

Особенности фармакокинетики ЛС во время беременности

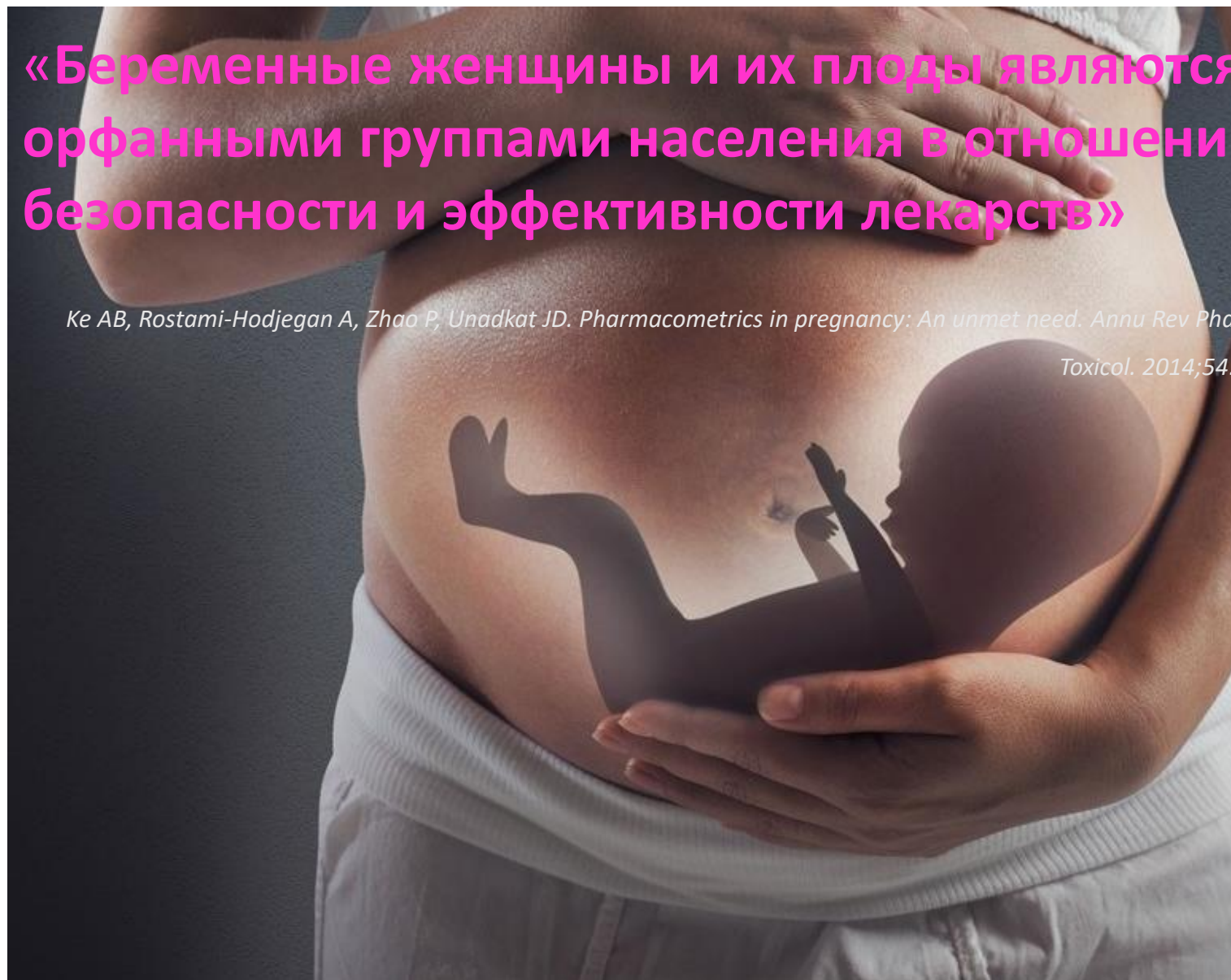
Ушкалова Е.А.,

д.м.н., проф. кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

«Беременные женщины и их плоды являются орфанными группами населения в отношении безопасности и эффективности лекарств»

Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: An unmet need. Annu Rev Pharmacol

Toxicol. 2014;54:53-69.



Потенциальные последствия применения ЛС во время беременности

- внутриутробная смерть
- врожденные аномалии
- сенсibilизация
- замедление
внутриутробного развития
- интоксикация и синдром
отмены
- низкая масса тела при
рождении

По подсчетам **не менее 10%**
врожденных аномалий
возникают в результате
воздействия ЛС в период
беременности

- нейроповеденческая
тератогенность
- спонтанные абортс и
преждевременные роды
- НР у матери
- осложнения беременности
- осложнения в
послеродовом периоде
- **неэффективность терапии**

**НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ
БЕРЕМЕННОСТИ МОГУТ БЫТЬ
СВЯЗАНЫ С ИЗМЕНЕНИЯМИ
ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛС И
НЕАДЕКВАТНЫМ
ДОЗИРОВАНИЕМ!**

По официальным данным в РФ во время беременности 80-90% женщин принимают ЛС, 40-60% используют их в I триместре беременности и 25% принимают ЛС длительное время.

Реальные показатели свидетельствуют о том, что практически каждая женщина в период беременности принимает от 3 до 8 ЛС.



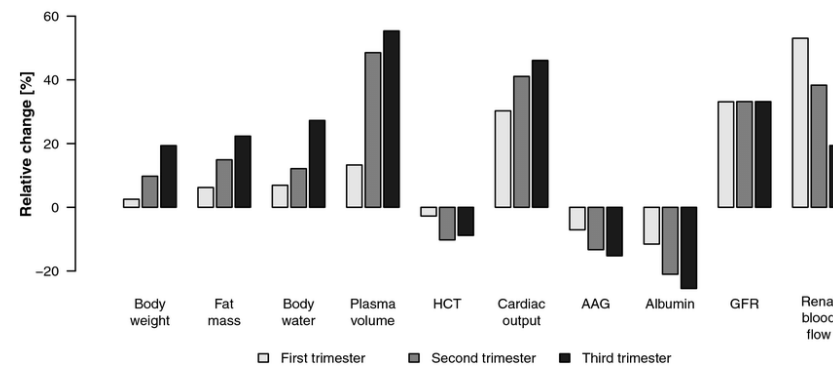
Возраст беременных

- В Италии, Англии средний возраст рождения первого ребенка равен примерно 31, в России - около 27 лет
- Согласно данным исследования за 2018 год, второго ребенка женщина рождает в 30 лет, третьего — в 31, четвертого — в 33 пятого и последующих - 34-года.
- Средний возраст рождения ребенка в РФ - 32 года
- В США в возрасте старше 50 лет ежегодно рожают около 600 женщин
- В 2019 году россиянки в возрасте 50-60 лет родили 296 детей
- Пять россиянок старше 60 лет родили в 2019 году первенцев, а еще 14 - вторых и последующих детей, в 2020 г. — 11 родов старше 60 лет.



Изменения состава тела матери, влияющие на фармакокинетику ЛС в период беременности

- *Ward RM, Varner MW. Principles of Pharmacokinetics in the Pregnant Woman and Fetus. Clin Perinatol. 2019 Jun;46(2):383-398.*



Триместр беременности	Первый (%)	Второй (%)	Третий (%)
Общая масса тела	+ 6	+ 16	+ 23
Масса жировой ткани	+11	+16	+32
Содержание жидкости	+ 11	+ 27	+41
Объем плазмы	+ 7	+42	+50
Объем эритроцитов	+ 4	+20	+28
Гематокрит	- 3	-8	-14
а-1 кислый гликопротеин	- 1	-22	-19

Физиологические изменения у матери

Триместр беременности	Первый (%)	Второй (%)	Третий (%)
Сердечный выброс	+ 18	+ 28	+ 33
Скорость клубочковой фильтрации	+ 19	+ 37	+ 40
Эффективный почечный плазмоток	+ 38	+ 48	+ 31
Клиренс креатинина	+ 28	+ 58	+ 26 (до+50)
Маточный кровоток	+ 923	+ 1567	+ 2721
Активность изоферментов цитохрома P (CYP) 450			

Другие факторы,
которые могут
способствовать
изменениям
фармакокинетики /
фармакодинамики
во время
беременности

Возраст матери

Раса и этническая принадлежность

Масса тела

Многоплодная беременность

Гестационный возраст

Курение, употребление алкоголя, наркотиков

Диетические привычки

Другие факторы
со стороны
матери
(постарение
беременных!!!)

Хронические
заболевания или
осложнения
беременности

Полипрагмазия

Изменение ФК/ФД

ФК/ФД

лекарственные

взаимодействия

Особенности метаболизма

**Разнонаправленное
изменение активности
множественных ферментов**

CYP3A4, CYP2B6 и CYP2C9 - ↑
активности; CYP1A2 и
CYP2C19 (полиморфизм) - ↓;
CYP2D6 (полиморфизм) -
различные изменения



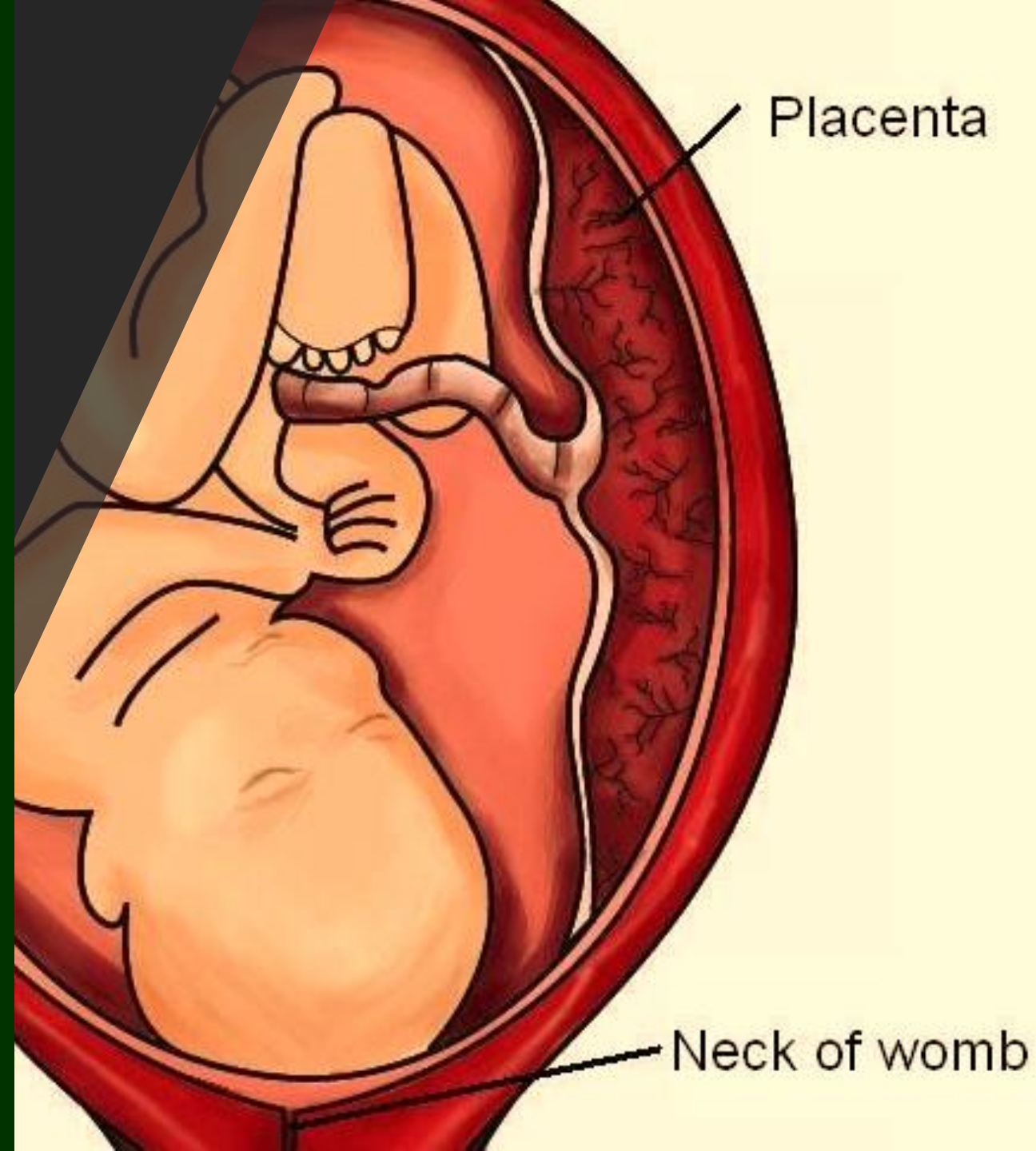
Изменения клиренса ЛС во время беременности

Метаболический путь	Примеры ЛС/веществ	Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр	Другие ЛС
CYP1A2	Кофеин	↓ 33%	↓ 50%	↓ 65%	афлатоксин В1 (канцероген), парацетамол
CYP2A6	Никотин	НД	↑ 54% ^a	↑ 54%	нитрозамины, другие канцерогены
CYP2C9	Фенитоин	↔	↔	↑ 20%	варфарин, толбутамид
CYP2C19	Прогуанил	НД	↓ 50%	↓ 50%	Омепразол, пантопразол, фенobarбитал, диазепам, пропранолол, клопидогрель, циталопрам, бупропион
CYP2D6	Декстрометорфан Метопролол Флуоксетин Нортриптилин	НД	НД	↑ 50%	Кодеин, гидрокодон, флекаинид, пропранолол, карведилол
CYP3A4	Кортизон Нифедипин Саквинавир Ритонавир Лопинавир	НД	НД	Варибельное ↑	Фентанил, мидазолам, циклоспорин, такролимус, карбамазепин, прогестерон

Метаболический путь	Примеры ЛС/веществ	Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
UGT1A4 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase)	Ламотриджин Монотерапия Политерапия	↑ 200% ↑ 65%	↑ 200% ↑ 65%	↑ 300% ↑ 90%
UGT2B7	Морфин Зидовудин Оксазепаим	НД	НД	Вариабельное ↑
Почечный клиренс	Ампициллин Цефуроксим Цефтазидим Цефазолин Пиперациллин Атенолол Соталол Дигоксин Литий Далтепарин натрия Эноксапарин натрия	↑ 20–65%	↑ 20–65%	↑ 20 -65%

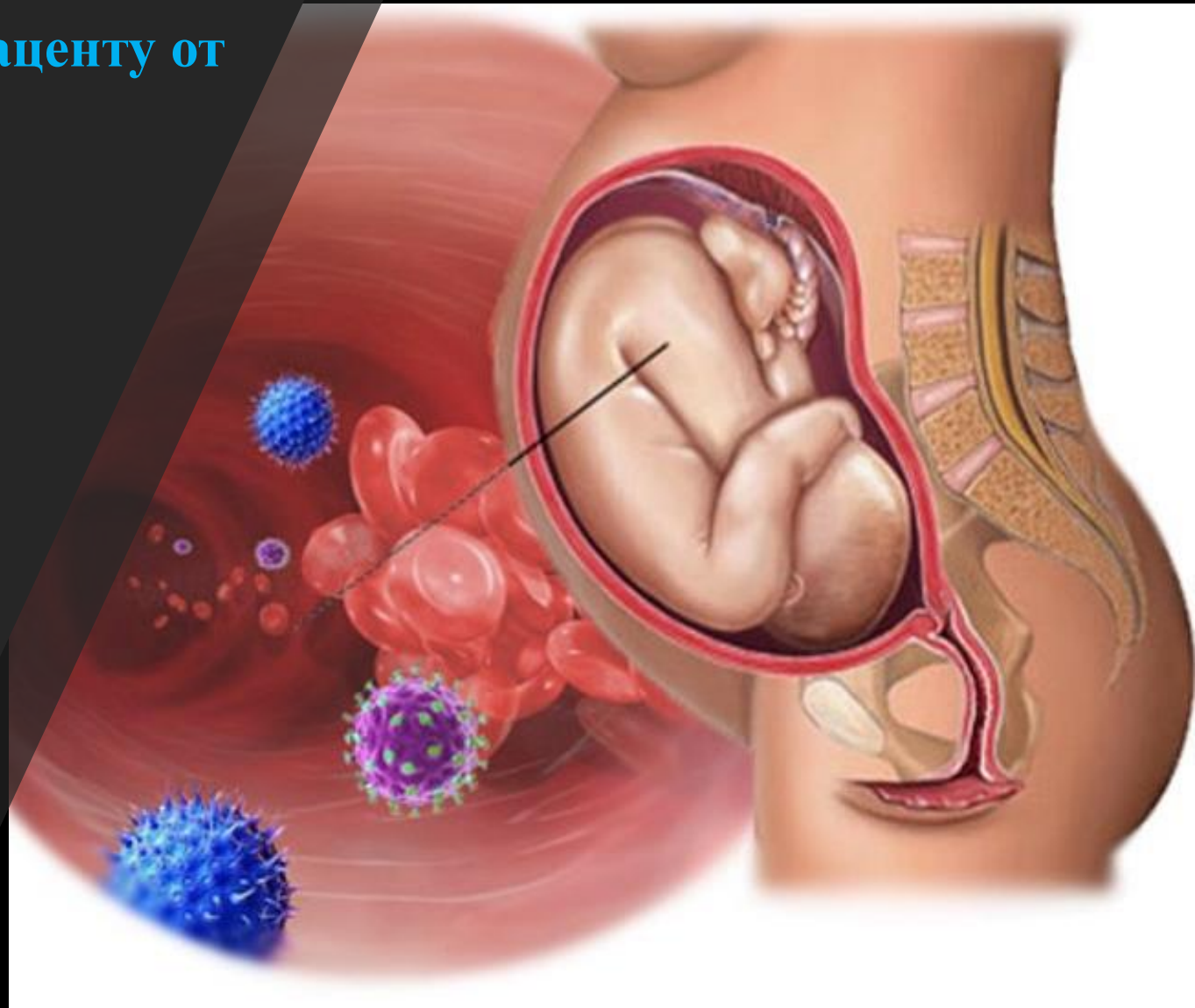
Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):989-1008.

- Плод и околоплодные воды могут служить дополнительными компартментами для распределения ЛС или их накопления.
- Плацента может удерживать объем крови почти в 1 литр, в основном в межворсинчатом пространстве, в которое попадает кровь.
- ЛС могут диффундировать из материнского кровотока к плоду. В синцитиотрофобласте содержится большое число белков-транспортеров, ответственных за перемещение ЛС в кровотоки плода и из него.
- Плацента содержит несколько ферментов CYP, которые активны уже на ранних этапах развития плода: CYP 1A1, 1A2, 1B1, 2C, 2D6, 2E1, 2F1, 3A4, 5, 7 и 4B1.
- Некоторые из этих ферментов необходимы для поддержания беременности за счет метаболизма эндогенных соединений, таких как стероиды, которые в противном случае могут активировать роды.
- Активность большинства изоферментов наиболее высока на ранних сроках беременности и снижается к родам.
- К родам CYP2D6 и 1A2 больше не обнаруживаются в плаценте.



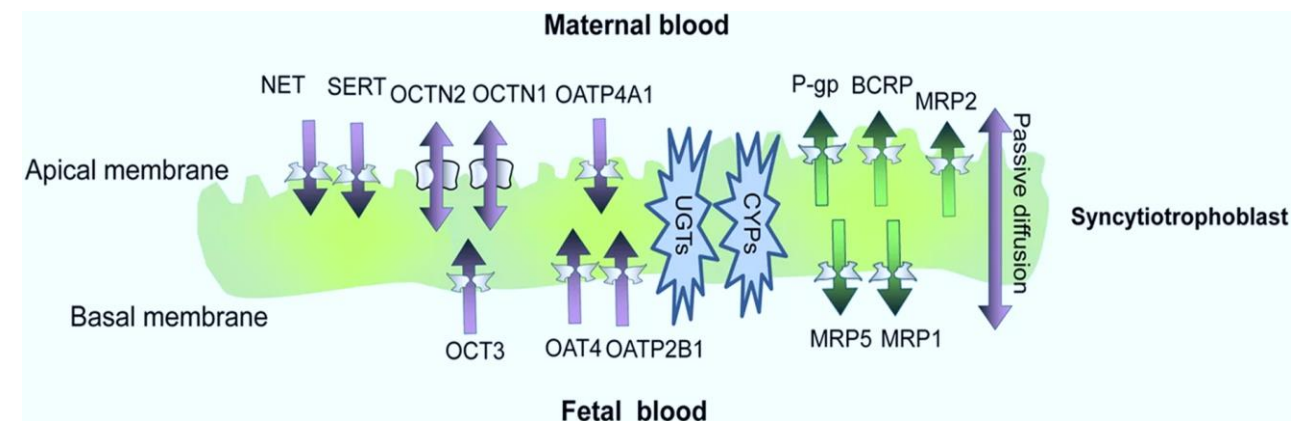
Зависимость проникновения через плаценту от свойств ЛС

- **Физико-химические свойства ЛС:**
 - ✓ ЛС с низкой молекулярной массой (<600 г/моль) проходят через плацентарный барьер значительно лучше, чем препараты с более высокой молекулярной массой.
 - ✓ ЛС с молекулярной массой более 1000 г/моль (инсулин и гепарин) практически не проникают через плаценту
 - ✓ Жирорастворимые ЛС значительно лучше проникают через плаценту, чем водорастворимые.
- **Вероятность проникновения через плаценту прямо зависит от времени пребывания препарата в крови,** поэтому ЛС с длительным периодом полувыведения или **лекарственные формы с медленным высвобождением действующего вещества потенциально более опасны в отношении неблагоприятного воздействия на плод, чем быстро метаболизирующиеся и короткодействующие средства**
- В целом прохождение ЛС через плаценту возрастает при увеличении срока беременности
- Доза и продолжительность применения ЛС
- Комбинированная терапия



- Плацента экспрессирует ряд мембранных переносчиков
- Во время беременности экспрессия переносчика ЛС регулируется рядом факторов транскрипции и стероидных гормонов, таких как прогестерон, эстроген и кортикостероиды.
- Профиль экспрессии плацентарных переносчиков меняется в зависимости от срока беременности
- При нормальной беременности уровень Р-гр в плаценте снижается перед родами, в результате чего плод потенциально более подвержен воздействию определенных ЛС, обычно назначаемых беременным женщинам, чем на ранних сроках (например, синтетических глюкокортикоидов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, глибенкламида и антиретровирусных препаратов).
- Уровни переносчиков ЛС изменяются при патологических беременностях (преждевременные роды, преэклампсия, ограничение роста и инфекция)

Органы	Influx-транспортёры	Efflux-транспортёры
Плацента	MRP5, OAT4, OATP2B, and OCT3 (плодная стороны)	BCRP, MDRI, MRP1/2/3, and OATP4A (материнская сторона)



Лучше проходят через пл. барьер ЛС с низкой молекулярной массой (<600 г/моль) и жирорастворимые

Вероятность проникновения через плаценту **прямо** зависит от времени пребывания препарата в крови

Проникать через плаценту могут **только не связанные с белком-переносчиком ЛС**

По возможности избегать комбинированной терапии!!!

Разное сродство белков матери и плода к ЛС

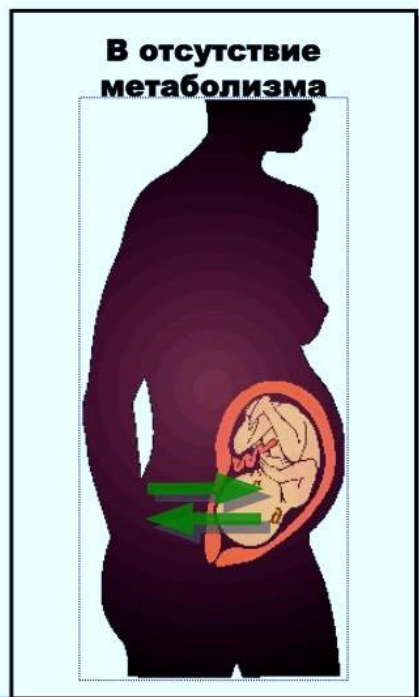
Изменение количества альбуминов у плода на протяжении беременности (максимум к родам)

Изменение проницаемости плаценты на протяжении беременности (увеличение к 32–35 неделям примерно в 10 раз по сравнению со 2 месяцем)

■ Изменения кровоснабжения плаценты под влиянием заболеваний (СД, АГ и др.), образа жизни (курение), сопутствующих ЛС

Изменение выделительной функции плаценты по мере созревания мочевыделительной системы у плода

Фармакокинетика у плода



Семинар-тренинг по фармацевтической разработке с особым вниманием к лекарственным формам для педиатрии / 15 - 19 октября 2007



World Health Organization

- На распределение ЛС у плода влияет состав тела
- На ранних сроках плод на 94% состоит из воды и 0,5% жира
- К концу беременности: вода - 76%, жир - 16%
- Распределение гидрофильных и липофильных ЛС в тканях будет варьироваться в зависимости от срока беременности
- Ферменты: 1) CYP3A7, флавиномоноксигеназа 1 и сульфотрансферазы 1A3 / 4 и 1E1 – наивысшая активность на ранних сроках беременности; 2) CYP3A5, сульфотрансферазу 1A1 и CYP2C19 – активность на относительно постоянном уровне от внутриутробного до взрослого возраста; 3) CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, **CYP3A4**, флавиномоноксигеназа 3 и сульфотрансфераза 2A1- время увеличения активности сильно колеблется от 2 - 3 недель до многих лет (внеутробный период)
- В процессе метаболизма возможно окисление ряда ЛС до эпоксидов, обладающих тератогенным действием
- Глюкуронирование ограничено, частично компенсируется сульфатированием

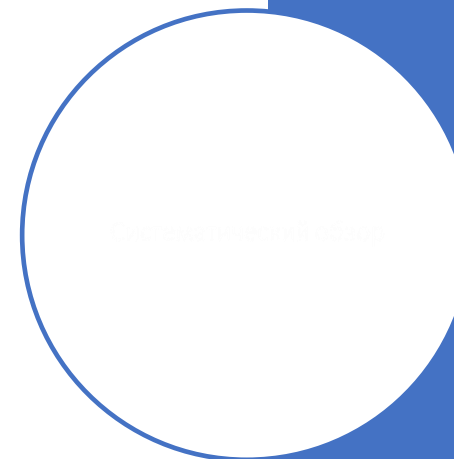
Систематический обзор (198 исследований 121 ЛС)

- Для многих среди излучавшихся препаратов показано увеличение клиренса, уменьшение периода полувыведения и снижение AUC во время беременности
- Эти изменения ФК обычно приводят к более низким концентрациям ЛС в плазме крови матери, однако в связи с изменениями доли свободного ЛС (снижение альбуминов у матери) неизвестно, влияет ли это на их эффективность
- Для ламотриджина и индинавира изменения фармакокинетики коррелировали с клинической эффективностью.
- Для других ЛС (эмтрицитабин, леветирацетам и топирамат) - корреляции не обнаружено
- Наибольшее число доказательных данных существует для антиретровирусных (n=54), противомаларийных (n=22) и антиэпилептических ЛС (n=27)
- В целом для антиретровирусных ЛС показано снижение воздействия ЛС во время беременности, но повышение вирусной нагрузки выявлено только в одном исследовании,
- Противоречивые результаты для противомаларийных ЛС

Систематический обзор

- Имеющиеся данные для большинства ЛС поддерживает предположение, что **уровень воздействия при применении аналогичных доз (drug exposure levels per given dose)** при беременности **снижается**
- Кроме того, для большинства препаратов, за исключением метаболизируемых CYP1A2 и CYP2C19, которые медленнее биотрансформируются у беременных, выявлено **более низкое связывание с белками плазмы (более высокий уровень свободного ЛС), более высокий Vd и более высокий клиренс**

Koren G, Pariente G. Pregnancy- Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications. Pharm Res. 2018 Feb 12;35(3):61.



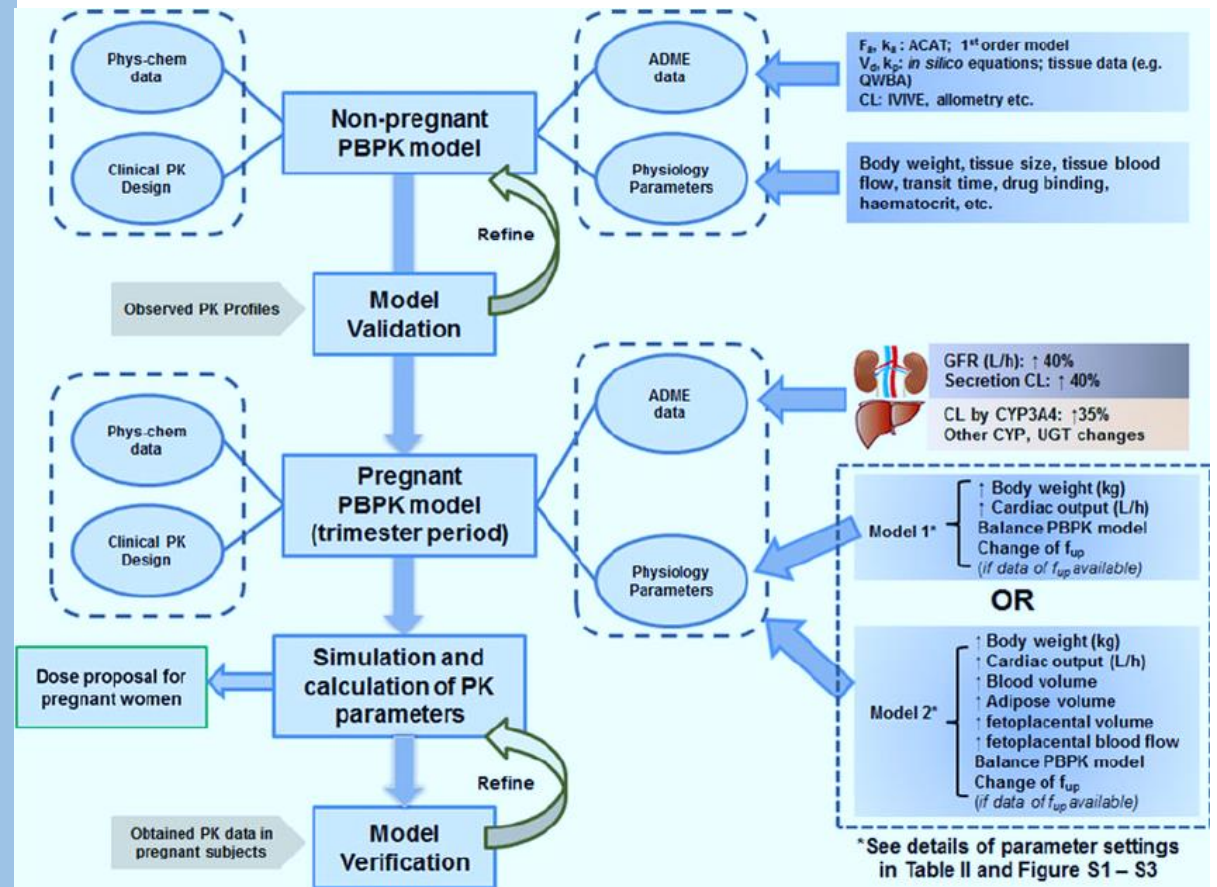
Выводы систематического обзора

- Систематический обзор подтвердил, что фармакокинетика многих ЛС подвержена изменениям при беременности., что может приводить к изменению профиля концентраций ЛС в плазме
- Методологические недостатки исследований (небольшие размеры выборки, отсутствие адекватного контроля, отсутствие данных о влиянии на исходы для матери и плода и др.) не позволяют определить необходимость коррекции дозы
- Для оптимизации лекарственной терапии у беременных женщин необходимы дальнейшие исследования



Фармакокинетика в период беременности требует дополнительного изучения!!!

В отсутствие РКИ предлагается моделирование фармакокинетики



Ensom MH, Stephenson MD. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in pregnancy. *J Soc Gynecol Investig.* 2004 Sep;11(6):377-83.

**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

