Московское медицинское училище №23.

**Особенности применения**

**лекарственных препаратов**

**у беременных женщин.**

# Составила: студентка

IIIкурса 36 группы

Савченко Ирина

## Москва

2002

*В лечении беременных наиболее сложным является соотношение степени пользы для матери и риска для плода, т.к. у 1/3 новорожденных имеются побочные реакции на препарат, а у 3-5%новорожденных имеются пороки развития в результате тератогенного действия на плод. Поэтому каждой беременной женщине медработник должен объяснить какими побочными эффектами может обладать препарат и можно ли заменить его другими, или же стоит ли сохранять беременность, если препарат необходим по жизненным показаниям. В виду того, что влияние лекарственных препаратов на плод до конца не изучено не стоит назначать беременным какие-либо препараты без строгих на то показаний. В случае необходимости назначения лекарственных средств беременной женщине их безопасность следует оценивать по критериям риска, разработанным американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA).*

*Группа А – лекарства, которые приняли большое число беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.*

*Группа В - лекарства, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но не доказана зависимость полученных результатов от действия препарата.*

*Группа С – лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызвать обратимое повреждающее воздействие на плод или новорожденных (обусловлено фармакологическими свойствами), но не вызывающее врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились.*

*Группа D – лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода.*

*Группа X – лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Эту группу не следует применять во время беременности.*

*Почему же опасно применять лекарственные препараты во время беременности? Дело в том, что клетки тканей плода усиленно делятся, а лекарственные препараты могут негативно сказаться на процессе деления клеток или нарушить связь между ними, что неизбежно ведет к нарушению синтеза тканей, органов, а на ранних сроках беременности даже к недоразвитию конечностей. Тератогенное действие препаратов распространяется не только на физическое недоразвитие, но и может затормозить психическое развитие. Поэтому принято выделять 5 наиболее опасных периодов:*

1. *от момента зачатия по 10-й день; в этот период токсическое действие лекарственных препаратов, как правило, приводит к гибели плода;*
2. *с 11-го по 28-й день (период органогенеза); в этот период проявляется собственно тератогенное действие лекарственных препаратов; конкретный вид порока развития обусловлен сроком беременности, т.е. какой конкретный орган или функциональные системы формируются в период токсического воздействия лекарственных препаратов; в подавляющем большинстве случаев после окончания формирования органа или функциональной системы лекарственный препарат уже не оказывает на них собственно тератогенного действия;*
3. *от начала 4-й недели до начала9-й; как правило, лекарственные препараты уже не оказывают собственно тератогенного действия, но высок риск задержки развития плода;*
4. *с 9-й недели до окончания беременности; в это время лекарственные препараты обычно не вызывают задержки развития органов и тканей плода, однако в результате их токсического действия на плод возможно нарушение функций органов и систем организма в постнатальный период и реализация различных поведенческих аномалий;*
5. *период непосредственно предшествующий родам, или в период родов; неадекватное использование лекарственных препаратов в это время может ухудшить течение неонатального периода. Например, применение симпатолитика резерпина непосредственно перед родами может привести к обструкции дыхательных путей, анорексии и летаргии новорожденных.*

Однако кроме проблемы воздействия препаратов на плод существуют и другие:

*Всасывание препаратов у беременных меняется: из-за того, что снижен тонус ЖКТ и, следовательно, липофильные препараты дольше находится в просвете кишечника, они всасываются сильнее. Напротив, в период беременности секреция желудочного сока снижена, следовательно гидрофильные препараты будут плохо растворяться и всасываться. При применении ректальных форм препаратов их всасывание тоже уменьшено, из-за того, что увеличенная матка давит на вены малого таза и отток крови от прямой кишки замедлен. Однако при ингаляционном способе введения лекарств скорость их всасывания может возрастать. Это связано с тем, что у беременных, обычно, увеличивается дыхательный объем легких и кровоток в сосудах легких и увеличивается газообмен.*

*Распределение препаратов по организму беременной женщины тоже меняется. Как правило увеличивается объем циркулирующей плазмы (на 30-40%) и до 5-8 л возрастает объем внеклеточной жидкости. Увеличение объема плазмы ведет к уменьшению терапевтического действия препарата из-за его «разбавления». Из-за возрастания количества жировых клеток в них будет больше накапливаться липофильных препаратов, которые в свою очередь по накоплении могут проявить свои токсические свойства. Из-за того, что в начале 2-го триместра падает содержание альбумина в плазме, количество связанного с ним препарата снижается и появляется больше свободных фракций препарата, что может привести к его токсическому эффекту.*

*Биотрансформация препаратов в печени также меняется, т.к. снижается активность ферментов. Однако следует помнить, что БАВ организма могут сильно повлиять на активность ферментов печени. Например, повышенный уровень прогестерона снижает активность ферментов. Но при позднем токсикозе беременных в их организме существенно повышается уровень 6-β-гидрокортизола, что влечет за собой активизацию печеночных ферментов, а следовательно и ускоряется биотрансформация лекарственных препаратов в печени.*

*Экскреция – это еще одна функция организма, подвергающаяся изменению. С одной стороны усиливается клубочковая секреция, а с другой – увеличивается и реабсорбция в канальцах нефрона. В силу этого элиминация многих препаратов и БАВ и изменяется разнонаправлено. Например, элиминация глюкозы возрастает, а экскреция ионов Na+ уменьшается. Увеличение скорости фильтрации у беременных относительна, т.к. у них ток плазмы через почки увеличивается примерно до 100%, а скорость фильтрации только на 70%. Кроме того, у беременных имеется склонность к защелачиванию мочи, а это влечет к изменению ионизации молекул препаратов, а, следовательно, изменяется и количество реабсорбированного препарата.*

*Таким образом 2-ой важной проблемой является особая фармакокинетика организма беременной женщины, которая может влиять на фармакодинамику препаратов, а следовательно усиливать или уменьшать терапевтический эффект и даже вызвать побочные эффекты, маловероятные вне беременности. Также изменение фармакокинетики может изменить обычное действие препарата, что может привести к нежелательному влиянию на плод.*

*Особая роль в формировании реакции плода на препараты принадлежит плаценте. Есть 4 фактора регулирующих «пропускную» способность плаценты:*

1. *функциональное состояние плаценты и активность ее ферментов (около 100)*
2. *особенность кровотока через плаценту (влияет на проникновение и выведение препаратов)*
3. *особенность плацентарной фармакокинетики*
4. *психо-эмоциональное состояние матери.*

*На кровоснабжение беременной матки влияют многие заболевания: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, преэклампсия, эклампсия. Стрессовые ситуации, длительные депрессии также оказывают негативное влияние на состояние кровоснабжения беременной матки и плаценты.*

*На плацентарную фармакокинетику влияют:*

1. *срок беременности*
2. *физико-химические свойства лекарств*
3. *скорость прохождения плацентарного барьера препаратом*
4. *длительность действия его*
5. *Особенности распрелеления лекарств в тканях и органах плода*
6. *биотрансформация в плаценте и органах плода*
7. *особенности элиминации через плаценту.*

*Гидрофильные препараты несут в себе большую опасность для плода нежели липофильные, т.к. липофильные препараты легче проникают через плаценту от плода обратно к матери. Но к 3-му триместру беременности в тканях плода начинают накапливаться и липофильные препараты. Попадая в организм плода, лекарства лишь малой частью связываются с белками крови, т.к. их в крови плода мало. Т.о. в его крови препарат циркулирует в активном состоянии и негативно влияет на ткани ребенка, а в особенности на его мозг. По способности оказывать повреждающее действие на плод лекарственные средства делятся на 3 группы:*

***I группа.*** *Лекарственные средства с высоким риском развития повреждающего действия на плод, приминение которых во время беременности обязательно требует ее прерывания:*

 *иммунодепрессанты. Эти препараты действуют не только на эмбрион, но и на женские (до 6-12 мес) и мужские (до 3мес) половые клетки до периода зачатия, т.е. если азотиоприм был назначен небеременной женщине детородного возраста, то риск повреждающего действия на плод в случаебеременности сохраняется в течение года с момента окончания приема препарата.*

 *антибиотики группы цефалоспоринов (цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефалотин, цефапирин, цефиксим, цефодизим, цефотаксим, цефнодоксим, цефрадин, цефтазидим, цефртиаксон, цефуроксим).*

 *противогрибковые антибиотики (амфотерицин, микогептин и др.).*

 *цитостатики (метотрексат, винкристин, фторурацил, циклофосфан) вызывают нарушение обмена фолиевой кислоты. Применение их в ранние сроки беременности приводит к гибелиэмбриона, а в поздние – к деформации лицевой части чарепа и нарушению скорости его окостенения.*

 *противоопухолевые антибиотики (блеомицин, рубомицин, эпирубицин и др.).*

***II группа.*** *Лекарственные средства, применение которых в первые 3-10 недель беременности в большинстве случаев может вызвать гибель эмбриона и/или самопроизвольный выкидыш:*

*нейролептики (аминазин, неулептил, модитен и др.)*

 *препараты Li (карбонат и оксибутират Li)*

 *антипаркенсонические, обладающие центральным М-холиноблокирующим действием (беллазон, динезин, норакин, тропацин, циклодол и др.)*

 *противосудорожные препараты (дифенин, карбамазепин)*

 *НСПВС (мелоксикам, напроксен, пироксикам, фенилбутазон и др.)*

 *антикоагулянты прямого действия (неодикумарин), синкумар и др.*

 *антидиабетические препараты для перорального применения (букарбан, гликвидон, изодибут и др.)*

 *глюкокортикостероиды (кортизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, метилпреднизолон, флудрокортизон и др.)*

 *препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (йодиды, тиамазол)*

 *антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, рифампициллин)*

 *противомалярийные лекарственные средства (плаквенил, хингамин, хинин и др.)*

 *алкогольсодержащие лекарственные формы*

***III группа.*** *Лекарственные средства умеренного риска:*

*трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин и др.)*

*транквилизаторы – карбаминовые эфиры пропандиола (мепробамат)*

*антипаркенсонические препараты – производные левопы*

*препараты, содержащие женские половые гормоны – эстрогены*

*сульфаниламиды*

*препараты для лечения протозойных инфекций – метронидазол.*

*Таким образом можно сделать вывод, что при назначении лекарственных препаратов беременной женщине следует учитывать не только их непосредственное влияние на плод, но и особенности фармакокинетики препаратов в организме беременной женщины, а также состояние плаценты, от которого зависит ее барьерная функция.*

***При составлении реферата была использована информация:***

1. *medmedia.ru*
2. *medicina.ru*
3. *«Клиническая фармакология», С.А.Крыжановский – издат. «Мастер», Москва, 2001.*