

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Жүкті және емізетін әйелдердегі фармакотерапияның ерекшеліктері



Орындаған: Тажикен К.Ж.
Топ: ЖМ13-609-1қ.
Тексерген:

Жоспар

- Кіріспе
- Негізгі бөлім
- Жүктілік және дәрілік препараттар
- Дәрілік препараттарды категориялары бойынша бөлу
- Қорытынды
- Пайдаланған әдебиеттер

Кіріспе

Дәрі дәрмектердің әсер ету ерекшеліктері жүкті әйелдердің ағзасында- ұрықтың мынадай фармокенетикалық параметрлері анықталады:

- Ананың организмдегі фармокенетикалық ерекшеліктері ,
- Ұрықта және эмбрионда жіктелуі ,
- плацентарлық тасымалдау ,
- Ұрықтың организмдегі метоболизм ,
- Ана организміндегі ксенобиотиктердің элиминациясы ,
- Ұрық организмііндегі ксенобиотиктердің элиминациясы .
- Дәрі дәрмектердің ана-плацента –ұрық бойынша Всасывание

ДЗ-мен шақырылатын тума аномалиялар 1% кұрайды. Кез келген фармакологиялық препарат ұрыққа зиян келтіруі мүмкін, сондықтан да жүктілердің фармакотерапиясы қатаң түрде негізделген болуы шарт.

- 15 % әйелдер жүктіліктің алғашқы 6 айында ДЗ қолданады, 75 % әйелдердің 3 -10 препаратқа дейін ДЗ қолданады . Дәрігерге қаралған 38 % жағдайда жүктілерге ДЗ тағайындалады. [ДДҰ статистикасы бойынша].

Эмбрион мен ұрықтың ДЗ әсеріне ең әлсіз үш критикалық кезеңі :

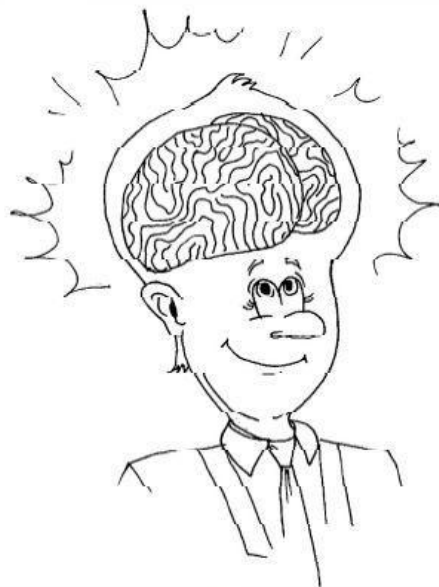
- **I кезең** (жүктіліктің 2-ші аптасы) – ДЗ тератогенді әсері өте жоғары, эмбрионның өлімімен, түсікпен аяқталуы мүмкін.
- **II кезең** (жүктіліктің 3-8 аптасы- органогенез кезеңі) – ДЗ токсикалық және тератогенді әсері, ақаулардың дамуымен ұрықтың өлімімен болуы мүмкін .
- **III кезең** (жүктіліктің 18-22 апта) – шеткі нерв жүйесінің, гемопоэз, эндокринді бездердің функциясы, бас миының айқын түрде биоэлектрикалық белсенділігінің өзгеруі; ұрықтың жыныс мүшелерінің ақауларының даму қауіптілігі жоғары.

Жүкті әйелдердің қанындағы ДЗ концентрациясы физиологиялық өзгерістерге әкелуі.

- Қантамыр ішінің көлемінің ұлғаюы.
- Шумақты фильтрация жылдамдығының жоғарлауы
- Қан плазмасында нәруыз деңгейінің төмендеуі, қанда препараттың нәруызбен байланысуының төмендеуіне және препараттың клиренсінің жоғарлауына әкеледі.
- Ұрық пен анасын бөліп тұрған мембрананың жұқаруы, транспланцентарлы диффузияның жоғарлауына әкеледі, нәтижесінде ДЗ плацента арқылы өтеді.
- АІЖ қозғалысының төмендеуі, ДЗ сіңірілуінің кідіруіне әкеледі.
- Бауырда метаболикалық үрдістің жылдамдауы.

Жіктелуі

- Ұрыққа ДЗ потенциалды қауіптілігін жіктеуде көптеген мемлекеттерде жүктілік кезіндегі **қауіптілік категориясы** қолданылады. Ең алғаш рет Швецияда 1978 ж. (FASS) енгізілді, әлемде кең таралған келесі жіктелу FDA (1979). Соның негізінде 1989 ж. Австралиялық жіктелу дайындалды (ADEC).



- Салыстырмалы анализ америкалық, шведтік, австралиялық жіктелудің бір-бірінен көптеген қарама қайшылықтардың бар екенін, тек қана категорияның анықтамасының айырмашылығында ғана емес, ғылыми әдебиеттердегі өзгерістерді анықтады.
- Жалпы FDA жіктелуі бойынша А категориясындағы препараттарға қатаң талаптар қойылған. FDA жіктелуі бойынша ҚҚСП (кетопрофен, напроксен, сулиндак, пироксикам, ибупрофен және т.б.) «В» тобына жатады, ал шведтік және австралиялық жіктеме бойынша «С» .

FDA бойынша жіктелуі



- **А категориясы:** бұл топқа кіретін ДЗ барлық жүктілік кезінде ұрыққа зиян келтірмейді (хлорид калий, темір препараттары, поливитаминдер, трийодтиронин);



- **В категориясы:** экспериментальды түрде жүргізген зерттеулер кезінде тератогенді әсер байқалмады, зерттелген жануарлардың анасы осы топқа кірітін ДЗ қабылдағанда балдарында асқынулар болмады (инсулин, аспирин, метронидазол);



- **С категориясы:** жануарларда бұл препараттар тератогенді немесе эмбриотоксикалық әсер көрсетеді (изониазид, фторхинолондар, гентамицин, паркинсонға қарсы препараттар, антидепрессанттар);



- **D категориясы :** ұрыққа шектеулі қауіптілік көрсетеді, алайда тиімділігі жанама әсерінен басым (диазепам, доксициклин, канамицин, диклофенак);



- **X категориясы :** тератогенді әсері дәлелденген препараттар, жүктілік кезінде қолдануға тиым салынады. (изотретиноин, карбамазепин, стрептомицин)

Лекарственные средства, применение которых сопряжено с риском для плода (категория D)

Лекарственные средства	Последствия для плода
Антибиотики:	
Стрептомицин	Ототоксичность
Тетрациклин	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты:	
Диазепам	Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
Анальгетики:	
Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно- легочной адаптации, смерть плода
Антикоагулянты:	
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные:	
Фенобарбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
Гипотензивные:	
Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
Резерпин	Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Витамины	
Витамин А в дозах свыше 10 000 МЕ в сутки	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

- Жүкті әйелдер жүкті емес әйелдермен бірдей ДЗ қабылдайды, бірақ тағайындалу жиілігі басқа. Жүктілік кезінде жүктілер үшін арнайы жасалған витаминдерді, поливитиминдерді, микробқа қарсы заттарды, анальгетиктер, дерматологиялық препараттарды және демікпеге қарсы дәрілер тағайындалады.

Жүктілердің
соматикалық
патологиясы

Жүктілік
кезінде ДЗ
қолдану
қажеттілігі

Әрбір ДЗ қолдану кезінде
тиімділігімен/қауіптілік
арақатынасын есептеу.

• Жүктілік кезінде мүлдем қолдануға болмайтын ДЗ

- Андрогендер,
- Антибиотиктер қатары аминогликозидтер,
- Галотан,
- Диэтилстилбестрол,
- Дисульфирам,
- Иод-131,
- Метилтестостерон,
- Прогестин,
- Изотретиноин,
- Роаккутан,
- Этретинат,
- Тигазон,
- Ацитретин,
- Триметадон,
- Хинин,
- Эрготамин,
- Эстрогены



Таблица 1 Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

Лекарственные средства	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилстилбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Йод 131	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития

Ұрықтың қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін ДЗ тағайындалу ережелері

- Потенциальды тиімділігін және қауіптілігін салыстыру (ана мен ұрықтың жағдайын бірге қарастыра отырып);
- Барынша мүмкіндік болса I ұшайлықта ДЗ қолданбау;
- ДЗ комбинациясын және бірнеше дәрілерді бір уақытта қолданбау;
- Қысқа уақыт ұзақтығында минимальды мөлшерді қолдану;
- Жүкті әйелдер кез келген ДЗ қолданар алдында міндетті түрде дәрігермен кеңесу керектігін ескерту;
- Жүктілердің ДЗ қолдануы кезінде бақылауға алу;
- Дәрілік терапия кезінде ана мен баланың жағдайын бақылап отыру.



ҚҚСП

- Жүктілік кезінде қажеттілікке байланысты анальгетиктерді аз мөлшерде қысқа уақыт қолдану. **Парацетамол және аз мөлшерде ацетилсалицил қышқылы** салыстырмалы түрде қауіпсіз. Наркотикалық емес анальгетиктерді жүктіліктің соңғы кезеңінде қолданған жағдайда ұрықтан және жүкті әйелден қан кетуі мүмкін, Боталлов өзегінің уақытынан ерте жабылуы түрінде асқынуы болуы мүмкін (әсіресе индометацинді және вольтаренді қолданған кезде).

Антигипертензивті заттар

- Жалпы жүктілік кезінде **бета-адреноблокаторларды** қолдану қарсы көрсетілген. Плацентаның өткізгіштігін төмендетеді, жатыр-плацентарлы қанайналымды төмендетеді, ұрықтың өсуі кешеуілдейді, гипотрофия. Ұрыққа әсері брадикардия, тыныстың кідіруімен, гипогликемия, сарғыштанумен көрінеді. Алайда қарыншаүстілік тахикардия кезінде **пропранолол және пиндолол қолдануға болады.**
- **Магний сульфатын** жүктілерге босанар алдында қолданса қаңқалық бұлшықеттің тонусы төмендейді.
- **Тиазидті диуретиктерді** қолдану тромбоцитопения және электролитті баланс бұзылысының себебі болады.
- **ИАПФ** –ұрықта әртүрлі бұзылыстар– бүйрек жеткіліксіздігі, неонатальды гипотония, ашық артериальный өзек, респираторлы дистресс – синдром, өкпе гипоплазиясы.

Гормональды препараттар



- Жүкті әйелдер қыз босанса, 8-17-ші аптасында диэтилстильбэстерол қолданған болса, қынаптың аденокарциномасы даму қаупі жоғары, жыныс мүшелерінде функциональды және анатомиялық ақаулардың болуы: жатыр мойнында көлденең қатпар болуы, Т-тәрізді жатыр, жатыр гипоплазиясы.
- Эстрогендерді және прогестинді алғашқы 4 айда қолданбау, себебі жүректің дамуының бұзылысы және ер балада псевдогермафродитиз дамуы мүмкін.
- Гормональды контрацептивтердің тератогенді әсері **VACTERL** синдромы ретінде сипатталады (вертебральды, анальды, кардиальды, трахеальды, эзофагеальды, ренальды аномалиялар).
- ГКС жүктілірге сақтық қолдану керек бүйрекүсті гипоплазиясын дамытады.

Антикоагулянттар

- **Гепарин** плацентадан өтпейді қажеттілік болған жағдайда жүктілерге қолдануға болады.
- **Тікелей емес антикоагулянттар** плацентадан өзгермеген күйде өтіп ұрыққа қанқұйылуы мүмкін. Бірінші үшайлықта тікелей емес антикоагулянттар эмбриотоксикалық және тератогенді әсер көрсетеді (мұрынның гипоплазиясы, қолдың қысқаруы, көздің атрофиясы, катаракта).
- Антикоагулянттар түсікке, ұрықтың өліміне және жаңа туылғандарда геморрагиялық көріністерге әкелуі мүмкін. **Стрептокиназа** плацентадан өтпейді, жүктілік кезінде қалыпты мөлшерінде қолдануға болады.



Тырысуға қарсы заттар

- **Дифенин** 10 % жағдайда құрсақішілік дамуды кешеуілдетеді, әртүрлі бет сүйегінің бұзылысына (қысқа ер тоқым тәрізді мұрын), жүрек аномалиясы және жыныс мүшелерінің, тырнақтың болмауы болуы мүмкін.
- Жүктілік кезінде қауіптілігі аздау (барбитураттар және бензодиазепиндер).

Гипогликемиялық препараттар

- Қажет болған жағдайда инсулинді қолдануға болады. Бигуанидтерге карағанда сульфанилмочевина қауіпсіздеу. Жаңа туған нәрестеде гипогликемия болмау үшін болжамалы босану күнінен төрт күн бұрын тоқтатады.



Антибактериальды препараттар

- Ұрық үшін ең қауіпсіз **пенициллин, ампициллин**
- **Цефалоспорииндерді** қолдану К витамин алмасуының төмендеуінен гипотромбинемияға және қан кетуге әкелуі мүмкін.
- **Сульфаниламидтерді** жүктілік кезінде қолдануға болмайды, себебі тератогенді әсері бар, жүктіліктің соңында сарғыштық болуы мүмкін, билирубинді энцефалопатия қауіптілігін жоғарлатады. Әсіресе ұзақ әсер ететін сульфаниламидтер және комбинирленген препараттар қауіпті (ко-тримоксазол).
- **Нитрофуран препараттары** (нитрофурантоин, фуразидин, фуразолидон) плацентадан жеңіл өтеді ұрық айналасындағы сұйықтықта жиналады; ұрықта гемолиз шақыруы мүмкін.
- **Метронидазол** бірінші ұшайлықта эмбриотоксикалық әсер көрсетеді .

Жертвы талидомидовой катастрофы



ГКС и волчья пасть



Частичная



Полная



Тетрациклин



Тетрациклинді аз мөлшерде жүктіліктің соңғы кезінде қолданса баланың тісі сары болады, сүйек қаңқасының өсуі баяулайды.

Тетрациклиннің көп мөлшерде жүктіліктің соңғы кезеңінде парентеральды қолданса ұрық бауырының **жедел майлы дистрофиясына** әкеледі.

Лекарства, которые нельзя применять на ранних сроках беременности

Препарат	Действие
1. Препараты с высоким риском развития нарушений (известные как тератогенные) или вызывающие аборт.	
Варфарин.	Многочисленные врожденные дефекты.
Диэтилстильбэстрол.	Вагинальный аденоз и аденокарцинома у дочерей.
Андрогены.	Вирилизация и многочисленные врожденные дефекты развития.
Противоопухолевые средства.	Многочисленные врожденные дефекты.
Кортикостероиды (высокие дозы).	Волчья пасть.
Фибринолитические препараты.	Отслойка плаценты.
Тетрациклины.	Желтая окраска зубов, замедление роста костей.
Вальпроат.	Дефект нейрональной трубки.
Аналоги витамина А.	Врожденные многочисленные дефекты развития.
Ципротерон ацетат.	Феминизация мужского плода.
Дистигмин.	Повышение тонуса матки.
Мизопроустол.	Повышение тонуса матки.

2. Препараты с высокой степенью вероятности развития отклонений (умеренно возрастающий риск).

Амиодарон.	Подагра.
Хлорохин.	Глухота (не отменяют при острой малярии).
Литий.	Подагра, дефекты сердечно-сосудистой системы.
Фенитоин.	Многочисленные врожденные дефекты (не отменяют, если существуют абсолютные показания при необходимости контроля припадков эпилепсии).

3. Другие препараты, которых следует избегать.

Антагонисты кальция, гризеофульвин, омепразол, хинолоновые антибиотики, рифампицин, спиронолактон, живые вакцины и т.д.	Теоретический риск, выявленный при исследованиях на животных и в других экспериментальных исследованиях.
---	--

Перспективы

- Жүктілік кезінде ДЗ қауіпсіздігі және тиімділігі «XXI ғасыр әйелдердің денсаулығы» бағдарламасында қарастырылған Ұлттық денсаулық институты (National Institute for Health). Бағдарламада ДЗ-дың жаңадан эксперимент жүргізілген түрлерінің репродуктивтілікке және ұрықтың дамуына болжамалы әсері және жүкті әйелдердің жиі қолданатын ДЗ клиникалық зерттеу жүргізеді.
- Бұл реализацияның нәтижесі ұсыныстарды дайындау арқылы медицинадағы бір өзекті мәселені шешу- жүктілік кезінде аурудың фармакотерапиясын, созылмалы ауруына байланысты ДЗ қабылдап жүріп жүкті болғандарды емдеу.

Дерек көздері

- Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.:Универсум паблишинг, 1997. 532 с.
- Вахарловский В.Г. и др. О некоторых спорных вопросах медико-генетического консультирования, связанных с приемом лекарственных препаратов во время беременности // Проблемы репродукции.
- Ушкалова Е.А. Журнал «Трудный пациент» 2005, №2

Назарларыңызға
рахмет!

