

УДК 618.3:615.06

## ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ПО ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ)

© О.С. Кузнецова, А.В. Чернышев

*Ключевые слова:* лекарственные средства; беременность; эмбриотоксический эффект; тератогенный эффект; фетотоксический эффект; эмбрион; плод.

Обсуждается проблема токсического действия лекарственных средств на эмбрион и плод. Приведены литературные данные о распространенности назначения лекарственных средств у беременных, об актуальности данной проблемы; рассмотрены токсические действия лекарственных препаратов на эмбрион и плод, а также категории риска применения лекарственных средств.

Влияние лекарственных препаратов на эмбрион, плод и новорожденного, по вероятным медицинским и социальным последствиям, является одной из актуальных проблем современной медицины. Ее значение определяется тем, что по статистическим данным около 80 % беременных женщин принимают лекарственные средства (ЛС) либо по назначению врача, либо самостоятельно. Постоянно возрастает необходимость проведения фармакотерапии и в период родов.

При беременности триаду мать–плацента–плод рассматривают как единый биологический, фармакологический и фармакокинетический комплекс. Основным объектом воздействия вводимых при беременности лекарственных препаратов является материнский организм, но при этом плод нередко является также мишенью для лекарств. Подобная зависимость связана с возможностью проникновения многих ЛС через плацентарный барьер. Эта способность препаратов сохраняется в течение всего периода беременности. Влияние лекарственных средств на эмбрион и плод носит, главным образом, токсический или нежелательный характер, что стало серьезной проблемой для правильного назначения лекарств при беременности [1].

Исследования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показали, что ЛС, а также алкоголь, табак, наркотики и галлюциногены принимают во время беременности более 90 % женщин [2].

Эпидемиология применения ЛС беременными в РФ (данные многоцентрового ретроспективного исследования в 6 городах – 18 консультаций, 543 беременных женщин):

- 1) среднее число ЛС в течение беременности –  $11 \pm 5,3$  (1–26);
- 2) в I триместре 72 % женщин –  $3,2 \pm 1,9$  ЛС (от 1 до 16);
- 3) минерало-витаминные препараты – 92,4 %;
- 4) препараты железа – 80,9 %;
- 5) антимикробные препараты для местного применения – 50,3 % [3].

Сведения о безопасности ЛС во время беременности недостаточны более чем для 80 % ЛС, имеющих на рынке [4].

Потенциальные последствия применения лекарственных средств во время беременности:

- врожденные аномалии;
- внутриутробная смерть;
- сенсбилизация;
- замедление внутриутробного развития;
- интоксикация с синдромом отмены у новорожденного;
- нейрорповеденческая тератогенность;
- спонтанные аборт и преждевременные роды и другие осложнения беременности;
- осложнения в послеродовом периоде.

Влияние на эмбрион может определяться губительным действием лекарств или формированием пороков развития соответственно органогенезу: центральная нервная система (ЦНС), скелет – с 3 недели до конца беременности (особенно 3–16 неделя); сердце – 3–6 неделя (особенно 3–4 неделя); верхние конечности – 4–5 неделя; глаза – 4–8 неделя; нижние конечности – 4–6 неделя; зубы – 6–8 неделя; небо – 6–9 неделя; наружные половые органы – 7–9 неделя; уши – 4–9 неделя [5].

Индивидуальные необычные реакции на лекарства могут определяться генетическими особенностями плода. Онтогенетические факторы, вызывая нарушения активности ферментных систем, способны изменить фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных средств, модулируя их фармакологическую активность и биотрансформацию в организме плода.

Наиболее опасными периодами беременности являются 1, 3–6 и последние недели, предшествующие родам. Лекарственные препараты, назначаемые беременной женщине, могут вызывать эмбриотоксический, тератогенный и фетотоксический эффект. Результатом действия лекарственного вещества на эмбрион и плод могут быть выкидыши, недоношенность, переносимость, пороки развития, смерть эмбриона и плода, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром, угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушение сердечного ритма, неврологические расстройства, острая почечная недостаточность, нарушение функции эндокринных желез (щитовидной железы, надпочечников) и другие формы патологии.

*Эмбриотоксические* эффекты наблюдаются в первые 3 недели после оплодотворения и заключаются в том, что лекарственное вещество вызывает гибель зародыша либо морфофункциональные нарушения деятельности клеточных систем зиготы или бластоцисты.

*Тератогенные* эффекты развиваются, в основном, в течение 4–8 недели беременности и характеризуются тем, что повреждающий агент индуцирует аномалии развития плода. По определению ВОЗ, тератогенными являются лекарственные вещества, вызывающие в антенатальном периоде развитие нарушений структурного (морфологического), функционального (поведенческого) и биохимического характера.

*Фетотоксические* эффекты наблюдаются с начала 14 по 38 неделю беременности. Они выражаются морфофункциональными нарушениями отдельных клеточных систем плода на фоне действия препаратов, принимаемых беременной женщиной. Фетотоксические эффекты выражаются, в основном, нарушениями функции различных систем и соответствуют побочным, нежелательным реакциям на лекарства. Примером может служить закрытие ductus arteriosus у плода с ухудшением оксигенации его тканей при назначении беременным женщинам противовоспалительных препаратов типа индометацина. Развитие атриовентрикулярной блокады у плода в случае назначения беременным анаприлина также может служить примером фетотоксического действия ЛС.

Эмбриотоксическое действие лекарств проявляется повреждением или, чаще, гибелью бластоцисты. К лекарственным средствам, которые могут оказывать эмбриолетальный эффект, относят эстрогены, гестагены, минералокортикоиды, противоопухолевые средства, антибиотики, сульфаниламиды, салицилаты, барбитураты и никотин.

Тератогенное действие ЛС сопровождается морфологическими повреждениями органов и систем плода. Предполагается, что вероятность развития аномалии плода определяется возрастом беременной, генетической предрасположенностью к развитию пороков, сроком беременности, типом и дозой назначенного лекарственного средства, функциональным состоянием органов биотрансформации и клиренса ЛС.

Наиболее высокая вероятность появления пороков развития отмечается в возрасте беременной до 17 и после 35 лет. Опасность появления тератогенных эффектов в этих возрастных периодах выше при заболеваниях беременных и генетической предрасположенности к развитию пороков. Вероятность развития порока сердца и ЦНС выше в течение 3–6 недели беременности, рук и ног – в период 4–7 недели, неба – 6–8 недели, наружных половых органов – 7–9 недели, ушей – 4–8 недели. С другой стороны, с 9 по 38 неделю могут возникать незначительные морфологические аномалии [1; 5].

По степени опасности тератогенного действия на плод лекарства классифицируют на три группы [6]. К первой относят основные тератогены, которые высоко опасны для плода и поэтому абсолютно противопоказаны для применения во время беременности. Их прием следует прекращать за 6 месяцев до планируемой беременности. В случае наступления беременности женщину необходимо предупредить об опасности ее сохранения, высокой вероятности развития аномалий плода и настоять на прерывании ее течения. К лекарственным веществам, о которых точно известно, что они

вызывают тератогенное действие, относят антибиотики типа актиномицина и тетрациклина, антифолиевые препараты (метотрексат, триметоприм), противоопухолевые средства (допан, сарколизин, винкристин, цисплатин, доксорубин, ломустин, карминомицин, митоксантрон, этопозид и др.), гормональные контрацептивы, талидомид, радиоактивные препараты (радиоактивный йод и др.) и антигипертензивные препараты (пропилтиоурацил, мерказолил).

Ко второй группе относят лекарственные вещества с определенной тератогенной опасностью. В их число входят пероральные гипогликемические средства (бутамид, глибенкламид, хлорпропамид, гликлазид и др.), иммуностимуляторы (тималин, тактивин, миелопид), иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин), противоэпилептические средства (барбитураты, вальпроаты, дифенин), эстрогены и их антагонисты (диэтилстильбэстрол, кломифен и др.), мед-роксипрогестерон, аминогликозиды, антигистамины (терфенадин, димедрол, фервекс), анальгетики (кодеин), непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К), некоторые нейролептики (флуфеназин, галоперидол), антипаркинсонические средства (бромкриптин), некоторые бензодиазепины (сибазон, мидазолам, клозепид).

В третью группу включают препараты, которые могут вызывать пороки развития у плода при наличии особых условий (пожилой возраст беременной, очень высокие дозы препаратов и др.). В эту группу лекарственных веществ включают салицилаты, индометацин и его аналоги, противотуберкулезные средства (рифампицин), общие анестетики (фторотан).

Фармакокинетика лекарственных веществ у беременных и здоровых женщин отличается тем, что требует определенной коррекции дозировок, частоты назначения и выбора пути введения лекарств.

С учетом особенностей фармакокинетики лекарственных веществ делят на три группы:

- 1) лекарственные средства, которые не проникают через плаценту и не причиняют вреда плоду;
- 2) лекарственные средства, которые проникают через плаценту, но не причиняют вреда плоду;
- 3) лекарственные средства, которые проникают через плаценту и способны причинить вред плоду.

Скорость проникновения ЛС через плаценту определяется жирорастворимостью, размером молекул лекарственных веществ и их концентрацией, плацентарным кровотоком, стадией развития плаценты и метаболизмом лекарств в ней. Вещества, растворяющиеся в липидах, быстрее диффундируют через плаценту, чем гидрофильные. При размере молекул более чем 500 Д лекарственные вещества диффундируют через плаценту с низкой скоростью.

Изменение онкотического давления, общего объема и распределения воды в организме беременной женщины может значительно влиять на перенос лекарственного вещества. Так, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, часто отмечаемое при позднем токсикозе беременных, может значительно уменьшить перенос ЛС через плаценту.

Большое значение имеет высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера у плода, что связывают с его неполным развитием. Особенности кровообращения у плода также увеличивают опасность повреждения его лекарственным веществом. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену.

20–40 % пуповинного кровотока через шунт попадает в нижнюю полую вену и достигает сердце и мозг, минуя печень. Эти факторы приводят к избыточной концентрации лекарственных веществ в ликворе плода, что повышает риск повреждения ЦНС плода.

Непроходимость плаценты для чужеродных веществ, в т. ч. лекарственных веществ, всегда относительна. Так, в случае повышенной концентрации любые вещества могут частично проникать к плоду. Проницаемость плаценты в результате ее истончения, увеличения количества ворсин и площади обмена возрастает к 32–35 недели беременности. По мере увеличения возраста плода снижается содержание воды в его организме (в основном за счет уменьшения объема внеклеточной жидкости) и увеличивается отложение жира (преимущественно в последнем триместре беременности). В результате растет объем распределения препаратов, растворимых в воде. Количество жира у плода влияет на распределение липидорастворимых ЛС, например, транквилизатора диазепама [1; 7].

Главным выделительным органом для большинства лекарственных веществ является плацента. Второй по значению выделительный орган плода – почки. К концу беременности скорость образования мочи составляет 15–20 мл/ч. Моча содержит в 2–5 раз больше мочевины, креатинина и мочевой кислоты, чем амниотическая жидкость. Экскреция лекарственных веществ почками плода связана с созреванием последних и формированием в них процессов активного канальцевого транспорта.

ЛС, попавшие в амниотическую жидкость, могут быть проглочены плодом и реабсорбированы в кишечнике. Количество проглоченных плодом веществ зависит от объема поглощаемой амниотической жидкости (в конце беременности составляет 5–70 мл/ч). Поскольку некоторые препараты могут повторно циркулировать в организме плода, время их фармакологического действия удлиняется, а риск токсического действия повышается [8].

На основании крайне ограниченных сведений, преимущественно экспериментальных исследований, предполагают, что прием тератогенных препаратов отцом не приводит к развитию врожденных аномалий, но может вызывать потерю беременности или нарушения зачатия.

Одним из шагов по организации безопасного лечения во время беременности стало обязательное введение специальной маркировки лекарственных средств. Маркировка содержит информацию о степени риска применения препарата во время беременности и уровне исследований, доказывающих его безопасность.

В настоящее время принято использовать категории риска применения ЛС, которые разработаны Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA):

А – лекарства, относительно которых при назначении большому числу беременных не получено доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или вредного воздействия на плод;

В – лекарства, которые принимались ограниченным количеством женщин детородного возраста и беременных без доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или вредного воздействия на плод;

С – лекарства, которые в исследованиях на животных проявили эмбриотоксическое и/или тератогенное действие. Имеется вероятность, что они могут оказывать сходное влияние на эмбрион и плод человека. Контролируемые исследования на людях не проводились;

Д – лекарства, которые могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата;

Х – лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их эмбриотоксического или тератогенного действия как у животных, так и у человека. Их не следует применять во время беременности.

В 1997 г. FDA признала, что данная классификация, введенная в 1975 г., в ряде случаев вводит в заблуждение практических врачей. Так, при отнесении ЛС к категории Х учитывается не только абсолютный риск, но и соотношение польза/риск при беременности.

Применение всех ЛС во время беременности сопряжено с риском, поэтому, по возможности, следует избегать использования любых ЛС, особенно в I триместре [1].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерцев Ю.А., Кривошеева Е.М., Белозерцева Н.П. Токсическое действие лекарственных препаратов на плод и эмбрион: учеб. пособие. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2006. 53 с.
2. Jacobs L.R. // Am Fam. Physician. 1998. V. 57. P. 2209-2214.
3. Стриженко Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // КМАХ. 2007. № 9 (2). P. 162.
4. Lo W.Y., Friedman J.M. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy // Obstet Gynecol. 2002. V. 100. P. 465-473.
5. Ушкалова Е.А. Проблемы применения лекарственных средств у беременных / Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. М., 2009. 36 с.
6. Карпов О.М., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации, СПб.: Диля, 2003. 351 с.
7. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. СПб.: Логос, 1994.
8. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР: Медицина, 1999. 936 с.

Поступила в редакцию 16 мая 2014 г.

Kuznetsova O.S., Chernyshev A.V. TOXIC EFFECTS OF DRUGS IN PRENATAL PERIOD (ACCORDING TO THE LITERATURE)

The article discusses the problem of toxic effects of drugs on the embryo and fetus. The literature data on the prevalence of drug prescribing to pregnant women, about the relevance of this problem; considered toxic effects of drugs on the embryo and fetus, as well as risk category of drug development.

*Key words:* drugs; pregnancy; embryotoxic effect; teratogenic effects; fetotoksicheskii effect; embryo; fetus.

Кузнецова Оксана Сергеевна, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения, e-mail: fantom2605@mail.ru  
Kuznetsova Oksana Sergeevna, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Senior Lecturer of Public Health and Health Keeping Department, e-mail: fantom2605@mail.ru

Чернышев Андрей Валентинович, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения; Территориальный орган Росздравнадзора по Тамбовской области, руководитель, e-mail: pro\_medice@mail.ru

Chernyshev Andrei Valentinovich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of Public Health and Health Keeping Department; Territorial body of Roszdravnadzor of Tambov region, Head, e-mail: pro\_medice@mail.ru