

**Министерство
Здравоохранения
Республики Казахстан**



**Южно-Казахстанская
государственная
фармацевтическая академия**
Кафедра фармакологии,
фармакотерапии и клинической
фармакологии

**Основы фармакогенетики. Генетические
механизмы индивидуальной чувствительности к
лекарственным средствам.**

**Особенности взаимодействия лекарственного
вещества с системой мать – плацента – плод.**

**Фармакотерапевтические средства в
профилактике осложнений беременности.**

Терапия ранних и поздних токсикозов.

Фармакотерапия в родах. Гипоксия плода в родах.

Выполнила: Турбай Ж.

Группа: 306 ФР

Приняла: Ким О.Т.

Шымкент 2017

План:

- Введение
- -Определение фармакогенетики и ее значение
- -Генетические механизмы индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам
- -Особенности взаимодействия лекарственного вещества с системой мать – плацента – плод.
- -Фармакотерапевтические средства в профилактике осложнений беременности. Терапия ранних и поздних токсикозов.
- -Фармакотерапия в родах. Гипоксия плода в родах.
- -Заключение
- -Список использованных литератур



Введение

Фармакогенетика - наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС. Фармакогенетика возникла на стыке фармакологии и генетики. Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д.), находятся под генетическим контролем.



Основные задачи клинической фармакогенетики:

- определение роли наследственных факторов в формировании реакций организма на вводимые лекарства, в том числе неблагоприятных реакций, нередко ведущих к тяжелым последствиям;
- разработка эффективных мер их профилактики и лечения; изыскание новых путей повышения эффективности фармакотерапии различных заболеваний, в том числе наследственных;
- изучение сущности уже известных и вновь обнаруживаемых энзимопатий, при которых резко нарушается действие лекарственных средств;
- разработка доступных методов выявления лиц — носителей атипичных ферментов, которые прямо или косвенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарств.

Важной проблемой клинической фармакогенетики является индивидуальная чувствительность людей к лекарственным средствам в зависимости от генотипа. Известно, что больные в разной степени реагируют на лекарственные препараты. Специальные исследования показали, что индивидуальная чувствительность ко многим лекарствам колеблется.

Фармакогенетические тесты, рекомендованные к применению в клинической практике в различных странах для снижения риска развития НПР

- оральных антикоагулянтов: варфарина, аценокумарола (определение полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1)
- антидепрессанты и нейролептики (определение полиморфизмов гена CYP2D6) изониазид, пиразинамид, рифампицин (определение полиморфизмов гена NAT2)
- оральные контрацептивы (определение т.н. «мутации Лейдена» в гене V фактора свертывания)
- атомоксетин (определение полиморфизмов гена CYP2D6)
- ориконазол (определение полиморфизмов гена CYP2C19)
- карбамазепин (определение полиморфного маркера HLA-B*1502)
- абакавир (определение полиморфного маркера HLA-B*5701)
- азатиоприн, 6-меркаптопурин (определение полиморфизмов гена TPMT)
- иринотекан (определение полиморфизма гена UGT1A1)

Требования к фармакогенетическому тесту для внедрения в клиническую практику.

- Наличие выраженной ассоциации между выявляемым аллелем того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом (развитие НЛР или недостаточная эффективность).
- Фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.
- Должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования, «агрессивная» тактика ведения пациента и т.д.
- Выявляемый (как правило минорный) аллель должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%.
- Должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности фармакотерапии.
- Тест должен быть оценен с позиции фармакоэкономики Felix W. Frueh, 2006

Оборудование для проведения генотипирования. Стоимость «минимального комплекта» (50 ФГ тестов в неделю)- 50 000 евро.

- Вытяжной шкаф
- Амплификатор
- Вортекс
- Центрифуга
- Электрофоретическая камера
- Трансиллюминатор
- Система документирования геля



Особенности взаимодействия ЛВ с системой мать- плацента- плод.

- Переход лечебных препаратов и их метаболитов из организма беременной к плоду и наоборот может происходить либо трансплацентарно или параплацентарно (через плодные оболочки). Основным является трансплацентарный путь. Большинство лекарств с молекулярной массой в пределах от 500 проходит через плаценту. Липофильные и неионизированные молекулы препарата во время беременности быстрее проникают в кровоток плода. Через плаценту могут проходить как связанные с белками лечебные препараты, так и не связанные в сыворотке лекарства. Некоторые препараты из-за плохой растворимости в липидах и сильную ионизацию при физиологическом рН не достигают значительной концентрации в организме плода. Непроницаемость плаценты для специфических лекарств является относительной, поскольку все препараты в высокой концентрации могут проникнуть из организма матери в плод.

Легче проходят сквозь плаценту гормональные препараты стероидной группы, антибиотики (стрептомицин, тетрациклины), сульфаниламиды, анальгетики и антикоагулянты. Увеличение маточно-плацентарного кровообращения, которое, как правило, связано с нарастанием гестационного возраста, затрудняет прохождение для анестетиков и анальгетиков. С одной стороны, это может рассматриваться как защита плода, но с другой - лекарства, которые уже находятся в тканях, могут надолго задержаться в тканях плода через уменьшенную циркуляцию.



В наше время фармакокинетика препаратов во время беременности рассматривается как многокамерная модель перемещения и элиминации лекарств в системе беременная - плацента - плод. В этой системе в отдельную камеру выделена плацента, в которой происходят такие фармакокинетические процессы, как биотрансформация лекарственных препаратов, их распределение, накопление и элиминация.

- На распределение препаратов во время беременности влияют увеличение объема внутри- и внеклеточной жидкости; изменения онкотического давления, почечного кровотока и клубочковой фильтрации, снижение биотрансформации лекарственных препаратов в организме беременной. Падение концентрации альбуминов в крови беременной в последнем триместре ведет к падению онкотического давления плазмы и ослабление ее способности к связыванию белков. Изменения функции почек могут оказывать влияние на почечную экскрецию лекарств. Изменения метаболизма препаратов во время беременности связаны как с особенностями гемодинамики в печени, так и с гормональными воздействиями. Определение особенностей фармакодинамики лекарственных препаратов во время беременности имеет важное значение для выбора правильной их дозы. При нарушении барьерной функции плаценты меняется и фармакокинетика лекарственных препаратов.

- Беременность - это уникальное состояние женского организма, при котором происходит мобилизация всех физиологических и эмоциональных резервов для вынашивания и рождения ребенка.



Из осложнений течения беременности наиболее часто встречаются: ранние и поздние гестозы (токсикозы), угрожающее прерывание беременности, течение беременности с экстрагенитальной патологией.



Различают ранние гестозы

- возникающие обычно в первом триместре беременности

и поздние гестозы

- развивающиеся во второй половине беременности

Главной целью лечения беременной с ранним гестозом является нормализация процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Также лечение направлено на борьбу с обезвоживанием, голоданием, интоксикацией организма, предусматривает восстановление обмена веществ и функций важнейших органов.

Ранние токсикозы обычно возникают в первые 12 недель беременности. Они проявляются угнетенным состоянием, плохим, самочувствием, ощущением тошноты, иногда слюнотечением; за сутки может выделиться до 1,5 л и более слюны. По несколько раз в день бывает рвота; при этом отмечают слабость, раздражительность, сонливость, снижение веса. Тяжелым осложнением беременности является чрезмерная рвота, возникающая до 20 раз в сутки не только днем, но и ночью. Такая рвота вызывает обезвоживание организма и резкое похудание беременной. Кожа ее становится сухой и дряблой, изо рта появляется неприятный запах, температура тела повышается, пульс учащается, АД снижается.

В случаях тяжелой формы раннего токсикоза в составе парентерального питания включают препараты белкового питания - раствор гидромуина, полиамин, аминоклазмол. Препараты вводятся внутривенно, капельно, медленно в суточной дозе до 500 мл.

- Этаперазин относится к нейролептикам, оказывает выраженное противорвотное действие. Назначают по 0,004--0,008 г 3--4 раза в день. Лечение проводят под контролем артериального давления.
- Дроперидол относится к группе нейролептиков, наряду с другими свойствами обладает противорвотным действием. Препарат вводят внутримышечно по 2,5--5 мг (1--2 мл) 1 раз в день (при введении обязательно присутствие анестезиолога).
- Новокаин вводят внутривенно ежедневно по 10 мл 0,5%-ного раствора. Также назначаются витамины группы В, аскорбиновая кислота и другие.



- Поздний токсикоз – это грозное осложнение беременности. Возникает он во второй половине беременности, чаще после 30 недель. Течение, как правило, постепенное. Если женщина рано встает на учет по беременности, регулярно посещает врача и сдает анализы, можно не только заранее предсказать каков возможный риск развития патологии, но и своевременно выявить симптомы, что может спасти жизнь как женщине, так и ребенку.

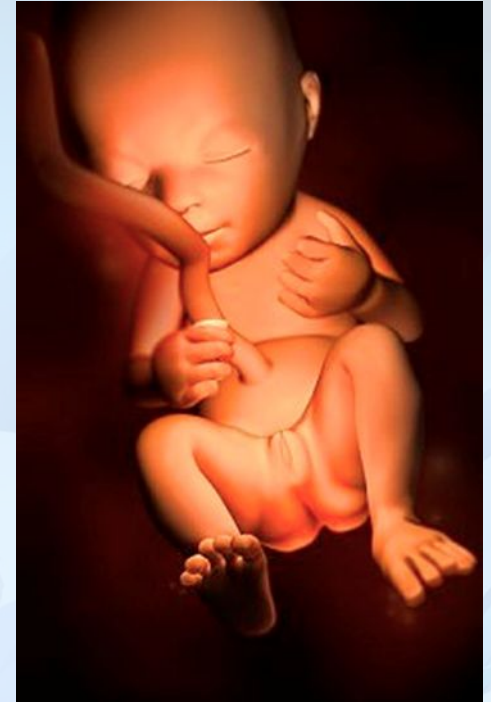


- Поздний токсикоз устанавливается при задержке жидкости: избыточной прибавке в весе, отёках, увеличении артериального давления, судорогах. При позднем токсикозе в анализах мочи обнаруживается белок. Окулист при осмотре замечает изменения глазного дна и снижение остроты зрения.

- Поэтому чрезвычайную важность приобретает систематическое и тщательное наблюдение за беременной для своевременного выявления ранних признаков гестоза. Для этого при каждом посещении беременной консультации необходимо: 1) взвешивать ее (желательно в одно и то же время суток и в одной и той же одежде); 2) измерять АД на обеих руках; 3) проводить исследование мочи; 4) осуществлять тщательное акушерское обследование.

Гипоксия плода в родах

- **Гипоксия** – кислородное голодание у новорожденных является частой патологией. Опасно такое состояние тем, что нехватка кислорода очень плохо влияет на головной мозг ребёнка, что в дальнейшем может привести к неврологическим заболеваниям. Внутриутробную гипоксию плода и асфиксию ребёнка могут вызывать многочисленные заболевания матери, воздействующие на плод внутриутробно и в период родов.



К ним относятся: инфекционные, сердечно-сосудистые и легочные заболевания матери, курение, алкоголь, токсикозы беременности, изоиммунизация при резус - и АВО - несовместимости крови матери и плода, различного рода интоксикации.

Важное значение в возникновении гипоксии имеет также разнообразная акушерская патология, приводящая в конечном итоге к нарушению маточно-плацентарного кровообращения. Асфиксия при рождении наблюдается у 4-6% новорожденных и является одной из наиболее частых причин перинатальной смертности. Так же гипоксия может быть из-за патологии кровотока пуповины, преждевременная отслойка плаценты, обвитие, тазовое предлежание плода и защемление пуповины, затяжные роды, стремительные роды, генетические заболевания плода.

- Определить степень гипоксии помогает шкала Апгар. Результат оценки состояния новорожденного делается из нескольких показателей, таких как сердцебиение, дыхание, состояние кожи, тонус мышц. Максимальный показатель шкалы Апгар 10. При гипоксии 5-6 баллов, а порой и 1-4.



- При легкой степени гипоксии состояние ребенка может быть тяжелым лишь в первые часы жизни. Оценка по шкале Апгар 6-7 баллов. Дыхание учащено, кожные покровы цианотичны, мышечный тонус нормальный или изменен незначительно, безусловные рефлексы несколько угнетены. Спонтанная двигательная активность ограничена. Отмечается легкое повышение нервно-рефлекторной возбудимости: беспокойство, поверхностный сон, вздрагивания, срыгивания, переходящий мелкокороткомахистый тремор рук. Состояние новорожденного быстро улучшается и на 3-4 день становится удовлетворительным.

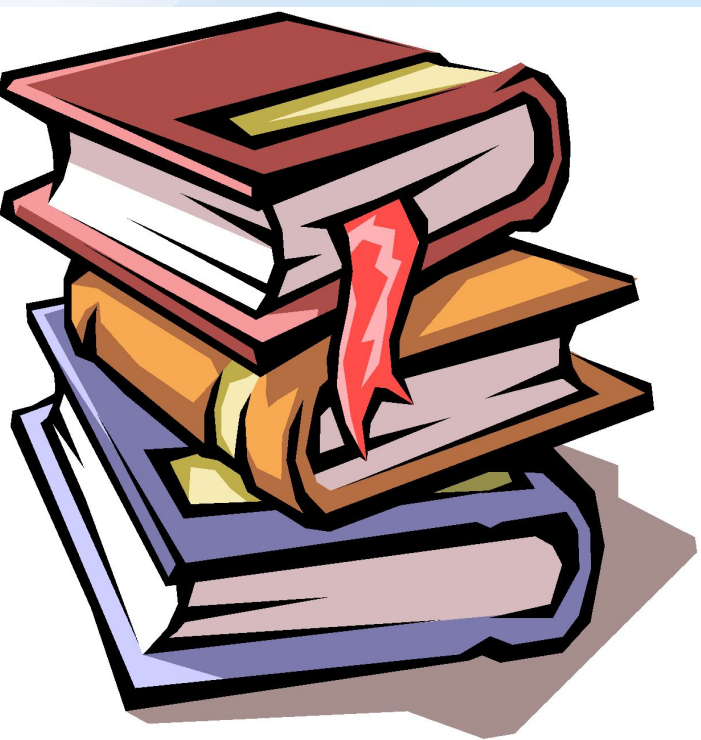
- При гипоксии средней тяжести оценка по шкале Апгар после рождения не превышает 5-6 баллов. Кожные покровы цианотичны. Дыхание новорожденного нерегулярное, поверхностное, тоны сердца приглушены, отмечается брадикардия. Реакция на внешние раздражители значительно снижена, крик тихий, болезненный, мышечный тонус может быть изменен (гипо- или гипертония), безусловные рефлексы угнетены, быстро истощаются, иногда отсутствуют. Дети вяло сосут и глотают, часто срыгивают. На фоне общей вялости, адинамии могут наблюдаться периоды беспокойства, крупноразмахистый тремор рук и ног, судорожные подергивания мимических мышц. Сухожильные рефлексы вначале угнетены, через 2-3 дня становятся высокими, с расширенной зоной, появляются клонусы стоп. К 4-5 дню может быть выражен гипертезионно-гидроцефальный синдром.

- При тяжелом поражении ЦНС оценка по шкале Апгар после рождения 1-4 балла. Выражены респираторные и циркуляторные расстройства. Кожные покровы бледные с землистым оттенком, слизистые оболочки цианотичны, тоны сердца глухие, пульс аритмичный. Дыхание при рождении отсутствует или поверхностное, учащенное. Мышечный тонус снижен, безусловные рефлексы не определяются, наблюдаются поражения черепных нервов. Движение глазных яблок плавающие, отмечается горизонтальный и вертикальный нистагм. Дети самостоятельно не сосут и не глотают. У них нарушен ритм сна и бодрствования. Вялость и сонливость могут сменяться резким беспокойством, сопровождающимся болезненным криком, тремором подбородка и конечностей, клонико - тоническими судорогами.

III. Заключение.

□ Фармакогенетика решает не все проблемы персонализации лекарственной терапии. Анализ ситуации на сегодня показывает, что предсказательным гено- и фенотипированием может быть обеспечено примерно **15-20%** случаев индивидуального подбора лекарств или их доз, что позволяет избежать нежелательных лекарственных реакций. Для **15-40%** случаев анализ генетического полиморфизма имеет меньшее значение из-за полигенного влияния на исход лекарственного лечения, а для **50%** пациентов фармакогенетический подход никак не будет влиять на подбор лекарств, потому что другие физиологические и средовые факторы влияют сильнее, чем наследственные.

Список использованной литературы:



1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. - М.: МИА, 2004.- 303 с.
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика // под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова: учеб. пос. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 245 с.
3. Сычев Д.А., Савельева М.И., Кукес В. Г. Проблема внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику: Медицинская гентика. - 2008. - № 1. - С. 21-27.
4. Орманов Н.Ж., Орманова Л.Н. Фармакотерапия 1 и 2 том. Шымкент, 2012 г.
5. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология.- М.: Медицина, 2002.

*Благодарю за
внимание!!!*

