющенко А.П., 1978). Напротив, при систематическом приеме витамина А в дозе, превышающей 100000 Ед/сутки, у животных провоцировались множественные аномалии развития: дефекты нервной системы (гидроцефалия, анэнцефалия), нижней челюсти, расщепление твердого неба, укорочение лицевой части черепа, повреждения наружного и среднего уха, аномалии глаза (микрофтальмия, отсутствие хрусталика, катаракта). Тератогенность гипервитаминоза А увеличивалась при совместном введении витамина А с кортизоном, метилтиоурацилом.

Гиповитаминоз D индуцирует у плода возникновение аномалий скелета, внешне напоминающих рахитический синдром. В свою очередь, избыточное введение витамина D животным в период органогенеза приводит у плода к аномалиям развития аорты, нарушению оссификации костей скелета, дефектам развития зубов, внутриутробной гибели, а в более поздние сроки беременности - заращению родничков.

Гиповитаминоз E может оказывать эмбриолетальный эффект, вызывая аномалии развития головного мозга у плода. Экспериментальный гипервитаминоз E даёт выраженный тератогенный эффект (W.Momose, 1972).

Согласно экспериментальным данным, гиповитаминоз витаминов группы В во время беременности также нередко приводит к эмбриотоксическому эффекту. В частности, недостаток витамина B2 сопровождается деформацией конечностей, расщеплением твердого неба, гидронефрозом, гидроцефалией, аномалиями развития сердца. Это обусловлено нарушениями обменных процессов в организме, так как витамин B2 входит в состав коэнзимов различных ферментов, являющихся катализаторами окислительно-восстановительных реакций.

Дефицит никотиновой кислоты и ее амида приводит в организме беременной к эмбриотоксическому и тератогенному действию.

Дефицит фолиевой кислоты может тормозить митотическое деление эмбриональных клеток на стадии метафазы, вследствие чего возникают выраженные нарушения морфогенеза и тканей эмбриона (уродства центральной нервной системы, недоразвитие костно-мышечной системы, патология сердца и сосудов).

Избыточное введение подопытным животным витамина К вызывает нарушения процессов оссификации скелета (Кирющенко А.П., 1978).

Гипервитаминоз витамина B6 при его избытке в пище беременных животных ведет к задержке развития плода.

Экспериментально установлено, что как избыток, так и недостаток витамина С в организме беременных животных приводит к прерыванию беременности, что возможно связано с активной ролью витамина С в функции желтого типа и обмена эстрогенов (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990).

Учитывая вышеизложенное, необходимо указать, что во время беременности женщина обязательно должна быть осведомлена об опасности для ее будущего ребенка как дефицита, так и избытка витаминов, а прием витаминов обязательно должен контролироваться врачом.

Витаминные препараты широко используются в клинической практике для профилактики и лечения ряда заболеваний и патологических состояний беременных, приводя к нормализации обменных процессов, устранению гипоксии и ацидоза в организме матери и плода. Назначение витаминов в период беременности должно учитывать их состав и величину суточной потребности в витаминах организма беременной женщины. Это позволит, в первую очередь, избежать опасности передозировки витаминов, а также обеспечить наиболее оптимальный выбор поливитаминного препарата. Кроме того, при учете потребности организма беременной женщины в витаминах необходимо учитывать, что дефицит витаминов может быть дополнительно обусловлен действием антивитаминов, которые либо тормозят, либо полностью прекращают специфическое действие витаминов (Somloge, 1992).

В частности, антагонистами пиридоксина (витамин B6) являются фтивазид, пеницилламин. Антивитамином фолиевой кислоты является метотрексат. Препарат аминазин действует как антивитамины рибофлавина (витамин B2), снижая активность рибофлавиннуклеотидов в головном мозге. Непрямые антикоагулянты (неодикумарин, синкумар) действуют в организме как антивитамины витамина К.

Большинство лекарственных средств, обладающих свойствами антивитаминов, при беременности не используется в связи с опасностью их тератогенного и эмбриолетального действия. Дефицит витаминов в организме беременной женщины, в первую очередь, обусловлен повышенной потребностью в витаминах, возникающей при физиологически протекающей беременности.

Учитывая важную роль поддержания физиологических концентраций в организме беременной, необходимо проводить оптимальную фармакологическую коррекцию уровня витаминов с использованием преимущественно комплексных поливитаминных препаратов.

Глава 15. Противоопухолевые препараты.

Основной механизм действия противоопухолевых лекарственных средств заключается в их способности тормозить рост и развитие злокачественных клеток. При этом противоопухолевые препараты, благодаря своей способности подавлять митотическое деление клеток, могут приводить к нарушению процессов дифференцировки эмбриональных органов и тканей плода, обладающих высокой митотической активностью.

К противоопухолевым препаратам группы антиметаболитов относятся антагонисты пуринов и пиримидинов (6-меркаптопурин, азатиоприн, тегафур, цитарабин, флуоурацил).

Препараты данной группы обладают свойством включаться в пуриновый и пиримидиновый обмен, нарушая синтез нуклеиновых кислот и тормозя рост опухолевой ткани. При этом резко угнетается рост эмбриональных тканей с нарушением их морфогенеза.

Особенности фармакологического действия препаратов группы антиметаболитов при назначении их в период беременности представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действие антиметаболитов. (Кирющенко А.П., Тараховский М.Л., 1990)

Лекарственный препарат	Объект исследований	Доза, мг/кг	День беременности	Проявления тератогенного, эмбрио- и фетопатического эффекта	Автор
Метотрексат	Мышь	25-50	36410	Омфалоцеле, аномалии конечностей	H. Skalko (1974)
	Человек	2,5 мг ежедневно	8-10 нед	Аномалии пальцев, черепа, ребер	A. Milunsky (1968)
	Человек	5 мг ежедневно	1-2 мес.	Аналогичные уродства	T. Powell (1971)
Аминоптерин	Крыса	0,1	б	Аномалии черепа, глаз, конечностей, хвоста	B. C. Баранов (1966)
	Человек	6-12 мг ежедневно в течение нескольких дней	Ранние сроки	Гидроцефалия, менингомолоцеле, расщепление неба	S Thiersch (1952)
	Человек	Терапевтические дозы	Различные дни	Расщепление неба. задержка роста, нарушение окостенения черепа	H. Swan (1968)
6-меркаптопурин	Крыса	0,5-1,2	36505	Аномалии конечностей и хвоста	S. Chaube (1968)
	Кролик	1-1,5	36409	То же	H. Tuchmann Duplessis (1975)
	Человек	Терапевтические дозы	I-триместр	Гипотрофия, отсутствие уродств	W. Sokal (1960)
Азатиоприн	Кролик	5	41791	Укорочение конечностей	H. Tuchmann Duplessis (1975)
	Мышь	<20	36497	Отсутствие уродств	
	Крыса	5	36495	Увеличение резорбированных эмбрионов	P. Skot (1977)
	Человек	Терапевтические дозы	I-триместр	Аномалии развития, гипотрофия плода	B. Golby (1970)

Экспериментальные и клинические исследования применения алкилирующих препаратов при беременности показали их высокую тератогенную активность (таблица 12).

Таблица 12.

Эмбриолетальное и тератогенное действие алкилирующих противоопухолевых препаратов (Кирющенко А.П., Тараховский МЛ., 1990).

Лекарственный препарат	Объект исследований	Доза, мг/кг	День беременности	Проявления тератогенного, эмбрио- и фетопатического эффекта	Автор
Тиофосфамид	Крыса	5	12	Высокая эмбриолетальность (50%), задержка развития, аномалии скелета	K.Murky (1958)
	Крыса	5	Первые 2 дня	Высокая эмбриолетальность, множественные уродства	S.Thiersch (1957)
Миелосан	Крыса	18-54	12	Расщепление неба, аномалия пальцев	K.Murky (1958)
	Крыса	10	13	Дисгенезия гонад	F. Heller (1964)
	Человек	Не констатирована	Не констатирована	Расщепление неба, аномалия органа зрения	S. Diamond (1960)
Хлорбутин	Крыса	8-12	11-12	Аномалии ЦНС. расщепление неба. аномалии скелета	T.Chaube (1968)
	Человек	6мг/день	I-три-месе	Отсутствие одной почки и мочеточника	S.Skotton (1963)

Антибластическое действие противоопухолевых антибиотиков (дактиномицин, фарморубицин, блеомицин, адрибластин, заведос, митомицин и др.) обусловлено в основном блокированием матричной активности ДНК в системах ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, что приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот. Введение противоопухолевых антибиотиков экспериментальным животным во время беременности вызывает аномалии развития плода: дефекты центральной нервной системы-spina tífida, энцефалоцеле, поражение зрительного нерва, аномалии сердца и сосудов, пищеварительной и мочеполовой системы.

Противоопухолевые препараты растительного происхождения (колхамин, винкристин, винбластин, винорельбин, этопозид, таксол, тенипозид и др.) также обладают выраженной антимитотической активностью, в эксперименте у подопытных животных оказывают выраженное эмбриолетальное и тератогенное действие, включая дефекты нервной трубки, энцефалоцеле, синдактилию, аномалии скелета, декстракардию.

Таким образом, все противоопухолевые препараты обладают тератогенным действием, а многие из них оказывают эмбриолетальный и фетотоксический эффект, поэтому цитостатические средства на протяжении всего периода беременности абсолютно противопоказаны.

Глава 16. Влияние никотина и алкоголя на плод.

В настоящее время в мире насчитывается около 40% курящих женщин, находящихся в репродуктивном возрасте. Организм курильщика подвергается воздействию табачного дыма, имеющего сложный химический состав. В нем обнаружено более 150 различных токсических канцерогенных и других химических соединений, среди которых наиболее опасны никотин, и окись углерода.

Исследуя влияние курения на частоту наступления беременности у женщин репродуктивного возраста Baird и соавт. (1985) установили, что возможность забеременеть у курящей женщины составляет 67% от таковой у некурящей женщины, что авторы связывают с токсическим влиянием продуктов табачного дыма на генеративную функцию.

В настоящее время установлено, что плацента хорошо проницаема для никотина. Никотин способен накапливаться в плаценте, в органах плода, в амниотической жидкости, а также может рециркулировать в крови матери. Накапливаясь в плаценте, никотин оказывает вазоконстрикторное действие на сосуды маточно-плацентарного кровообращения, вызывая развитие плацентарной недостаточности с хронической внутриутробной гипоксией плода. В фетальной крови, сосудах пуповины повышается уровень никотина и карбоксигемоглобина, который накапливается в организме плода в концентрациях, вдвое превышающих таковую в крови матери.

По результатам исследований R.Hummer (1989) установлено, что воздействие никотина на организм в начале беременности замедляет дробление яйцеклетки и нарушает процессы имплантации. Никотин и его метаболиты способны изменять секрецию пролактина и прогестерона, снижать кровоток в сосудах яйцеводов и в местах имплантации в матке, что приводит к неполноценной имплантации, гибели эмбриона и плода.

Ряд исследований в клинике и эксперименте (K.Marsal, 1984, Кирющенко А.П., Тарховский М.Л., 1990) свидетельствуют о прямом токсическом влиянии никотина на адренергическое звено вегетативной нервной системы плода. В результате возникают нарушения в развитии сердечно-сосудистой системы, задержка роста плода, тахикардия.

Установлено, что наиболее опасно воздействие никотина в предимплантационный период, во время плацентации и органогенеза плода, а его дальнейшее поступление в организм плода усугубляет уже имеющиеся нарушения.

Клиническими наблюдениями установлено, что у курящих пациенток возрастает частота рождения детей с пороками развития сердца, расщеплением верхнего неба и губы, то есть наряду с фетотоксическим эффектом для компонентов табачного дыма характерен и тератогенный эффект.

Фетоплацентарная недостаточность является причиной того, что у курящих беременных женщин рождаются дети с низкой массой тела. При этом в зависимости от интенсивности курения матери масса тела новорожденных снижается от 90 г до 540 г, что сопровождается уменьшением длины тела, окружности головы и грудной клетки.

Для новорожденных детей, рожденных от курящих матерей, характерна более низкая оценка состояния по шкале Апгар. Кроме того, у них отмечается повышенная вязкость крови пуповины, связанная с увеличением клеточных элементов в единице объема крови и снижением индекса изменения формы эритроцитов, характерные для гипоксии (Buchan P., 1989).

Обращает внимание, что наряду со снижением росто-весовых показателей у детей, рожденных от курящих матерей, имеет место рост заболеваемости. Так, Merrit (1986) отметил возрастание частоты случаев пневмоний, бронхитов и увеличение неврологических и психических нарушений к 7-11 годам у детей, матери которых интенсивно курили в течение беременности.

Учитывая вышесказанное, можно отметить, что курение во время беременности приводит к формированию сложного комплекса неблагоприятных воздействий на организм плода, включая прямой эмбрио- и фетотоксический эффект, развитие хронической фетоплацентарной недостаточности, задержку роста и развития плода с последующим снижением реактивности организма новорожденного, поэтому курение во время беременности недопустимо.

Еще более значительные нарушения отмечаются в развитии детей, матери которых во время беременности злоупотребляли алкогольными напитками. Характерное сочетание

врожденных уродств с нарушением умственного и физического развития детей описано в литературе под названием алкогольный синдром плода (АСП) или алкогольной эмбриопатии. Данный синдром развивается тогда, когда женщина регулярно употребляет спиртные напитки в период беременности.

Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что этиловый спирт и продукт его метаболизма ацетальдегид легко проникают через плаценту, создавая концентрацию этанола в фетальной крови соответственно таковой в крови матери. При этом ведущая роль в возникновении тератогенного эффекта и развитии алкогольного синдрома плода принадлежит ацетальдегиду.

J.K.Clatten и соавт. (1975) все важнейшие симптомы АСП разделил на четыре группы:

- 1) нарушения со стороны центральной нервной системы;
- 2) отставание роста;
- 3) характерные изменения (дисморфоз) со стороны лицевой части черепа;
- 4) другие врожденные дефекты.

Нарушения со стороны центральной нервной системы наблюдаются у 80% детей, родившихся с признаками АСП. Это выражается в церебральных параличах, судорогах, нарушении координации движений, состоянии возбуждения. Данные симптомы, отмечающиеся с периода новорожденности, сохраняются в течение многих лет жизни, а деменция, присущая АСП, носит прогрессирующий характер.

Для АСП в 95% случаев типична задержка роста, которая отмечается еще в период внутриутробной жизни и становится особенно выраженной в ближайшие месяцы и годы постнатального развития, сочетаясь с отставанием общего развития ребенка.

Тератогенное действие алкоголя проявляется в дисморфозе лицевой части черепа. Для АСП характерны 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.

К порокам развития, нередко встречающимся при АСП, относятся врожденные пороки сердца, уродства верхних и нижних конечностей, аномалии развития диафрагмы, гидронефроз, нарушение развития наружных и внутренних половых органов, множественные гемангиомы.

Кроме того, употребление алкоголя во время беременности ведет к росту патологии беременности: повышается процент несвоевременного излития околоплодных вод, слабости родовой деятельности, кровотечений. Повышается перинатальная смертность, которая достигает 17% и обусловлена высокой мертворождаемостью в связи с гипоксией плода, гипотрофией, наличием аномалий развития, несовместимых с жизнью.

Отмечается высокая частота гибели новорожденных и в неонатальном периоде за счет асфиксии, функциональной незрелости, аномалий развития.

Таким образом, у беременных женщин, регулярно употребляющих алкоголь, беременность и роды протекают с осложнениями, резко увеличивается риск тяжелых и необратимых изменений в организме плода и новорожденного, обрекающих ребенка на неполноценное существование, поэтому женщины в период зачатия и всего срока беременности должны полностью отказаться от алкоголя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что основной задачей является обеспечение здоровья матери и здоровья ребенка, то есть, поддержание здоровья беременной женщины с обеспечением минимального риска от проводимой фармакотерапии для развивающегося плода. Для успешного решения этой задачи, прежде всего, необходимо помнить, что любой лекарственный препарат оказывает действие не отдельно на организм женщины или на организм плода, а на единый биологический, фармакокинетический и фармакодинамический комплекс - триаду мать-плацента-плод. Направленность действия лекарственных препаратов зависит от фармакокинетики препарата в данной системе, определяемой целым рядом факторов, а именно: физиологических изменений, характерных для организма женщины в период беременности, дозы и химической характеристики лекарственного вещества, степени его перехода через плацентарный барьер, концентрации препарата в тканях плода, функциональной и гестационной зрелости плода. С этих позиций абсолютно безопасными в акушерской фармакотерапии считаются те препараты, которые не вызывают прямого неблагоприятного влияния на плод и не оказывают отрицательного воздействия на маточно-плацентарное кровообращение (Абрамченко В.В., 1994). К таким препаратам относятся витамины, гепарин, инсулин, антибиотики (пенициллины, цефалоспорины) и некоторые другие.

Однако, понятие «безопасность» препарата для плода является в некоторой степени условным, так как многие лекарственные средства, безопасные для плода при их применении во II и III триместрах беременности, все же не рекомендуется применять в I триместре беременности - так называемые относительно безопасные препараты.

Безопасность препарата также определяется дозировкой - оптимальным при беременности считается назначение лекарственных препаратов в диапазоне малых-средних терапевтических доз и по возможности более короткими курсами.

Наряду с «безопасными» препаратами существует ряд лекарственных препаратов, обладающих точно установленным тератогенным и (или) эмбриотоксическим действием: талидомид, противоопухолевые препараты, радиоактивные вещества, антибиотики (тетрациклины, стрептомицин), противосудорожные препараты (производные гидантоина), антидепрессанты (препараты лития), анорексигенные средства, пероральные антидиабетические препараты, пероральные антикоагулянты, антиэстрогены, андрогены, прогестагены (19-норстероиды), эстрогены (диэтилстильбэстрол). Вышеуказанные препараты являются абсолютно противопоказанными, и их применения следует избегать на протяжении всей беременности.

В отношении тератогенного и (или) эмбриотоксического действия ряда лекарственных препаратов (кортикостероиды, транквилизаторы, нейролептики, противотуберкулезные препараты, барбитураты, нестероидные противовоспалительные средства и др.) в настоящее время в науке имеются противоречивые сведения, поэтому назначение таких препаратов при беременности вырастает в серьезную проблему. По мнению Х.П. Кьюмерле, К. Брендела (1987г.) из соображений практической целесообразности лучше выбирать такое лекарственное средство, которое не попадало под подозрение в тератогенности, предпочитая его тем препаратам, в отношении которых такое подозрение высказывалось.

Современные исследователи (Кирющенко Л.П., 1990, Х.П. Кьюмерле, К. Брендел, 1987, Абрамченко В.В., 1994 и др.) рекомендуют руководствоваться следующими принципами при назначении лекарственных препаратов во время беременности'

1) исключить, по возможности, назначение лекарственных средств в первые 7-8 недель беременности и не использовать препараты, прием которых противопоказан при беременности;

2) учитывать особенности фармакодинамики назначаемого лекарственного средства, иметь представление о степени проникновения препарата через плаценту и возможности влияния его на маточно-плацентарное кровообращение; строго контролировать дозу препарата и длительность применения;

3) рассмотреть все возможные режимы введения лекарственных препаратов во время беременности, чтобы выяснить, каким образом посредством осмотрительной терапии и строгого контроля свести риск побочных эффектов к минимуму;

4) базироваться на выборе таких лекарственных препаратов, которые широко исполь-

зуются при беременности в течение многих лет, не причиняя вреда плоду, предпочитая их более новым препаратам и принимать к сведению эпидемиологические результаты последствий применения лекарственных веществ данной группы.

Таким образом, для расширения возможностей безопасной фармакотерапии в акушерской практике необходим осторожный подход к выбору лекарственных препаратов с учетом фармакологического действия и специфической токсичности для плода и новорожденного.

СПИСОК

1. Абрамченко В.В. Обезболивание родов. // Вопр. охраны материнства и детства, - 1989.-Т.34, N 3.- С.44-49
2. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. -С.-П: Изд-во Logos, 1994.-464 С.
3. Абрамченко В.В., Сулухия Р.В. Антагонисты кальция и маточно-плацентарное кровообращение.// Вопр. охраны материнства и детства.-1991.-Т.36,N3.-С.71-75
4. Абуд И.Ю., Фурсова З.К., Балаика Ю.Д. Эффект применения препарата прегнавит у беременных с железодефицитной анемией // Акушерство и гинекология.-1997.- N3.-С.43-45
5. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике.-Н-Новгород: изд-во НГМА,1997.-282 С.
6. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска.-Пер.с англ.-М:Медицина,1989- 656 С.
7. Астахова А.В. Побочные реакции и осложнения, связанные с применением некоторых симпатомиметических средств, используемых в пульмонологии и акушерской практике.// Экспресс-информация: Побочное действие лекарств.-1988.-Вып.2.-6 С.
8. Баженова К.М., Голубицкая Ф.Н. Тератогенное влияние лекарственных веществ. //Здравоохранение Туркменистана.-1977.-Т.21, N6.-С.39-43
9. Бархатова Т.П., Шехтман М.М. Заболевания внутренних органов и беременность.-М:Медицина.-1982.-272 С.
10. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.-М: Изд-во Универсум паблишинг,1997.- 530 С.
11. Бенедиктов И.И., Шардин С.А., Бенедиктов Д.И. Акушерская фармакотерапия.- Свердловск: Изд-во Уральского Университета, 1988.-152 С.
12. Бодяжина В.И. Антиалкогольная пропаганда в системе профилактики аномалий потомства // Акушерство и гинекология.-1986.- N 3.-С.3-5
13. Вегхей П.В., Лейснер Л. Алкогольный синдром плода. // Акушерство и гинекология.-1981.-М 1.-С.36-37
14. Власов И.Н. Сравнительная оценка сократительной деятельности матки и состояние плода при лечении артериальной гипертензии в родах различными дозами клофелина. // Вопр. охраны материнства и детства.-1988.-Т.33, N 8.- С.49-51
15. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии.-М:Медицина,1989.-С 33-42
16. Домула М., Вайсбах Г., Ленк Х., Келлер Я. Медикаментозное лечение во время беременности и состояние коагулирующих свойств крови новорожденного.// Акушерство и гинекология.-1980.- N 8.-С.38-40
17. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. - Минск:Высшая школа, 1997.-604 С.
18. Елизарова И.П., Суханова Л.П. Клинико-функциональная характеристика новорожденных после ганглионарной блокады в родах.//Материнство и детство.- 1992.-Т.37, N 1.-С.14-17
19. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения.-Вып. 1.-Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему.-М.:Фармединфо,1996.-
20. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения.-Вып.2.-Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему.-М.:Фармединфо, 1997.-
21. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения.-Вып.3.-Противомикробные и противовирусные лекарственные средства.-М.:Фармединфо,1998.-
22. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения.-Вып.4.-Лекарственные средства, применяемые в гастроэнтерологии.-М.:Фармединфо, 1998.-
23. Кирющенко А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод.- М:Медицина, 1990.-272 С.
24. Клиническая фармакология. Под ред.В.Г.Кукеса.-М.: Изд-во Московской медицинской академии, 1991.-72-81 С.
25. Кьюмерле Х.П., Брендел К. Клиническая фармакология при беременности. Пер. с англ.- М.:Медицина,1987.-328 С.
26. Кузин М.И., Харнас С.Ш. Местное обезболивание.-М.:Медицина,1993.-223 С.
27. Кэпрару Э., Кэпрару Г. Мать и дитя.-Бухарест,1987.-520 С.
28. Ланцев Е.А., Смирнов А.А. Анестезия и анальгезия при кесаревом сечении.-Л, 1991.-127С.

29. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. - М.: Медицина. - 1991. - ч.1. - С. 298-304
30. Мануилова И.В. Современные контрацептивные средства. - М.: Изд-во Малая медведица, 1994. - 200 С.
31. Маркова И.В., Калининичева В.И. Педиатрическая фармакология. - Л.: Медицина, 1987. - 496 С.
32. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. - М.: Медицина, 1984. - 288 С.
33. Николаева Н.Б., Альперович Б.Р., Созинов В.Н. Лекарственные средства в России: Справочник Видаль. - М.: АстраФармСервис, 1997. - 1504 С.
34. Рустамова М.С. Динамика изменения запасов железа в организме женщины в течение беременности // Вопр. охраны материнства и детства. - 1991. - Т.36. N 1. - С.50-54
35. Сагло В.И. Влияние натрия салицилата на хромосомный аппарат соматических клеток крыс и их зародышей. // Фармакология и токсикология. - 1982. - Т.45. N5. - С.88-89.
36. Серов В.Н., Стижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. - М.: Медицинское информационное агентство, 1997. - 424 С.
37. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. - М.АОЗТ "Информатик", 1997. - 176 С.
38. Скосырева А.М. Изучение тератогенных и эмбриотоксических свойств некоторых лекарственных веществ и алкоголя. // Фармакология и токсикология. - 1982. - Т.45, M1. - С.83-86.
39. Сореди И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. - Будапешт, 1984. - 248 С.
40. Таболин В.А., Урывченков Г.А. Наркотики и ребенок. // Вопр. охраны материнства и детства. - 1987. - Т.32. N 10. - С.62-64
41. Тараховский М.Л., Михайленко Е.Т. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, - Киев: Здоровье, 1985. - 216 С.
42. Шевелева Г.А., Шеина Н.И., Силарнтьева И.В. Влияние табачного дыма на систему мать-плод и развитие потомства. // Акушерство и гинекология. - 1987. - N1. - С.52-56
43. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. - Л.: Медицина, 1987. - 296 С.
44. Шехтман М.М. Применение диуретиков у беременных. // Акушерство и гинекология. - 1991. - N 5. - С.8-11
45. Яковлев Ю.Г., Курьянова Н.Н., Скворцова Е.С. Состояние здоровья детей, родители которых страдали алкоголизмом. // Вопр. охраны материнства и детства. - 1991. - Т.36. N 11. - С.7-12
46. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. - М.: Изд-во Ньюдиамед, 1996. - 296 С.
47. Чернух А.М., Александров П.Н. О тератогенном действии химических веществ. - М.: Медицина, 1969. - 175 С.
48. Чернышов В.Г. Трансплацентарное железо как определяющий фактор уровня общего гемоглобина и проблема рофилактики анемии беременных. // Вопр. охраны материнства и детства. - 1987. - Т.32, N 5. - С.60-62
49. Baird D.D., Wilcox A.J. Cigarette smoking associated with delayed conception // JAMA. - 1985. - Vol.253. N20. P.2979-2983
50. Birkett D.J., Grigiel J.J. Fundamentals of clinical pharmacology: 11 Drug treatment in pregnancy and the perinatal period // Med. Progr. - 1981. - Vol 8, N 7. P.73-80
51. Brendel K. Embryotoxic drugs // Biol. Res. Pregnancy. - 1985. - Vol 6. - P.1-54
52. Brown H.L., Miller J.M., Khawli O., Gabert P.A. Premature placental Calcification in Maternal Cigarette Smokers // Obstetr. Gynecol. - 1988. - Vol.71, N6 p7. - P.914-917
53. Carlson D.E. Maternal Diseases Associated with Intrauterine Growth Retardation // Seminars Perinatol. - 1988. - Vol 12, N 1. P. 17-22
54. Custo G.M., Mastrofini P., Corazzi L., Arienti G. Ruolo dell etanolo nella patologia perinatale // Minerva ginecol. - 1986. - Vol. 38, N 5. - P.375-382
55. Dvorchik B.H. Drug disposition during pregnancy // Int. J. Biol. Res. Pregnancy. - 1982. - Vol 3, N3. P.129-137.
56. Gladtko E. Pharmacokinetic aspects of the elimination of basis in the newborn // Perinatal pharmacology - risk of intoxication of the newborn. // Ann Mestle. - 1981, N48. P.37-49
57. Guerin J.M., Meyer Ph., Habib Y. L asthme an cours de la grossesse // Rev. Pneumol. Clin. - 1987. - Vol.43, N3. - P.156-159
58. Guignard J.-P., Gougou J.-B. Adverse Effects of Drugs on the Immature Kidney // Biol. Neonate (Basel). - 1989. - Vol 53, N 4. - P.243-252
59. Guignard J.-P. Nephrotoxicite des medicaments vasoactifs chez le foetus et le nouveau-ne // Therapie. - 1988. - Vol.43, N 5. - P.407-411.
60. Gob E.H., Pochi P.E. Side Effects and Lohg - Term Toxicity of Synthetic Retinoids. // Arcn. Derm. - 1987. - Vol.123, N 10. - P. 1375-1377

- 61.Hadi H.A., Hill J.A., Castillo R.A. Alcohol and Reproductive Function: A review.// *Obstetr. Gynecol. Surv.*- 1987.- Vol.42, N 2.-P.69-74
- 62.Huter J.Medicamente wahrennd der Schwangerschaft // *Padiat Prax.*-1981 .-Bd 24,4-S.587-593)
- 63.Elefant E., Boyer M. Actualites en teratologic.// *Contracept. Fertil.Sex.*-1988.-Vol. 16,N2.-P. 163-167
- 64.Lonky N.M., Hayashi R.H., A Proposed Mechanism for Premature Rupture of Membranes // *Obstetr. Gynecol. Surv.*- 1988.-Vol.43, N 1.-P.22-28
- 65.Marpeu L., Keskes J, Vincenti O. et al. Interet et dangers de l indometacine utilise on cours de grossesse // *J. Gynecol. Ostetr.Biol.Reprod.*-1988.-Vol.17JM 1.-P.1 15-122
- 66.Nelson M. Vitamin A, Liver Consumption and Risk of Birth Defects // *Brit. med. J.*-1990.-Vol 301, N 6762.-P. 1176-1177.
- 67.Moulin M.A. et al. Treatment dune tachyarythmic foetale et posologic de la digoxine // *Teratology.*-1983-Vol. 38,N1-P.67-69.
- 68.Munro C.D. Drug usage in pregnancy // *Aust J. Hosp.phann.*-1981.- Vol 11, N4-P.108-114
- 69.Peterson R.L. Consequences associated with honnareotic analgesics in the fetus and newborn // *Ped. Prog.*-1985.- Vol 44,N7-P.2309-2317.
- 70.Raybum W.F., Lavin J.P Drug Prescribing for Chronic Medical, Disorders during Pregnancy: An Overview. // *Amer. J. Obstetr. Gynecol.*- 1986.-Vol.155,N3.-P. 565-569
- 71.Raybum W.F., Wolk R., Mercer N., Roberts J. Parenteral Nutrition in Ob-stetrucs and Gynecology.// *Obstetr. Gynecol. Surv.*- 1986.-Vol.41, N 4.-P.200-204
- 72.Reed K.L. Fetal and Neonatal Cardiac Assessment with Dopier // *Seminars Perinatol.*-1987.-Vol.11,N 4.-P.347-356
- 73.Ruf H., Conte M., Achache G. Psychotropes et grossesse. // *Rev.Franc.Gynec.*-1988.-Vol.83,N3.-P.173-179
- 74.Shalita A.R. Lipid and Teratogenic Effects of Retinoids // *J. Amer. Acad. Dermatol.*-1988.- Vol.19, N1,pt2.-P.197-198
- 75.Schelling J.L. Quele medicaments ne pas prescrire an cours d^une grossesse? // *Ther. Umsch.*-1987.-Vol.44,N 1 .- P.48-60.
- 76.Tarari S., Treisser A., Renaud R. L^ oligoamnios Diagnostic. Etiologies. Prognostic.// *J.Gynecol.Obstet. Biol.Reprod.*-1987.-Voll6, N6.-P.755-763.
- 77.Tuchmann-Dupless H. Drugs and other xenobiotics as teratogens // *J. Clin.Pharmacol.*-1984-Vol 26.N3-P.273-344.
- 78.Ueland K., Hansen J.M. Maternal cardiovascular dynamics: Posture and uterine contractions.-// *Am. S. Obstet. Gynecol.*-1969- P.103 ,1-7.
- 79-Verloes A., Lambotte C. Anticonvulsivants et grossesse unea mise an point sur le risque teratogenic.// *Rev. med. Liege.*-1986.-Vol 41, N 21.-P.879-886
80. Vert P. et al. Infants bom to hypertensive mothers created by acebutolol. Phannacological studies in the perinatal period // *J. Develop. Pharmacol.*-1982-Vol 4,Suppl.1-P.109-115.
- 81.Warkany J. Antituberculous drugs // *Teratology.*-1979-Vol.20-P.] 33-138.

учебно-методическое пособие
Чернов Ю.Н., Бычков В.И., Батищева Г.А., Чембарцева И.В.

Лекарство и беременность

В авторской редакции

Подписано в печать 03.06.99
Печать трафаретная Гарнитура Times New Roman.
Бумага для копировальных аппаратов.
Формат бумаги 60 x 84 1/16,
Усл.-печ.л.9,18. Уч.-изд. л.7,17.
Тираж 500. Заказ №321.

Воронежский городской клинический
кожно-венерологический диспансер
394000, г. Воронеж, ул. Каляева, 19

ЛР№ 040855 от 17.11.97.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в 000 «ЭСКО»
394018 г. Воронеж, ул. Орджоникидзе, 36
Лицензия ПЛД№ 37-16

**Издатель приглашает к
сотрудничеству:**

- *авторов и составителей* учебной, методической и научной литературы любого профиля
- *рекламодателей* - для осуществления рекламы мед. препаратов и средств медицинского обеспечения через оптовую и розничную продажу мед. литературы .

телефон контактный: (0732) 31-45-80, г. Воронеж, **Бахтин Д.А.**

дипиридамола

Курантил® N

самый безопасный антиагрегант и ангиопротектор для применения при беременности

Курантил® N в акушерстве и гинекологии:

Показания для применения Курантила при беременности:

- плацентарная недостаточность, нарушение плацентарного кровотока.
- гипоксия плода и внутриутробная гипотрофия.
- с целью улучшения микроциркуляции
- поздние токсикозы беременных (профилактика преэклампсии и эклампсии)
- антифосфолипидный синдром
- поражение почек
- артериальная гипертензия
- склонность к тромбообразованию
- ДВС-синдром
- сахарный диабет
- васкулиты

! ВАЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Курантил способствует противовирусной защите путем выработки эндогенного интерферона.

ЗАРЕГИСТРИРОВАНО МЗ РФ П-8-242
Курантил 25 - № 008698 от 10.11.98г
Курантил 75 - № 008699 от 10.11.98г
Курантил № 25 - № 007485 от 05.05.96г
Курантил № 25 - №007484 от 05.05.96г

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ
Представительство в Москве:
123056, Москва, ул. Гашека, д.7
Тел. (095) 785-0100
Факс-(095) 785-0101

дипиридамола

Курантил® N

самый безопасный антиагрегант и ангиопротектор для применения при беременности

Курантил® N в акушерстве и гинекологии:

Особенности применения :

- средняя доза Курантила R N - 75-225 мг/сутки с возможностью увеличения до 450-600 мг.
- возможна комбинация:
 - Ацетилсалициловая кислота 100-300 мг + Курантил R N 75-225 мг в сутки
 - Гепарин + Курантил R N 75-225 мг в сутки
- потенцирует действие гипотензивных средств
- хорошо комбинируется с другими препаратами
- легкоуправляемая терапия
- нет риска передозировки и кровотечения
- безопасен при беременности

! ВАЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Курантил способствует антивирусной защите путем выработки эндогенного интерферона.

ЗАРЕГИСТРИРОВАНО МЗ РФ П-8-242
Курантил 25 - № 008698 от 10.11.98г
Курантил 75 - № 008699 от 10.11.98г
Курантил № 25 - № 007485 от 05.05.96г
Курантил № 25 - №007484 от 05.05.96г

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ
Представительство в Москве:
123056, Москва, ул. Гашека, д.7
Тел. (095) 785-0100
Факс-(095) 785-0101

Cefobid* В/В В/М

ЦЕФОБИД (ЦЕФОПЕРАЗОН)

Цефобид - инъекционный цефалоспори́н третьего поколения (в/в, в/м).

Цефалоспорины этой группы обладают расширенным спектром действия, влияя дополнительно на различные грамотрицательные микроорганизмы, сохраняя при этом прекрасную активность цефалоспоринов первого и второго поколения в отношении грамположительных бактерий.

Новый взгляд на цефобид:

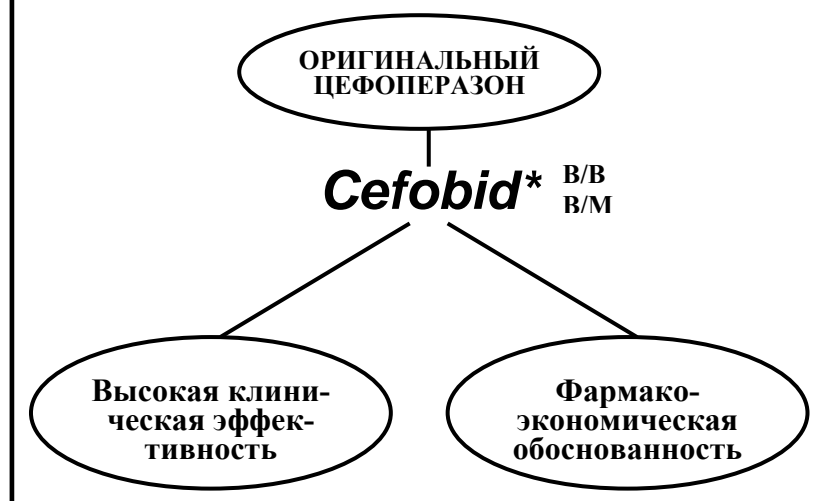
- высокая чувствительность "in vitro" в отношении большого числа различных клинически значимых микроорганизмов.
 - проявляет резистентность к действию многих бета-лактамаз
 - двойной компенсаторный путь выведения - не требуется изменение дозы при почечной недостаточности и/или умеренном нарушении функции печени
 - применение 2 раза в сутки
-
-



Торговая марка 'Пфайзер Инк.'
Московское представительство Пфайзер Интернешнл.
109004 Москва, Таганская улица, 21
Телефон: (095) 258-5538. Факс (095) 258-5538

Обратитесь к представителю "Пфайзер Инк" за дополнительной информацией

ПРОФЕССИОНАЛЫ ВЫБИРАЮТ ЗОЛОТУЮ СЕРЕДИНУ



ЦЕФОБИД применяется при лечении следующих инфекционных заболеваний, вызываемых чувствительными к нему микроорганизмами:

- √ Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей
- √ Инфекции верхних и нижних отделов мочевыводящих путей
- √ Перитонит, холецистит, холангит и другие интра-абдоминальные инфекции
- √ Септицемия
- √ Менингит
- √ Инфекции кожи и мягких тканей
- √ Инфекции костей и суставов
- √ Воспалительные заболевания тазовых органов, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых путей

ЦЕФОБИД выпускается во флаконах по 1 г.

ДОЗИРОВКА:

Обычная суточная доза, назначаемая взрослым больным, колеблется от 2 до 4 г; она делится на равные части, которые вводятся через каждые 12ч.

(Беременным?(не отсканировалось!!!))

* Торговая марка «Пфайзер Инк»