

Хроническая интоксикация наркотиками сопровождается ферментным и минеральным дисбалансом, нарастающим при увеличении стажа наркотической зависимости. Их дисбаланс в условиях нарастающего окислительного стресса способствует развитию эндотоксикоза и соматической патологии у лиц с наркотической зависимостью. Представляет интерес исследование АОС человека в условиях хронической наркотизации и поиск методов и средств, позволяющих компенсировать формирующиеся нарушения.

#### Литература.

1. Белоглазова С.И. Метаболические факторы формирования пневмоний у лиц с наркотической зависимостью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2007. 22 с.
2. Бисалиев Р.В., Вешнева С.А., Великанова Л.П. и др. Анализ причин смертности больных опиоидной наркоманией // Наркология. 2006. № 11. С. 59–61.
3. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А., Киржанова В.В. и др. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения // Вопросы наркологии. 2008. № 3. С. 105–118.
4. Кошкина Е.А. Заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанная с употреблением психоактивных веществ, в Российской Федерации в динамике за 5 лет // Вопросы наркологии. 2011. № 1. С. 17–27.
5. Москаленко В.Д. Медицинские последствия алкоголизма и наркомании // Наркология. 2007. № 7. С. 52–54.
6. Хасина М.А., Двинская С.А., Белоглазова С.И. и др. Возможность прогнозирования пневмонии у лиц с наркотической зависимостью // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. № 31. С. 33–36.
7. Хасина М.Ю., Молочников В.О., Махачкеева Т.А. Элементный состав крови и активность металлозависимого ферментативного звена антиоксидантной защиты у лиц с наркотической зависимостью // Вопр. наркол. 2011. № 2. С. 50–55.
8. Baum M.K., Campa A., Lai S., Lai H. Zinc status in human im-

- munodeficiency virus type 1 infection and illicit drug use // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 37, Suppl. 2. P. 117–123.
9. Erat M., Demir H., Sakiroglu H. Purification of glutathione reductase from chicken liver and investigation of kinetic properties // Appl. Biochem. Biotechnol. 2005. Vol. 2, No. 125. P. 127–138.
10. Lukasik I., Golawska S. Activity of Se-independent glutathione peroxidase and glutathione reductase within cereal aphid tissues // Biol. Lett. 2007. Vol. 44, No. 1. P. 31–39.
11. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. P. 219–242.
12. Sfar S., Jawed A., Braham H. et al. Zinc, copper and antioxidant enzyme activities in healthy elderly Tunisian subjects // Exp. Gerontol. 2009. Vol. 44, No. 12. P. 812–817.
13. Yannarelli G.G., Fernandez-Alvarez A.J., Santa-Cruz D.M., Tomaro M.L. Glutathione reductase activity and isoforms in leaves and roots of wheat plants subjected to cadmium stress // Phytochemistry. 2007. Vol. 68, No. 4. P. 505–512.

Поступила в редакцию 13.02.2013.

#### ACTIVITY OF ANTIOXIDANT PROTECTION ENZYMES DEPENDING ON DRUG ADDICTION PERIOD

M.A. Khasina, T.A. Makhachkeeva, M.Yu. Khasina, V.O. Molochnikov

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation)

*Summary* – The authors have determined activity of metal-dependent antioxidant enzymes - superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and concentration of their cofactors – selenium, copper and zinc in blood of patients with different period of drug addiction (5 year, from 5 to 10 years, from 10 to 15 years, and over 15 years). As reported, there was a significant inhibition of enzyme strength against the background of a deficit of these bioelements. The authors have determined a correlation between the decreasing enzyme strength and reducing quantity of bioelements, and the period of drug abuse. This dependence was strongly marked and progressed.

**Key words:** drug abuse, antioxidant enzymes, bioelements.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 2, p. 41–43.

УДК 618.2:615.065

## ИНТЕГРИРОВАНИЕ СЛУЖБЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ КАК ОДИН ИЗ ЭТАПОВ ФАРМАКОНАДЗОРА У БЕРЕМЕННЫХ

Ю.В. Феоктистова<sup>1</sup>, Е.А. Поддубный<sup>1</sup>, И.И. Шмыкова<sup>1</sup>, С.В. Воронин<sup>2</sup>, Б.И. Гельцер<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), <sup>2</sup>Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), <sup>3</sup>Владивостокский государственный университет экономики и сервиса (690014, г. Владивосток, ул. Гоголя, 41)

**Ключевые слова:** беременность, врожденные пороки развития, лекарственные средства.

Частота врожденных аномалий в мире различна и в большей степени зависит от того, насколько корректно организована система их мониторинга. Профилактика врожденных пороков развития плода на прегравидарном, пренатальном и постнатальном этапах является приоритетной задачей здравоохранения. Анализ фармакотерапии 1306 беременных в Приморском крае в 2004–2010 гг. показал, что наиболее часто лекарственные препараты принимались в первый и второй критические периоды. Только 27,94 % назначенных лекарственных средств являлись относительно безопасными для плода (категории А, В FDA). Наиболее широко (36,12 %) использовались препараты с неустановленной безопасностью (категория N FDA). В 35,94 %

случаев назначались средства с риском тератогенного или эмбриотоксического эффектов (категории С, D, X FDA). Делается вывод, что совместная работа генетиков и клинических фармакологов позволяет повысить безопасность использования лекарственных средств у беременных.

Одной из ведущих причин детской инвалидности является врожденная патология. Частота врожденных аномалий в мире различна и в большей степени зависит от того, насколько корректно организована система ее мониторинга. Средняя частота врожденных аномалий развития среди плодов в популяции, как правило, не превышает 2 % (от 0,5 до 3,2 %) [1]. По данным зарубежных авторов, предположительно 1–3 % врожденных

Феоктистова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ТГМУ; e-mail: feoktistovauv@rambler.ru

пороков развития (ВПР) являются следствием приема беременной лекарственных тератогенов [3]. По отечественным данным, до 5% всех врожденных аномалий имеет связь с фармакотерапией у будущей матери [6, 7, 10]. Учитывая широкую распространенность и тяжесть клинических проявлений ВПР, одной из приоритетных задач здравоохранения является их профилактика на всех этапах – прегравидарном, пренатальном и постнатальном. Внедрение методов профилактики в практическую медицину может иметь значительный медицинский и социально-экономический эффект.

Одним из направлений профилактической работы является кооперация службы клинических фармакологов и медицинских генетиков. Специалистами указанных служб проводится консультирование беременных группы повышенного риска по рождению ребенка с ВПР вследствие приема лекарственных средств (ЛС). На первом уровне (акушерско-гинекологические службы лечебно-профилактических учреждений) проводится отбор беременных группы повышенного риска по рождению ребенка с ВПР или наследственным заболеванием. На втором уровне (региональная медико-генетическая консультация, служба клинической фармакологии и детская хирургическая служба) выполняются консультирование беременных, ультразвуковое исследование плода, инвазивная пренатальная диагностика, определяется прогноз для жизни и здоровья плода. Сроки проведения и виды этих исследований определены нормативными документами МЗ РФ [4].

**Материал и методы.** Работа выполнена в форме ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2004–2010 гг. на базе Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи (Владивосток). Методом сплошной выборки проведен анализ фармакотерапии 1306 беременных, которые самостоятельно или по назначению лечащего врача принимали какие-либо ЛС и в последующем обратились на консультацию к клиническому фармакологу. В ходе исследования помимо сбора анамнеза проанализированы индивидуальные карты беременных, выписки из историй болезни, амбулаторные карты. При анализе безопасности фармакотерапии использовалась классификация риска применения ЛС при беременности, разработанная Управлением по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов (FDA – Food and Drug Administration) США.

**Результаты исследования.** Анализ фармакотерапии показал, что наиболее часто ЛС принимались в первый и второй критические периоды. В среднем каждая женщина получила  $3,53 \pm 0,15$  ЛС. Показаниями здесь служили воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции дыхательных путей и мочевыделительной системы, патология органов желудочно-кишечного тракта, оперативные вмешательства, аллергические реакции. Вряде случаев женщины самостоятельно принимали ЛС с целью снижения веса, проведения медикаментозного

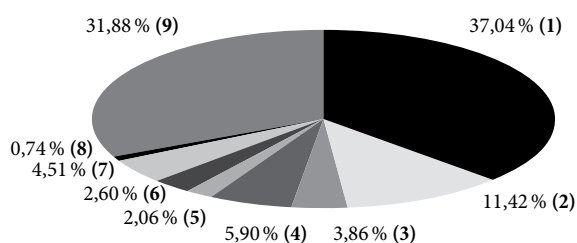


Рис. Структура лекарственных назначений у беременных:

1 – противоиnфекционные и противопаразитарные ЛС, 2 – НПВС, 3 – половые гормоны и их антагонисты, 4 – средства, влияющие на центральную нервную систему, 5 – глюкокортикостероиды, 6 – вакцины, 7 – ЛС, применяемые при заболеваниях органов дыхания, 8 – антигипертензивные препараты, 9 – прочие.

аборта, купирования болевого и катарального синдромов, при наркозависимости. Несколько беременных получали базисную терапию по поводу бронхиальной астмы, эпилепсии, депрессивных состояний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ревматоидного артрита, заболеваний щитовидной железы.

Чаще всего женщины принимали противоиnфекционные препараты (рис.). В группе антибиотиков лидировали β-лактамы (291)\*, фторхинолоны (281), нитроимидазолы (271), макролиды (132). Нередко в первом триместре беременности использовались аминогликозиды (81) и тетрациклины (91), при этом 34 женщинам аминогликозиды назначались парентерально. Поводом для обращений к генетику и клиническому фармакологу послужили также прием котримоксазола (25), нитрофуранов (33), линкосамидов (18). Антибактериальные препараты прочих групп были назначены в 60 случаях. На долю противогрибковых препаратов пришлось 250 назначений, на долю противовирусных – 87 противотуберкулезных – 58, противопаразитарных – 31.

Выявлены случаи приема беременными эстрогенов (61), назначенных как с терапевтической целью, так и в составе комбинированных средств для плановой контрацепции; гестагенов (95), в том числе гестагеновых препаратов, принимаемых в период беременности (32). Помимо этого применялись препараты для медикаментозного прерывания беременности (18), антиэстрогенные (2) и антиандрогенные (2) ЛС.

90 назначений пришлось на долю производных салициловой кислоты. Другие неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – индометацин, диклофенак, кетопрофен, напроксен, ибупрофен, парацетамол – фигурировали в 411 случаях, селективные НПВС (мелоксикам, нимесулид) – в 24, малые иммунодепрессанты – в 2. В большинстве наблюдений здесь фармакотерапия проводилась женщинами самостоятельно с целью купирования гипертермического и болевого синдромов. Шесть беременных получали НПВС в составе базисной терапии ревматоидного артрита.

ЛС, применяемые при заболеваниях органов дыхания, были разделены нами на средства для лечения бронхиальной астмы за исключением топических

\* Здесь и далее в скобках – количество назначений.

глюкокортикостероидов (50), секретолитики и средства, стимулирующие моторную функцию дыхательных путей, и противокашлевые средства (158).

Из антигипертензивных препаратов в первые два триместра беременности в 7 случаях использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. На долю  $\beta$ -блокаторов пришлось 17 назначений, блокаторов медленных кальциевых каналов – 2, антигипертензивных средств центрального действия – 6, диуретиков – 1,  $\alpha$ -блокаторов – 1, антигиперлипидемических средств – 2.

Анализируя назначения ЛС, влияющих на центральную нервную систему, следует заметить, что наиболее часто в медико-генетическую консультацию обращались пациентки, принимавшие противосудорожные препараты (66), анксиолитики (36), антидепрессанты (38), нейролептики (18). Показаниями для консультации генетика и клинического фармаколога также явились прием ноотропов (33), корректоров нарушений мозгового кровообращения (13), наркотических анальгетиков (11), наркотиков (10), миорелаксантов (9), средств для ингаляционного (4) и неингаляционного (11) наркоза, серотонинергических средств (5), дофаминиметиков (8), регуляторов аппетита (4), снотворных (3) и седативных (2) препаратов, ненаркотических анальгетиков центрального действия (1).

Из глюкокортикостероидов, как правило, применялись топические средства для местного лечения и в составе базисной терапии бронхиальной астмы (58). Системные глюкокортикостероиды (37) использовались с целью оказания неотложной помощи при острой крапивнице, ангионевротическом отеке, а также в составе базисной терапии ревматоидного артрита.

Живые вакцины против кори и краснухи были введены в 32 случаях, инактивированные вакцины и анатоксины против вирусного гепатита В дифтерии/столбняка, клещевого энцефалита, бешенства – в 88. Вакцинация проводилась как в плановом порядке, так и по экстренным показаниям.

В группу «прочие» включены антигистаминные препараты (195), витамины (193), иммуномодуляторы

(179), общетонизирующие средства и адаптогены (94), деконгестанты (86), спазмолитики (84), антисептики (73), микроэлементы (61), антидоты (56), травы (51), биологические активные добавки (42), энтеросорбенты (33), ферменты и антиферменты (33), местные анестетики (32), пробиотики (27), гепатопротекторы (23), лекарственные препараты животного (6) и растительного (22) происхождения, гипогликемические средства (21), влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (19), антиоксиданты и антигипоксанты (15), средства, снижающие кислотность (14), простогландины (11), плазмозамещающие средства (10), диуретики (10), желчегонные препараты (9), кровоостанавливающие средства (9), дерматотропные средства (9), хондропротекторы (5), антиагреганты (5), м-холиноблокаторы (5), ангиопротекторы (5), органические производные мышьяка (5), ингибиторы фибринолиза (4), антикоагулянты (4), иммунодепрессанты (4), антитиреоидные препараты (4), анаболики (4), гормоны щитовидной железы (3), антиангинальные средства (2), аминокислоты (1), антиаритмики (1), гомеопатические средства (1), антихолинэстеразные средства (1), противоопухолевые препараты (1), противоподагрические средства (1), средства для коррекции нарушений при алкоголизме токсико- и наркомании (1), рентгеноконтрастные средства (1).

**Обсуждение полученных данных.** Только 27,93 % назначенных ЛС являлись относительно безопасными для плода (категории А, В). К данной группе были отнесены  $\beta$ -лактамы антибиотики, полиены, гормоны щитовидной железы, витамины, некоторые антигистаминные лекарственные средства. Сюда были включены и гестагенные препараты, применяемые в период беременности (табл.).

В настоящее время в клиниках России применяются два препарата для лечения угрозы прерывания и для подготовки к беременности в связи с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла: прогестерон микронизированный в виде вагинальных капсул и дидрогестерон в виде таблеток, применяемых перорально. Оба препарата вырабатываются из одного

Таблица

Распределение ЛС по степени отрицательного влияния на плод

Фармакологическая группа	Категория FDA					
	A	B	C	D	X	N
Антигипертензивные препараты	–	6	15	12	–	1
Противоинфекционные и противопаразитарные ЛС	–	739	579	102	1	288
Вакцины	–	–	120	–	–	–
Глюкокортикостероиды	–	44	48	–	–	3
Половые гормоны и их антагонисты	–	–	–	67	83	28
ЛС, применяемые при заболеваниях органов дыхания	–	21	51	–	–	136
НПВС	–	178	162	90	1	96
ЛС, влияющие на центральную нервную систему	–	27	58	65	10	112
Прочие	183	91	154	5	35	1003
Итого:	абс.	183	1106	1187	341	1667
	%	3,97	23,97	25,73	7,39	2,82

вида растительного сырья. Дополнительная обработка «натурального» прогестерона повысила биодоступность дидрогестерона в 10 раз. На сегодняшний день в отношении дидрогестерона отсутствуют данные, свидетельствующие об увеличении числа врожденных аномалий под его влиянием. В ходе экспериментальных исследований на животных при введении дидрогестерона в дозах, превышающих таковые для человека, отрицательного влияния на эмбрион не обнаружено [2].

Наиболее широко (36,12% назначений) использовались препараты с неустановленной безопасностью (N FDA). Некоторые из них (растительные, гомеопатические, метаболические средства, антигипоксанты, иммуномодуляторы) относились к ЛС с недоказанной эффективностью. В 35,94% применялись средства с риском тератогенного или эмбриотоксического эффектов – категории C, D, X (табл.). Комбинированные препараты оценивались по их компонентам [10].

Данные отечественных и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований также свидетельствуют о том, что уровень назначения ЛС беременным женщинам чрезвычайно высок. По результатам ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2003–2004 гг. в шести городах Центральной России, где изучалась практика применения лекарств во время беременности, установлено, что 13,5% назначенных ЛС представляли потенциальный риск для плода (категории C, D и X) [5, 7]. Исследование, проведенное в 2005 г. в Северной Индии, показало, что 12,1–16,9% женщин получали во время беременности потенциально опасные для плода ЛС [5, 9]. По данным многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, выполненного в 2007 г. в Пакистане, каждая беременная получала от 1 до 10 препаратов, при этом ЛС с подтвержденным тератогенным потенциалом среди них составили 0,5% [5, 8].

Благодаря формированию системы взаимодействия клинических фармакологов и генетиков, удалось выявить 30 беременных, имевших плод с ВПР, предположительно связанным с тератогенным воздействием ЛС [2, 4]. Более 60% таких беременностей были прерваны, оставшиеся – пролонгированы, но женщины до наступления родов смогли совместно с акушером-гинекологом, неонатологом и хирургом запланировать место проведения родов и последующих сроков и видов оперативного лечения и реабилитации ребенка.

Таким образом, ситуацию, связанную с назначением лекарственной терапии беременным в Приморском крае следует считать неблагоприятной. Нередко в первом триместре беременности применяются лекарственные препараты, обладающие потенциальным риском для плода. Введение на территории Приморского края системы интегрировавшей генетиков и клинических фармакологов позволяет повысить безопасность использования ЛС в такой ответственной области, как фармакотерапия беременных, что, несомненно, будет способствовать снижению частоты рождения детей с ВПР и фетопатиями, возникшими вследствие использования ЛС.

#### Литература

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. СПб.: Н-Л, 2007. 288 с.
2. Безопасность фармакотерапии у беременных / Е.В. Елисеева, Ю.В. Феоктистова, И.И. Шмыкова. 3-е изд., перераб. и доп. Владивосток: Медицина ДВ, 2012. 108 с.
3. Борьба с наследственными болезнями [пер. с англ.]: доклад научной группы ВОЗ / Серия технических докладов ВОЗ. М.: Медицина, 1997. № 865. 134 с.
4. Елисеева Е.В., Поддубный Е.А., Воронин С.В. и др. Опыт совместной работы служб клинической фармакологии и медицинской генетики // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2011. № 9–10. С. 17–23.
5. Елисеева Е.В., Поддубный Е.А., Воронин С.В. и др. Применение лекарственных средств у беременных в Приморском крае: ретроспективный анализ // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. №1. С. 79–82.
6. Заболевания легких при беременности / под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. М.: Атмосфера, 2002. 88 с.
7. Стриженов Е.А., Гудков Л.С. Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2007. Т. 9, № 2. С. 162–175.
8. Rohra D.K., Das N., Azam S.I. et al Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: a cross sectional study // BMC Pregnancy and Childbirth. 2008. Vol. 8. P. 24. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/8/24> (дата обращения 12.08.2010).
9. Sharma R., Kapoor B., Verma U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India // Indian. J. Med. Sci. 2006. Vol. 60, No. 7. P. 277–287. URL: <http://www.indianjmedsci.org/article.asp?issn=0019-5359;year=2006;volume=60;issue=7;spage=277;epage=287;aulast=Sharma> (дата обращения 8.08.2010).
10. Scheinfeld N.S., Allan J.M., Davis A. Teratology and Drug Use During Pregnancy. Updated: Apr 27, 2009. URL: <http://www.emedicine.com/med/topic3242.htm> (дата обращения 12.03.2011).

Поступила в редакцию 11.01.2013.

#### INTEGRATION OF CLINICAL PHARMACOLOGY SERVICE AND MEDICAL GENETICS AS ONE OF THE STAGES OF PHARMACOLOGICAL SURVEILLANCE IN PREGNANT WOMEN

Yu. V. Feoktistova<sup>1</sup>, E. A. Poddubnyy<sup>1</sup>, I. I. Shmyikova<sup>1</sup>, S. V. Voronin<sup>2</sup>, B. I. Geltser<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russian Federation), <sup>2</sup> Regional Clinical Centre of Specialised Medical Care (30/37 Uborevicha St. Vladivostok, 690091 Russian Federation), <sup>3</sup> Vladivostok State University of Economics and Service (41 Gogolya St. Vladivostok 690014 Russian Federation)

**Summary** – The frequency of innate anomalies throughout the world varies and to a greater extent depends on the surveillance system management. The prevention of foetal congenital anomalies during preconception, prenatal and postnatal stages is a top-priority target of the health care service. Analysing the pharmacotherapy of 1306 pregnant women in Primorsky Krai in 2004–2010, the authors concluded that the medications were being prescribed during the first and the second critical periods. Only 27.94% of prescribed medications were relatively safe for foetus (A, B FDA categories). In 36.12% of cases these were drugs of unascertained safety (N FDA category). In 35.94% cases the doctors prescribed medications known for their risks for teratogenic and embryotoxic properties (C, D, X FDA categories). As reported, the joint efforts of genetics and clinical pharmacologists allow to increase the safety in prescribing medications for pregnant women.

**Key words:** pregnancy, foetal congenital anomalies, medications.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 2, p. 43–46.