

ЛЕКЦІЇ

УДК: 616-036.886-053.3-085:615.015.4

А.Г.Ципкун

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ
ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ.
ЧАСТИНА ІІІ. ФАРМАКОТЕРАПІЯ
В ПЕРІОД ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ

Резюме. У лекції представленні сучасні погляди на особливості фармакоterapiї в період годування груддю. Обговорені засоби, які стимулюють або пригнічують лактацію. Надана характеристика фармакологічних препаратів, які є потенційно небезпечними з урахуванням критеріїв небажаності та категоричної заборони.

Ключові слова: фармакоterapia, лактація.

В останні роки все більша кількість жінок віддає перевагу грудному вигодовуванню, оскільки лише воно здатне найбільш фізіологічно забезпечити організм новонародженої дитини нутрієнтами, необхідними для її росту та розвитку. Крім оптимального співвідношення жирів, білків, вуглеводів, вітамінів, макро- та мікроелементів, материнське молоко містить значну кількість біологічно активних речовин. Імуноглобуліни, які в ньому містяться (IgG, IgM та секреторний IgA), лімфоцити, макрофаги, лактоферин, лізоцим, біфідофактор, ненасичені жирні кислоти, гормони та інші неспецифічні фактори сприяють збереженню здоров'я дитини у період становлення незалежності його імунної системи, завдяки чому зберігається високий рівень захисних сил організму немовлят. Захворюваність дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, є меншою, а ризик розвитку діареї у віці 0-2 місяці у 17 разів нижчий, ніж при штучному та змішаному вигодовуванні.

У проблемі використання лікарських засобів у цей період виділяють два найбільш важливих аспекти: можливість впливу медикаментів на секрецію, склад молока та екскрецію лікарських засобів з молоком та їх подальший вплив на здоров'я дитини.

Зміни секреції молока під дією лікарських засобів перш за все можливі через зміни функціонування відповідних структур головного мозку, які приймають участь у процесі лактогенезу. Регуляція секреції молока здійснюється гормоном гіпофіза – пролактином, утворення і виділення в кров якого контролюється нейромедіаторами, які продукуються в гіпоталамусі – пролактоліберином (стимулює лактопоез) та пролактостатинном (пригнічує утворення молока). На утворення та вивільнення цих медіаторів впливають інші відділи нервової системи, зокрема які регулюють процеси збудження та пригнічення в корі головного мозку через зміни психоемоційного стану жінки, а також рефлекс з соска грудної залози та навколососкового кружальця під час смоктання дитиною. Важлива роль у процесах лактогенезу та секреції молока належить і периферичним механізмам її регуляції, які підтримують метаболічні процеси в тканині молочної залози. Вони залежать, зокрема, від рівня ряду гормонів – соматотропіну, адренокортикотропіну, інсуліну, гідрокортизону, тиреоїдних гормонів, паратгормону та ін. Так, гормон задньої долі гіпофізу окситоцин, стимулюючи мі-

оцителіальні клітини, розташовані навколо залоз молочної залози, стимулює виділення молока.

На процеси лактопоезу суттєво можуть впливати засоби, що змінюють інтенсивність кровотоку у молочній залозі. Оскільки об'єм продукovanого залозою молока у кілька сотень разів менший об'ємного кровотоку в ній, він чутливий до судинозвужуючих речовин, зокрема медіатору симпатичного відділу нервової системи – норадреналіну, його синтетичних аналогів – адреноміметиків та гормону мозкової частини наднирників – адреналіну. Навпаки, більшість альфа-адреноблокаторів володіють лактопоетичними властивостями. Як правило, їх призначають у випадках емоційної лабільності жінки, яка супроводжується порушенням функції симпато-адреналової системи та підвищенням рівня норадреналіну. Через здатність препаратів цього класу знижувати рівень артеріального тиску, доцільна обережність при їх використанні у жінок з гіпотонічною хворобою та серцевою недостатністю. У той же час, при використанні лікарських засобів різних фармакологічних груп враховують і можливість зниження кровотоку у молочній залозі та зменшення продукції молока при використанні препаратів, що, наприклад, зменшують ОЦК. Небезпечними в цьому плані є сечогінні засоби, особливо гідрохлоротидазид, фуросемід, індапамід, торасемід.

Для пригнічення продукції молока за медичними показами, наприклад при значній серцевій недостатності, зловяксісних новоутвореннях, необхідності проведення хіміотерапії та ін. як правило використовують агоністи D2-дофамінових рецепторів – бромокриптин (парлодел) та каберголін (достинекс). Стимулюючи відповідні рецептори в гіпоталамусі, вони пригнічують виділення (не порушуючи його синтез) з гіпофізу пролактину, який є ключовим гормоном у регуляції процесу продукції та секреції молока. Секрецію пролактину пригнічує і леводопа, яка проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр декарбоксілюється до дофаміну.

Суттєво пригнічують лактацію естрогенні гормони, які можуть застосовуватись у жінок, які годують, як у складі переважної більшості гормональних контрацептивів для системного застосування, так і самостійно у складі комплексної терапії естроген-дефіцитних станів. Гестагенвмісні контрацептиви, хоч і в дещо меншій мірі, теж

можуть пригнічувати лактацію. Крім того, потрапляючи в організм дитини з молоком матері, вони можуть негативно впливати на розвиток дитини, що також слід враховувати при виборі оптимального та безпечного методу контрацепції для таких

жінок. Перевагу в таких випадках віддають місцевим контрацептивам із сперміцидною активністю.

У табл.1 наведено зведені дані про лікарські засоби, здатні пригнічувати чи стимулювати продукцію молока.

Таблиця 1

Лікарські засоби, які впливають на секрецію молока

Засоби, що стимулюють лактацію	Засоби, що пригнічують лактацію
Кислота ніотинова	Каберголін
Ксантинолу нікотинат	Бромокриптин
Пентоксифілін	Естрогени
Теофілін	Ергометрин
Кислота аскорбінова	Сечогінні засоби
Кислота глютамінова	Протигістамінні засоби
Ретинол	Леводопа
Тіамін	М-холіноблокатори(атропіну сульфат, бутилскополамін)
Окситоцин	Судинозвужуючі засоби (адреналіну гідрохлорид, норадреналіну гідротартрат, ефедрину гідрохлорид)
Піроксан	
Метоклопрамід	
Сульпірид	

Не менш важливим є й інший аспект проблеми використання медикаментозних засобів у період годування груддю – їх здатність проникати в грудне молоко, надходити до організму немовляти та справляти на нього негативний вплив. На ступінь проникнення лікарського засобу та його концентрацію в молоці впливають наступні фактори:

- фізико-хімічні властивості препарату (краще проникають у грудне молоко неіонізовані малополярні молекули з невеликою молекулярною масою, які добре розчиняються в ліпідах. Через те, що рН молока (6,8) менша, ніж рН плазми крові (7,4), молекули, які є слабкими лугами, дисоціюють менше, ніж ліки – слабкі кислоти, внаслідок чого більш легко переходять з плазми крові в молоко;

- здатність препарату зв'язуватись з білками плазми крові – чим більша частина препарату в крові зв'язана з білками, тим менше його переходить в молоко;

- концентрація лікарської речовини у крові матері (чим більша введена доза, тим більша здатність речовини переходити у молоко);

- шлях та частота введення (при парентеральному введенні концентрація засобу у крові матері та молоці вища, ніж при введенні такої ж дози при пероральному застосуванні. Чим частіше вводять препарат, тим більша його кількість потрапляє в молоко);

- швидкість елімінації речовини з організму матері (при більш тривалій елімінації, наприклад при печінковій чи нирковій недостатності, набряках при серцевій недостатності, кількість лікарського засобу, яка екскретується з молоком, збільшується).

При вирішенні питання про здатність препарату накопичуватись у молоці розраховують відношення його концентрації в молоці до концентрації в плазмі крові матері М/Пк). Мале значення показника свідчить, що лише незначна частина препарату, яка знаходиться у крові, потрапляє в грудне молоко. Якщо величина показника М/Пк становить 1,0 або близька до неї, це свідчить, що препарат вільно, як правило шляхом дифузії проникає у грудне молоко. У деяких випадках по-

казник може бути більше 1,0, що свідчить про те, що препарат активно секретується грудною залозою в молоко. Як правило, співвідношення М/Пк практично не залежить від концентрації лікарського засобу у крові, оскільки концентрація у молоці завжди пропорційна концентрації у плазмі крові, тобто ця величина є сталою для конкретного препарату, як і період напіввиведення препарату, який є однаковим як для плазми крові, так і для молока. Через це концентрація лікарського засобу в молоці не залежить від інтенсивності лактації. У той же час, кількість лікарського засобу, який надходить до організму дитини, прямо пропорційна об'єму лактації. Вкрай важливим також є проміжок часу від приймання препарату до моменту годування. Чим він більший, тим менша концентрація препарату в молоці і тим менше його надходить до організму дитини.

У табл. 2 наведені показники М/Пк для деяких препаратів, які можуть застосовуватись у годуючи матерів.

Проте здатність препарату проникати і накопичуватись у молоці далеко не завжди є визначальною при вирішенні питання про можливість його використання у період годування груддю, оскільки не менш важливими є показники токсичності засобу та його здатності всмоктуватись із шлунково-кишкового тракту немовляти. Наприклад, антибіотики аміноглікозиди, хоч і містяться в грудному молоці в достатньо високій концентрації, практично не всмоктуються в кров, а отже не мають системного впливу на організм немовлят, хоча при тривалому використанні жінкою можуть викликати розвиток дисбіозу кишечника у немовлят. У той же час препарати, які добре абсорбуються, можуть навіть при незначній кількості, яка надходить до організму дитини, мати негативний вплив через незрілість ряду функціональних та метаболічних систем. До таких високотоксичних засобів відносяться, зокрема, нітрофурантоїн, кислота налідиксова. Гормони статевих залоз (естрогени, гестагени, андрогени), хоча і про-

никають у грудне молоко у незначній кількості, у силу своїх фармакодинамічних ефектів можуть викликати небажані ускладнення розвитку статевих органів та молочної залози дитини.

У випадку, коли ризик від використання лікар-

ського засобу для дитини переважає над користю його застосування у матері або користю для нього материнського молока, рекомендується переведення дитини на штучне вигодовування до моменту припинення використання відповідного препарату.

Таблиця 2

Лікарські засоби, які впливають на секрецію молока

Лікарський засіб	Можливий побічний ефект
1. Категорично протипоказані	
Антибактеріальні засоби Хлорамфенікол (левоміцетин)	Зниження кровотворної функції кісткового мозку, гранулоцитопенія, нудота, зригування, блювання, жовтяниця, гіпотермія, судоми, порушення дихання (синдром «сірої дитини»).
Тетрациклін	Утворення комплексів з солями кальцію, що порушує формування кісткової тканини зубів.
Фторхінолони Сульфаніламідні препарати	Хондротоксичність, порушення процесів росту дитини. Гемолітична анемія у дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, білірубінова енцефалопатія, висип на шкірі.
Кислота налідиксова	Гемолітична анемія у дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
Антипротозойні засоби Метронідазол	Мутагенна і канцерогенна дія; блювання, анорексія, діарея.
Тинідазол	Мутагенна і канцерогенна дія.
Противірусні засоби (амантадин, ганцикловір, зидовудин, ремантадин)	Затримка сечі, нудота, блювання, висип на шкірі.
Засоби, що переважно впливають на ЦНС Фенітоїн (дифенін) Натрію вальпроат	Метгемоглобінемія, петехії на шкірі, сонливість, колапс. Сонливість, пригнічення рефлексів, рідко – гепатотоксичність.
Препарати літію	Артеріальна гіпотензія, гіпотермія, порушення кровообігу, дисфункція нирок.
Барбітурати	Седативний ефект, метгемоглобінемія, зниження рефлексів, у тому числі смоктального, посилення метаболізму стероїдних гормонів.
Резерпін	Сонливість, набряк слизової оболонки носа із порушенням носового дихання і відмовою від груді, гіперкринія бронхів, пронос.
Наркотичні анальгетики (регулярно) Препарати інших груп Йодиди Антитиреоїдні засоби	Пригнічення дихання, розвиток лікарської залежності, синдром відміни.
Радіопрепарати (131 I, 125I, галій, тощо) Фенілін Алкалоїди ріжок	Пригнічення функції щитоподібної залози. Зоб, пригнічення функції щитоподібної залози, лейкопенія, агранулоцитоз.
Хлорпропамід Циклоспорин	Порушення функції, рідко – рак щитоподібної залози (I), пригнічення функції кісткового мозку (Ca). Геморагічні ускладнення. Пригнічення секреції пролактину і лактації; ознаки ерготизму (блювання, діарея, слабкий пульс, артеріальна гіпотензія, судоми). Гіпоглікемія, жовтяниця, олігурія. Потенційна нефротоксичність.
II. Небажані лікарські засоби	
Броміди Мепробамат Похідні бензодіазепіну (діазепам, хлосепід, оксазепам та ін.) Аміназин Етосуксимід М-холіноблокатори Глюкокортикоїди (в дозах ≥ 100 мг/добу) Індометацин Саліцилати (у великих дозах) Похідні сульфонілсечовини Теофілін Хлорохін	Висип на шкірі, сонливість, загальна слабкість. Артеріальна гіпотензія. Седативний ефект, апное, артеріальна гіпотензія, Сонливість, млявість смоктання, дрижання. Пригнічення ЦНС. Антихолінергічні ефекти Пригнічення функції надниркових залоз. Судоми. Метаболічний ацидоз, геморагії. Гіпоглікемія. Дратівливість, порушення сну, тахікардія, дрижання. Гемолітична анемія у дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Продовження таблиці 2

Лікарські засоби, які впливають на секрецію молока

Нітрофурантоїн	Гемолітична анемія у дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.
Ізоніазид	Дефіцит піридоксину, анти-ДНК-активність, ураження печінки.
Алюмінійвмісні антациди	Затримка розвитку.
Естрогени	Фемінізація, гінекомастія у хлопчиків.
Препарати золота	Висип на шкірі, запалення нирок і печінки.
Ретиноїди	Можлива канцерогенна дія.

До категорично протипоказаних засобів віднесені препарати, ризик негативного впливу яких на новонароджених перевищує користь для дитини грудного молока. Якщо стан жінки потребує використання цього засобу, лактацію слід припинити, перевівши дитину на штучне вигодовування. До категорії небажаних віднесені препарати, які можуть негативно впливати на стан здоров'я чи подальший розвиток дитини, але потенційний ризик їх використання менший, ніж користь від грудного вигодовування, а також ефект лікування для матері. Як правило, у таких випадках лактацію переривати не рекомендують, але, з урахуванням

фармакокінетики препарату, застосовують його у мінімально можливій терапевтичній дозі, відразу після годування, щоб зменшити кількість засобу, яка надходить у молоко. За можливості використовують інший лікарський засіб з аналогічними фармакологічними властивостями, але меншими негативними наслідками його застосування для немовляти.

Описані особливості застосування лікарських засобів у новонароджених є основою сучасного вчення про фармакотерапію захворювань неонатального періоду, потребують постійної уваги фармакологів та клініцистів – педіатрів.

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ.
ЧАСТЬ III. ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕРИОД
КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ**

А.Г.Ципкун

**ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)**

Резюме. В лекции представлены современные взгляды на особенности фармакотерапии в период кормления грудью. Обсуждаются средства, которые стимулируют или подавляют лактацию. Дана характеристика фармакологических препаратов, которые являющихся потенциально опасными с учетом критериев нежелательности и категорического запрета.

Ключевые слова: фармакотерапия, лактация.

**PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY
AND CLINICAL PHARMACOLOGY
IN NEONATAL PERIOD
PART III. PHARMACOTHERAPY
IN BREASTFEEDING PERIOD**

A.G.Tzipcun

**SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology NAMS of Ukraine»
(Kiev, Ukraine)**

Summary. Modern views on peculiarities of pharmacotherapy in breastfeeding period were presented in the article. Remedies which stimulate or inhibit lactation are discussing. The description of pharmacology medicines which are potentially dangerous using criteria of undesirability and categorical prohibit was presented.

Keywords: pharmacotherapy, lactation.