

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛАКТАЦИИ

Р.М. НУРАЛИЕВА, Р.Р. МУРАДОВА, М.С. АШУРОВА, М.А. МАХМУДОВА,
Н.Х. ЗИГАНШИНА

Самаркандский государственный медицинский институт,
Самаркандский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

ЛАКТАЦИЯ ВАҚТИДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Р.М. НУРАЛИЕВА, Р.Р. МУРАДОВА, М.С. АШУРОВА, М.А. МАХМУДОВА,
Н.Х. ЗИГАНШИНА

Самарканд Давлат медицина институти,
Республика шошилинч тез тиббий ёрдам илмий маркази Самарканд филиали

FEATURES OF CLINICAL PHARMACOLOGY DRUG LACTATION

R.M. NURALIEVA, R.R. MURADOVA, M.S. ASHUROVA, M.A. MAHMUDOVA,
N.H. ZIGANSHINA

Samarkand State Medical Institute,
Samarkand branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid

Число рожениц, страдающих хроническими заболеваниями, растет, что определяет необходимость их лечения, как во время беременности, так и в период вскармливания новорожденных грудью. Данных о влиянии лекарственных веществ поступающих к ребенку с грудным молоком, мало, так как определить содержание многих препаратов в биологических жидкостях достаточно трудно. Появление жидкостной хроматографии, электрохимического метода дает возможность более точного количественного и качественного анализа, что позволяет уточнить ранее полученные данные.

Секреция грудного молока контролируется пролактином, вспомогательную роль играют эстроген и прогестерон. Последний может подавлять дифференциацию тканей грудной железы и выделение молока. На секрецию пролактина оказывают влияние многие препараты. Она снижается под действием L-допы, бромокриптина и повышается под влиянием фенотиазина, амфетамина, метилдопы, теofilлина. Гормон роста, АКТГ, инсулин, гидрокортизон, тиреоидные гормоны и паратгормон также участвуют в регуляции секреции молока. Проникновение лекарственного вещества в грудное молоко зависит от его способности связываться с белками плазмы крови и молока, степени ионизации, кислотности и растворимости в жирах. Транспорт веществ через эпителий грудной железы происходит путем простой диффузии его неионизированной части. Препараты с молекулярной массой менее 200 могут проходить через водные поры мембраны. Дополнительным путем служит активный транспорт некоторых препаратов липофильными белками. Процесс

диффузии продолжается до установления определенного равновесия между концентрациями препарата в молоке и плазме крови. Концентрации многих неионизированных веществ в плазме крови и молоке одинаковы. Установлена возможность реабсорбции препаратов из женского молока. Препараты, имеющие выраженное сродство к белкам плазмы крови, обычно плохо проникают в грудное молоко, поэтому соотношение между концентрациями таких веществ в молоке и плазме меньше 1. Ионы не проходят липидный барьер между кровью и молоком. В норме величина рН молока (в среднем 7,0) несколько ниже, чем плазмы (рН=7,4). Это приводит к тому, что ионизация оснований несколько выше в молоке, а кислот — в плазме крови. С ростом силы оснований растет проникновение их в молоко, но снижается его скорость, а с ростом силы кислот снижается и проницаемость и скорость перехода. Жирорастворимые препараты быстрее проникают в молоко, чем водорастворимые, из-за большей проницаемости липидных мембран для таких веществ. Поскольку молоко представляет собой жировую эмульсию (женское молоко, как и коровье, содержит в среднем 3,5 — 5% жиров), то препараты концентрируются в липидной фракции молока и могут достигать там даже больших концентрации, чем в плазме.

Поступление препарата в организм ребенка можно оценить, если известны доза препарата, принятого матерью и его концентрация в грудном молоке. В среднем новорожденные потребляют 165 мл молока на 1 кг массы тела в сутки, поэтому максимальная расчетная доза препарата, поступившая за сутки в организм ребенка с молоком матери, равна максимальной

концентрации этого препарата в грудном молоке, умноженной на 165 мл/кг в сутки. Показано, что доля препарата, попавшего к ребенку с молоком матери, растет с ростом периода полувыведения $T_{1/2}$ и снижается с ростом объема распределения препарата в организме кормящей женщины. Следует, однако помнить, что концентрация препарата в молоке матери не является решающим фактором в безопасности его применения в период лактации. Некоторые лекарственные средства уже в небольшой концентрации оказывают отрицательное действие на ребенка; к ним относятся например, препараты вытесняющие билирубин из связи с альбумином. Дети в первые недели жизни, особенно недоношенные и новорожденные с желтухой, подвергаются большей опасности отрицательного влияния препаратов, находящихся в молоке. Повышенный риск относится также к детям с дефицитом глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы, а также со склонностью к аллергии. Риск уменьшается по мере созревания функции органов, особенно почек и печени. Выделительная незрелость создает опасность кумуляции препарата при продолжительном его применении матерью. Чаще всего разовая доза препарата, принятая матерью, не является опасной для ребенка. После применения лекарственного средства в течении нескольких дней, которое может отрицательно действовать на ребенка, кормление грудью можно временно прервать. Проблемой является препараты, принимаемые постоянно из-за болезни матери, когда невозможно прерывание терапии. Как правило, следует максимально ограничить лечение матери во время кормления грудью. Прежде всего следует рассмотреть необходимость применения лекарственного средства, не забывая также о некоторых последствиях, вытекающих из-за прекращения естественного кормления. В случае необходимости лечения - выбрать препарат, достигающий самых низких концентраций в молоке и наименее безопасный для ребенка; избегать поли- прагмазии. Даже применение препарата признанного безопасным не снимает обязанности соблюдения осторожности и непрерывного наблюдения за состоянием ребенка. Мать, принимающая лекарственное средство, должна избегать кормления грудью в период максимальной его концентрации в крови или в молоке; наиболее показан прием препарата сразу же после окончания кормления грудью, чтобы получить возможно самый длительный интервал между приемом очередной дозы и очередным кормлением грудью.

На основании данных литературы обсуждается безопасность применения лекарственных средств женщинами в период лактации.

Антибактериальные средства. Самыми безопасными считаются пенициллины, хотя в последнее время подчеркивается, что они могут после применения у матери, вызывать у ребенка нарушения равновесия кишечной флоры, вызывающая поносы, а также реакции сверхчувствительности.

Из группы комбинированных пенициллинов с ингибиторами β -лактамазы допускается применение препаратов, содержащих амоксициллин и клавулановую кислоту, ампициллин и сульбактам, а также тикарциллин и клавулановую кислоту. Но не следует применять у женщин в период лактации сочетание пиперациллина с тазобактамом. Большинство цефалоспоринов может применяться в период лактации, хотя рекомендуется соблюдение осторожности в применении цефоперазона, цефтриаксона, а также парентерально вводимого цефуроксима.

Не следует применять у женщин, кормящих грудью, пероральные цефалоспорины III поколения, т.е. пивоксил цефетамет, цефтибутен, цефиксим, из-за отсутствия соответствующих клинических исследований. Относительно безопасности применения у женщин в период лактации антибиотиков из группы карбапенемов (имипенем, меропенем) и монобактамов (азтреонам) нет единогласия, в оправданных случаях эти антибиотики, за исключением - меропенема, можно применять у женщин кормящих грудью. Из группы макролидных антибиотиков могут применяться эритромицин и его соединения (рекомендуется, однако, соблюдение осторожности, так как в результате активного захватывания молочной железой, он достигает значительных концентраций в молоке матери), а также рокситромицин. Не следует применять спирамицин, а также из-за отсутствия соответствующих клинических исследований - кларитромицин и изитромицин.

Применение у женщин, кормящих грудью, линкозамидных антибиотиков (клиндамицин, линкомицин) допустимо только в исключительных случаях из-за возможности проявления у ребенка реакции сверхчувствительности и псевдоаллергического колита. Чаще рекомендуется применение клиндамицина, чем линкомицина. Мнение относительно применения аминогликозидных антибиотиков в период лактации разноречиво. Часть авторов считает их безопасными, так как они лишь в минимальной степени всасываются из пищеварительного тракта ребенка. Большинство авторов, однако, не рекомендует их применение у женщин, кормящих грудью. Допускается применение ванкомицина. Решительно недопустимо применение тетрациклинов и левомицетина в период лактации.

Таблица 1.

Побочные действия ЛС для ребенка при приеме их кормящей матерью

Наименование препарата	Побочное действие
Метронидазол	Нарушение аппетита, рвота
Теofilлин	Возбуждение, тахикардия
Теобромин	Тахикардия, частое мочеиспускание
Резерпин	Нарушение дыхания, сонливость, ринорея, бронхорея, отказ от груди
Магния сульфат	Диарея, расслабление мышц, торможение центра дыхания
Атропин	Замедление дыхания, сонливость
Циметидин	Увеличение грудных желез, мастопатия новорожденных
Диазепам	Замедление дыхания, гипотрофия
Левометицин	Анемия, гипотрофия, дизбактериоз
Триметоприм	Анемия, нарушение функции ЖКТ
Аминогликозиды	Диарея, ото- и нефротоксическое действие
Тетрациклин	Нарушение развития костной и зубной ткани, дизбактериоз
Невиграмон	Гепатотоксичность
Сульфаниламиды	Билирубиновая энцефалопатия
Бутамид, хлорпропамид	Гипогликемия, олигурия
Глюкокортикостероиды	Гипоплазия надпочечников, нарушение обмена веществ
Противоопухолевые препараты	Нарушение кроветворения, функции ЦНС, увеличение инфекционных заболеваний
Наркотические анальгетики	Угнетение дыхания
Салицилаты	Геморрагии, нарушение дыхания, ацидоз
Этанол	Замедление дыхания, гипогликемия, нарушение свертываемости крови
Фенобарбитал	Сонливость

Из группы производных нитрофуранов нельзя применять у женщин, кормящих грудью, до исполнения ребенку 1 месяца жизни из-за риска проявления гемолитического малокровия, вызванного незрелостью ферментативных систем эритроцитов - нитрофурантоин и его производные, фуразолидон а также нифуроксазид.

Производные имидазола (метронидазол, тинидазол) не следует применять у женщин в период лактации (как перорально, внутривенно, так и ректально), допускается только разовый прием внутрь метронидазола в дозе в 2 г при лечении трихомонадоза, но в таком случае следует прервать кормление грудью на 12—24 часа.

Сульфаниламиды и их сочетания с другими химиотерапевтическими средствами не должны применяться в период лактации из-за риска проявления гипербилирубинемии и ядерной желтухи. Так как наибольшая опасность угрожает новорожденным детям грудного возраста, некоторые авторы допускают кратковременное применение этих препаратов у матери, после того как ребенку исполнится 3 месяца. Это касается сульфакарбамида, сульфафуразола, котримоксазола. Не следует в период лактации применять сочетания сульфадоксина с пириметином, салазосульфапиридина и месалазина. Решительно не следует применять у женщин кормящих грудью, налидиксовую кислоту и химиопрепараты из группы фторхинолонов, т.е. пefлоксацин, цiproфлoксацин, офлоксацин, норфлoксацин.

Противовирусные средства. Допускается применение ацикловира, но как при всех лекарственных средствах показана осторожность, из-за малоизученного влияния на организм ребенка. Остальные препараты из этой группы (ганцикловир, зидовудин) не должны применяться у женщин и период лактации.

Противогрибковые средства. Допускается применение нистатина, флуконазола, амфотерицина В и гризеофульвина, а также местно применяемых противогрибковых препаратов. Запрещается применение кетоконазола, флуцитозина, итраконазола, тербинафина.

Противопаразитарные средства. Решительно не следует применять у женщин в период лактации празиквател, пириметамин и его сочетания с другими химиотерапевтическими средствами, мебендазол и тинидазол. Не рекомендуется также применять левамизол, никлозамид, пирантел - из-за отсутствия данных относительно безопасности для ребенка. В случае необходимости применения противопаразитарного лечения показано прерывание кормления грудью.

Противотуберкулезные средства. В случае необходимости применения у женщины в период лактации стрептомицина, рифампицина и этамбутола следует прекратить кормление грудью. Допускается применение изониазида, однако показано наблюдение за ребенком из-за возможности проявления нежелательных эффектов.

Препараты, воздействующие на центральную нервную систему (ЦНС). Болеутоляющие, жаропонижающие, противовоспалительные и спазмолитические средства. Общим принципом является неприменение лекарственных средств выше перечисленных групп у женщин в период лактации. В случае необходимости, допускается применение разовой дозы парацетамола, не превышающей 1 г или прерывание кормления грудью. В период лактации не следует применять производные ацетилсалициловой кислоты (т.е. все препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту), производные пиразолона, наркотические анальгетики. Этот запрет охватывает также нестероидные противовоспалительные средства, т.е. диклофенак, ибупрофен, индометацин, пироксикам, напроксен. Не рекомендуются также женщинам препараты из группы спазмолитиков, особенно содержащие алкалоиды белладонны (атропин, скополамин).

Противосудорожные средства. Все препараты, применяемые в лечении эпилепсии проникают в молоко матери, но достигают в нем невысоких концентраций (за исключением фенобарбитала). Новорожденные и дети грудного возраста получают с молоком матери препарат в концентрации значительно меньшей, чем плод. Противосудорожным препаратом, наиболее показанным в период лактации является карбамазепин, или, в меньшей степени, вальпроатная кислота и ее соли.

Остальные средства, действующие на ЦНС. В период лактации не рекомендуется применение анксиолитических (в том числе производных бензодиазепаина), нейролептических средств и антидепрессивных средств (это относится, особенно к солям лития). Допустимо только разовое применение барбитуратов.

Антигастаминные и противоастматические средства. Кормящим женщинам не рекомендуется применение следующих антигистаминных средств: клемастин, лоратадин, астемизол, цетиризин, диметиден. Безопасным в период лактации считается кетотифен и ингаляционные противоастматические средства (препараты динатриевого кромогликана и натриевый недокромил).

Муколитические средства. Из этой группы препаратов не допускается к применению в период лактации средства, содержащие ацетилцистеин и карбоцистеин. Следует избегать применения бромгексидина, в том время как применение амброксола в период лактации допустимо.

Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему. Лактирующим женщинам не следует применять антагонисты кальция, средства расширяющие периферические сосуды (ницерголин, пентоксифиллин), мочегонные средства и большинство β -адренолитиков (исключением является пропранолол и метопролол, применение которых допускается при соблюдении осторожности). Не следует также применять у женщин в период лактации препараты из группы ингибиторов конвертазы ангиотензина. Допустимо применение (с сохранением осторожности) сердечных гликозидов, средств, расширяющих коронарные сосуды (за исключением молсидомина), препаратов стимулирующих адренергические рецепторы (за исключением эфедрина и этилэфрина), а также из группы антиаритмических средств - хинидина. Нет также противопоказаний к применению в период лактации большинства препаратов, снижающих артериальное давление, исключением являются производные резерпина и гидралазин.

Ограничения, касающиеся применения средств из выше указанной группы, особенно относительно новейших препаратов, вытекают прежде всего из отсутствия информации о безопасности их применения у женщин в период лактации.

Средства, применяемые при лечении язвенной болезни. Нет противопоказаний к применению у женщин в период лактации препаратов, нейтрализующих соляную кислоту (соединения Mg, Al, Ca) и сульфальфата.

Не рекомендуется, однако, применять циметидин, фамотидин, и омепразол. В случае, когда это необходимо, допускается применение ранитидина.

Антидиабетические средства. Нет противопоказаний к применению препаратов инсулина и пероральных антидиабетических средств из группы производных бигуанидов (фенформина и метформина). Не рекомендуется применение средств из группы производных сульфонилмочевины и ингибиторов α -гликозидазы (акаброз).

Препараты, применяемые при заболеваниях щитовидной железы. Препараты йода, а также гормоны щитовидной железы (левотироксин, и лиотиронин) можно применять у женщин в период лактации. Применяемые при лечении гипертиреоза производные тиамазола (тиамазол) и тиорацила (метилтиоурацил) не должны применяться во время кормления грудью; в случае необходимости допускается применение протилтиоурацила (при условии мониторингирования функции щитовидной железы ребенка).

Таблица 2.

Лекарственная терапия у лактирующих женщин

Противопоказаны (описаны серьезные побочные реакции; ПД вероятны)	Относительно противопоказаны (описаны небольшие побочные эффекты, нет достаточной информации)	Могут применяться (не экскретируются в молоко матери или не всасываются)
Соли золота, индометацин	Салицилаты в больших дозах, аминохинолины	Ибупрофен, напроксен, мефе-намовая кислота, парацетамол, салицилаты*
Хлорамфеникол, тетрациклины	Аминогликозиды, бисептол, этамбутол, метронидазол в больших дозах, изониазид, декарис, сульфаниламиды, налидиксовая кислота	Противогрибковые антибиотики, цефалоспорины, макролиды, метронидозол*, пенициллин, линкомицин, рифампицин, фурадонин
Большинство антиагрегантов непрямого действия	Антиаритмические средства (новокаинамид, хинидин), клофелин, диуретики	
Соли лития	Антидепрессанты (в том числе ингибиторы МАО). Большие дозы барбитуратов, бензодиазепинов, галоперидола	Бензодиазепины*, галоперидол*, фенотиазины*, барбитураты
Йодиды, эстрогены в больших дозах	Кортикостероиды в больших дозах, оральные гипогликемизирующие препараты	Кортикостероиды*, эстрогены, тироуцил, тироксин, инсулин, прогестерон
Противоопухолевые препараты, атропин, эрготамин, витамины А и D в больших дозах.	Антигистаминные, оральные бронхолитики, теофиллин, эрготамин, H ₂ -гистаминоблокаторы, сульфасалазин.	Антациды, противорвотные, бисакодил, сенаде, каолины, ингаляционные бронхолитики, отхаркивающие (включая йодосодержащие), кодеин, интал, препараты железа, витамины А* и D*, В и С

Примечание: (*) – в малых дозах

Антитромботические и антигеморрагические средства. Допускается применение в период лактации гепарина и его производных, фитомедиана (сохраняя осторожность), а также аминокaproновой кислоты.

Противопоказаны следующие группы препаратов. Алкалоиды спорыньи (эрготамин и его производное - бромкриптин), гормональные средства, цитостатики (особенно метотрексат, циклофосфамид), циклоспорин, кодеин, кокаин, высокие дозы витамина А и D.

Общие правила при фармакотерапии кормящих матерей.

1. Питательное, иммунологическое и эмоциональное влияние вскармливания грудью является достаточно важным фактором. Для отказа от кормления грудью надо быть уверенным в том, что данное ЛС действительно вредно для ребенка.
2. Кормящие матери не должны принимать никаких препаратов, кроме тех, которые им назначены врачом.
3. Ухудшение состояния здоровья матери может оказывать более неблагоприятное влияние на ребенка, чем фармакотерапия матери.
4. По мере возможности необходимо стремиться к замене ЛС, хорошо проникающих в молоко матери, схожими препаратами, не проникающими в молоко (или) не оказывающими вредное действие на ребенка.
5. В ходе длительного лечения в период бере-

менности плод подвергается более интенсивному воздействию ЛС, чем при кормлении грудью, вследствие того, что большинство препаратов легче проникает через плацентарный барьер, чем через барьер крови/молоко.

6. Влияние препарата, поступающего с молоком матери в организм ребенка, при длительном и коротком назначении может различаться.

7. Прием кормящей матерью ЛС непосредственно во время кормления или сразу после него приведет к снижению его концентрации в молоке ко времени очередного кормления грудью. В случае приема препарата один раз в сутки его следует принимать вечером. А ночное кормление заменить питанием из бутылочки сцеженным вечером молоком.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология. Национальное руководство. Москва, 2009.
2. Крыжановский С., Клиническая фармакология М.: 2003
3. Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. Ленинград. 1984
4. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии СПб, 2001
5. Кукес В.Г. Клиническая фармакология М.: 2008
6. Мавлянов И.Р., Махкамова Р.К., Кац П.С. Клиническая фармакология. Ташкент. 2012