

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

О. В. Решетько, К. А. Луцевич, И. И. Санина¹

Имеется относительно мало специфических данных о фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике лекарственных средств (ЛС) у беременных, по сравнению с небеременными женщинами. Изменения физиологических и метаболических процессов во время беременности оказывает влияние на ФК ЛС, иллюстрируя возможность некорректности стандартного режима дозирования во время беременности. Физиологически обоснованная фармакокинетическая (physiology-based pharmacokinetic, РВРК) модель может быть использована для оценки различных режимов дозирования ЛС у беременных женщин и полезна в предсказании лекарственного воздействия и ответа на него на индивидуальном уровне.

Ключевые слова: фармакокинетика; фармакодинамика; беременность

Во время беременности или после родов вследствие важных физиологических изменений в организме матери происходит модификация фармакокинетического профиля используемых лекарственных средств (ЛС) с последующей межиндивидуальной вариабельностью ответа на них. При этом в клинической практике главной проблемой для оптимизации безопасного и эффективного использования ЛС, особенно у такой уязвимой популяции как беременные женщины, остается понимание взаимосвязи доза-ответ [4, 46]. Оптимальная доза ЛС во время беременности должна обеспечивать максимальную терапевтическую эффективность, одновременно минимизируя риск материнской, фетальной и плацентарной токсичности. Возможность развития токсичности, приводящей к выкидышу, недоношенности и переносности, порокам развития, функциональным нарушениям, смерти плода и новорожденного, служит предметом внимания врачебного персонала на протяжении всей гестации. Обычно целью фармакотерапии служит болезнь матери и, следовательно, трансплацентарный переход ЛС к плоду нежелателен. Однако плод всегда является реципиентом и может быть терапевтической мишенью, как в случае ВИЧ-инфицирования матери. Вместе с тем наличие системы “мать-плацента-плод” как отличительного состояния беременности от небеременности свидетельствует о сложности определения и мониторинга профиля фармакологической безопасности [40]. При этом некоторые ЛС или чужеродные вещества могут оказывать влияние на развитие и функцию плаценты, которая, в свою очередь, способствует изменению ме-

таболического профиля ЛС во время беременности [3]. Кроме того, хотя у женщин, по сравнению с мужчинами, чаще выявляются и более выражены нежелательные лекарственные реакции (НЛР), имеется мало информации о таких эффектах у матери во время беременности [15]. В последние годы изучение фармакокинетики и фармакодинамики ЛС во время беременности получило приоритетный характер в США, где созданы специальные структуры (Office of Research on Women’s Health, ORWH; Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units, OPRU), финансирующие и координирующие такие исследования [20]. О важности данной проблемы свидетельствуют исследования в странах Европы [22, 37, 44, 60, 64] и России [1, 2].

Использование фармакокинетических и фармакодинамических моделей при беременности

Определение особенностей фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) ЛС имеет принципиальное значение для проведения безопасной и эффективной терапии во время беременности, родов и в послеродовом периоде. К сожалению, имеющиеся на сегодня фармакокинетические данные для большинства используемых женщинами во время беременности ЛС из-за несовершенства дизайна исследований, малочисленности исследуемых групп, использования параметров, не скорректированных относительно массы тела матери, и отсутствия исследований в различные гестационные периоды не поддаются обобщению. Наблюдается варьирование эталонных стандартов с различными группами сравнения: небеременные женщины, технология контроля по архивной статистике (главным образом, небеременные), мужчины и те же самые пациентки после родов. Кроме того, доступные

¹ ГБОУ ВПО “Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского” Минздрава РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

фармакокинетические исследования не стратифицированы относительно состояния здоровья матери (нормальная или осложненная беременность). Имеется недостаточно исследований биодоступности ЛС во время беременности, которая играет важную роль для изучения количественных характеристик различных лекарственных форм и определения рекомендаций по режиму дозирования.

Следует отметить, что физиологически обоснованное фармакокинетическое (physiology-based pharmacokinetic, РВРК) моделирование, основываясь на детальном знании происходящих во время гестации физиологических процессов, позволяет прогнозировать абсорбцию, распределение, биотрансформацию (метаболизм) и элиминацию ЛС [46]. Развитие компьютеризированных методов фармакокинетического анализа сделало возможным анализ концентрации вещества с использованием более сложных моделей абсорбции, распределения и элиминации. Современный подход к изучению ФК и ФД — это использование математически обоснованных ФК/ФД моделей, сфокусированных на механизмах действия ЛС с контролем их концентрации в месте фармакологического эффекта, и оценивающих процесс преобразования сигнала, продуцирующего эффект препарата или ответ на него. Применение такого ФК/ФД моделирования к доступным в литературе данным позволило провести сравнительную оценку терапии у беременных и небеременных женщин, обнаружив различия в антикоагулянтном эффекте гепарина, уменьшение чувствительности к лабеталолу и изменение времени восстановления после назначения сукцинилхолина во время беременности [65]. Экспериментально доказана модификация адренорецепторов во время беременности [53]. Сообщается о парадоксальной взаимосвязи между фармакокинетическим и фармакодинамическим ответом на введение векурония, когда эффект препарата возрастал на 78 % во время беременности, в то время как его период полужизни значительно уменьшался [19]. Изучение фармакодинамических свойств метопролола показало его четырех- и двукратный эффекты в отношении частоты сердечных сокращений и систолического давления крови во время беременности, по сравнению с послеродовым периодом, соответственно. Вместе с тем наблюдался существенный рост печеночного метаболизма во время гестации, приводящий к увеличению клиренса препарата [30]. Данные результаты демонстрируют отсутствие фиксированного состояния фармакокинетических и фармакодинамических эффектов во время беременности, которые могут существенно различаться. Эти наблюдения иллюстрируют необходимость проведения корреляционных ФК/ФД исследований, а также потенциальную опасность подбора дозы при беременности без знания чувствительности к препарату. При этом фармакокинетические модели могут быть также использованы для определения

взаимосвязи между материнской и фетальной концентрацией ЛС и воздействием на плод.

Чтобы женщины не были лишены достижений современной фармакотерапии, требуются дополнительные исследования, направленные на определение факторов, детерминирующих изменения ФК и ФД при беременности. К примеру, отсутствие в клинической практике эффективности лечения осельтамивиром во время беременности заставило экспертов рекомендовать удвоить дозу препарата у женщин с тяжелым течением гриппа А/Н1N1, которым требуется искусственная вентиляция легких [50]. Тем не менее, при отсутствии доказательных данных по ФК препарата рекомендация по безопасному режиму дозирования во время беременности не может быть принята. Вместе с тем опубликованные в последнее время две работы по изучению ФК осельтамивира у беременных иллюстрируют общие трудности в проведении таких исследований у этой популяции [9, 18]. Так, оба исследования включали беременных женщин, получавших осельтамивир для лечения (75 мг дважды в день) или профилактики (75 мг однократно) гриппа. Как результат, малочисленность выборки, различные режимы дозирования препарата, почти у всех пациенток наблюдалась клиническая картина заболевания. С точки зрения фармаколога проблема в том, каким образом проводить фармакокинетический анализ данных, полученных при различных режимах дозирования препарата. Принимая во внимание различия изучаемых групп беременных, стратегию отбора биологических образцов и метод фармакокинетического анализа, неудивительно, что авторы этих двух исследований пришли к различным выводам. В одной из работ сообщается об уменьшении на 30 % экспозиции активным метаболитом (осельтамивира карбоксилат) беременных в отличие от небеременных пациенток. Высказано предположение о том, что это различие может быть достаточным для подтверждения увеличения дозирования препарата (75 мг) до 3 раз/день при лечении гриппа во время беременности [9]. В другом исследовании авторы попытались сравнить собственные данные по ФК осельтамивира с таковыми, полученными у небеременных женщин. Сделан вывод о том, что, хотя после однократной дозы пиковая концентрация осельтамивира карбоксилата была ниже, чем у небеременных женщин, тем не менее, полученные данные служат доказательством в поддержку существующего режима дозирования во время беременности [18]. Интерпретация этих фармакокинетических данных затруднена ограниченностью понимания ФД препарата, связи между концентрацией осельтамивира карбоксилата и терапевтическим эффектом [63]. Трудность в разрешении противоречивых заключений этих двух работ по ФК осельтамивира у беременных отражает не только различия дизайна и анализа данных между исследованиями, но также недостаточность информации по безопасности, толерантности и эффективности осельтами-

вира, предполагая необходимость проведения дальнейших исследований [43].

Таким образом, как и для большинства ЛС, применение во время беременности современных антивирусных препаратов не имеет доказательной базы правильного режима дозирования, что может оказывать нежелательные последствия, как для матери, так и ее ребенка. Аналогичную картину наблюдали при профилактическом применении у беременных амоксициллина, концентрация которого в крови не может предотвратить инфицирование в случае сибирской язвы [7]. Это связано с тем, что физиологические изменения во время беременности часто не позволяют при использовании стандартных доз достичь терапевтического уровня ЛС. Фармакокинетические исследования направлены на определение взаимосвязи между установленной дозой препарата и ответом на нее в понятиях эффективности и токсичности ЛС. Вместе с тем для выбора оптимального интервала дозирования препарата важна информация о широте терапевтического действия (или о максимально допустимой амплитуде колебаний концентрации препарата в крови) и о периодах полуэлиминации ($T_{1/2}$). Фармакокинетические методы позволяют произвести расчет оптимальной и индивидуальной дозировки препарата при выполнении следующих условий. Во-первых, концентрация препарата в крови должна достигнуть желаемого стабильного уровня сразу после первичного приема (C_{ss}^0). Во-вторых, минимальная концентрация (C_{min}) препарата в крови, т.е. концентрация перед очередным приемом, не должна быть ниже эффективной терапевтической концентрации (C_{ef}). Наконец, максимальная концентрация препарата — не больше безопасной концентрации (C_s). При этом для достижения более стабильных результатов использования антиретровирусных препаратов у беременных рекомендуется терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), когда наибольшее значение имеет определение C_{min} [49]. Вместе с тем популяционные ФК/ФД модели позволяют проводить количественное обоснование режимов дозирования ЛС у различных категорий пациентов.

Физиологические изменения во время беременности как модификаторы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств

Нормально протекающая беременность сопровождается различными физиологическими изменениями, которые способствуют развитию и росту плаценты и плода, оказывая влияние на ФК и ФД многих ЛС [16, 27]. Вследствие того, что такие изменения происходят на протяжении всей беременности, полученная информация должна быть интерпретирована в соответствии со сроком гестации. Более того, показано, что кинетика ЛС по-разному меняется при одноплодной и многоплодной беременности [8]. Особое внимание обращается на функциональные изменения во вре-

мя беременности сердечно-сосудистой, дыхательной систем, органов пищеварения, а также печени и почек. Эти изменения у матери проявляются уже в самом начале гестации и наиболее выражены в третьем триместре. При этом происходят изменения в экспрессии и активности транспортных белков и ферментных систем, в частности, семейства ферментов цитохрома Р-450, модифицирующих ФК и метаболический профиль ЛС [15, 27].

Абсорбция. При приеме внутрь абсорбция ЛС определяется, главным образом, пассивной диффузией в тонком кишечнике. При поступлении препарата в системный кровоток его концентрация постепенно возрастает, достигая максимального (пикового) значения C_{max} в момент времени T_{max} и затем начинает убывать. Во время беременности ослабление перистальтики желудка и уменьшение объема желудочной секреции может приводить к замедлению всасывания ЛС при приеме внутрь, уменьшая их пиковые концентрации в крови. Давление увеличенной в размере матки на вены таза и нижнюю полую вену препятствует оттоку крови из прямой кишки, что может нарушать всасывание при ректальном пути введения. Увеличение при беременности жировой прослойки является причиной нарушенной абсорбции ЛС при подкожном введении. Напротив, абсорбция из дыхательных путей может возрасти вследствие характерного для беременности увеличения дыхательного объема. В ранних работах 1970 – 1980 гг. при изучении всасывания во время беременности таких ЛС как соталол, пропранолол, ампициллин, цефрадин и цефазолин не было отмечено влияния беременности на биодоступность (F). Значения параметра F варьировали от 45 % до 70 % для ампициллина и пропранолола, соответственно, и 85 – 90 % — ателолола и цефрадина. Одной из наиболее важных практических проблем, касающихся всасывания, являются ассоциированные с ранним сроком гестации тошнота и рвота, затрудняющие всасывание ЛС [13, 39]. Однако это может быть минимизировано переносом приема препарата на вечер (в случае однократной дневной дозы), когда приступы тошноты обычно уменьшаются. О необходимости снижения дозы ингаляционного анестетика галотана может свидетельствовать увеличение всасывания ЛС при ингаляции вследствие измененного у беременных объема вдыхаемого воздуха и легочного кровотока [13].

Распределение и связывание с белками плазмы. Поддержание терапевтического уровня препарата в крови во время беременности, часто ведущее к необходимости увеличить дозу, тесно связано с его распределением в организме [6, 38]. В рамках однокамерной модели величина объема распределения V_d при внутривенном введении равна такому условному объему жидкости, в котором нужно растворить всю дозу (D) препарата, чтобы получилась концентрация, равная начальной концентрации в крови (C_0): $V_d = D/C_0$. Если препарат вводится в постоянной дозе через фиксиро-

ванные интервалы времени, меньшие, чем время элиминации препарата, то его концентрация в крови возрастает ступенчатым образом, достигая стационарной (C_{ss}): $C_{ss} = D/Cl_t \cdot \tau$. Необходимо иметь в виду, если общий клиренс (Cl_t) ЛС не изменяется, не следует изменять величины поддерживающих доз, так как концентрация препарата в крови не зависит от V_d . Вместе с тем при увеличении V_d нагрузочные дозы должны быть увеличены с целью достижения соответствующей концентрации препарата в крови. Согласно расчетам, увеличение величины V_d препарата должно быть результатом уменьшения достигнутой после нагрузочной дозы C_0 и уменьшения C_{max} после поддерживающих доз в течение определенного интервала времени (τ). Распределение ЛС при беременности находится под влиянием изменения во время гестации онкотического давления, общего объема и распределения воды, гемодинамических особенностей. Снижению сосудистого сопротивления способствует появление дополнительного “круга кровообращения” с низким сопротивлением — плацентарного. Объем циркулирующей плазмы увеличивается на 40 – 50 %, что значительно больше, чем увеличение объема эритроцитов (на 20 – 30 %), что вызывает гемодилюцию и снижение уровня гемоглобина. Повышается частота сердечных сокращений, увеличивается сердечный выброс, изменяется региональное кровоснабжение. Все это оказывает существенное влияние на распределение ЛС. Кроме того, значительное увеличение сердечного выброса (на 30 – 50 %) может вызвать необходимость повышения нагрузочной дозы препарата для достижения терапевтических концентраций в крови, когда с увеличением во время беременности объема плазмы (V_p) и свободной фракции препарата (f_u) возрастает и V_d . При этом указывается на отсутствие клинически важного влияния беременности на параметры C_0 , C_{max} или $T_{1/2}$ [4].

Основными белками в плазме, связывающими ЛС, являются альбумин и кислый альфа₁-гликопротеин, концентрация которых уменьшается во втором триместре, снижаясь и далее, достигая ко времени родов уровня 70 – 80 % от нормальных значений [59]. Таким образом, во время беременности уменьшение уровня плазменных белков, возможные качественные изменения в их структуре и повышение эндогенных продуктов, ингибирующих связывание некоторых ЛС с белками плазмы, должно в результате приводить к росту V_d несвязанного препарата [38]. Тем не менее, обзор 23 исследований продемонстрировал, что только в 9 (40 %) из них предполагалось увеличение V_d , в 11 (48 %) не отмечались изменения данного параметра, а в 3 (12 %) предполагалось его уменьшение [33, 38]. В фармакокинетических исследованиях сложность оценки значения V_d может объяснять частое отсутствие сообщений о нем, когда из-за невозможности прямого измерения данного параметра подходящим дескриптором распределения ЛС является общая масса тела. От-

мечается, что различие уровней альбумина и кислого альфа₁-гликопротеина в плазме матери и плода может оказывать влияние на плазменные концентрации ЛС в материнско-плодном кровообращении. Например, обнаружено, что свободная (несвязанная) фракция индинавира и саквинавира была выше в плазме крови пуповины плода, чем в материнской плазме [54]. Это частично объяснялось пониженной концентрацией кислого альфа₁-гликопротеина в крови плода. В дальнейшем уменьшение экспозиции плода этими препаратами было связано с плацентарным гликопротеином Р — “выкачивающим” транспортером, удаляющим чужеродные вещества из системы кровообращения плода в систему кровообращения матери [54, 55].

Элиминация. Важно отметить, что параллельно с процессом абсорбции происходит процесс элиминации препарата, складывающийся из биотрансформации (или метаболизма) и собственно экскреции. Количественную оценку элиминируемого препарата дает суммарный клиренс (Cl_t), равный сумме клиренсов всех органов, участвующих в его выведении. Увеличение V_d может быть также результатом увеличения периода полуэлиминации ($T_{1/2}$) ЛС, величина которого определяется: $T_{1/2} = 0,693V_d/Cl_t$. Выведение ЛС из организма зависит от почечной и печёночной элиминации, и для большинства ЛС главным является печёночный путь выведения. Для понимания роли изменения функции печени в модификации ФК ЛС во время беременности необходимо использовать понятие о печёночном клиренсе (Cl_h), зависящем от печёночного кровотока (Q) и индекса печёночной экстракции препарата (E_h): $Cl_h = Q \cdot E_h$. При этом E_h зависит от Q , внутреннего клиренса (активности ферментативных белков и белков-транспортёров, вовлечённых в процессы печёночного метаболизма и билиарной экскреции) свободной фракции ЛС (Cl_{int}) и величины свободной фракции в плазме (f_u). В зависимости от эффективности печёночной экстракции из циркулирующей крови препарат может обладать высоким ($E_h > 0,7$), низким ($E_h < 0,3$) или средним ($0,3 < E_h < 0,7$) индексом печёночной экстракции. Печёночный клиренс ЛС с высоким индексом печёночной экстракции определяется кровотоком и относительно не чувствителен к изменениям концентрации связывающих белков плазмы или Cl_{int} . Наоборот, печёночный клиренс ЛС с низким индексом печёночной экстракции, главным образом, зависит от Cl_{int} и ограничивается комплексообразующей способностью белков. Наконец, у ЛС с умеренным индексом печёночной экстракции печёночный клиренс определяется как печёночным кровотоком, так и компонентами Cl_{int} .

Как сообщается, во время беременности вслед за увеличением сердечного выброса возрастает печёночный кровоток. Это подтверждается доплерографическим ультразвуковым исследованием, продемонстрировавшим значительное увеличение Q после 28 нед гестации. При этом в отличие от портальной вены обнару-

жено отсутствие значительного возрастания артериального кровотока [45]. Изменение печёночного кровотока влияет, в первую очередь, на распространение ЛС с высоким индексом печёночной экстракции. Теоретически рост Q может увеличить экстракцию печени ЛС из портальной вены или артериальной крови как в результате низкой биодоступности, так и увеличения клиренса, соответственно. Тем не менее, данные о ЛС с высоким индексом печёночной экстракции показали переменные изменения в фармакокинетических свойствах, предполагая участие в распределении ЛС дополнительных механизмов, связанных как с печенью, так и желудочно-кишечным трактом, изменяющихся во время беременности. В ранних исследованиях была изучена кинетика ряда ЛС с высоким индексом печёночной экстракции (никотин, котинин, мидазолам, метопролол, морфин) во время беременности. Отмечено увеличение клиренса никотина, котинина, мидазолама и морфина. Вместе с тем клиренс внутривенно введённого метопролола был высоко вариателен с отсутствием значимого изменения в третьем триместре гестации, по сравнению с послеродовым периодом [5]. Следовательно, увеличенный печёночный кровоток в дополнение к уменьшенному связыванию с белками в результате может приводить к возрастанию клиренса и пониженным концентрациям ЛС с высоким индексом печёночной экстракции.

Во время беременности наиболее выраженным изменениям подвержена функция почек, когда уже на ранней стадии гестации наблюдается системное расширение просвета кровеносных сосудов, что, как считается, опосредовано прогестероном и релаксином [27]. Наряду с увеличением почечного кровоснабжения увеличивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективный ток почечной плазмы. Основные механизмы выведения ЛС почками — клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция. Количество профильтровавшегося в клубочках лекарственного вещества зависит от СКФ и степени связывания препарата с белками (фильтруется только свободный препарат). Для физиологически протекающей беременности характерно повышение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и клиренса креатинина. В первом и втором триместрах беременности почечный кровоток возрастает на 50–80 %, затем несколько снижается. СКФ повышается к 10-й неделе гестации приблизительно на 50 %, остается повышенной до 36-й недели и, постепенно снижаясь, возвращается к исходному уровню через несколько недель после родов [14]. Скорость канальцевой секреции определяется состоянием транспортных систем и зависит от степени их насыщения, степени связывания препарата с белками и его доставки к канальцам. Имеется мало сведений о влиянии беременности на канальцевую секрецию и реабсорбцию ЛС. Сообщается о возрастании канальцевой секреции во время беременности для дигоксина [24] и амоксицил-

лина [7]. Несмотря на увеличение СКФ и почечного кровотока во время беременности, отмечены различия в клиренсе (в пределах 20–65%) большинства ЛС, которые выводятся преимущественно через почки в неизменённом виде. За исключением цефазолина, все изученные в ранних исследованиях ЛС имели низкую степень связывания с белками, что предполагает минимальное изменение свободных концентраций, индуцированное беременностью. Клиренс ампициллина, цефуроксима, цефтазидима, цефрадина, цефазолина увеличивается во втором и/или третьем триместрах гестации, по сравнению как с послеродовым периодом, так и результатами у небеременных женщин в других исследованиях. При этом не наблюдалось влияния беременности на клиренс мециллинама и его пролекарства пивмециллинама при приеме внутрь [5]. У женщин, использовавших в третьем триместре лития карбонат, элиминируемый почти полностью посредством почечного механизма, продемонстрировано удвоение клиренса, по сравнению с таковым до наступления беременности. Для сравнения, клиренс атенолола, также элиминируемого преимущественно почечным путем, на протяжении беременности был увеличен только на 12 % [23]. Сходным образом, клиренс дигоксина, который подвержен 80% почечной экскреции, был увеличен на 20–30 % в третьем триместре, по сравнению с послеродовым периодом [5, 24]. Такие вариации в клиренсе ЛС ограничивают любое обобщение о гестационном влиянии на их элиминацию почками. При этом требуется коррекция дозы ЛС с целью поддержания уровня концентраций, присутствовавших до наступления беременности. Так как СКФ возрастает приблизительно на 50 %, предполагается дополнительное влияние беременности на специфические к лекарству транспортёры. Необходима в каждом случае индивидуальная оценка, действительно ли изменения клиренса ЛС наблюдаются вследствие СКФ, канальцевой секреции или реабсорбции, или являются следствием других физиологических или метаболических процессов.

Роль системы биотрансформации и транспортёров лекарственных средств в гестационной фармакокинетике

Имеются клинические доказательства того, что беременность изменяет скорость и степень печеночного лекарственного метаболизма [4, 29]. Метаболизм ЛС печенью является главным путем элиминации, изменение которого во время беременности может вести к увеличению токсичности или уменьшению эффективности, нежелательно затрагивая организм как матери, так и плода. При этом механизмы, лежащие в основе измененного лекарственного метаболизма при беременности, плохо изучены. Во время беременности система биотрансформации и транспортёров ЛС функционирует в материнско-плацентарно-плодном комплексе в соответствии со степенью биологической зрелости и с незначительным вкладом фетоплацентарной

биотрансформации в гестационную ФК. Следует отметить, что все этапы ФК ЛС, в том числе абсорбция, распределение, метаболизм (биотрансформация) и элиминация, находятся под контролем соответствующих генов. Причем наибольшее значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и работу ферментов лекарственного метаболизма, а также транспортных белков, участвующих в их абсорбции и элиминации. Экспрессия различных аллельных вариантов может приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что может быть причиной изменения скорости метаболизма (замедление или ускорение).

Транспортёры. На протяжении последних двух десятилетий описан ряд важных транспортёров ЛС у человека, экспрессия которых происходит на апикальной или базальной стороне эпителиальных клеток в различных тканях, включая плаценту [40, 56]. Возможно, что подобно воздействию на ферменты, вовлеченные в I или II фазы биотрансформации, ЛС могут воздействовать и на транспортные белки индукцией, ингибированием, агонистическим или антагонистическим действием. Идентифицированы также варианты полиморфизма генов транспортёров [57]. Однако остается много вопросов в понимании клинической релевантности этих генетических вариаций для распределения ЛС и лекарственных взаимодействий на протяжении гестации, особенно в контексте плацентарного транспорта [40]. В дополнение к генетической вариации модификация транспортёров ЛС может обеспечиваться физиологическими изменениями во время беременности. Подобно тому, как активность или количество ферментов комплекса цитохрома Р-450 изменяется при беременности, показано, что такие изменения также могут касаться и транспортёров ЛС [10]. В ряде случаев целесообразно уменьшить плацентарную экспрессию и/или активность гликопротеина Р и таким образом увеличить проникновение ЛС к плоду. Известно, что дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имеют 25 % шанс стать инфицированными [56]. Антиретровирусные препараты, включающие ингибиторы протеаз, назначаются как с целью лечения матери, так и для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. В то же время ингибиторы протеаз, являясь субстратами гликопротеина Р, не проникают через плаценту в достаточном количестве [41]. Это обстоятельство усугубляется тем, что в плаценте ВИЧ-положительных матерей обнаружен высокий уровень экспрессии гликопротеина Р, по сравнению с плацентой здоровых беременных. Для усиления проникновения препаратов в плод целесообразно использовать ингибиторы гликопротеина Р [31].

Метаболизм (биотрансформация). Система цитохрома Р-450 (СУР), вовлеченная в лекарственный метаболизм, является доминирующей ферментной системой, играющей важную роль в распределении ЛС во время беременности [58]. У человека обнаружено, по

меньшей мере, 12 классов СУР, различающихся по аминокислотной последовательности. Три из них (СУР1, СУР2, СУР3) ответственны за большинство процессов биотрансформации. При наличии генетического полиморфизма в популяции выделяют фенотипы “нормального метаболизма” (ЕМ), “медленного метаболизма” (РМ) (при наличии двух инактивных аллелей), “промежуточного метаболизма” (ИМ) и “быстрого метаболизма” (УМ) (повышенная ферментативная экспрессия). Соответственно, возникает опасность неэффективности терапии при “быстром метаболизме” и, наоборот, токсических проявлений при “медленном метаболизме”. Скорость и степень биотрансформации ЛС зависит от печёночного кровотока, активности ферментов, метаболизирующих ЛС, и гормонального влияния. Характерные для беременности изменения уровня половых и плацентарных гормонов влияют на активность ферментов, метаболизирующих ЛС. Метаболизм ЛС, связанный с селективными изоферментами СУР (СУР3А4, СУР2D6, СУР2С9), а также изоферментами УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT1А4 и UGT2В7), возрастает во время беременности, предполагая увеличение дозы ЛС, метаболизируемых преимущественно этими изоферментами. Напротив, активность СУР1А2 и СУР2С19, а также N-ацетилтрансферазы (NAT) снижается во время беременности [4]. Отмечается, что элиминация ЛС не связанными с СУР или UGT путями или с участием множества метаболических путей нуждается в индивидуальной оценке [24].

В семействе цитохрома Р-450 второй по значимости СУР2D6 ответственен за метаболизм более 40 ЛС, включая многие антипсихотические средства, антидепрессанты, антиаритмики, анальгетики и бета-адреноблокаторы [29]. Во время беременности активность СУР2D6 была оценена с помощью таких субстратов, как декстрометорфан, метопролол, клонидин, трициклические антидепрессанты, с прогрессированием на протяжении гестации. Это рассматривается рядом исследователей как индукция СУР2D6 в третьем триместре, по сравнению с первым триместром [11, 58, 60, 62]. Вследствие увеличения микросомальной биотрансформации для трициклических антидепрессантов и бета-блокатора метопролола в качестве субстратов СУР2D6 продемонстрирована необходимость повышения суточной дозы во время беременности [30, 62, 66]. Низкие плазменные концентрации ингибиторов обратного захвата серотонина наблюдались в третьем триместре гестации, что также связывают с повышением активности СУР2D6 [26, 52]. Отмечается различная роль СУР2D6 в биотрансформации разных антидепрессантов: для одних — более значительная (трициклические антидепрессанты, пароксетин), для других — менее существенная (циталопрам, сертралин) [17, 52, 60]. Обнаружено, что у беременных, генотипированных как “медленные” и “промежуточные” метаболизаторы, в отличие от “нормальных” и “быст-

рых” метаболизаторов наблюдались более высокие плазменные концентрации пароксетина, причем у “нормальных” метаболизаторов концентрация препарата в плазме имела тенденцию к снижению [60]. В этой связи генотипирование пациенток по CYP2D6 может иметь решающее значение для выбора как самого антидепрессанта, так и режима его дозирования. Также предполагают увеличение ферментной активности во втором и третьем триместре гестации, по сравнению с послеродовым периодом исследования с субстратами наиболее распространенного изофермента CYP3A4 (нифедипин, мидазолам, ингибиторы протеаз ВИЧ) [28, 36, 47, 61]. При этом отмечается, что ингибиторы протеаз – саквинавир, ритонавир, индинавир и лопинавир являются одновременно субстратами как CYP3A4, так и транспортёра гликопротеина Р. С другой стороны, в результате снижения во второй половине беременности активности CYP2C19 в организме накапливается противомаларийный препарат прогуанил. При этом ингибирующее влияние беременности на образование активного метаболита циклогуанила обнаруживалось только у женщин — “быстрых” метаболизаторов [42]. Исследования с прогуанилом предполагают, что концентрация в плазме других субстратов CYP2C19, например, ингибиторов протонного насоса омепразола, лансопразола и пантопразола, во время беременности также может возрастать, если дозы оставить без коррекции. Что касается изоферментов II фазы биотрансформации UGT и NAT, предполагается возможная гормональная регуляция их активности [48, 51]. Так, повышенный клиренс во время беременности лабеталола может быть связан с увеличением под влиянием прогестерона его глюкуронизации изоферментами UGT1A1 и UGT2B7 [32].

Значение изучения фармакокинетики при беременности

Важно отметить, прежде чем лекарство будет зарегистрировано, должен быть тщательно изучен его фармакокинетический профиль путем определения всасывания, распределения, клиренса и биоэквивалентности. При этом существующая практика изучения ФК и ФД ЛС, предназначенных для применения женщинами, в группах мужчин или смешанных популяциях представляется нелогичной и от нее следует отказаться, так как это может приводить к ошибочным рекомендациям режимов дозирования [35]. Во время беременности изменение физиологических и метаболических процессов модифицирует распределение и эффекты ЛС, трансформируя их эффективность и, возможно, оптимальное использование, часто не позволяя назначением стандартных доз достичь терапевтического уровня. Высокую частоту развития побочных эффектов, как у матери, так и у плода можно связать с особенностями ФК ЛС в последнем триместре гестации. В этой связи в клинической практике наблюдается неопределенность относительно рисков для плода и матери, что требует индивидуального подбора

режимов дозирования ЛС. Однако вследствие этических и регуляторных ограничений проведения фармакологических исследований имеется относительно мало данных о ФК ЛС во время беременности, большинство из которых были получены в небольших исследованиях, в последующем дополненных для ряда препаратов применением популяционного фармакокинетического анализа. В последние годы благодаря методам клинической фармакологии, в частности, фармакометрическим подходам, которые могут быть применены как *in silico*, так и *in vivo*, стало возможным предсказывать распределение ЛС в организме матери в различные сроки гестации [34]. К фармакометрическим инструментам, наиболее применимым в такой специфической популяции как беременные женщины, относят ФК анализ, как без использования камерной модели, так и камерный (индивидуальный и популяционный), а также симуляцию и оптимальный дизайн клинического исследования. Концептуально ФК препарата может сочетаться с выявлением сигнала, продуцирующего ФД эффект или ответ на него, а затем быть смоделированной в контексте имеющих место во время беременности физиологических изменений. Основанные на моделях, аналитическом моделировании и симуляции, эти подходы могут быть использованы для количественного определения эффектов беременности в клинических исследованиях и связи измеряемого воздействия с терапевтическим ответом. Более того, компьютерная симуляция при беременности может интегрировать данные из нескольких источников, максимизируя доступную информацию с целью оптимизации терапии матери и/или фетоплацентарной единицы. При этом РВРК модели, инкорпорируя физиологические параметры (например, кровоток и объем тканей) со специфическими для ЛС параметрами (физико-химические свойства и данные метаболизма *in vitro*), позволяют расширить камерное моделирование, чтобы предсказать концентрацию препарата в различных тканях [21]. Такие модели применительно к беременным исторически использовались в токсикологии без реализации учета влияния изменений, связанных с белками, участвующими в метаболизме или транспорте ЛС [12].

Исследованиями, сфокусированными на системное понимание ФК и ФД ЛС, продемонстрирован возросший клиренс во время беременности атенолола, амоксициллина, сертралина, лабеталола и некоторых противомикробных средств, за исключением азитромицина [7, 17, 20, 23]. К примеру, беременным и кормящим женщинам, подвергшимся воздействию *B. anthracis*, с целью профилактики инфицирования сибирской язвой наряду с цiproфлоксацином рекомендован амоксициллин (500 мг внутрь 3 раза в день в течение 60 дней). В небольшом исследовании у беременных, получавших однократную дозу (500 мг внутрь) амоксициллина, элиминируемого, главным образом, неизменным с мочой, популяционное фармакокинетиче-

ское моделирование и симуляция позволили изучить оптимизированный режим дозирования, определив, что препарат должен назначаться каждые 4 ч для поддержания C_{\min} выше 0,12 мкг/мл, минимальной ингибирующей концентрации препарата. Сделан вывод о том, что вследствие очень частого введения амоксициллин не может являться у беременных подходящим профилактическим препаратом в случае биотеррористической атаки [7]. Другим примером служит модификация ФК противодиабетического препарата глибенкламида вследствие имеющего место во время беременности изменения активности участвующих в его метаболизме таких ферментов как СYP2C9, СYP3A и СYP2C19, возможно, оказывающее влияние на оптимальное его дозирование во время беременности. Использование камерной фармакокинетической модели, основанной на стохастических симуляциях, показало необходимость повышения максимальной дозы более чем вдвое, чтобы получить те же самые концентрации препарата в крови во время беременности, какие наблюдались у небеременных женщин. При этом глибенкламид подвержен трансплацентарному переходу и, следовательно, любая оценка альтернативных режимов дозирования, превышающих используемый в настоящее время диапазон (до 10 мг дважды в день), должна быть рассмотрена с позиции фетальной и неонатальной безопасности. Кроме того, физиологические изменения, имеющие место даже в ходе нормальной беременности, ведут к состоянию инсулиновой резистентности и гиперинсулинемии, оказывая влияние на фармакодинамический ответ глибенкламида [25]. Следовательно, результаты такого рода исследований нуждаются в дальнейшем изучении с целью понимания взаимосвязи ФК/ФД препаратов, используемых для лечения гестационного диабета, преэклампсии, агентов, изменяющих маточную активность, и широкого спектра ЛС, используемых во время беременности (антидепрессантов, антибиотиков и др.). При этом главным следует рассматривать мультидисциплинарный подход, чтобы улучшить понимание сложного взаимодействия средовых и генетических факторов, влияющих на ФК и ФД ЛС во время беременности и лактации.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Кукес, Е. А. Сокова, И. В. Игнатьев и др., *Проблемы репродукции*, **5**, 78 – 84 (2010).
2. В. И. Кулаков, Д. В. Жердев, А. К. Сариев и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 55 – 58 (2004).
3. R. G. Abellar, J. R. Pepperell, D. Greco, et al., *Pediatr. Develop. Pathology*, **12**, 35 – 41 (2009).
4. G. D. Anderson, *Clin. Pharmacokinet.*, **44**, 989 – 1008 (2005).
5. G. D. Anderson, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **2**, 947 – 960 (2006).
6. M. A. Andrew, T. R. Easterling, D. B. Carr, et al., *Drugs*, **61**, 1901 – 1920 (2001).
7. M. A. Andrew, T. R. Easterling, D. B. Carr, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**, 547 – 556 (2007).
8. P. Ballabh, E. S. Lo, J. Kumari, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**, 39 – 45 (2002).
9. R. H. Beigi, K. Han, R. Venkataramanan, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **204**(6 Suppl), S84 – S88 (2011).
10. S. Chen, D. Beaton, N. Nguyen, et al., *J. Biol. Chem.*, **280**, 37547 – 37557 (2005).
11. A. J. Claessens, L. J. Risler, S. Eyal, et al., *Drug Metab. Dispos.*, **38**, 1393 – 1396 (2010).
12. R. A. Corley, T. J. Mast, E. W. Carney, et al., *Crit. Rev. Toxicol.*, **33**, 137 – 211 (2003).
13. M. Dawes and P. J. Chowieczyk, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, **15**, 819 – 826 (2001).
14. W. Dunlop, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **88**, 1 – 9 (1981).
15. M. N. Feghali and D. R. Mattison, *J. Biomed. Biotechnol.*, **2011**, Article ID 783528 (2011).
16. M. C. Frederiksen, *Semin. Perinatol.*, **25**, 120 – 123 (2001).
17. M. P. Freeman, P. E. Nolan Jr., M. F. Davis, et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, **28**, 646 – 653 (2008).
18. L. G. Greer, R. D. Leff, V. L. Rogers, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **204** (6 Suppl), S89 – S93 (2011).
19. J. Guay, Y. Grenier, and F. Varin, *Clin. Pharmacokinet.*, **34**, 483 – 496 (1998).
20. D. M. Haas, B. Gallaresi, K. Shields, et al., *Clin. Transl. Sci.*, **4**, 204 – 209 (2011).
21. J. G. C. Hasselt van, M. A. Andrew, M. F. Hebert, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **74**, 932 – 939 (2012).
22. J. G. C. Hasselt van, B. Green, and G. A. Morrish, *Pharm. Res.*, **29**, 1609 – 1617 (2012).
23. M. F. Hebert, D. B. Carr, G. D. Anderson, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 25 – 33 (2005).
24. M. F. Hebert, T. R. Easterling, B. Kirby, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**, 248 – 253 (2008).
25. M. F. Hebert, X. Ma, S. B. Narahariseti, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **85**, 607 – 614 (2009).
26. T. Heikkinen, U. Ekblad, P. Palo, and K. Laine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 330 – 337 (2003).
27. C. C. Hill and J. Pickinpaugh, *Surg. Clin. N. Am.*, **88**, 391 – 401 (2008).
28. D. Hirt, J. M. Treluyer, V. Jullien, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 2079 – 2086 (2006).
29. L. S. Hodge and T. S. Tracy, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **3**, 557 – 571 (2007).
30. S. Hogstedt and A. Rane, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **44**, 243 – 246 (1993).
31. M. T. Huisman, J. W. Smit, H. R. Wiltshire, et al., *Mol. Pharmacol.*, **59**, 806 – 813 (2001).
32. H. Jeong, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **6**, 689 – 699 (2010).
33. S. I. Johannessen and T. Tomson, *Clin. Pharmacokinet.*, **45**, 1061 – 1075 (2006).
34. A. B. Ke, S. C. Nallani, P. Zhao, et al., *CPT: Pharmacometrics Systems Pharmacology*, **1**, e3 (2012).
35. G. Koren, *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, **32**, 629 – 630 (2010).
36. B. W. Kosel, K. P. Beckerman, S. Hayashi, et al., *AIDS*, **17**, 1195 – 1199 (2003).
37. A. Kulo, K. Calsteren van, R. Verbesselt, et al., *J. Biomed. Biotechnol.*, **2012**, Article ID 437639 (2012).
38. B. B. Little, *Obstet. Gynecol.*, **93**, 858 – 868 (1999).
39. R. Loebstein and G. Koren, *Ther. Drug Monit.*, **24**, 15 – 22 (2002).
40. A. Malek and D. R. Mattison, *Exp. Rev. Obstet. Gynecol.*, **5**, 437 – 454 (2010).
41. C. Marzolini, C. Rudin, L. A. Decosterd, et al., *AIDS*, **16**, 889 – 893 (2002).
42. R. McGready, K. Stepniewska, M. D. Edstein, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **59**, 545 – 552 (2003).

43. M. Mirochnick and D. Clarke, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **204** (6 Suppl), S94 – S95 (2011).
44. A. E. Muller, J. W. Mouton, P. M. Oostvogel, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**, 2175 – 2181 (2010).
45. A. Nakai, I. Sekiya, A. Oya, et al., *Arch. Gynecol. Obstet.*, **266**, 25 – 29 (2002).
46. S. Pilari, C. Preusse, and W. Huisinga, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **42**, 318 – 331 (2011).
47. R. R. Prevost, S. A. Akl, W. D. Whybrew, et al., *Pharmacotherapy*, **12**, 174 – 177 (1992).
48. A. Reimers, G. Helde, and E. Brodtkorb, *Epilepsia*, **46**, 1414 – 1417 (2005).
49. M. Roustit, M. Jlaiei, P. Leclercq, and F. Stanke-Labesque, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**, 175 – 195 (2008).
50. E. Saleeby, J. Chapman, J. Morse, and A. Bryant, *Obstet. Gynecol.*, **114**, 885 – 891 (2009).
51. T. Shelepova, A. N. Nafziger, J. Victory, et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 1413 – 1421 (2005).
52. D. K. Sit, J. M. Perel, J. C. Helsel, and K. L. Wisner, *Clin. Psychiatry*, **69**, 652 – 658 (2008).
53. R. M. Smiley and M. Finster, *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.*, **5**, 106 – 114 (1996).
54. S. Sudhakaran, C. R. Rayner, J. Li, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **63**, 315 – 321 (2007).
55. S. Sudhakaran, C. R. Rayner, J. Li, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **65**, 667 – 673 (2008).
56. M. R. Syme, J. W. Paxton, and J. A. Keelan, *Clin. Pharmacokinet.*, **43**, 487 – 514 (2004).
57. M. Tanabe, I. Ieiri, N. Nagata, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **297**, 1137 – 1143 (2001).
58. T. S. Tracy, R. Venkataramanan, D. D. Glover, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **192**, 633 – 639 (2005).
59. L. C. Tsen, J. Tarshis, D. D. Denson, et al., *Anesth. Analg.*, **89**, 965 – 968 (1999).
60. F. F. T. Ververs, H. A. M. Voorbij, P. Zwarts, et al., *Clin. Pharmacokinet.*, **48**, 677 – 683 (2009).
61. P. Villani, M. Florida, M. F. Pirillo, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **62**, 309 – 315 (2006).
62. M. Wadelius, E. Darj, G. Frenne, and A. Rane, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 400 – 407 (1997).
63. N. Widmer, P. Meylan, A. Ivanyuk, et al., *Clin. Pharmacokinet.*, **49**, 741 – 765 (2010).
64. A. A. Westin, A. Reimers, G. Helde, et al., *Seizure*, **17**, 192 – 198 (2008).
65. E. Wyska and W. J. Jusko, *Semin. Perinatol.*, **25**, 124 – 132 (2001).
66. K. L. Wisner, J. M. Perel, and S. B. Wheeler, *Am. J. Psychiatry*, **150**, 1541 – 1542 (1993).

Поступила 01.11.13

PARTICULARITIES AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF DRUG PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS DURING PREGNANCY

O. V. Reshet'ko, K. A. Lutsevich, and I. I. Sanina

Razumovsky Saratov State Medical University, ul. Bol'shaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia

There are relatively few data reported on specific features of drug pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics in pregnancy compared to the non-pregnant state. Changes in maternal physiology and metabolic processes during pregnancy effect on PK and show that standard adult dosing is likely to be incorrect during pregnancy. Physiology-based pharmacokinetic (PBPk) model could be used to evaluate different dosing regimens for pregnant women and to correctly predict drug exposure and response on the personal level.

Keywords: pharmacokinetics; pharmacodynamics; pregnancy