

Фесенко У.А.

Харківський національний медичний університет

**ВИБІР ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЗНЕБОЛЮВАННЯ У ВАГІТНИХ**

Проаналізовано дані літератури щодо вибору препаратів для знеболювання у вагітних. Описано фізіологічні зміни при вагітності, які впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ліків.

**Ключові слова:** анестезія, аналгезія, вагітність.

Фізіологічні зміни в організмі вагітних жінок з боку кардіоваскулярної системи, легень, нирок, шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи впливають на фармакокінетику лікарських препаратів (абсорбція, розподіл, метаболізм, елімінація) та їх фармакодинаміку [1]. Розуміння цих змін допоможе підібрати безпечні для вагітної жінки та плода препарати і дози.

**Абсорбція ліків**

Фармакокінетичні зміни в організмі вагітних залежать від шляху введення препаратів (табл. 1). При гастроінтестинальному введенні на швидкість абсорбції, іонізації та пікову концентрацію

в плазмі ( $C_{max}$ ) впливають пролонгація гастроінтестинального транзиту на 30–50%, зниження перистальтики, підвищення гастроінтестинального кровообігу, збільшення шлункового рН, а також нудота та блювання. При внутрішньом'язовому введенні головним чинником, який впливає на фармакокінетику препаратів, є підвищення кровообігу в м'язах, при інгаляційному – підвищення легеневого кровообігу, гіпервентиляція.

**Розподіл препаратів**

На об'єм розподілу ( $V_d$ ) препаратів в організмі вагітної впливає збільшення загальної

**Таблиця 1. Особливості абсорбції препаратів в організмі вагітних**

| Шлях введення        | Фізіологічні зміни                       | Фармакокінетичні зміни        | Препарати  |
|----------------------|--|-------------------------------|--|
| Гастроінтестинальний | ↑ гастроінтестинального транзиту         | ↓ $C_{max}$                   | Ацетамінофен, антиеметики, опіоїди                         |
|                      | ↓ перистальтики                          | ↑ абсорбції                   | Усі  |
|                      |  | ↓ абсорбції                   | Препарати, які метаболізуються у шлунково-кишковому тракті |
|                      | ↑ гастроінтестинального кровообігу       | ↑ абсорбції                   | Усі  |
|                      | ↑ шлункового рН                          | ↑ іонізації                   | Слабкі кислоти   |
|                      |  | ↓ іонізації<br>↑ абсорбції    | Слабкі основи  |
| Нудота та блювання   | ↓ абсорбції<br>↓ $C_{max}$               | Усі                           |  |
| Внутрішньом'язовий   | ↑ кровообігу в м'язах                    | ↑ абсорбції<br>↑ концентрації | Усі  |
| Легеневий            | ↑ легеневого кровообігу, гіпервентиляція | ↑ абсорбції                   | Усі інгаляційні анестетики, інші інгаляційні препарати     |

Примітка: ↑ – підвищення, ↓ – зниження.

води (до 8 л), об'єму плазми (на 40–50%) та амніотичної рідини, а також збільшення жирової маси. У зв'язку зі зниженням концентрації альбуміну в плазмі під час вагітності підвищується вільна фракція препаратів, що загрожує системною їх дією (табл. 2).

### Метаболізм препаратів

На печінковий метаболізм препаратів впливають такі фізіологічні зміни в організмі

вагітних жінок, як збільшення печінкового кровообігу, підвищення рівня прогестерону та естрогенів. Особливості фетального метаболізму можуть призвести до вираженішої акумуляції препаратів в організмі плода порівняно з організмом матері (табл. 3).

### Елімінація препаратів

Елімінація препаратів через нирки у вагітних дещо підвищена внаслідок прискорення реналь-

**Таблиця 2. Особливості дистрибуції препаратів в організмі вагітних**

| Параметр                 | Фізіологічні зміни   | Фармакокінетичні зміни   | Препарати   |
|--------------------------|--|--|---|
| Об'єм розподілу          | ↑ загальної води в організмі<br>↑ об'єму плазми<br>↑ об'єму амніотичної рідини | ↑ $V_d$ гідрофільних препаратів,<br>↓ $C_{max}$  | Аміноглікозиди, ампіцилін,<br>цефалоспори́ни, ванкоміцин  |
|                          | ↑ жирової маси   | ↑ $V_d$ ліпофільних препаратів<br>↓ $C_{max}$  | Діазепам, фентаніл,<br>оксазепам, ондансетрон   |
| Зв'язування з протеїнами | ↓ альбуміну,<br>↓ зв'язування препаратів                                       | ↓ загальної концентрації<br>↑ вільної фракції<br>↑, ↓, ↔ фармакологічного ефекту залежно від препарату | Саліцилова кислота,<br>альфентаніл, бупівакаїн,<br>дексаметазон, діазепам,<br>фентаніл, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну,<br>лідокаїн, мідазолам,<br>фенобарбітал |

Примітка: ↑ – підвищення, ↓ – зниження, ↔ – без змін.

**Таблиця 3. Особливості метаболізму препаратів в організмі вагітних**

| Параметр             | Фізіологічні зміни       | Фармакокінетичні зміни   | Препарати                      |
|----------------------|--------------------------|--|--------------------------------|
| Печінка              | ↑ печінкового кровообігу | ↑ кліренс препаратів з високим метаболізмом першого проходження  | Лідокаїн, мідазолам,<br>морфін |
|                      | ↑ рівня прогестерону     | ↑ активності CYP2C9;<br>↑ загального кліренсу (T1, T2, T3)<br>↑ внутрішнього кліренсу (T3)<br>↑ активності CYP3A4<br>↑ кліренсу (T1, T2, T3) | Фенітоїн<br>Карбамазепін       |
|                      | ↑ рівня естрогенів       | ↓ активності CYP1A2<br>↑ періоду напівжиття;<br>↓ кліренсу (T1, T2, T3)  | Кофеїн                         |
| Фетальний метаболізм |                          | Можлива акумуляція метаболітів, більш виражена, ніж в організмі матері   | Нормеперидин                   |

Примітка: T1 – перший триместр, T2 – другий триместр, T3 – третій триместр; CYP – цитохром P450, ↑ – підвищення, ↓ – зниження, ↔ – без змін.

ного кровообігу, гломерулярної фільтрації, а також, можливо, за рахунок підвищення ренальної секреції. Печінкова елімінація препаратів під час вагітності, навпаки, знижується внаслідок холестазу (табл. 4).

### Прогестерон

Під час вагітності концентрація прогестерону в крові підвищується у 60–100 разів [2]. Високі дози прогестерону спричиняють втрату притомності у людини. Введення його до шлуночків мозку мишей спричиняло системну аналгезію [3]. Інtrateкальне введення прогестерону потенціює у щурів ефект спінально введеного суфентанілу [4].

**Таблиця 4. Особливості елімінації препаратів в організмі вагітних**

| Елімінація | Фізіологічні зміни   | Фармакокінетичні зміни                                | Препарати                         |
|------------|--|---|-----------------------------------|
| Ренальна   | ↑ ренального кровообігу<br>↑ гломерулярної фільтрації<br>↑ секреції? | ↑ кліренс (T1, T2, T3)                                | Бупропіон, габапентин, вігабатрин |
| Біліарна   | Холестаз   | ↓ кліренсу препаратів залежно від тубулярної секреції | Рифампіцин                        |

Примітка: ↑ – підвищення, ↓ – зниження.

### Зниження мінімальної альвеолярної концентрації інгаляційних анестетиків у вагітних

Нейрогормональні зміни під час вагітності змінюють дію препаратів на організм матері. Мінімальна альвеолярна концентрація (МАК) знижується на 16–40% у тварин [4], на 28% – для ізофлурану у жінок на 8–12-му тижні вагітності [5]. Після пологів ці показники нормалізуються протягом 3–5 діб і корелюють із рівнем прогестерону [7].

### Ендогенні опіоїди

Плазмовий рівень β-ендорфінів підвищується під час вагітності та пологів, що може знижувати потребу в аналгетиках та анестетиках [8]. Інtrateкальне введення β-ендорфінів ефективно знеболює пологи [9]. Підвищення рівня прогестерону в лікворі потенціює аналгезію від ендогенних опіоїдів. Можливо, цим пояснюється зниження потреби в анестетиках у вагітних.

### Зниження потреби в місцевих анестетиках

При спінальній та епідуральній анестезії вагітні в третьому триместрі потребують на 1/3 меншу дозу місцевого анестетика для забезпечення такого самого рівня блоку. Збільшена матка утруднює венозний відтік, що призводить до розширення епідуральних вен. Це, у свою чергу, зменшує об'єм епідурального та субарахноїдального просторів, а також знижує втрату анестетика крізь міжхребцеві отвори.

Збільшений рівень прогестерону підвищує чутливість нервів до місцевого анестетика:

змінює рецепторну активність, афінитет до натрієвих каналів та прохідність мембран нервів. Вже на 12–14-му тижні вагітності епідуральне введення місцевого анестетика спричиняє глибший сенсорний блок, ніж у невагітних жінок [10].

Біохімічні зміни також можуть сприяти зниженню потреби в анестетиках. Наприклад, гіпервентиляція при вагітності підвищує рН ліквору, що може підвищити пропорцію неіонізованої форми анестетика, а це, в свою чергу, прискорює дифузії місцевого анестетика крізь мембрану нервів [11].

### Аналгезія, індукована вагітністю = гестаційна антиноцицепція

Наприкінці вагітності та під час пологів поріг больової чутливості підвищується. Збільшення вмісту естрогенів, прогестерону та активацію ендогенної опіоїдної системи вважають головними механізмами аналгезії, індукованої

вагітністю (АІВ). АІВ реалізується через  $\kappa$ - та  $\delta$ -опіоїдні рецептори, а також  $\alpha$ -2-адренорецептори спинного мозку. АІВ виявлено і у тварин. У людини це явище ще остаточно не вивчено [12–14].

### Особливості застосування опіоїдних аналгетиків у вагітних

Багаторічний досвід застосування опіоїдів у вагітних не виявив їх тератогенної дії. Для зняття болю середньої та сильної інтенсивності у вагітних, у разі неможливості застосування регіональної анестезії, краще призначати пероральний прийом опіоїдів: морфін, фентаніл, меперидин, агоністи-антагоністи (налбуфін, бутарфанол). В акушерстві опіоїди найчастіше вводять інтратекально та епідурально з місцевим анестетиком або без нього.

#### Оксикодон

Не описано вроджених аномалій, пов'язаних з прийомом оксикодону під час вагітності. Даних про його застосування у вагітних в літературі мало. Оксикодон потрапляє до грудного молока, і хоча дози для анальгезії у матері не становлять загрози для немовлят, краще у них моніторувати побічні ефекти (седація, гастроінтестинальна дія, параметри годування) [15].

#### Морфін

Системне застосування морфіну у вагітних загрожує респіраторною депресією у плода. Така його дія набагато вираженіша порівняно з іншими опіоїдами. Морфін при системному введенні дуже швидко проходить крізь плацентарний бар'єр. Однак епідуральне (3–5 мг) та інтратекальне (0,1–0,3 мг) введення морфіну безпечно для використання після кесарева розтину для анальгезії. Завдяки водорозчинності морфін може спричинити відстрочену респіраторну депресію, тому необхідно моніторувати дихальну функцію пацієнтки протягом принаймні 12–24 год після епідурального та інтратекального введення морфіну. До грудного молока потрапляє невелика кількість морфіну, але клінічну значущість такої дози для немовлят не досліджено [15].

#### Меперидин

Меперидин – найчастіше вживаний опіоїд у вагітних. Менше викликає нудоту та депресію у плода, ніж морфін. Швидко проходить крізь плаценту: після внутрішньовенного (в/в) введення матері через 2 хв з'являється в пуповинній крові, через 6 хв досягає максимальної концентрації у плода [16]. Концентрація в пуповинній крові становить у середньому 70–77% (від 45 до 106%) від концентрації в крові матері. Доза меперидину: 50–100 мг внутрішньом'язово (в/м), 25–50 мг в/в. Максимальна дія – через 40–60 хв після в/м введення, через 5–10 хв після в/в. Тривалість дії – 2–4 год. У крові плода виявляється протягом 2–3 год після в/м введення матері [17].

Побічна дія у новонароджених: депресія дихання, низька оцінка за Апгар, ненормальна поведінка, труднощі з годуванням. Усі ці ефекти є наслідком тривалого напівжиття меперидину: у новонароджених – 18–23 год, у матері – 2,5–3,0 год; а також його активного метаболіту – нормеперидину: 60 год у новонароджених. Активний метаболіт може спричинити депресію ЦНС у новонароджених протягом 3–5 діб після застосування меперидину навіть у малих дозах [18].

Меперидин майже не впливає на активність матки. Побічні ефекти можна мінімізувати введенням малих доз в/в для забезпечення достатньої анальгезії у матері. Потрапляє до грудного молока.

#### Фентаніл

Популярний опіоїд для знеболювання пологів завдяки швидкому початку, короткій тривалості дії, вираженій аналгетичній дії та відсутності активних метаболітів. Швидко розчиняється в ліпідах, має високий рівень зв'язування з білками. Аналгетична дія у 800 разів вища за таку меперидину. Доза: 50–100 мкг в/м, 25–50 мкг в/в. При в/в введенні початок дії миттєвий, досягає максимуму за 3–5 хв, тривалість дії – 30–60 хв. При в/м введенні початок дії – через

7–8 хв, досягає максимуму за 30 хв, тривалість – 60–120 хв.

Епідуральне введення фентанілу в комбінації з бупівакаїном слабкої концентрації для знеболювання пологів поліпшує якість анальгезії, знижує моторний блок та інцидентність гіпотензії. Епідуральна інфузія 0,125% бупівакаїну з фентанілом у дозі 2 мкг/мл протягом 15 год не спричиняла кумулятивного ефекту обох препаратів у плода та новонароджених [1].

Фентаніл потрапляє до грудного молока.

### **Суфентаніл**

Суфентаніл сильніший за фентаніл і має вищу ліпофільність. Системне введення вагітним небезпечно, але широко застосовується епідурально та інтратекально для знеболювання пологів. За даними J.D. Vertommen et al., додавання суфентанілу до 0,125% бупівакаїну епідурально не лише поліпшило анальгезію, а й знизило кількість інструментальних пологів [19]. Доза до 30 мкг суфентанілу інтратекально не спричиняла респіраторної депресії плода, але комбінація 2,5 мг бупівакаїну та 10 мкг суфентанілу інтратекально значно пролонгувала пологи (114 хв – у групі суфентанілу, 148 хв – у групі суфентаніл + бупівакаїн) без побічних ефектів для матері та плода [20].

### **Альфентаніл та реміфентаніл**

Альфентаніл та реміфентаніл мають швидкий початок і коротку тривалість дії. Поки не знайшли широкого застосування в акушерстві, можливо, через те, що суфентаніл усіх задовольняє.

## **Особливості застосування неопіїдних анальгетиків у вагітних**

### **Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)**

Показання у вагітних до застосування НПЗП:

- зниження жару;
- лікування слабого болю;
- для профілактики передчасних пологів (токолітики).

Загрози у вагітних унаслідок прийому НПЗП:

1. Блокада синтезу простагландинів призводить до:
  - передчасного закриття артеріальної (боталової) протоки, легеневої гіпертензії у плода наприкінці вагітності;
  - олігогідрамніону – зменшення об'єму навколоплідних вод;
  - переносування вагітності та пролонгації пологів унаслідок зниження контрактильності матки;
  - підвищення інцидентності кровотеч під час вагітності та пологів.
2. Деякі НПЗП можуть спричинити переривання вагітності. Загалом НПЗП не рекомендовані для використання під час вагітності.

### **Ацетилсаліцилова кислота – незворотний інгібітор циклооксигенази**

У високих дозах ацетилсаліцилова кислота спричиняє тератогенний ефект у тварин, але у людини таку дію не описано [15], підвищує перинатальну смертність, пригнічує внутрішньоутробний розвиток плода. Ризик інтоксикації саліцилатом для плода дуже високий через зниження зв'язування з альбуміном. Ацетилсаліцилова кислота вільно проходить крізь плаценту. Концентрація в крові плода вище, ніж у материнській крові внаслідок повільної елімінації.

Наведені наслідки пригнічення синтезу простагландинів характерні і для ацетилсаліцилової кислоти. Ризик кровотеч високий у новонародженого від матері, яка отримувала цей препарат під час вагітності.

Малі дози (40–100 мг) застосовували для профілактики прееклампсії та затримки внутрішньоутробного розвитку у вагітних групи ризику. Деякі дослідження доводять безпечність такої дози [21].

Ацетилсаліцилова кислота потрапляє в грудне молоко в малих кількостях, проте повторне всмоктування навіть таких малих доз з материнським молоком може спричинити кумулятивні токсичні ефекти у немовлят

унаслідок зниженого кліренсу ацетилсаліцилової кислоти в їх організмі.

### **Ібупрофен**

Застосовують для профілактики передчасних пологів. Спричиняє всі наведені антипростагландинові ефекти. Не потрапляє до грудного молока в значущій кількості, тому є препаратом вибору у жінок, які годують груддю.

### **Індометацин – зворотний інгібітор циклооксигенази**

При застосуванні індометацину в першому триместрі вагітності не описано тератогенного ефекту. У другій половині вагітності він проходить крізь плаценту, концентрація в крові плода така сама, як у матері.

З 1974 р. цей препарат застосовували для профілактики передчасних пологів. Він спричиняє у плода закриття боталової протоки, легеневу гіпертензію, зниження сечовиділення, олігогідрамніон, у новонароджених – некротизуючий ентероколіт, інтракраніальні крововиливи. Ризик такої дії зростає зі строком вагітності [22].

За деякими даними, концентрація в грудному молоці дорівнює концентрації в крові матері.

### **Кеторолак**

Дослідження у кроликів та щурів не виявило дефектів у плода при застосуванні кеторолаку, але в одному дослідженні у щурів він спричиняв дистоцію під час пологів. Проходить крізь плаценту: концентрація в пуповинній крові становила 10–20% від концентрації в крові матері, яка отримала 10 мг кеторолаку в/м під час пологів [23]. Спричиняє всі антипростагландинові ефекти.

Кеторолак неефективний для знеболювання пологів, ефективний для післяопераційного знеболювання після кесарева розтину. Як компонент мультимодальної аналгезії знижує потребу в наркотичних анальгетиках.

Концентрація в грудному молоці становить 1–4% від концентрації в плазмі матері. З урахуванням біодоступності при пероральному прийомі, концентрація в плазмі немовлят

дорівнює 0,16–0,40% від материнської дози [24]. Така концентрація вважається клінічно незначною, тому кеторолак дозволений для застосування у жінок, які годують груддю.

### **Целекоксиб**

Даних про застосування целекоксибу у вагітних жінок немає. Дослідження у тварин доводять низький ризик вроджених мальформацій. Завдяки малій масі молекули целекоксибу (381 кДа), він може вільно проходити крізь плаценту. Потрапляє в грудне молоко в малих концентраціях.

### **Ацетамінофен (Парацетамол)**

Ацетамінофен (Парацетамол) широко застосовують у вагітних як антипіретик та анальгетик. Тератогенної дії не виявлено. Проходить крізь плаценту, але вважається безпечним для плода в клінічних дозах. Гепатотоксичність виявляється у високих дозах. Не впливає на тромбоцити, тому не підвищує ризик кровоточивості. Як інгібітор простагландин-синтетази спричиняє передчасне закриття артеріальної протоки, але така дія набагато менша порівняно з НПЗП.

Препарат вибору для зниження температури тіла перед пологами при хоріоамніоніті [25]. Нормалізація температури при цьому стані призводить до поліпшення стану плода та новонародженого (ритм серця, гази крові).

Потрапляє до грудного молока, але максимальне всмоктування у немовлят становить менше 2% від материнської дози, тому дозволений для використання у жінок, які годують груддю [15].

Ацетамінофен є анальгетиком першого вибору у вагітних.

Внутрішньовенна форма парацетамолу – Інфулган має швидкий початок дії порівняно з іншими шляхами введення. У складі мультимодальної аналгезії після кесарева розтину дає змогу знизити потребу в опіоїдах і дозу НПЗП. Анальгетик першого вибору після неакушерських операцій у вагітних. Максимальна доза – 4 г/добу, достатньо по

1 г двічі на добу в/в болюсно в комбінації з НПЗП.

### **Вибір місцевого анестетика для вагітних**

Місцевий анестетик для вагітної пацієнтки повинен міцно зв'язуватися з протеїнами крові, оскільки вільна фракція препарату скоріше потрапляє до організму плода крізь пори плаценти, а також бути менш жиророзчинним, що уповільнює його дифузію крізь ліпідну мембрану.

Вагітним заборонено вводити прилокаїн, який може спричинити метгемоглобінемію у матері та плода.

Місцеві анестетики не мають тератогенної дії.

Організм плода може метаболізувати амідні анестетики, але не естерні.

За відсутності протипоказань з боку матері до додавання адреналіну до розчину місцевого анестетика для вагітної потрібно обирати місцеві анестетики з вазоконстриктором, що зменшує ризик системної дії анестетика. Адреналін у концентрації 1:200 000 абсолютно безпечний для плода.

#### ***Лідокаїн***

Лідокаїн – місцевий анестетик, який часто застосовують для кесарева розтину через швидкий початок дії та низьку токсичність. Слабка основа з рКа = 7,8, зв'язування з білками – 56%, переважно з  $\alpha$ -1-глікопротеїном. 90% лідокаїну метаболізується в печінці за допомогою цитохромів. Період напіввиведення – 1,5–2,0 год.

Лідокаїн – не тератогенний. Швидко проходить крізь плаценту. Співвідношення концентрацій у крові плода та матері – 0,4–0,6. Новонароджені можуть метаболізувати лідокаїн, тому застосування для кесарева розтину при доношеній вагітності вважається безпечним. Проходження крізь плаценту лідокаїну збільшується при фетальному ацидозі внаслідок підвищення рівня неіонізованої форми, яка швидше проходить крізь плацентарний бар'єр.

Епідурально введений матері лідокаїн не спричиняє системної дії на плід.

Потрапляє до грудного молока в невеликій кількості, тому дозволений Американською педіатричною академією для застосування у жінок, які годують груддю.

#### ***Бупівакаїн***

Бупівакаїн найчастіше застосовують для знеболювання пологів в низьких концентраціях, які не спричиняють моторного блоку. Амідний анестетик тривалої дії, рКа = 8,1, зв'язування з протеїнами – 95%. Метаболізується в печінці.

На проходження крізь плаценту бупівакаїну впливають такі фактори, як зв'язування з протеїнами в організмі матері та плода, рН крові плода, плацентарне поглинання. Співвідношення концентрацій у крові плода та матері – 0,25–0,3 при одноразовому введенні, 0,3–0,5 – при тривалій інфузії. Незважаючи на низькі рівні в пуповинній крові, новонароджені протягом трьох діб після пологів продовжують виділяти бупівакаїн із сечею. Це пов'язують з тим, що плацента абсорбує бупівакаїн, який передається фетальним тканинам в кількості, яка корелює з експозицією з плацентою.

Унаслідок кардіотоксичності бупівакаїну, яка може спричинити зупинку серця, рефрактерну до стандартної серцево-легеневої реанімації, там, де вводять цей препарат, слід мати наготові набір для “ліпідного порятунку”.

Максимальна доза бупівакаїну – 2 мг/кг.

#### ***Ропівакаїн***

Проходження крізь плаценту ропівакаїну таке саме, як у бупівакаїну. Співвідношення концентрацій у крові плода та матері – 0,3. Токсичність дещо нижча за таку бупівакаїну.

Через менший моторний блок ропівакаїн є препаратом вибору для епідурального знеболювання пологів.

#### ***Левобупівакаїн***

Левобупівакаїн менш нейро- та кардіотоксичний, ніж бупівакаїн. Спричиняє триваліший сенсорний блок порівняно з бупівакаїном. Максимальна доза – 2 мг/кг.

**Хлорпрокаїн**

Естерний анестетик, був популярним в 1970-х роках завдяки швидкому початку, короткій тривалості дії, мінімальній токсичності для плода. Метаболізується плазмовою холін-естеразою. Період напівжиття – 21 с у дорослих та 43 с у новонародженого. В малій кількості проходить крізь плаценту.

Сила дії еквівалентна такій лідокаїну, тримекаїну, втричі сильніша за дію прокаїну (новокаїну). Початок дії – через 6–12 хв, тривалість дії – 30–60 хв залежно від застосованої кількості.

У 1980-х роках описано випадки нейротоксичності хлорпрокаїну (арахноїдити, нейропатії), пов'язані з низьким рН та наявністю консерванту – натрію бісульфітом. Сучасні форми препарату не містять цього консерванту.

Завдяки швидкому початку дії хлорпрокаїн досі застосовують для епідуральної анестезії при ургентному кесаревому розтині, якщо вже встановлений епідуральний катетер для знеболювання пологів.

**Особливості анестезії у вагітних**

Анестезію найчастіше проводять вагітним з приводу травм, гострої хірургічної патології. Близько 9% хірургічних втручань під час вагітності закінчуються передчасними пологами. Перинатальна смертність при цьому становить від 5,0 до 34,6% [26].

**Ризик передчасних пологів**

Значне підвищення частоти викиднів та аномалій плода має місце у жінок, які під час вагітності перенесли анестезію для планових і ургентних операцій. Серед персоналу операційних та у жінок-анестезіологів частота викиднів в 1,3—3,0 рази вища, ніж серед лікарів інших спеціальностей.

**Вимоги до анестезії у вагітних при неакушерських операціях:**

- безпека матері в умовах змінених вагітністю життєво важливих функцій організму;
- підтримання нормального маточно-плацентарного кровообігу;

- максимальний захист плода;
- запобігання підвищенню тону м'язів міометрію для зниження ймовірності передчасних пологів.

*Препарати для наркозу можуть впливати як безпосередньо, так і опосередковано на плід на будь-якому строку вагітності. Прямі ефекти: пригнічення росту клітин, затримка ділення, поява аномальних форм клітин у результаті неправильного ділення та порушення синтезу ДНК. Експерименти на тваринах свідчать про дозозалежність такого ефекту.*

**Найзагрозливіші періоди для прямої дії анестетиків:**

- органогенезу – з 15-ї до 56-ї доби внутрішньоутробного розвитку;
- мієлінізації нервових волокон – з 28-го тижня вагітності до 2–3-го місяця життя новонародженого мієлінові клітини вкрай чутливі до змін метаболізму та дії зовнішніх факторів.

*Опосередкована дія анестетиків на плод реалізується через зміни матково-плацентарного кровотоку. Більшість загальних анестетиків знижують перфузійний тиск у плаценті або підвищують опір судин матки, що може призвести до депресії плода. Якщо це відбувається під час кесарева розтину, то своєчасна та правильна реанімація новонародженого може виправити ситуацію. Якщо така ситуація має місце при хірургічних втручаннях з приводу іншої патології у вагітних, то наслідком її може бути антенатальна загибель плода.*

*Сумний досвід 1960-х років – застосування талідоміду – свідчить про існування медикаментозної агресії для плода. В перший та другий триместр вагітності плод не може самостійно метаболізувати і виводити препарати для анестезії. Гіпоксія та гіперкапнія підвищують проникність гематоенцефалічного і матково-плацентарного бар'єрів для препаратів як у матері, так і у плода.*

### **Анестезія в першому триместрі вагітності**

Хірургічні втручання та анестезія лише за життєвими показаннями!

Больовий синдром необхідно купірувати швидко та ефективно, оскільки будь-яка гіперкатехоламіємія, особливо в ранні строки вагітності, – серйозна причина передчасного переривання вагітності.

*Вазодилатація, яка починається вже на ранніх строках вагітності, може призвести до розвитку відносної гіповолемії, додаткового викиду катехоламінів і спровокувати переривання вагітності.* Тому перед операцією необхідно провести превентивну інфузійну терапію.

*Усі вагітні належать до групи ризику аспіраційних ускладнень.* За 30–60 хв до наркозу необхідно призначати антациди та метоклопрамид (церукал, реглан). Призначення блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, особливо в ранні строки вагітності, небажане, оскільки вони легко проходять крізь плаценту та підвищують у плода рівень трансаміназ у сироватці крові, порушують окисне фосфорилювання.

Швидка інтубація трахеї з прийомом Селіка захистить від аспірації. Міорелаксанти короткої дії (дітілін, тракріум, рокуроніум) слід застосовувати для інтубації.

Краще застосовувати регіонарну (епідуральну, спінальну, провідникову), місцеву анестезію. Для загальної анестезії краще застосовувати пропофол, тіопентал, інгаляційні анестетики (галотан, севоран). Протипоказаний кетамін (має окситоциноподібний ефект), закис азоту (чинить токсичну дію на клітини, які активно ростуть, підвищує частоту мертвороженості, гальмує розвиток плода, спричиняє деформацію скелетних і м'язових тканин плода, дефіцит метіоніну, знижує швидкість синтезу ДНК).

Нейротоксична дія загальних анестетиків є актуальною темою у зарубіжних журналах з

анестезіології. J. Sprung et al. [27] дослідили 5320 дітей 1976–1982 року народження в штаті Міннесота (США), з них 497 народжені за допомогою кесарева розтину (193 – під загальною анестезією, 304 – під регіональною), решта – через вагінальні пологи. Частота нездатності до навчання була однаковою серед дітей, народжених природним шляхом та за допомогою кесарева розтину. Серед останньої групи дітей ризик нездатності до навчання був нижчим при застосуванні регіональної анестезії порівняно з загальною анестезією.

Загальні анестетики, зокрема, ізофлуран, знижуючи активність нейронів, можуть потенційно порушувати виділення tPA, що, в свою чергу, призведе до посилення дії proBDNF через p75<sup>NTR</sup>, результатом чого є нейрональний апоптоз [28].

Токсична дія кетаміну на головний мозок підтверджена у приматів: введення його протягом 24 год вагітним мавпам макака-резус спричинило загибель нейронів у корі головного мозку плода [29].

*Анестезіологам, особливо в акушерстві, слід пам'ятати визначення наркозу R.R.Macintosh (1947): «наркоз – це медикаментозна кома».* Через 63 роки E.N.Brown et al. підтверджують: «Загальна анестезія, по суті, є зворотною медикаментозною комою. Однак, анестезіологи називають її “сон”, щоб не лякати пацієнтів» [30].

### **Анестезія у другому триместрі вагітності**

Більшість хірургічних операцій, які неможливо відкласти до закінчення вагітності, проводять саме у другому триместрі (14–28-й тиждень). У цей період менший ризик тератогенної дії препаратів і значно менший ризик спонтанних абортів порівняно з третім триместром, що пов'язано з меншою збудливістю матки.

Загальні принципи вибору методу анестезії та препаратів такі самі, як і в першому триместрі. Потрібно запобігати гіпер-

вентиляції ( $p_{\text{et}}\text{CO}_2$  слід підтримувати на рівні 32–34 мм рт. ст.).

Починаючи з другого триместру, вагітну необхідно транспортувати в операційну лише в положенні на боці, щоб запобігти симптому компресії нижньої порожнистої вени.

### Анестезія в третьому триместрі вагітності

Хірургічні втручання в цей період вкрай небажані через загрозу передчасних пологів. Якщо можливо, то слід дочекатися строку, коли у плода дозріють легені. Плановим операціям у третьому триместрі інколи може передувати операція кесарева розтину. Принципи вибору методу та препаратів описано вище.

### Післяопераційний період

Анестетики можуть виділятися з молоком і чинити негативну дію на новонародженого, тому дитину краще декілька днів годувати штучно. Ліки, які виводяться з молоком і можуть негативно впливати на дитину: морфін, промедол, адреноміметики, атропін, метилдопа, фенобарбітал, бензодіазепіни, амітриптилін, солі літію, непрямі антикоагулянти, антибіотики тощо.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Pharmacology of pain* By ed. P. Beaulieu et al. (2010) Seattle. IASP Press. 622 p.
2. Datta S., Hurley R.J., Naulty J.S., et al. (1986) Plasma and cerebrospinal fluid progesterone concentrations in pregnant and nonpregnant women. *Anesth Analg*; 65: 950-4.
3. Kavaliers M., Wiebe J.P. (1987) Analgesic effects of the progesterone metabolite, 3- $\alpha$ -hydroxyl-5 $\alpha$ -pregnane-20-one, and possible modes of action in mice. *Brain Res*; 415: 393-8.
4. Jayaram A., Carp H. (1993) Progesterone-mediated potentiation of spinal sufentanil in rats. *Anesth Analg*; 76: 745-50.
5. Palakniuk R.J., Shnider S.M., Eger E.L. (1974) Pregnancy decreases the requirement of inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology*; 41: 82-3.
6. Gin T., Chan M.T.V. (1994) Decreased minimum alveolar concentration of isoflurane in pregnant humans. *Anesthesiology*; 81: 829-32.
7. Zhou H.H., Norman P., DeLima L.G. et al. (1995) The minimum alveolar concentration of isoflurane in patients undergoing bilateral tubal ligation in postpartum period. *Anesthesiology*; 82: 1364-8.
8. Steinbrook R.A., Carr D.B., Datta S., et al. (1982) Dissociation of plasma and cerebrospinal fluid beta-endorphin immunoreactivity levels during pregnancy and parturition. *Anesth Analg*; 61: 893-7.
9. Oyama J., Akitoma, Takeo T., et al. (1980) Beta endorphin in obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol*; 137: 613-6.
10. Fagraeus L., Urban B., Bromage P. (1983) Spread of epidural analgesia in early pregnancy. *Anesthesiology*; 58: 184-7.
11. Hirabayashi Y., Shimizer R., Saitah K., et al. (1996) Acid-base state of cerebrospinal fluid during pregnancy and its effect on spinal anesthesia. *Br J Anaesth*; 77: 352-5.
12. Jayaram A., Singh P., Carp H. (1995) Sch 32615, an enkephalinase inhibitor, enhances pregnancy-induced analgesia in mice. *Anesth Analg*; 80: 944-8.
13. Dawson-Basoa M.E., Gintzler A.R. (1998) Gestational and ovarian sex steroid antinociception synergy between spinal  $\kappa$  and opioid system. *Brain Res*; 757: 37-42.
14. Lin N.J., Gintzler A.R. (1999) Gestational and ovarian sex steroid antinociception: relevance of uterine afferent and spinal  $\alpha_2$ -noradrenergic activity. *Pain*; 83: 359-68.
15. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (2008) *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins.
16. Crawford J.S., Rudofsky S. (1965) The placental transmission of pethidine. *Br J Anesth*; 37: 929-33.
17. Kuhnert B.R., Kuhnert P.M., Tu A.S., et al. (1979) Meperidine and normeperidine levels following meperidine administration during labor. I. Mother. *Am J Obstet. Mother. Am J Obstet Gynecol*; 133: 904-13.
18. Belsey E.M., Rosenblatt D.B., Lieberman B.A., et al. (1981) The influence of maternal analgesic on neonatal behavior: I. Pethidine. *Br J Obstet Gynecol*; 88: 398-406.
19. Vertommen J.D., Vandermeulen E., Van Aken H., et al. (1991) The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. *Anesthesiology*; 74: 809-14.
20. Camann U.R., Denney R.A., Holby E.D., Datta S.A. (1992) A comparison of intratecal, epidural and intravenous sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology*; 77: 884-7.
21. Sibai B.M., Caritis S.N., Thom E., et al. (1993) Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*; 329: 1213-8.
22. Norton M.E., Merrill J., Cooper B.A.B., et al. (1993) Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med*; 329: 1602-7.
23. Walker J.J., Johnstone J., Lloyd J. Rocha C.L. (1988) The transfer of ketorolac tromethamine from maternal to foetal blood. *Eur J Clin Pharmacol*; 34:509-11.
24. Wischnik A. (1989) The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol*; 36:521-4.
25. Kirshon B., Moise K.J.Jr., Wasserstrum N. (1989) Effect of acetaminophen on fetal acid-base balance in chorioamnionitis. *J Reprod Med*; 34:955-9.
26. Зильбер А.П., Шифман Е.М. (1997) *Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. Петрозаводск: Изд-во ПГУ, т. 3, 397 с.*
27. Sprung J., Flick R.P., Wilder R.T. et al. (2009) Anesthesia for Cesarean delivery and learning disabilities in a population-based cohort. *Anesthesiology*; 111(2): 302-10.
28. Head B.P., Patel H.H., Niesman I.R. et al. (2009) Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology*; 110, 4: 813-25.
29. Slikker W.J., Zou X.J., Hotchkiss C.E. et al. (2007) Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey. *Toxicol Sci*; 98, 1: 145-58.
30. Brown E.N., Lydic R., Schiff N.D. (2010) General anesthesia, sleep, and coma. *NEJM*; 363:2638-50.

**Фесенко У.А.**

*Харьковский национальный медицинский университет*

**ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ**

Проанализированы данные литературы относительно выбора препаратов для обезболивания у беременных. Описаны физиологические изменения при беременности, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств.

**Ключевые слова:** анестезия, анальгезия, беременность.

**Fesenko U.A.**

*Kharkiv National Medical University*

**CHOISE OF DRUGS FOR ANALGESIA IN PREGNANCY**

The data of literature about choise of drugs for analgesia in pregnancy are analysed. The physiological changes during pregnancy which have influence on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs are described.

**Key words:** anesthesia, analgesia, pregnancy.