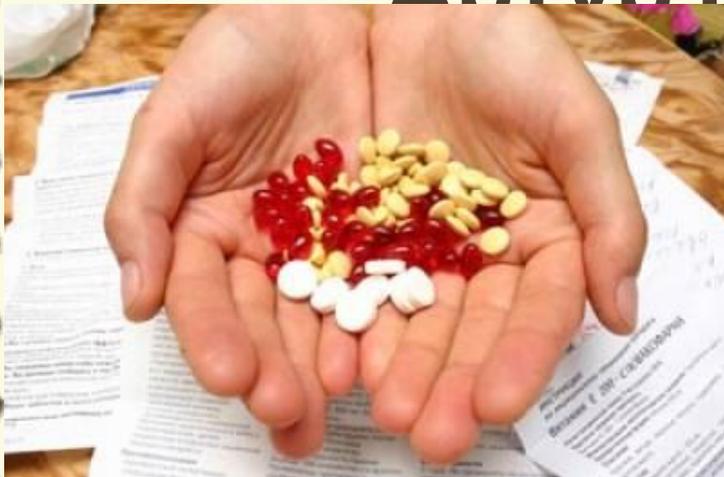




Фармакотерапия в акушерстве

**«Встречаются больные,
которым
мы можем помочь, но нет
таких,
которым мы не можем
навредить»**

Артур Блюменфельд



АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на большой арсенал эффективных ЛС, по данным ВОЗ (2003 г.)



Современные лекарственные средства неэффективны у:

- 40 % больных депрессиями;
- 70 % больных язвенной болезнью;
- 75 % больных с гиперлипидемиями;
- 75 % больных бронхиальной астмой;
- 75 % больных сахарным диабетом;
- 75 % больных артериальной гипертензией;
- 60 % больных с мигренью;
- 50% больных артрозами;
- 75 % больных шизофренией



Большинство лекарственных средств эффективны лишь у 25-60% пациентов (Speer BB, Hearth-Chiozzi M, Huff J, 2002)

Исходя из фундаментального принципа эффект/доза, имеем:

ДОЗА ЕСТЬ, А ЭФФЕКТА НЕТ, еще хуже когда ОН ЕСТЬ, НО НЕ ТОТ !?

ПОНЯТИЕ

ПОЛИПРАГРМАЗИЯ (поли+прагма от греч.-действие)) в медицине – одновременное назначение множества лекарственных средств либо лечебных процедур и лабораторных обследований.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ и риск лекарственных ятрогений.

- При приеме 3 препаратов одновременно – риск лекарственных ятрогений невелик.
- При приеме 4-6 препаратов одновременно – риск возрастает в 20 раз.
- При приеме более 10 препаратов имеет место максимальный риск ятрогенных осложнений.

Полипрагмазия

К сожалению, тератогенные эффекты у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных.

Так, талидомид, снотворное средство, широко используемое беременными во всем мире, оказалось истинным тератогеном.

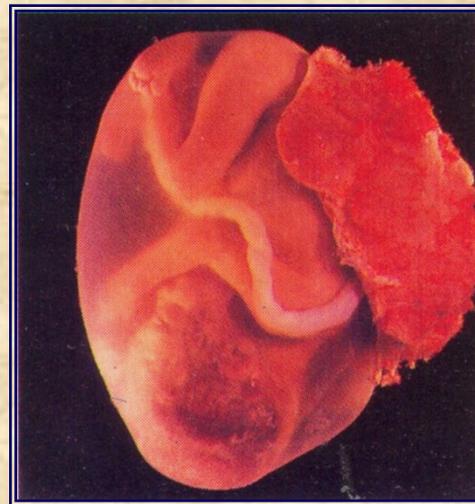
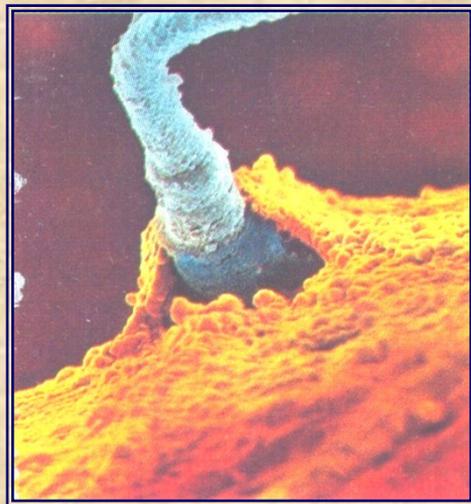
Однако в исследованиях на животных не было выявлено тератогенных свойств препарата. 6





Патология новорожденного и детей первых лет жизни часто обусловлена неблагоприятными воздействиями на мать и плод в период внутриутробного развития.

Аntenатальный (пренатальный) период — это период от момента оплодотворения яйцеклетки до начала родов

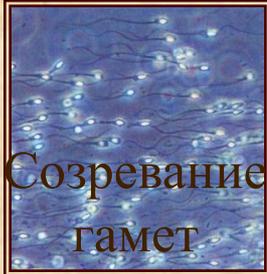
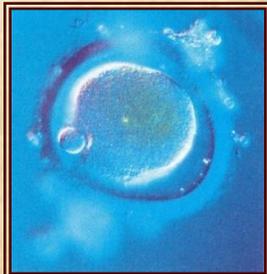


Аntenатальная патология — это патология эмбриона / плода, возникающая в этот период

Пренатальный период человека исчисляется 280 днями, или 40 неделями, после чего наступают роды

Все развитие, начиная от созревания половой клетки (гаметы) до рождения зрелого плода, делят на **два периода**:

Прогенез



Созревание
гамет

(яйцеклеток

и

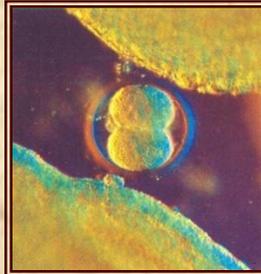
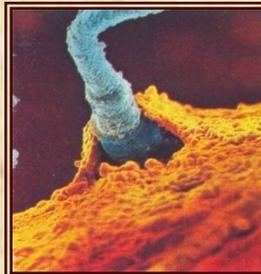
сперматозоид

ов)

до

Киматогенез

бластогенез



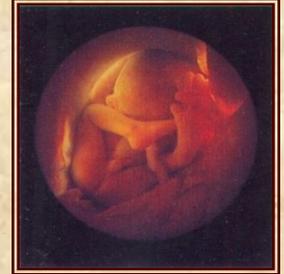
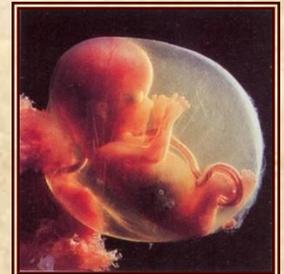
До 15 дня
беременности

эмбриогенез



С 16 до 75 дня
беременности

фетогенез



С 75 дня до
родов

**Период эмбриогенеза делят на
органогенез и плацентацию**

**В этом периоде наиболее чувствительной фазой
развития являются 3–8 неделя онтогенеза, особенно
до 36 дней, позже грубые пороки формируются редко**

**Факторы, способные изменять морфологию плода
или функцию его органов, называются
тератогенными, к ним относятся химические
вещества, лекарственные препараты, инфекции,
ионизирующее излучение, недостаток различных
веществ и ферментов в организме беременной и
плода**

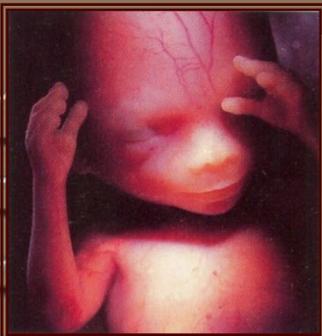
Примерные сроки формирования отдельных органов и систем плода человека в эмбриогенезе

Орган, система	Срок формирования (дни от момента оплодотворения)	
	Начало	Завершение
ЦНС	17	Продолжается в течение всего внутриутробного периода
Сердце	18	49
Семенники	21	46
Яичники	21	46
Печень	21	36–39
Желудочно-кишечный тракт	21	63
Дыхательная система	21	До 170 (альвеолы)
Глаза	24	40
Верхние конечности	24	56
Нижние конечности	26	56
Лицо	28	70
Почки	35	70
Мужские половые пути	45	85–90
Женские половые пути	49	До 150

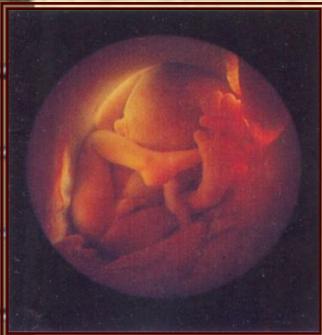
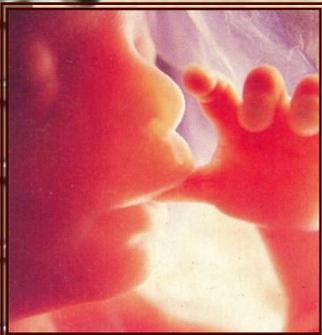
Врожденные пороки развития, являющиеся следствием нарушения нормального хода эмбрионального морфогенеза, могут быть обусловлены как наследственными факторами (генные, хромосомные, геномные, зиготические мутации), так и неблагоприятными средовыми факторами, влияющими на развивающийся зародыш.

Характер дисморфогенеза плода человека в зависимости от сроков действия повреждающих факторов

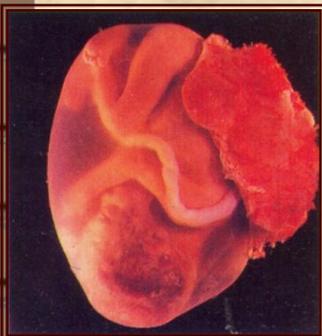
Срок от момента оплодотворения (дни)	Аномалия развития
24	Анэнцефалия
28	Менингоцеле
27–40	Укорочение конечностей
30	Атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ
	Атрезия желчного пузыря
34	Транспозиция крупных сосудов
36	Расщепление верхней губы
42	Диафрагмальная грыжа
	Дефект межжелудочковой перегородки
49–56	Атрезия 12-перстной кишки
70	Пупочная грыжа
84	Гипоспадия



**ранний
фетальный
период**
(76–180 день
беременности)



**поздний
фетальный
период**
(181–280 день
беременности)



Фетогенез — период с 76 дня по 280 день беременности, происходит дифференцировка и созревание тканей плода и плаценты, а также рождение плода.

К концу раннего фетального периода незрелый плод приобретает жизнеспособность.

Поздний фетальный период завершается созреванием плода с одновременным старением плаценты.

С периодом киматогенеза совпадает период киматопатии.

Фетопатии — повреждения плода, возникающие под влиянием экзогенных воздействий в фетальном периоде — с начала 9–11-й недели внутриутробного развития

Различают инфекционные и неинфекционные фетопатии

Инфекционные фетопатии могут наблюдаться при заболевании беременной:

- ветряной оспой,
- цитомегалией,
- вирусным гепатитом,
- листериозом,
- краснухой,
- герпесом,
- токсоплазмозом,
- туберкулезом,
- сифилисом
- и некоторыми др. инфекционными болезнями

Неинфекционные фетопатии могут быть обусловлены нарушениями обмена веществ у беременных, гипоксией, интоксикацией алкоголем.

В связи с тем, что в фетальном периоде преобладают процессы роста и дифференцировки тканей, при многих фетопатиях вне зависимости от вызвавших их причин отмечаются:

- низкие показатели массы и длины тела плода (гипоплазия);**
- задержка дифференциации тканей ЦНС, легких, почек, органов кроветворения, вилочковой железы (незрелость органов).**

При фетопатиях, обусловленных сахарным диабетом, тиреотоксикозом беременной

- масса плода может превышать средние показатели.**

Ранние фетопатии

(формирующиеся с 9-й по 28-29-ю неделю беременности) могут проявляться:

- пороками развития мозга (микроцефалией, микрогирией, порэнцефалией),
- геморрагическими диатезами, гепатоспленомегалией.

Поздние фетопатии

(возникающие после 28-29-й недели беременности) характеризуются преобладанием незрелости тканей.

У плода могут наблюдаться:

- заболевания, сходные с заболеваниями новорожденного (например, пневмония, гепатит гемолитическая болезнь).

В ряде случаев при фетопатиях (ранних и поздних) возможны:

- внутриутробная смерть плода;
- преждевременные роды

Аntenатально повреждающие факторы, оказывающие неблагоприятное воздействие на мать и плод

Акушерская и экстрагенитальная патология матери

Акушерская агрессия

Лекарственные вещества

Инфекционные агенты

Переохлаждение

Перегревание

Ионизирующая радиация

Химические агенты

Гипоксия

Причины антенатальной патологии

Эндогенные

- изменение наследственных структур половых клеток родителей
- спонтанные и индуцированные мутации в яйцеклетке
- эндокринные заболевания матери
- возраст родителей старше 35 лет
- иммунологическая несовместимость беременной и плода

Экзогенные

- физические
 - ионизирующее излучение
 - механические воздействия
- химические
 - фенолы, формальдегид, окись азота, пестициды, тяжелые металлы
 - никотин
 - алкоголь
 - лекарственные препараты
- гипоксия
- переохлаждение
- перегревание
- инфекционные агенты: краснуха, ВПГ, ЦМВ, листериоз, токсоплазмоз

АНТЕНАТАЛЬНО- ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Среди различных факторов внешней среды, способных вызывать отклонения в развитии плода, важная роль принадлежит лекарственным веществам.

Различают виды неблагоприятного влияния лекарственных препаратов на плод: эмбриотоксичность, тератогенность и фетотоксичность.

АНТЕНАТАЛЬНО-ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Эмбриотоксичность возникает в случае воздействия ксенобиотика на плод в первые 2–3 недели беременности.

Повреждение эмбриона вызывают следующие лекарственные вещества:

гормоны (эстрогены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат);

антиметаболиты (меркаптопурин, фторурацил, цитарабин и др.);

ингибиторы углеводного (йодацетат) и белкового (актиномицин) обмена, салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды, фторосодержащие вещества, антимитотические средства, никотин

АНТЕНАТАЛЬНО-ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Тератогенное действие может развиваться с 3 по 10 неделю беременности и приводит к различным нарушениям нормального развития плода, возникновению аномалий внутренних органов и систем.

Фетотоксическое действие является следствием чрезмерно выраженного характерного для данного лекарства воздействия на плод или специфического для препарата нежелательного эффекта.

Различают три патологических варианта действия лекарственных средств на плод:

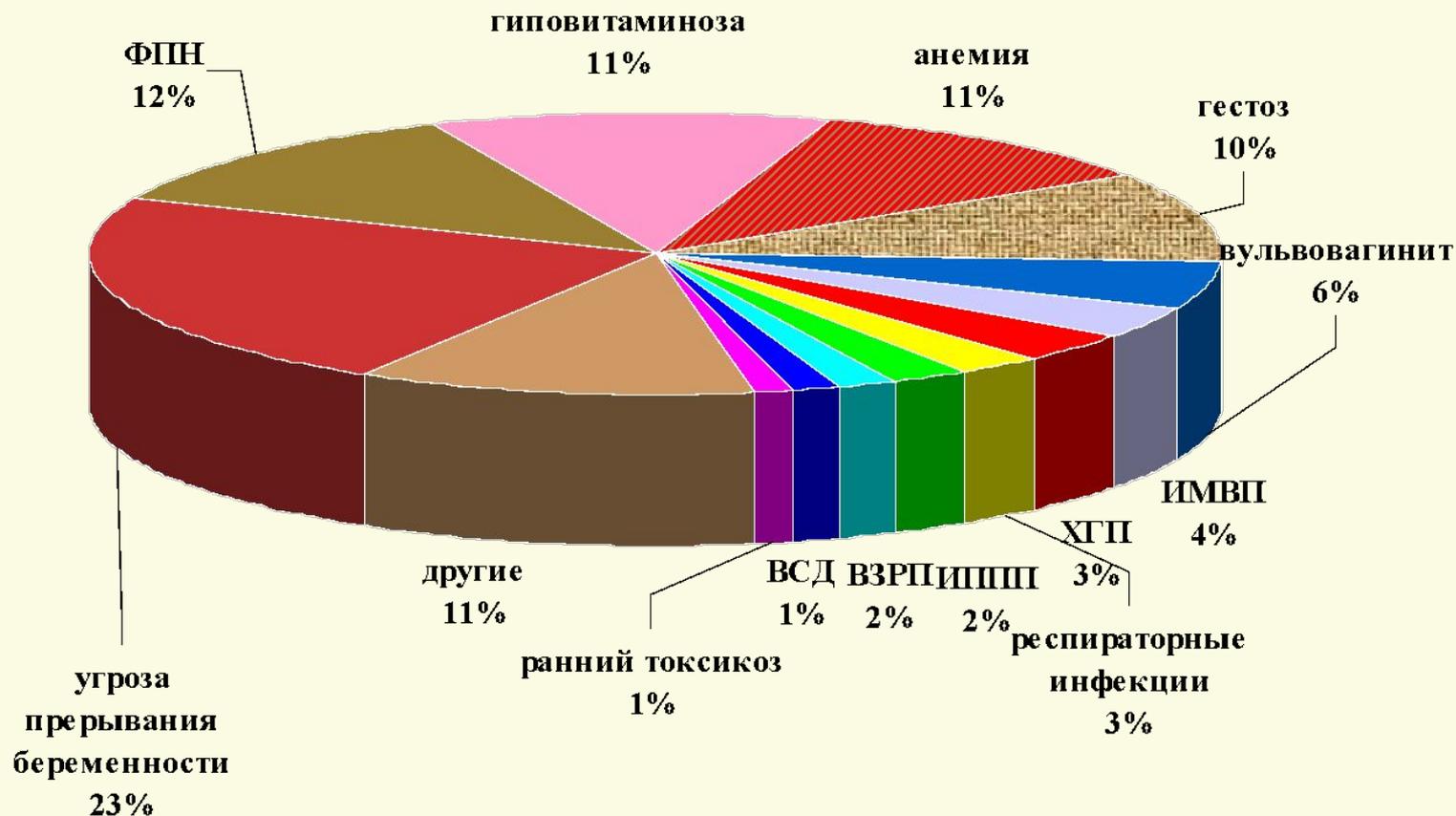


- Эмбриотоксическое – отрицательное влияние вещества на зиготу и бластоцисту.
Чаще всего результатом является формирование грубых пороков развития, что приводит к прерыванию беременности.
- Тератогенное – представляет наибольшую опасность, так как приводят к развитию врожденных аномалий у плода.
- Фетотоксическое – проявляется в закрытии естественных отверстий плода, нарушению гидрогенеза, гидроцефалии и специфических повреждений органов.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ

- По данным статистики, 90-97% женщин принимают в период беременности лекарственные препараты, относящиеся к 48 фармакологическим группам, приобретаемые как по предписанию врача, так и без рецепта.
- Чаще всего – это препараты железа и витамины, седативные средства и анальгетики, гормональные и спазмолитические препараты, антигистаминные и антимикробные средства.
- В среднем эмбрион/плод за время своего развития контактирует с 18 лекарственными препаратами.
- Согласно научным данным до 5% врожденных аномалий развития у человека возникают под влиянием лекарственных препаратов.

Структура показаний для назначения лекарственных средств беременным (%)



Критерии безопасности FDA

(с коррективами проф. Медведя В.И.)

КАТЕГОРИЯ А – безопасные лекарственные средства, могут применяться без ограничений в любые сроки беременности.

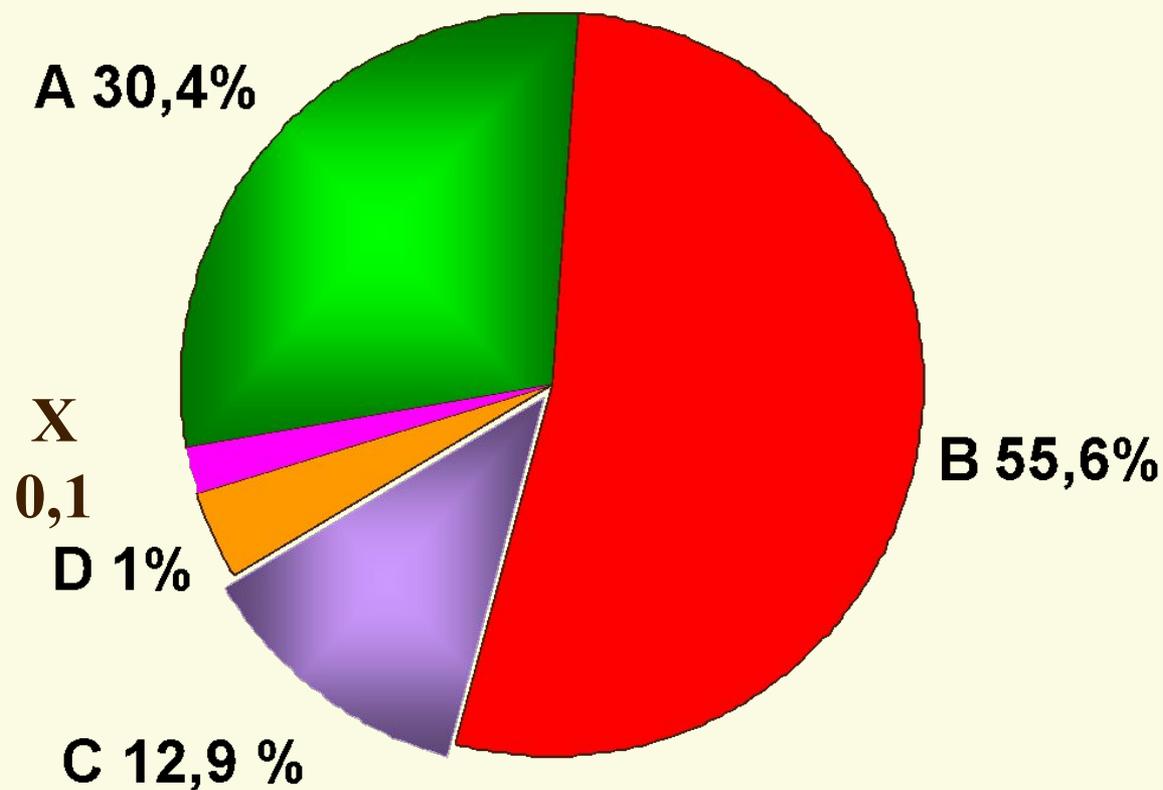
КАТЕГОРИЯ В – условно безопасные лекарственные средства, могут применяться во время беременности по существующим показаниям.

КАТЕГОРИЯ С – потенциально опасные лекарственные средства, могут применяться у беременных, если невозможно найти адекватную альтернативу.

КАТЕГОРИЯ D – опасные лекарственные средства, могут использоваться только по жизненным показаниям

КАТЕГОРИЯ X – вредные лекарственные средства, категорически противопоказаны беременным и женщинам, которые могут забеременеть.

Распределение назначений лекарственных средств по категориям безопасности



Во время беременности следует учитывать влияние самой беременности на фармакокинетику препаратов за счет:

- Увеличения внутрисосудистого объема (на 50%);
- Увеличения скорости клубочковой фильтрации;
- Снижения уровня белков плазмы крови (на 20%);
- Увеличения трансплацентарной диффузной способности за счет истончения мембраны, разделяющей плод от матери;
- Снижения двигательной активности желудочно-кишечного тракта;
- Ускорения разрушения препаратов в печени изменяют концентрацию лекарств в крови по сравнению с уровнем у небеременных



Физиологические изменения, оказывающие влияние на процессы обмена и выведение химических соединений:

- 1. Гормональные изменения**
- 2. Снижение дезинтоксикационной функции печени и выделительной функции почек**
- 3. Увеличение ОЦК и тканевой жидкости, увеличение сердечного выброса, скорости почечного кровотока и клубочковой фильтрации**
- 4. Снижение концентрации альбумина**
- 5. Снижение концентрации желудочного сока, его переваривающей способности и тонуса кишечника**

Проницаемость плаценты зависит от:

- 1. Гемодинамических изменений в организме матери и плода**
- 2. Толщины и степени зрелости плацентарной ткани**
- 3. Уровня метаболической активности плацентарной ткани**

Трансплацентарному переходу способствует:

- 1. Низкая молекулярная масса**
- 2. Невысокая способность связываться с белками крови**
- 3. Растворимость в жирах**
- 4. Высокая скорость введения вещества в организм матери**

**Плацента проницаема почти для всех
лекарственных препаратов**

Некоторые лекарственные средства со значительным негативным влиянием на плод

- Алколоиды спорыньи (все)** → вазомоторный ринит, нарушение дыхания
- Аминогликозиды (все)** → токсичность в отношении восьмой пары черепно-мозговых нервов
- Аминоптерин (1)** → множественные тяжелые аномалии, смерть плода
- Амфетамины (все)** → кистозные поражения коры головного мозга, нарушенный ход развития нервной системы, снижение успеваемости
- Андрогены (2 и 3)** → маскулинизации женского плода, укорочение конечностей
- Барбитураты (все)** → хроническое применение может привести к неонатальной зависимости
- Вакцины, живые вирусы (все)** → риск инфицирования плода ослабленным вирусом
- Вальпроевая кислота (все)** → различные врожденные аномалии, особенно *spina bifida*
- Варфарин (1 и 3)** → гипоплазия седла носа, хондродисплазия. Риск кровотечения. Прекратить использование за месяц до родов

В скобках указаны триместры в которых отмечено негативное влияние препарата на плод

Некоторые лекарственные средства со значительным негативным влиянием на плод

Диазепам (все) → хроническое применение ведет к неонатальной зависимости

Дисульфирам (1) → уродства нижних конечностей, «VACTERL» синдром

Диэтилстильбэстрол (все) → аденоз влагалища, очевидная клеточная аденокарцинома влагалища

Индометацин (все) → преждевременное закрытие артериального протока, легочная гипертензия, замедление роста

Оральные прогестагены (19-норстероиды) (все) → маскулинизация (у плодов и новорожденных женского пола), увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение

Ретиноиды (все) → аномалии конечностей, лицевого отдела черепа, пороки сердца, ЦНС, мочевой системы

Салицилаты (большие дозы) (все) → неонатальное кровотечение

Тетрациклин (все) → обесцвечивание и дефекты зубов, нарушение роста костей

Триметадион (все) → множественные, врожденные аномалии

Фенитоин (все) → расщепленные губа и нёбо

Эстрогены (1 и 2) → врожденные пороки сердца, феминизация плода мужского пола

В скобках указаны триместры в которых отмечено негативное влияние препарата на плод

Риск применения лекарственных средств при беременности

- Сульфаниламиды – ядерная желтуха, гемолитическая анемия у новорожденных.
- Триметоприм – нарушения иннервации (антиметаболит фолиевой кислоты).
- Нитрофураны – гемолитическая анемия (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) у новорожденных.
- Аминогликозиды – нефротоксическое, ототоксическое действие.
- Хинолоны / Фторхинолоны – артропатии, нарушают развитие суставных хрящей у новорожденных.
- Нитроксолин – периферические полиневриты, атрофия зрительного нерва.

ВЫВОДЫ:

1. Лекарственные средства во время беременности назначаются 97-98 % женщин.
2. Основными показаниями к назначению лекарственных средств являются:
 - Угроза и лечение невынашивания беременности
 - Плацентарная недостаточность, ЗВУР
 - Анемия
 - Гестозы

ВЫВОДЫ:

3. Тактика фармакотерапии беременных не соответствует современным стандартам:
 - Широко используются препараты с недоказанной клинической эффективностью и безопасностью при беременности – актовегин, метионин, рибоксин, хофитол, эссенциале, растительные средства
 - Часто назначаются нерациональные комбинации лекарственных средств, используются устаревшие схемы лечения
 - Полипрагмазия. Назначаются одновременно более 4 лекарственных препаратов (от 5 до 8 -22%, от 9 до 16 – 9%)

ВЫВОДЫ:

- Без назначения врача лекарственные средства во время беременности применяют 58% женщин; не соблюдают рекомендации врача по приему назначенных препаратов 80% беременных.
- Стереотипы профилактики и лечения большинства патологии при беременности соответствуют отечественным рекомендациям, однако существенно отличаются от международных стандартов.

С целью профилактики ятрогенного влияния лекарственных препаратов следует:

1. Учитывать не только лечебное свойство лекарства, но и его возможные побочные эффекты (особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия)
2. Назначать оптимальные дозы лекарств и соблюдать курсовые дозы или правила отмены некоторых лекарств

С целью профилактики ятрогенного влияния лекарственных препаратов следует:

3. При комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможное взаимодействие лекарственных веществ, а при его наличии – предусматривать интервал приема лекарств и пищи, а также ее качественный состав
4. Полипрагмазия повышает риск проявления побочных эффектов лекарств, особенно если они имеют идентичный механизм действия

С целью профилактики ятрогенного влияния лекарственных препаратов следует:

5. Избегать (по возможности) инъекционного метода введения, при котором побочное действие лекарств проявляется наиболее сильно
6. Соблюдать индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста (особенно для детей и людей преклонного возраста), особенностей естественных (беременность, кормление груд) и патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний при наличии функциональных изменений важных органов и систем (печень, почки, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.), существенно влияющих на биотрансформацию лекарств

С целью профилактики ятрогенного влияния лекарственных препаратов следует:

7. Широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами, например, профилактика развития кандидоза или применение унитиола для уменьшения токсичности сердечных гликозидов и др.
8. Избегать употребления алкоголя, кофе, а также курения, которые могут существенно извращать действие лекарств

С целью профилактики ятрогенного влияния лекарственных препаратов следует:

9. Лекарственные препараты наиболее часто вызывающие побочные эффекты (антибиотики, антигистаминные средства, и др., влияющие на ЦНС и эндокринную систему), необходимо назначать с учетом этиологии заболевания, вида и свойств микроорганизмов, а также их чувствительности
10. Использовать во время беременности только лечебные средства с установленной безопасностью, эффективностью, путями метаболизма с учетом срока беременности.

С целью профилактики ятрогенного влияния лекарственных препаратов следует:

11. Считать возможным применение препаратов с неустановленной эффективностью и безопасностью во время беременности только в случаях отсутствия альтернативы, когда ожидаемый результат превышает риск применения препарата или в исследовательских целях с обязательным предоставлением женщине полной информации об эффективности и безопасности.
12. Ограничить применение лекарств до 14 недель беременности, исключая ситуацию, когда существуют прямые показания к их применению

Душа да устремится к небесам

На фоне пролетающего века.

Пусть разуму и пусть людским рукам

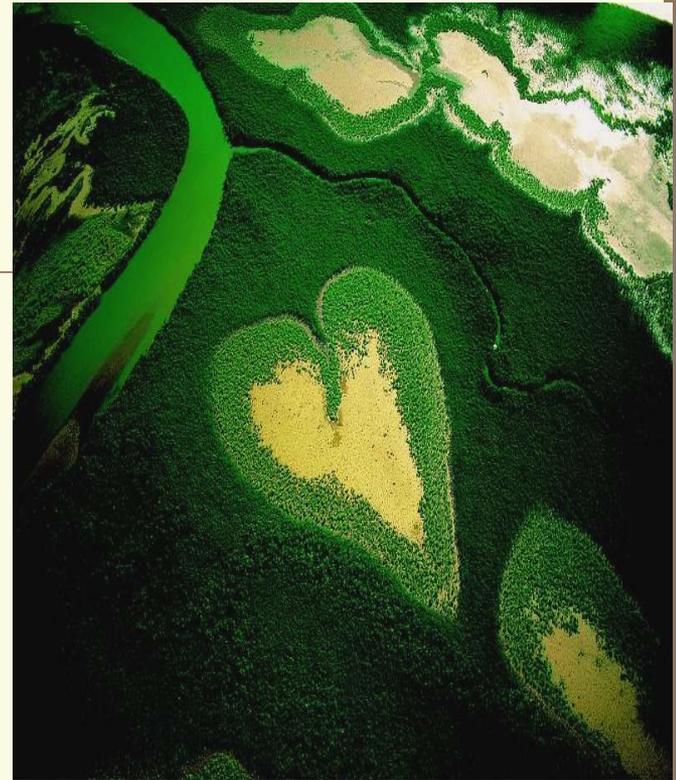
Откроются все таинства молекул,

Способных людям лишь добро дарить

И, победив одну болезнь, не вызывать иные,

И лишь тогда мы сможем говорить:

Ушла из жизни полипрагмазия.



*The Pharmacologic Principles of
Medical Practice, 1954*

Головенко Н.Я.

Перевод проф. Э.И.Иванова



**Спасибо
за
ВНИМАНИ
е!**