

ОБЩАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ

ПРЕЗЕНТАЦИЮ ПОДГОТОВИЛА
СТУДЕНТКА ГРУППЫ 174В
1 МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
ВАСИЛЬЕВА Д. Д.

ВИДЫ ТРАНСПОРТА ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ

Многие лекарственные вещества, назначаемые во время беременности, проходят через плацентарный барьер и поступают к плоду.

Известно несколько вариантов перехода химических веществ через плаценту:

- ультрафильтрация,
- простая и облегчённая диффузия,
- активный транспорт .

Ультрафильтрация только при молекулярной массе вещества не более 100 Д. Большинство лекарственных веществ, применяемых в акушерстве, имеет большую массу, и для них подобный механизм неактуален. Но многие лекарства имеют молекулярную массу 250–500 Д и проникают через плаценту с помощью **простой диффузии** по градиенту концентрации (напр., липотропные лекарства).

Облегчённой диффузией (с пом. белков ферментов) осуществляется перенос аминокислот. При **активном транспорте** лекарственных веществ через плаценту их переносят специальные носители-молекулы. Эти процессы сопряжены с энзиматической активностью плаценты и осуществляются с затратой энергии.

Большинство препаратов проникают в плаценту за счёт диффузии и (или) активного транспорта.

Скорость диффузии зависит от ряда факторов:

- 1) Молекулярная масса: меньше 500 Д легко проходят, более 1000Д не проникают через плацентарный барьер.
- 2) Скорость плацентарного кровотока: чем больше скорость кровотока, тем быстрее ЛС попадает в организм плода.
- 3) Связь с белками: чем больше процент связи с белком, тем меньше оно проникает через плаценту.
- 4) Состояние здоровья женщины: Проницаемость плаценты выше при гипоксии, токсикозах беременности, эндокринных расстройствах, стрессовых ситуациях.
- 5) Проницаемость повышается при курении, употреблении алкоголя. Могут проникать миорелаксанты, для которых она проницаема.

Плациента — метаболнческн активный орган, обладающий ферментными системами. Она содержит энзимы, участвующие в переносе некоторых групп лекарств через плаценту и катализирующие биотрансформацию лекарств. Поэтому плацента служит своего рода местом конечной биохимической защиты от экзогенных веществ перед тем, как они попадут в кровоток плода. Для переноса химических веществ имеет значение толщина плацентарной мембраны: в начале беременности она имеет относительно большую толщину (25 мкм), а в последний триместр беременности толщина эпителиального слоя трофобласта резко уменьшается до 2 мкм к моменту родов, что в значительной степени облегчает прохождение препаратов. Различные заболевания, включая сахарный диабет, гестоз, существенно влияют на проницаемость плацентарной мембраны. Значительное влияние на трансплацентарный переход оказывает способность лекарственного средства связываться с белками крови. Чем выше способность его к подобному связыванию, тем медленнее оно проникает через плаценту.

Особенности применения ЛС во время беременности связаны с тем, что они действуют: на плод, плаценту, женщину. Плацента имеет ограниченную проницаемость. В зависимости от этого лекарственные вещества могут быть разделены на три группы:

- 1) не проникающие через плаценту, поэтому не причиняющие непосредственного вреда плоду;
 - 2) проникающие через плаценту, но не оказывающие вредного влияния на плод;
 - 3) проникающие через плаценту и накапливающиеся в тканях плода, в связи с чем существует опасность повреждения последнего.
-

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Широкое использование ЛС для лечения беременных стало объективной реальностью, определяемой как ухудшением здоровья женщин детородного возраста, так и увеличением возраста «первородящих». Выделяют следующие общие принципы фармакотерапии беременных:

- 1) Ни одно ЛС не следует считать абсолютно безопасным для плода.
- 2) Избегать назначения ЛС в первые 6-8 недель беременности.
- 3) Первые 3-4 месяца лекарственного лечения следует избегать или проводить с крайней осторожностью.
- 4) При медикаментозном лечении следует использовать препараты:
 - а) меньше проникающие через плаценту
 - б) меньше кумулирующие
 - с) не обладающие эмбрио-, терато-, фетотоксическим действием
- 5) Потенциальная польза должна превышать возможный вред, который ЛС может нанести женщине или плоду



Выделяют несколько критических периодов, в которых отмечается наибольшая чувствительность эмбриона к ЛС.

- период имплантации (7-14 дней)-внедрения зародыша в стенку матки**
- период плацентации (3-4 неделя)-образуется плацента**
- период основного органогенеза(5-6 недели)-закладка органов и систем.**

Риск патологических изменений зависит от:

- 1. Природы, свойств, дозировки ЛС**
- 2. Возраста женщины**
- 3. Сроков беременности**

ЭМБРИОТОКСИЧНОСТЬ

Эмбриотоксическое действие лекарственных средств – отрицательное влияние вещества на зиготу и бластоцисту, находящихся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки. Чаще всего результатом является формирование грубых пороков развития, что приводит к прерыванию беременности, часто возникает гипоксия плода, иногда – гибель, а у матери – токсикозы беременных (гестозы), самопроизвольный аборт.

Эмбриотоксическое воздействие характеризуют как внутриутробную гибель на ранних стадиях развития зародыша (первые недели). По принципу «все или ничего».

Эмбриотоксическое действие оказывают

- гормоны (например эстрогены),
- цитостатики (антиметаболиты – ингибируют определённые биохимические процессы, критически необходимые для размножения злокачественных опухолевых клеток, то есть для процесса деления, митоза, репликации ДНК, что затрагивает и делящиеся клетки зародыша),
- барбитураты,
- сульфаниламидные препараты,
- антибиотики (тормозят синтез белка),
- никотины
- очень опасны гормональные противозачаточные средства. Прием их следует прекратить не менее чем за 6 месяцев до планируемой беременности.

ТЕРАТОГЕННОСТЬ

Тератогенное действие – способность ЛС вызывать пороки развития плода. Происходит приблизительно с 2 до 16 недели (в период наиболее интенсивной дифференцировки тканей).

Тератогенное действие зависит от ряда обстоятельств:

1. Срок беременности. Наиболее тяжелые пороки, несовместимые с жизнью, возникают от повреждающего воздействия на ранних этапах эмбриогенеза (первые 56 дней). Они заключаются в грубых нарушениях развития головного мозга, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. В конце данного периода тератогенное вещество может вызвать менее тяжелые пороки, часто совместимые с жизнью (пороки сердца, конечностей, половой сферы), но они делают человека инвалидом. После 8 гестационных недель, когда в основном закончена дифференцировка органов и тканей, но продолжается развитие центральной нервной системы, репродуктивного тракта, незаращение верхней губы и нёба при приеме женщиной тератогенного вещества вызывает малые морфологические пороки, такие как незаращение верхнего нёба или губы, пороки пальцев рук и репродуктивного тракта.
2. Большое значение имеет величина дозы и длительность применения тератогена.
3. Тератогенезу способствуют нарушения функции элиминирующих органов (печени и почек).

Существует группа лекарственных веществ, тератогенность которых доказана и применение которых у беременных женщин недопустимо. К ним относятся :

- высокие дозы витамина А-расщепление неба,
- дифенин — противосудорожное, антиаритмическое средство и мышечный релаксант (стабилизацией нейрональных мембран тела нервной клетки, аксонов и в области синапса) — умственная отсталость, микроцефалия, укороченные фаланги пальцев,
- андрогены,
- анорексические препараты,
- противоопухолевые,
- противоэпилептические
- антиэстрогены (кломифенцитрат, тамоксифен) - Синдром Дауна, пороки развития нервной системы
- противомаларийные,
- непрямые антикоагулянты,
- прогестагены,
- тетрациклин- тератогенное действие возможны уродства.
- антагонисты фолиевой кислоты- триметоприм, пиреметамин, их комбинированные препараты(бисептол, бактрим) —гидроцефалия
- цитостатики,
- алкоголь- 2% всех тератогенных воздействий (способствует возникновению алкогольного синдрома, дефицита роста, нарушений координации движений, гипотрофии плода.)
- подозреваются: сульфаниламиды, глюкокортикоиды. Диазепам

ФЕТОТОКСИЧНОСТЬ

Фетотоксическое действие- нарушение какой-либо функции плода в результате действия ЛС на плод. С 4 месяца до конца беременности.

Оказывают:

- анаприлин-брадикардия плода
- морфин-угнетение дыхательного центра
- аминогликозиды(стрептомицин, гентамицин, амикацин- связ. С 30S-субъединицей бактериальных рибосом и нарушают биосинтез белков в рибосомах, вызывая разрыв потока генетической информации в клетке). Аминогликозиды проходят через плаценту и могут оказывать фетотоксическое действие на плод, фетотоксичность. Имеются сообщения о развитии необратимой двухсторонней врожденной глухоты.
- тиреостатики (тиамазол, препараты йода)- врожденный зоб, гипотиреоз
- левомецитин – снижение количества лейкоцитов, анемия.