

А.В. Островская, С.А. Шер

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности

Контактная информация:

Шер Стелла Абельевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-15-71

Статья поступила: 18.04.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Использование принципов клинической фармакологии применительно к системе мать-плод позволяет лучше понимать особенности фармакокинетики в период беременности. В статье представлены факторы, которыми обусловлены эти особенности, связанные как с изменениями в организме будущей матери, так и с наличием дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода. Эти факторы влияют на результаты медикаментозного лечения на протяжении всего гестационного периода. Благодаря бурному развитию в последнее десятилетие молекулярных технологий, у современной медицины открываются перспективы ответа на вопросы об индивидуальных особенностях фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств (ЛС), о наличии повышенного тератогенного риска, обусловленного особенностями генотипов матери и плода.

Ключевые слова: фармакокинетика, лекарственные средства, беременность, плацента, система мать-плод.

Продолжая тему рациональной фармакотерапии беременных женщин, считаем необходимым поднять вопрос о важности распространения знаний и актуальной информации по этому, на первый взгляд, узкому вопросу. Зачастую специалисты, не вооруженные необходимой информацией, сообщают беременной женщине, что в ее состоянии лучше полностью отказаться от приема медикаментов или ограничиться средствами «народной медицины». Другой крайностью является назначение стандартной схемы лечения без учета факта беременности. К сожалению, нередко можно услышать рекомендации прервать беременность после приема нежелательных лекарственных препаратов. Хотелось бы обратиться к коллегам с напоминанием о том, что хороший врач обновляет свои медицинские знания в течение всей профессиональной жизни.

Современная медицина располагает результатами многолетних исследований о применении лекарственных веществ в период беременности. Кроме того, доступны литературные и сетевые источники информации, руководствуясь которыми можно без труда выбрать оптимальные режимы фармакотерапии в этот период. Современные технологии визуализации позволяют с высокой достоверностью исключить аномалии развития, особенно в тех случаях, когда состоялся прием потенциального тератогена.

Прежде, чем говорить о выборе лекарственных средств (ЛС) во время беременности, следует рассмотреть систему мать-плод с точки зрения клинической фармакологии, фармакокинетики (ФК) поступления препаратов в плаценту и плод. Метаболизм ЛС во время беременности протекает более сложно, чем в обычных условиях.

A.V. Ostrovskaya, S.A. Sher

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Specifics of drug pharmacokinetics in pregnancy

Applying clinical pharmacology guidelines to the mother-fetus system makes it possible to better understand the specifics of pharmacokinetics during pregnancy. The article illustrates the factors that drive these specific features related to both changes in the body of a future mother and the presence of an extra fetal-placental blood circulation, especially the placenta and developing fetus. These factors influence the results of drug-based treatment during the entire gestational period. Thanks to a rapid development of molecular technologies in the last decade, modern medicine has good prospects of answering questions about individual specifics of pharmacokinetics and metabolism of drugs, increased teratogenic risk driven by specifics of genotypes of the mother and fetus.

Key words: pharmacokinetics, drugs, pregnancy, placenta, mother-fetus system.

Повышенную частоту побочных эффектов фармакотерапии как у матери, так и у плода можно связать с изменениями фармакокинетики ЛС у беременной [1, 2].

Особенности ФК лекарственных препаратов в период беременности обусловлены двумя главными факторами. Во-первых, свойственными беременностью физиологическими изменениями организма матери; во-вторых, влиянием на распределение, метаболизм и элиминацию ЛС дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода [3]. Фармакокинетические параметры ЛС в течение беременности представлены в табл.

Появление дополнительного плацентарного круга кровообращения способствует снижению сосудистого сопротивления. Во время беременности происходит увеличение объема циркулирующей крови; повышение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, что может вызвать необходимость повышения нагрузочной дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови. С повышением содержания прогестерона у беременных наблюдается расширение артериол, изменение регионального кровообращения [2].

Основной обмен между матерью и плодом происходит через плаценту, развитие которой начинается в первую неделю беременности. В течение гестационного периода плацента претерпевает морфологические и функциональные изменения, направленные на оптимизацию обмена веществ между организмом плода и матери. Механизм трансплацентарного обмена веществ в плаценте может осуществляться путем пассивного переноса, активного транспорта, облегченной диффузии, фагоцитоза и пиноцитоза. Для большинства ЛС основное значение имеет активный транспорт [4].

В литературе имеется не так много данных, характеризующих ситуацию плацентарного переноса лекарственных препаратов и их метаболитов в плаценте и организме плода на ранних сроках беременности, поскольку почти все фармакокинетические исследования проводятся на зрелых плодах или во время родов. Экспериментальные данные исследований животных показывают существенные различия этих процессов у различных видов [5].

Основные функции плаценты заключаются в обеспечении питания, дыхания и метаболизма плода. Экскреторная и эндокринная функции плаценты направлены на поддержание оптимального гомеостаза в системе мать-плод. Плацента играет роль естественной защиты на пути к плоду экзогенных веществ, в том числе и лекарственных молекул. Однако эта роль нивелируется проницаемостью плацентарного барьера для большинства препаратов и в норме, и при патологических состояниях. Переход чужеродных молекул через плаценту существенно облегчается благодаря их низкой молекулярной массе (ниже 600–800 г/моль), характерной для большинства ЛС. По этой причине многие препараты без затруднения пересекают плацентарный барьер, и плод становится нежелательным объектом лекарственного воздействия [1, 3].

Концентрация большинства лекарственных препаратов на фетальной стороне плаценты колеблется от 20 до 80% от их уровня в материнском организме. Градиент мать-плод создается в результате плацентарного переноса ЛС и его метаболизма в плаценте и в организме плода. Степень переноса препарата зависит от перфузии плаценты, значений рН крови матери и плода, таких физико-химических свойств молекулы, как способность связываться с белками, растворимость в жирах, полярность и молекулярная масса вещества [5].

Неионизированные жирорастворимые молекулы обладают более высокой способностью преодолевать биологи-

Таблица. Изменения фармакокинетических параметров ЛС в период беременности [4]

Процесс	Динамика
Абсорбция	
Моторика желудочно-кишечного тракта	↓
Функции легких	↑
Кровоснабжение кожи	↑
Распределение	
Объем плазмы	↑
Количество воды	↑
Белки плазмы	↓
Жировая масса	↑
Метаболизм	
Активность печени	↑ или ↓
Экскреция	
Клубочковая фильтрация	↑

Примечание. ↓ — снижение, ↑ — повышение.

ческие мембраны. Через плаценту легче диффундируют жирорастворимые ЛС с низким молекулярным весом (< 500 г/моль), в то время как вещества, молекулярный вес которых > 500–1000 г/моль, проникают через плаценту хуже. ЛС с молекулярной массой > 1000 г/моль не проникают через плаценту, хотя в ряде случаев это происходит благодаря трансплацентарному обмену за счет пиноцитоза и других транспортных механизмов [1, 4].

Важным показателем, имеющим практическое применение, является коэффициент равновесной концентрации в системе мать-плод. Это соотношение концентрации ЛС в плазме матери и плода, которое достигается в состоянии устойчивого равновесия. Использование данного показателя возможно при лечении плода путем введения ЛС матери, что применяется при жизнеугрожающих аритмиях плода и инфекциях [3].

Как уже говорилось, на трансплацентарный перенос влияет значение рН материнской и фетальной крови. В наибольшей степени это влияние сказывается на переносе слабощелочных и слабокислых лекарственных веществ. В норме значение рН крови плода чуть более кислое, чем рН крови матери. В крови матери молекулы тех препаратов, которые имеют слабощелочную рН, находятся по большей части в неионизированном состоянии и легко пересекают плаценту. Попадая в слабокислую кровь плода, эти молекулы становятся более ионизированными и уже не могут с легкостью покинуть плодную циркуляцию. В результате этого для слабощелочных ЛС формируется градиент концентрации между материнской и фетальной кровью (так называемый «ion trapping») [3].

Плазменные белки плода отличаются от аналогичных белков материнской плазмы своей способностью связывать различные ЛС. Одни препараты имеют более высокое сродство к фетальным белкам (например, ампициллин), другие — к материнским (салицилаты). С течением беременности относительное содержание альбумина в материнской плазме постепенно снижается, а уровень альбумина в фетальной плазме возрастает. В результате

соотношение между уровнем фетального и материнского альбумина отличается в различные периоды беременности. Максимальный уровень альбумина в крови плода достигается к моменту рождения. Так, у доношенного новорожденного уровень альбумина равен материнскому и даже может его превосходить. Поскольку только свободные, не связанные с белком-переносчиком, молекулы ЛС способны проникать через плаценту, то препараты, молекулы которых имеют прочную связь с фетальным альбумином (ампициллин, дигоксин), достигают в тканях плода более высоких концентраций. Те препараты, которые имеют более высокое сродство к белкам материнской плазмы, достигают более высокой концентрации в крови матери [3].

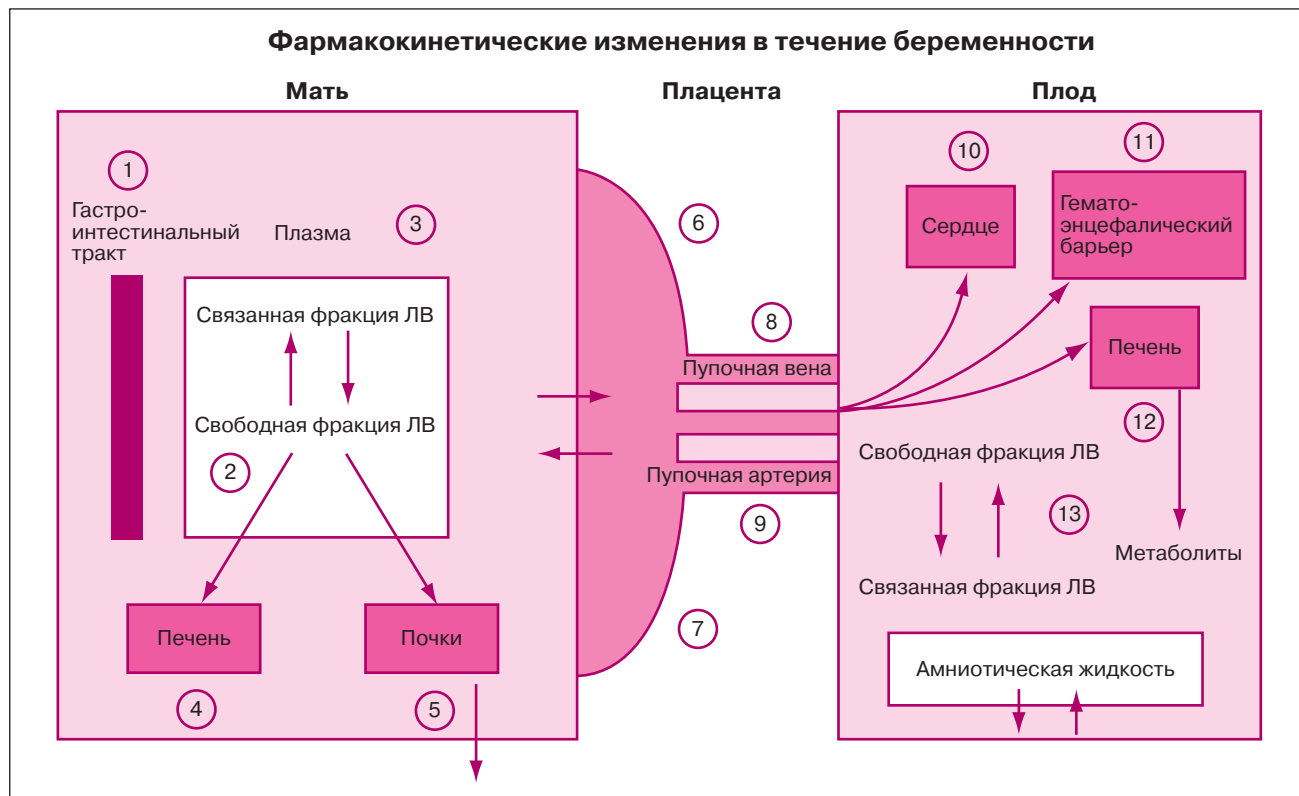
На протяжении всей беременности происходит постепенное истончение плацентарного барьера, при этом расстояние, на которое диффундируют молекулы из материнского кровотока к плоду, сокращается в 10 раз со 2-го месяца беременности к окончанию 3-го триместра [6]. Таким образом, проницаемость плаценты возрастает к 32–35 неделям беременности. Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты. Изменения нормального кровоснабжения плаценты, вызванные патологическими состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия на поздних сроках беременности, хроническая гипоксия и другие), химические и медикаментозные влияния (курение, препараты, обладающие вазоконстрикторным действием) могут снижать перенос ЛС через плаценту [1, 4].

В результате низкой функциональной зрелости почек в фетальном периоде плод имеет особенности выведения лекарственных препаратов по сравнению с организмом взрослого. Вследствие значительно сниженного кровотока плода скорость фильтрации и активная канальцевая секреция невелики. Главный экскреторный орган для большинства продуктов обмена плода и ЛС — плацента [4].

Элиминация лекарств из крови плода происходит главным образом путем обратной диффузии через плаценту в кровяной ток матери. Однако большое количество молекул метаболитов становятся более полярными и хуже пересекают плацентарный барьер. В результате возможно накопление метаболитов в различных тканях плода и их замедленная элиминация, что пролонгирует лекарственное воздействие на плод. По мере прогрессирования беременности и созревания мочевыделительной системы плода более высокие количества ЛС экскретируются в амниотическую жидкость, откуда могут заглатываться плодом, попадать в желудочно-кишечный тракт и реабсорбироваться в кишечнике, то есть вновь вступать в метаболический цикл (рис.) [3].

В плаценте существуют механизмы, влияющие на перенос ксенобиотиков из материнской циркуляции к плоду и изменяющие степень лекарственного воздействия. Среди них следует упомянуть существующие системы транспорта ксенобиотиков, подобные тем, что функционируют в опухолевых клетках, обеспечивая их устойчивость к химиотерапии, и ферменты I и II фазы детоксикации, активность которых фиксируется уже на ранних стадиях

Рис. Факторы, влияющие на фармакокинетику и лекарственные вещества в системе мать-плод



Примечание. ЛВ — лекарственное вещество; 1 — изменения абсорбции ЛС в желудочно-кишечном тракте; 2 — возрастание свободной фракции ЛС в крови матери; 3 — повышение объема материнской плазмы; 4 — изменение печеночного метаболизма; 5 — повышение скорости клубочковой фильтрации и ускорение экскреции ЛС с мочой; 6 — разнонаправленный пассивный и активный трансплацентарный транспорт ЛС; 7 — возможный плацентарный метаболизм; 8 — плацентарное кровообращение; 9 — разница между рН крови матери и плода; 10 — фетальная циркуляция крови к сердцу и мозгу, минуя печень; 11 — незрелость гемато-энцефалического барьера плода; 12 — незрелость ферментных систем печени плода; 13 — повышенный уровень несвязанных фракций ЛС, многократная циркуляция в организме плода препаратов и их метаболитов.

беременности. Токсические ксенобиотики могут являться субстратом для тех же самых транспортных систем, изменяя их емкость путем воздействия на экспрессию генов или конкурирования за сайты связывания на молекуле переносчика. Ярким примером такого токсичного соединения является афлатоксин В1, обладающий гепатотоксическим и канцерогенным действием и использующий в качестве транспортной молекулы ABCG2 (BCRP), но не ABCB1 (P-gp), активность которого, несмотря на это, он индуцирует.

В настоящее время идентифицированы индивидуальные полиморфные варианты многих транспортных молекул. Опубликованные результаты нескольких исследований, посвященных детекции полиморфных вариантов молекулы гликопротеина ABCB1/P в тканях плаценты человека и влияния на ее активность, демонстрируют, что индивидуальные различия в генетической последовательности, кодирующей молекулы транспортных систем, могут значительно влиять на степень проникновения ксенобиотика в ткани плода [7–9].

Известно, что проникновение ЛС через плаценту может модулироваться происходящими в плаценте реакциями I и II фаз ферментной детоксикации, уровень активности которых колеблется на разных сроках гестации. В частности, присутствие в плаценте цитохрома P450 (CYP) детально охарактеризовано путем оценки уровня мРНК, белкового продукта и его ферментной активности. Уже между 7-й и 8-й неделями после оплодотворения в печени плода регистрируется активность таких ферментативных процессов, как окисление, восстановление, гидролиз цитохромами, гликирование и конъюгация при помощи глюкоронилтрансфераз, метилтрансфераз, ацетилирование. Однако данные процессы протекают на крайне низком уровне ввиду незрелости ферментативных систем, вклад плодного метаболизма в элиминацию лекарственных препаратов ничтожно мал. Незрелость собственных ферментативных процессов может служить причиной выраженного и продолжительного влияния препаратов на плод, усиливающегося тем фактом, что около половины притекающей к плоду крови, минуя печень, попадает к сердцу и мозгу через пупочную вену [10].

В зрелой плаценте определяется активность цитохромов CYP1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 и 4B1. Многие ксенобиотики, в том числе и ЛС, являются менее токсичными, чем их метаболиты. Цитохром P450 способен катализировать окислительные превращения широкого спектра протератогенов, проканцерогенов и промутагенов. На сегодняшний день трудно оценить вклад в эти процессы ферментной активности плаценты и печени плода. Экспериментально доказано, что если беременная женщина не прекращает курение, то индуцируется повышение плацентарного уровня

CYP1A1. Примерами тератогенных влияний на человеческий плод, в реализации которых предполагается участие ферментов I фазы детоксикации, являются талидомидовая, фениитоиновая и алкогольная эмбриопатии. Исследования последних лет, посвященные экспрессии и регуляции CYP генов в плаценте и тканях плода, приблизили специалистов к пониманию механизмов аномального внутриутробного развития и влияния на них метаболизма ксенобиотиков.

В то же время об активности ферментов II фазы детоксикации известно значительно меньше. Зафиксирована субстратная активность таких ферментов, как уридиндифосфат-глюкуронсульфотрансферазы, что дает возможность предположить их участие в детоксикации лекарств и других ксенобиотиков в плаценте. Накопление экспериментальных данных относительно трансплацентарного переноса ЛС и влияния на конечный результат этого процесса индивидуальных особенностей транспортных молекул и ферментных систем как матери, так и плода, когда-нибудь послужат базой для персонализированной медицины, основанной на знаниях фармакогеномики каждого пациента. В недалеком будущем врач сможет принять решение по персональным параметрам плацентарной проницаемости для определенного ЛС у конкретной пары мать-плод, учитывая не только прогнозируемую концентрацию препарата в крови плода, но и чувствительность к тератогенным стимулам. Осмысление накопленной информации на качественно новом уровне позволит проводить фармакологическое лечение заболеваний плода путем назначения ЛС матери.

Суммируя вышесказанное, следует сделать вывод о том, что использование принципов клинической фармакологии применительно к системе мать-плод позволяет лучше понимать особенности фармакокинетики ЛС в период беременности. Факторы, которыми обусловлены эти особенности, связаны как с изменениями в организме будущей матери, так и с наличием дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения, собственно плаценты и развивающегося плода со специфичностью метаболизма и элиминации лекарственных веществ. Эти факторы влияют на результаты медикаментозного лечения на протяжении всей беременности. Благодаря бурному развитию в последнее десятилетие молекулярных технологий, расшифровке генома человека медицина пытается разобраться в вопросах индивидуальных особенностей фармакокинетики и метаболизма ЛС, наличия повышенного тератогенного риска, обусловленного особенностями генотипов матери и плода. Ответы на эти вопросы лежат в области скрупулезного изучения молекулярных полиморфизмов ферментных каскадов печени, структуры белков-переносчиков и транспортных средств плаценты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scheafer C., Peters P., Miller R.K. Pharmacokinetics in pregnancy: In the book *Drugs During Pregnancy and Lactation*. — UK — USA, 2007. — P. 12–14.
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды // *Медицинский вестник*. — 2009; 21–22 (490–491): 14–16.
3. Loebstein R., Lalkin A., Koren G. Pharmacokinetic Changes During Pregnancy and Their Clinical Relevance: In the book *Maternal-Fetal Toxicology*. — Marcel Dekker, Inc., New York — Basel, 2001. — P. 1–21.
4. Кукес В.Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: *Клиническая фармакология*. — Москва, 2008. — С. 190–209.
5. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. — М.: Логосфера, 2010. — 767 с.
6. Paton C. Prescribing in Pregnancy // *The British Journal of Psychiatry*. — 2008; 192: 321–322.
7. Smith J.W., Huisman M.T., Tellingan O. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1999; 104 (10): 1441–1448.
8. Vahakangas K., Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental barrier // *British Journal of Pharmacology*. — 2009; 158: 665–678.
9. Hutson J.R., Koren G., Matthews S.G. Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology // *Placenta*. — 2010; 31 (5): 351–357.
10. Polifka J.E., Friedman J.M. Medical genetics: Clinical teratology in the age of genomics // *CMAJ*. — 2002; 167 (3): 265–273.
11. Hakola J., Pelkonen O., Pasanen M., Raunio H. Xenobiotic-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes in the Human Feto-Placental Unit: Role in Intrauterine Toxicity // *Critical Reviews in Toxicology*. — 1998; 28 (1): 35–72.