

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ



Содержание:

- Основные принципы фармакотерапии у беременных
- Лечение артериальной гипертензии у беременных
- Антибиотики и беременность
 - Разрешённые антибиотики
 - Запрещённые антибиотики



**Физиологические изменения,
приводящие к изменению концентрации
лекарственных препаратов в крови у
беременных:**

- увеличение внутрисосудистого объема**
- повышение скорости клубочковой фильтрации**
- снижение уровня белков в плазме крови, приводящее к ослаблению связи препарата с белками крови и увеличению клиренса препарата**

Физиологические изменения, приводящие к изменению концентрации лекарственных препаратов в крови у беременных:

- истончение мембраны, отделяющей плод от матери, в результате чего увеличивается трансплацентарная диффузионная способность, а также способность лекарств проникать через плаценту**
- снижение двигательной активности желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся задержкой всасывания лекарств при их приеме внутрь**
- ускорение метаболических процессов в печени**

Основные принципы фармакотерапии:

- более предпочтительны монотерапия (а не комбинированное лечение) и препараты с доказанной переносимостью;
- беременным женщинам целесообразно воздержаться от приема любых лекарственных средств в первом триместре беременности (за исключением случаев, когда препараты специально назначает врач);
- ни один лекарственный препарат потенциально не может быть назван 100% безопасным и безвредным.

Основные принципы фармакотерапии:

- необходимо использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма;
- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, необходимо повременить с применением лекарств до 5-го месяца беременности;
- во время фармакотерапии необходимо проводить тщательный контроль за состоянием матери и плода.

В клинической практике чаще применяют классификацию FDA:

- А – отсутствие риска;**
- В («best» – лучшие) – нет доказательств риска;**
- С («caution» – осторожность) – риск не исключен;**
- D («dangerous» – опасные) – риск доказан;**
- X – противопоказаны при беременности.**

Категория X FDA (США). Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения ЛС у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. Противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

Артериальная гипертензия у беременных. Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой терапевтической проблемой, возникающей при беременности. АГ является причиной 20–30 % случаев материнской смерти. Беременные с АГ составляют группу риска по развитию преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, задержки роста плода и других материнских и перинатальных осложнений.

Следует отметить, что зарубежные специалисты более сдержанно относятся к фармакотерапии, чем отечественные, и большее внимание уделяют жесткому соблюдению режимных рекомендаций.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Фармакотерапия АГ при беременности показана при артериальном давлении (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. в случаях, если это гестозная гипертензия, гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии (поражение органов-мишеней), при появлении протеинурии.

Фармакотерапия показана при АД $\geq 150/95$ мм рт.ст. в случае предшествующей ГБ I стадии. В то же время английские рекомендации (2010) увеличивают этот порог до 160/100 мм рт.ст.

Госпитализация беременных рекомендуется при установлении АД $\geq 160/110$ мм рт.ст., а при АД $\geq 170/110$ мм рт.ст. или появлении признаков преэклампсии беременные госпитализируются немедленно.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Лечение АГ при беременности состоит из общих мероприятий, рекомендуемых беременным с АГ, независимо от уровня артериального давления, и гипотензивной фармакотерапии, для которой имеются специфические показания.

Медикаментозное лечение следует начинать по возможности постепенно, вводя новые препараты в следующем порядке.



Лечение артериальной гипертензии у беременных

I. Препараты магния.

Магнийсодержащие препараты обладают некоторым гипотензивным действием как химические антагонисты Ca^{2+} (АК). В основном они относятся к группе А (FDA, USA, 2010). Это означает, что в проведенных контролируемых исследованиях показано отсутствие риска для матери и плода (включая I триместр). В большинстве случаев магнийсодержащие препараты, указанные в данном разделе, вообще не рассматриваются FDA как потенциально опасные для матери и плода. Витамины С и Е, содержащиеся в препаратах (антиоксиданты), также способствуют вазодилатации.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

II. Седативные препараты растительного происхождения должны занимать важное место в лечении АГ беременных, особенно в I триместре. В ряде случаев беременные оказываются эмоционально лабильными, и если гипертензия «белого халата» в целом у больных АГ отмечается в 10–15 % случаев, то у беременных — в 30 %. При значительных расхождениях значений АД между офисным и самостоятельным измерением в домашних условиях необходимо проведение 24-часового мониторинга АД (холтеровского). В основном рекомендуются различные лекарственные формы валерианы и пустырника.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

III. Препараты, улучшающие микроциркуляцию.

ESC (2007) рекомендован только аспирин в малых дозах (75 мг 1 р/сут) как препарат, снижающий сердечно-сосудистый риск при АГ. Следует помнить, что к категории А (FDA, USA, 2010) относят **аспирин** только в дозах 40–150 мг/сут. В больших (анальгетических, противовоспалительных) дозах препарат относится к категории D, имеющей данные о риске для матери и плода. Увеличивает риск кровотечений и пролонгирует гестацию.

В отечественных рекомендациях упоминаются и другие препараты данной направленности, в частности **дипиридамол** (25–75 мг 3 р/сут). Разрешен с 14–16-й нед. беременности. Относится к категории В (исследования на животных не показывают риска для матери и плода, но исследования на беременных женщинах не проводились).

Препараты данной группы строго рекомендованы при преэклампсии и антифосфолипидном синдроме.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

IV. Рекомендации допускают использование **миотропных спазмолитиков**, и в частности **папаверина**. Следует помнить, что препарат относится к категории C, т.е. исследования на животных показали относительные побочные эффекты (в том числе тератогенный), а исследования у женщин не проводились либо данные противоречивы. Препараты данной группы рекомендуется использовать в случаях, когда польза превышает потенциальный риск. Возможно использование со II триместра до начала применения гипотензивных препаратов.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

V. *Препараты кальция* (кальция карбонат, кальция глюконат и т.п.) не только уменьшают резорбцию костной ткани у беременной, но и стабилизируют функцию нервной системы. Рекомендуемая доза составляет около 2 г/сут начиная с 16-й недели беременности. Следует помнить, что к категории A (FDA, USA, 2010) относят минеральный кальций (кальция карбонат), в то время как кальциферол является безопасным только в дозах, не превышающих 400 МЕ/сут.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

VI. При АГ беременных широко используются различные *витамины* (В, С, Е, фолиевая кислота) и антиоксиданты.

**При неэффективности режимных и диетических мероприятий, а также препаратов, приведенных выше, следует назначать *гипотензивные препараты*.
Разумеется, подобная тактика постепенного усиления терапии уместна при отсутствии признаков гипертонического криза и преэклампсии.**

Лечение артериальной гипертензии у беременных

VII. Гипотензивные препараты.

При назначении беременным фармакотерапии следует помнить, что ни один из существующих антигипертензивных препаратов не является абсолютно безопасным для эмбриона и плода.

Из имеющихся в арсенале врача гипотензивных лекарственных средств только метилдопа относится к категории В (FDA, USA, 2010).

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Таблица 1

Категории	Определение	Препараты
A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода	<ul style="list-style-type: none"> — Аспирин в дозах 40–150 мг/сут — Магний (минеральный) — Кальция карбонат (минеральный) — Кальциферол в дозах 400 МЕ/сут
B	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но исследования у беременных не проводились. Нет очевидного риска во II, III триместрах	<ul style="list-style-type: none"> — Аспирин в дозах 150 мг/сут — Метилдопа — Гидрохлортиазид
C	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода	<ul style="list-style-type: none"> — Папаверин — Клофелин — Кальциферол в дозах 400 МЕ/сут — Амлодипин (Аладин®) — Нифедипин — Верапамил — Бисопролол (Бисопрол®) — Празозин — Доксазозин — Нитропруссид натрия
D	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода	<ul style="list-style-type: none"> — Аспирин в дозах больше 150 мг/сут
X	Опасное для плода средство	—

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Большинство используемых антигипертензивных препаратов принадлежат к категории С, не назначаются в I триместре. Их назначение должно быть строго обосновано.

Беременным с мягкой и умеренной АГ, **получавшим до беременности антигипертензивную терапию**, препараты постепенно (осторожно!) отменяют. В дальнейшем по необходимости назначают препараты, разрешенные при беременности.

При беременности происходит активация ренин-ангиотензиновой системы на фоне снижения ОЦК, однако **применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина противопоказано** в связи с доказанным тератогенным действием. Применение резерпина противопоказано.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Метилдопа и гидрохлортиазид

относятся к категории В, поэтому разрешены к использованию в I триместре беременности, как наименее опасные препараты для матери и плода.

— Метилдопа — от 250 мг (1 табл.) 1 р/сут с постепенным повышением дозы ч/з 2 дня до 10–12 табл/сут, разделенных на 3–4 приема (max. 3 000 мг/сут).

— Гипотиазид 12,5–25,0 мг 1 р/сут.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Антагонисты кальция назначают при неэффективности метилдопы, вместо или в дополнение к ней.

Доказана эффективность при беременности препаратов группы дигидропиридинов и фенилалкиламинов. Относится к категории С (исследования проводились только на животных). Формы препаратов короткого действия используются только при кризе.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

— **Нифедипин ретард** 40 мг 1–2 р/сут (max. 120 мг/сут).

Благодаря доказанной эффективности и отнесению FDA (USA, 2010) к той же категории C, что и нифедипин, амлодипин (Аладин, Фармак) и верапамил можно назначать по тем же показаниям, что и нифедипин медленного высвобождения.

— **Верапамил ретард** – 180 (240) мг 1 р/сут.

— **Амлодипин** (Аладин®), Фармак) – 5–10 мг 1 р/сут.

Одновременное применение нифедипина и сульфата магния может привести к неконтролируемой гипотензии.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Селективные b1 блокаторы используются при недостаточной эффективности указанных выше препаратов (категория С). Могут приводить к задержке развития плода, угрозе невынашивания и постнатальной дезадаптации плода (доказано только для атенолола). Не обладают тератогенным эффектом. Чем выше селективность, тем применение препарата безопаснее. Следует отметить, что два исследования, сравнивающих бета-блокаторы с плацебо у беременных, показали, что метопролол не продемонстрировал статистически значимых результатов. В связи с этим в настоящее время считается целесообразным использование других препаратов данной группы. Препарат выбора – Бисопрол® (бисопролол, Фармак) благодаря высокому уровню биодоступности – 90 % и высокому индексу селективности — 1 : 75 обладает высоким профилем безопасности и эффективности.

— Бисопрол® (бисопролол, Фармак) – 2,5–10 мг 1 р/сут.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Лабеталол для приема внутрь (таблетированный) рекомендуется международными руководствами.

Периферические вазодилататоры (категория C). Ведущие мировые центры рекомендуют **гидралазин**. Значительно менее изучен **доксазалин**. Риск применения других вазодилататоров у беременных окончательно не определен.

— **Доксазалин** 1–2 мг р/сут.

Лечение артериальной гипертензии у беременных

Клофелин – гипотензивный препарат центрального действия используется вместо метилдопы при ее неэффективности (категория C). ESC (2003) рекомендует использование с III триместра. В настоящее время в Европе и США у беременных не используется.

— Клофелин – 0,15–0,075 мг 3–4 р/сут (max. 1,2 мг/сут.)

Гипертонический криз, преэклампсия

Повышение АД $\geq 170/110$ мм рт.ст. требует немедленного лечения. Для купирования повышения АД используют:

- **лабеталол** — в/в болюсно 10 мг, при отсутствии адекватной реакции через 10 мин — 20 мг или в/в капельно 2 мг/мин. При диастолическом АД > 110 мм рт.ст. дозу удваивают каждые 10 мин (максимум 300 мг). Неселективный *b*- и *a*-адреноблокатор не применяют при брадикардии;
- **нифедипин** короткого действия — 10–20 мг сублингвально;
- **клофелин** — 0,01% 0,5–1 мл в/в, в/м или в таблетках 0,075–0,3 г сублингвально 4–6 р/день;

Гипертонический криз, преэклампсия

- **нитропруссид натрия** — в/в капельно 0,25–10 мкг/кг/мин (50–100 мг в 250–500 мл 5% глюкозы), использовать недолго, токсичен;
- **сульфат магния** — в/в 25% 10–20,0 мл — как противосудорожное средство для лечения и профилактики эклампсии.

В послеродовом периоде и при кормлении грудью придерживаются тех же рекомендаций и последовательности назначения препаратов, что и при лечении гипертензии беременных.

Антибиотики и беременность

При беременности есть ситуации, когда антибиотики будут необходимы, так как болезнь матери без них может повлиять на беременность и плод. Так, например, антибиотики необходимы при остром пиелонефрите или обострении хронического процесса, при половых инфекциях, которые могут развиваться в том числе и у беременных. Кроме того, никто не застрахован от бронхитов и пневмоний, гнойных инфекций, тогда антибиотики будут показаны, а иногда и жизненно необходимы.

Разрешённые антибиотики

Антимикробные средства достаточно активно влияют на организм и по большей части могут проникать сквозь плацентарный барьер к плоду. Поэтому при беременности можно применять только антибиотики, достаточно хорошо изученные и не имеющие серьезных негативных реакций со стороны плода.

К достаточно безопасным препаратам относятся **препараты пенициллинового ряда** – это пенициллин и его производные (ампициллин, ампиокс) нескольких поколений.

Разрешённые антибиотики

Вторыми из разрешенных антибиотиков считают группу **цефалоспоринов** (цефазолин, цефипим и другие), хотя они будут препаратами выбора только при проблемах с назначением пенициллинов или при их неэффективности.

Третьей группой препаратов, которые могут быть разрешены для применения в случае необходимости, являются **группа макролидов** (эритромицин, азитромицин). Они мало влияют на плод и быстро и эффективно борются с инфекциями матери.

Запрещённые антибиотики

Есть группа препаратов, на которые накладывается категорический запрет при беременности – они имеют на плод крайне негативное влияние и нарушают те или иные сферы развития – портят кости и зубы, нарушают слух или зрение, задерживают рост. К ним относятся **аминогликозиды** с гентамицином. Он вызывает глухоту из-за токсического влияния на область слухового нерва.

Запрещены к применению **тетрациклины**, они поражают печень, зубную эмаль и кости ребенка.

Запрещённые антибиотики

При применении **сульфаниламидных средств** (бисептол) происходит формирование пороков развития и поражение кроветворной системы. Также серьезно настроены врачи и против **фторхинолонов** (ципролет, цiproфлоксацин), они формируют тяжелые дефекты костей у малышей.

В первом триместре беременности не стоит применять и **метронидазол** (**трихопол**), он в исследованиях показал негативные действия на лабораторных животных. Кроме того, запрещены к применению нитрофураны – нитроксолин, который широко применим в урологии.

К числу препаратов, применение которых противопоказано во время кормления грудью, относят:

- **ципрофлоксацин (артропатии).**
- **левомицетин (подавление костного мозга).**
- **радиоактивный йод (деструкция щитовидной железы).**
- **препараты золота (сыпь, нефрит, гепатит).**
- **циклофосфамид (нейтропения).**
- **йодсодержащие препараты и амиодарон (поражение щитовидной железы).**
- **андрогены, эрготомин (рвота, диарея).**
- **слабительные препараты (диарея).**

Кроме того, необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты подавляют лактацию (бромкриптин, тиазидовые диуретики, комбинированные оральные контрацептивы), поэтому их применять у лактирующих женщин также не следует.

Спасибо за внимание!

