

С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Жүкті әйелдердегі дәрілік заттардың клиникалық фармакологиясы

Орындаған: Таған А.

Тобы: ФА12 003-2 к

Тексерген: Ералиева Б.А.

Жоспары:

Кіріспе

Негізгі бөлім

А) Дәрілік заттардың ұрыққа әсері

Б) Жүкті әйелдерге дәрілік затты тағайындаудың
негізгі қағидалары

Қорытынды

- Жүктілік кезінде ДЗ қолдану клиникалық фармакологияның ең аз зерттелген саласы. Өйткені, этикалық себептерге байланысты клиникалық зерттеулер жүктілерге жүргізілмейді.
- Жүкті әйелдің ағзасында жүретін физиологиялық құбылыстар ДЗ сіңірілуіне, таралуына, метаболизіміне, экскрециясына өз әсерін тигізеді. Атап айтар болсақ, асқазан перистальтикасының әлсіреп, асқазан секрециясының төмендеуі ДЗ сіңірілуін баяулатады.

- Жүкті әйел ағзасында сұйық көлемі, онкотикалық қысым, гемодинамикалық өзгерістерге байланысты (жүректің соғу жиілігі 8-15%-ке, қан айналым жылдамдығы 30-50%-ке артады) ДЗ таралуы өзгеше болады, әсіресе жүктіліктің соңғы триместрінде. ДЗ метаболизімінің өзгерістері жүктіліктің мерзіміне және бауырдағы микросомальды ферменттер жүйесіне әсерін тигізетін, ағзадағы стероидты гормондардың деңгейіне байланысты. Мысалы, жүктіліктің екінші жартысындағы прогестеронның жоғары деңгейі метаболизмді тежейді (глюкуронилтрансфераза белсенділігін төмендетіп, тотығу, конъюгация үрдістерін тежейді). Бүйректің қан айналымы екі есе күшейеді, шумақтық фильтрация жылдамдығы 70%-ке жоғарылайды, сондықтан да, зәр арқылы шығарылатын препараттардың жартылай шығарылу уақыты қысқарады.

● ДЗ ұрыққа енуі препараттың қандағы концентрациясы мен физико-химиялық сипатына және плацентаның жағдайына байланысты. ДЗ плацента арқылы ұрыққа ену дәрежесі препараттың молекулярлы салмағына, майда ерігіштігіне тәуелді. Молекулярлы салмағы төмен (<600 г/моль) ДЗ плацентарлық барьерден жеңіл өтеді, ал молекулярлы салмағы жоғары (>1000 г/моль) ДЗ плацентарлық барьерден сирек жағдайда өтеді. Мұндай препараттардың қатарына жүктілік кезінде қолдану қауіпсіз болып саналатын, инсулин мен гепаринді жатқызуға болады.

● Дәрілік заттардың ұрыққа әсері

- Эмбрион немесе ұрыққа ДЗ қауіптілігі тұрғысынан бес критикалық кезең бар:
- ұрықтанар алдындағы кезең;
- ұрықтанғаннан 11-ші күнге дейін;
- 11-ші күннен 3-ші аптаға дейін;
- 4-ші аптадан 9-шы аптаға дейін;
- 9-шы аптадан босанғанға дейін.

● Ұрықты зақымдаушы әсердің бірнеше түрі бар:

- эмбриолетальды әсер (ұрықтың имплантациядан кейін шетінеуі);
- тератогенді әсер (ұрықтық ақаулардың дамуы);
- эмбриотоксикалық әсер (ұрық мүшелерінің ақаусыз зақымдалуы).

- Ұрық органогенездің 3-9-шы апталарында аса сезімтал болады, сондықтан да, ДЗ абайлап тағайындаған жөн. Көптеген елдерде ДЗ ұрыққа әсер қаупін белгілейтін жіктемелерді қолданады. Алғашқы жіктеу 1978 жылы Швецияда пайда болды (FASS), келесі жіктеу 1979 жылы (FDA), соңғы жіктелу австралиялықтармен 1989 жылы құрастырылып шығарылды (ADEC).
- Әдетте, медициналық тәжірибеде FDA жіктемесінің жеңілдетілген түрін қолданады: А – қауіпсіз; В – препараттың қауіптілігі туралы нақты дәлелдер жоқ; С – препарат қауіпті болуы әбден мүмкін; D – препараттың қауіптілігі туралы нақты дәлелдер бар; X – қолдануға мүлдем болмайды

Қауіп категориясы	Анықтамасы
А	Жүргізілген бақылаулы зерттеулерде жүктіліктің барлық триместрлерінде ұрыққа қауіптілігі анықталмаған. Ұрыққа зақымдаушы әсері өте төмен
В	Жануарларға жүргізілген зерттеулерде ұрыққа қауіптілік дәрежесі дәлелденбеген, ал жүктілерге бақылаулы зерттеулер жүргізілмеген немесе жануарларға зерттеу жүргізген кезде анықталған жағымсыз әсерлер жүктілерге жүргізген бақылаулы зерттеулерде байқалмаған (барлық триместрлерінде ұрыққа қауіптілігі анықталмаған)
С	Жануарларға жүргізілген зерттеулерде ұрыққа қауіптілік дәрежесі дәлелденбеген, ал жүктілерге адекватты, бақылаулы зерттеулер жүргізілмеген, бірақ жүкті әйелдің өміріне қауіп төнген жағдайда қолдануға болады
Д	Ұрыққа қауіптілігі дәлелденген, бірақ жүкті әйелдің өміріне қауіп төнген жағдайда қолдануға болады (қауіпсіз препараттар көмектеспеген жағдайда, жүкті әйелде өміріне қауіп төндіретін аурулар болған жағдайда)
Х	Жануарларға да, адамдарға да жүргізілген зерттеулерде қауіптілігі анықталған, жүктілікті жоспарлап жүрген әйелдерге қолдануға тиым

Жүктілік кезінде мүлдем қолдануға болмайтын ДЗ (FDA бойынша X-категориясы)

Дәрілік зат	Дәрілік зат қолдану салдарынан туындаған жағдайлар
Андрогендер	Вирилизация, аяқ-қолдың қысқаруы, трахея мен өңештің аномалиясы, жүрек ақаулары
Аминоптерин	Көптеген ақаулар, ұрықтың постнатальды дамуының тежелуі, бас сүйектің беткі жағының дамуының ақаулары, ұрықтың өлуі
Диэтилстильбестрол	Қынаптың аденокарциномасы, жатыр мойнының ақаулары, аталық бездің гипотрофиясы
Стрептомицин	Саңыраулық
Дисульфирам	Аяқ-қолдың ақаулары
Эрготамин	Жүктіліктің кенеттен үзілуі, ОЖЖ қозуы
Эстрогендер	Жүрек ақаулары, еркек жынысты ұрықтың феминизациясы, тамырлардың аномалиясы
Галотан	Жүктіліктің кенеттен үзілуі

Дәрілік зат

Дәрілік зат қолдану салдарынан туындаған жағдайлар

Тетрациклин

Тіс түсінің өзгеруі, тіс эмалінің гипоплазиясы

Йод

Кретинизм, гипотиреоз

Метилтестостерон

Әйел жынысты ұрықтың маскулинизациясы

Прогестиндер

Әйел жынысты ұрықтың маскулинизациясы, клитордың ұлғаюы

Хинин

Психикалық дамудың баяулауы, глаукома, зәр-жыныс мүшелерінің ақаулары, ұрықтың шетінеуі

Талидомид

Аяқ-қолдың ақаулары, жүрек, бүйрек, АІТ ақаулары

Триметадион

Жүрек, көз ақаулары, психикалық дамудың баяулауы

Дәрілік зат	Дәрілік зат қолдану салдарынан туындаған жағдайлар
Литий препараттары	Жүректің туа біткен аурулары, зоб, гипотония, неонатальды цианоз
Диазепам	Гиперсомния, гипотония, аяқ қолдың қосарлануы мен ақаулары
Имипрамин	Тыныс алу органдары бұзылыстары, аяқ қолдың ақаулары, тахикардия, несептің кідірісі, неонатальды дистресс синдромы
Хлордiazепоксид	Саңыраулық, гипотония, дуоденальды атрезия
Мепробамат	Аяқ қолдың деформациясы, туа біткен жүрек ақауы, Даун синдромы
Ацетилсалицил қышқылы	Үлкен дозада қолдану туа біткен ақаулармен перинатальды өлімді жоғарылатады. Шала туылған балаларда неонатальды, бас сүйек ішілік қан кетулер, тұрақты өкпелік гипертензия
Индометацин	Неонатальды өкпелік гипертензия, жүрек өкпелік бейімделушіліктің бұзылуы, ұрықтың өлуі

Дәрілік зат	Дәрілік зат қолдану салдарынан туындаған жағдайлар
Варфарин	Эмбриопатия, даму кідірісі, көру жүйкесінің атрофиясы, тырысулар, өлімге әкелетін қан кетулер
Фенобарбитал	Есту бұзылысы, жүректің туа біткен ақаулары, ОЖЖ тежеу, анемия, тремор,
Фенитоин	бас сүйектің беткі жағының және аяқ қолдың дамуының ақаулары, ақыл ой дамуының кідірісі, жүректің туа біткен аурулары, қан кетулер
Вальпрой қышқылы	Омыртқаның жырығы
Этосуксимид	Монғолоидтық кескін келбет, таңдай жырығы, қысқа мойын, артық емізік, даму кідірісі, дермоидты фистула
Гидрохлоротиазид	Гипергликемия, тромбоцитопения, брадикардия, панкреатит
Резерпин	Микроцефалия, гидронефроз, паховая грыжа

Дәрілік зат	Дәрілік зат қолдану салдарынан туындаған жағдайлар
Каптоприл	Гипотензия, бүйрек жеткіліксіздігі
Валсартан	Гипотензия, олигоомион, бас сүйек деформациясы
Пропранолол	Гипогликемия, брадикардия, ждана туылған балалардағы тырысулар
Хлорохин	Саңыраулық, жүректің туа біткен ақаулары, гипотиреоз
Азатиоприн	Өкпе ақаулары, полидактилия, бет әлпеттің дисморфогенез
Бусульфан	Жатыршілік және туылғаннан кейінгі дамудың кідірісі, қасаң қабықтың бұлдырлауы
Хлорамбуцил	Бүйрек қызметінің бұзылуы

Дәрілік зат	Дәрілік зат қолдану салдарынан туындаған жағдайлар
Фторурацил	Кездейсоқ түсік, бас сүйектің беткі жағы ақаулары
Колхицин	Кездейсоқ түсік, трисомия 21
Меркаптопурин	Кездейсоқ түсік, бас сүйектің беткі жағы ақаулары
Метотрексат	Маңдай сүйегінің болмауы, бас сүйек сүйегінің қосылып өсіп кетуі, кездейсоқ түсік, туылғаннан кейінгі даму кідірісі
Винкристин	Кішкентай ұрық, ұрықтың дұрыс емес орналасуы
Метимазол	Зоб, бастың шашты бөлігінің орта тұсының қисықтануы
Хлорпропамид	Дамудың жиі ақаулары, гипогликемия
Тәулігіне 10000 МЕ асатын дозадағы ретинол	Жүрек қан тамыр жүйесінің, құлақ ақаулары

- **Микробқа қарсы препараттар.** Жүргізілген фармакоэпидемиялық зерттеулерге қараанда жүкті әйелдерге микробқа қарсы препараттарды тағайындау жиілігі 12,3% ды құрайды. Микробқа қарсы препараттарды тағайындау қажеттілігі анасында инфекциялық аурулар болмаған жағдайларда да орын алуы мүмкін, яғни, ұрықта инфекциялық аурулар пайда болғанда немесе пайда болу қатері жоғары болған кезде. Мысалы, ұрықты токсоплазмоздан спирамицин көмегімен алдын алу және емдеу, ВИЧ инфекциялануды антиретровирусты препараттар арқылы алдын алу.
- Көптеген микробқа қарсы препараттар төменгі молекулалық массаға ие және плацента арқылы жеңіл өтеді.

Жүкті әйелдердің микробқа қарсы препараттарды қолдануының қауіпсіздігі категориялары бойынша жіктелуі

Категория	Микробқа қарсы препараттар
А	Жоқ
В	Аминопеницилиндер, аминопеницилиндер мен β лактамаза тежегіштері, цефалоспориндер, меропенем, азтреонам, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин
С	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко тримаксозол, имипенем, сульфаниламидтер
Д	Тетрацилиндер, аминогликозидтер (гентамициннен басқа)
Х	Жоқ

- Пенициллиндер (әсіресе жартылай синтетикалық) және цефалоспориндер ұрық тіндерінде емдік концентрацияны жасай отырып плацентаға енеді (ұрыққа уытты әсер көрсетпейді).
- Макролидтер (эритромицин, рокситромицин, азитромицин) плацентадан нашар өтеді және ұрықтың қан айналым жүйесінде төменгі концентрацияны жасайды. Зерттелген макролидтер тарапынан жүкті әйелдер қолданған кезде ұрықтың дамуындағы ақаулардың болу жиілігінің артуы анықталмаған.

- Стрептомицин плацентадан тез өтеді және нейротоксикалық (сонымен бірге ототоксикалық) әсер көрсетуі мүмкін, сүйек қаңқасы құрылуында алуан бұзылыстар шақыруы мүмкін.
- Жүктіліктің соңғы триместрінде сульфаниламидтерді тағайындаудың қажеті жоқ (әсіресе, ұзақ әсерлі), себебі олар плазма ақуыздарымен қарқынды байланысып, билирубинді ысырып тастап жаңа туылған балаларда сарғыштықты шақыруы мүмкін. Одан бөлек сульфаниламидтер (және нитрофурандар) глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа жетіспейтін балаларда гемолитикалық анемияны туындатуы мүмкін. Котримоксазол анасы мен баласында фоллий қышқылы алмасуын бұзуы мүмкін.

- Метронидазол мен триметопримді жүктіліктің I триместрінде эмбриотоксикалық әсерінің жоғары қатері үшін қолданбайды.
- Қабынуға қарсы препараттарды қажеттілігіне қарай аз дозада және қысқа мерзімді қолдануға кеңес береді. Салыстырмалы қауіпсіз доза ретінде ацетиласлицил қышқылының төменгі дозасын (40-150 мг/ тәул) санайды. ҚҚСЗ жүктіліктің соңғы мерзімдерінде қолдануда простагландиндер синтезін тежеу салдарынан туу қызметінің төмендеуі, жүкті әйел мен ұрықтағы қан кетулер, өкпелік гипертензия байқалуы мүмкін.

Жүктілік кезінде қабынуға қарсы препараттарды қолдану мен олардың жағымсыз әсерлері

Дәрілік препарат	Қолданудың мүмкін салдарлары	Қолдану
Ацетилсалицил қышқылы	Туу қызметінің төмендеуі, жүкті әйел мен ұрықтағы қан кетулер, жаңа туылған балалардағы тыныс алу бұзылыстары	Болжанған туу мерзіміне дейін 4 апта қалғанда препаратты беруді доғару
Өзге ҚҚСЗ	Туу қызметінің төмендеуі, өкпелік гипертензия, жаңа туылған балаларда АІЖ қан кетулері мен бүйрек қызметі бұзылыстары	Минимальды тиімді дозаларды тағайындауға болады. Препаратты қолдануды туу мерзімне 2-4 апта қалғанда доғару
Хлорохин	Жаңа туылған балалардағы саңыраулық	Тағайындамайды
Алтын препараттары	Белгісіз	Сақтықпен тағайындайды
Пеницилламин	Жаңа туылған балалардағы тері бетінің зақымдануы	Тағайындамайды
Иммунодепрессанттар	Эмбриотоксикалық және тератогенді әсер, жатырішілік даму кідірісі, инфекциялану	Тағайындамайды

● **Құсуға қарсы дәрілік заттар.** Ерте гестоз симптомдарын жүкті әйелдердің 80% датаңертеңгі мезгілде жүрек айну мен құсу түрінде байқайды. Бұл белгілер жүктіліктің 4-аптасында пайда болып және 12-14 аптасында (көбінесе өздігінен) жойылады. Жүкті әйелдердің 20% жүктіліктің бар кезеңінде жүрек айну мен құсуды сезінуді жалғастырады. Әдетте, бұл жағдай үшін дәрілік терапияға деген қажеттілік туындамайды. Ал егер де құсу айқын дегидратацияға, дене массасының азаюына, метаболиттік ацидоз туындауына алып келсе, жүкті әйел мен ұрық үшін фармакотерапияны жүргізу қауіпсіз. ОЖЖ мен АІЖ мүшелік ауруларын жойғаннан кейін пиридоксинді (50-100 мг/тәул) прометагинмен (10-25 мг/тәул), метоклопрамидпен (10 мг б/е немесе 5 мг т/і әр 6 сағат сайын) тағайындайды. Метоклопрамидті тоқтаусыз ұусу кезінде және жүктіліктің соңғы мерзімдерінде тағайындайды.

● **Нейролептиктер және транквилизаторлар.** Көп жағдайларда гестозды емдеуге қолданылатын хлорпромазин плаценталық кедергіден өтіп кетеді және тератогенді әсер көрсетпегенімен, гепатотоксикалық әсер көрсетіп, ретинопатияны шақыруы мүмкін. Ұйқы бұзылыстарында жүкті әйелдерге диазепамды шекті мөлшерде тағайындауға болады, бірақ жүктіліктің соңғы апталарында оны қолданбайды (жаңа туылға балаларда тыныс тежелуін туындатуы мүмкін).

● Антигипертензивті дәрілік заттарды диастолалық қан қысымы 90 мм сын.бағ жоғарылаған кезде тағайындайды. Аз дозада метилдопаны, кейбір таңдамалы β -адреноблокаторды (метопролол) қолданады. Пропранолол жүкті әйелде жатыр тонусын жоғарылатуы, жүрек лақтырымын төмендетіп, плацента гипотрофиясын шақыруы, ал ұрықта брадикардия, гипоксия, гипогликемия, гипербилирубинемияны туындатуы мүмкін.

- **Гормональды препараттар.** Эстроген мен прогестинді жүктіліктің алғашқы 4айында қолдануға болмайды, себебі жүрек және аяқ қол дамуы бұзылысы қатеріне және ер жынысты ұрықта псевдогермафродитизм пайда болу мүмкіншілігі бар. Гормональды ұрықтануға қарсы препараттардың тератогенді әсері VACTERL синдромы(вертебральді, анальді, кардиальді, трахеальді, эзофагальді, ренальные ақаулар және аяқ қолдың ақаулы құрылымы) ретінді сипатталған. Глюкокортикоидтардың тератогенді әсері катаракта, бүйрекүстілік гипоплазиядан көрінеді.

- **Наркозға арналған препараттар,наркотикалық анальгетиктер,ұйықтататын дәрілік заттар.**
- Диэтил эфирі,хлороформ, азота тотығы плацентаға кіре отырып,ұрықтың тыныс орталығын тежеуі мүмкін.Сол себепті,оны ауырсынусыз босану мен кесарь тілігі кезінде қолдануға кеңес бермейді. Морфин, барбитураттар, бензодиазепиндер де плаценталық кедергіден тез өтеді,ұрықтың тыныс орталығын тежейді.

● **Антикоагулянттар.** Натрий гепарин плацентадан өтпейді және қажет болғанда жүкті әйелге қолдануға тағайындалған. Тікелей емес антикоагулянттар плацентадан өзгеріссіз өтеді және жүкті әйелде геморрагиялық синдром болмаған кездің өзінде ұрықта қан құқйылудың болуын туындатуы мүмкін. Жүктіліктің I триместрінде тікелей емес антикоагулянттар эмбриотоксикалық және тератогенді әсер көрсетуі мүмкін (мұрынның гипоплазиясы, қолдың қысқаруы, короткопалость, көздің атрофиясы, катаракта, сүйек даму ақауы).

- **Өсімдіктекті витаминдер мен препараттар.** Гипо- и гипервитаминоздар ұрық дамуының бұзылысына алып келеді. В₂ витамині жетіспеушілігі аяқ қол ақауларын, таңдай жырығын; А витамині жетіспеушілігі таңдай жырығы мен анэнцефалияға; фолий қышқылы жетіспеуі- жүрек қан тамыр жүйесі, көру мүшелері ақауы; С витамині жетпеуі жүктілікті тоқтату; Е витамині жетспеушілігі эмбрион дамуы бұзылысы мен оның өліміне алып келеді.
- **Дәрілік өсімдіктер.** Жүкті әйелдерге құрамында пирролизидин алкалоиды бар, тератогенді әсерге ие дәрілік өсімдіктерге барбаристы, кәдімгі цимицифуганы, дәріханалық аранды, теңіз ламинариясын, кәдімгі жусанды, батпақты жалбызды, кәдімгі аршаны жатқызады.

● **Тырысуға қарсы дәрілік заттар.** Жүктілік кезінде тырысуға қарсы дәрілік препараттарды қолдану ұрықтағы туа біткен ақаулар даму қатерін 2-3 есе арттырады. Жүктілік кезінде тырысуға қарсы терапияны бір препаратпен, минимальды дозада, препарат концентрациясын қан сарысуы мен пренатальды тесттер арқылы бақылай отырып жүргізген жөн. Фолий қышқылы мен К витаминінің босану алдында бір ай көлемінде қабылдау ұсынылады.

● **Гипогликемиялық препараттар.** Жүктілік кезінде инсулин препараттарына басымдық беріледі. Сульфанилмочевина туындылары бигуанидтерге қарағанда қауіпсіз. Бірақ, оларды қабылдау болжанған босану мерзіміне дейін 4 күн қалғанда жаңа туылған балада гипогликемияны болдырмау үшін доғарылуы тиіс. Гипогликемиялық дәрілік препараттарды егер олар жүктілікке дейін тиімді болған жайғдайда жүктілік кезінде де қабылдайды, егер гипергликемия қант диабетінен пайда болса.

Жүкті әйелдерге ДЗ тағайындаудың негізгі қағидалары:

- ДЗ жүкті әйелге тағайындар алдында, мүмкін болатын қауіп пен пайданы таразыға салу;
- мүмкіндігінше жүктіліктің І-ші триместрінде ДЗ қолданбау;
- бірнеше ДЗ қосарлап қолданбау;
- ДЗ қолдану керек болған жағдайда минимальды эффективті мөлшерді тағайындау;
- мүмкін болса, жергілікті дәрілік формаларды қолдану;
- ДЗ қолдану барысында болашақ анамен ұрықтың жағдайын бақылауға алу.