



Применение лекарственных средств во время беременности

Выполнила Карабут Р.Ю 605 группа

- Считают, что ЛС обуславливают около 1% всех врожденных аномалий. Практически любой фармакологический препарат может оказать вредное влияние на плод, и поэтому фармакотерапия беременной должна быть строго и четко обоснованной.
- Около 15 % женщин принимают лекарственные средства в первые 6 месяцев беременности, 75 % из них – от 3 до 10 препаратов . Лекарственные средства назначают беременным в 38 % случаев обращений к врачу [по статистике ВОЗ].

три критических периода, когда эмбрион и плод наиболее уязвимы для воздействия лекарственных средств:

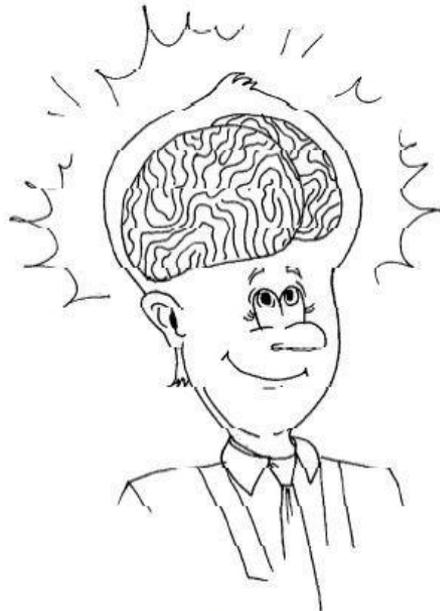
- **I критический период** (2-я неделя беременности) – велика опасность как тератогенных эффектов лекарственных средств, так и гибели эмбриона с последующим выкидышем;
- **II критический период** (3-8я недели беременности – период органогенеза) – токсическое и тератогенное действие лекарственных средств с возможным развитием пороков, а также гибели плода;
- **III критический период** (18-22я недели) – наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, периферической нервной системы, гемопоеза, функций эндокринных желез; велика опасность развития пороков половых органов у плодов женского пола под влиянием андрогенов.

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
- 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

Классификации

- Для обозначения потенциального риска ЛС для плода в большинстве стран применяют классификации категорий риска при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. была разработана австралийская классификация (ADEC)



- Сравнительный анализ американской, шведской и австралийской классификаций показал, что между ними существует много разногласий, которые авторы анализа объясняют не только различиями в определении категорий, но и различиями в трактовке имеющейся по этой проблеме научной литературы.
- В целом в классификации FDA предъявляются более строгие требования к препаратам категории А. Ряд НПВС (кетопрофен, напроксен, сулиндак, пироксикам, ибупрофен и др.), классифицируемые FDA как «В», в шведской и австралийской классификациях рассматриваются как препараты «С»

Классификация FDA

- **категория А:** лекарственные средства, входящие в эту группу, **безвредны для плода** на протяжении всей беременности (хлорид калия, препараты железа, поливитамины, трийодтиронин);
- **категория В:** экспериментальные исследования **не выявили тератогенного действия** либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные препараты, входящие в эту группу (инсулин, аспирин, метронидазол);
- **категория С:** на животных выявлено тератогенное или **эмбриотоксическое действие** препарата, контролируемых испытаний не проводилось, либо действие препарата не изучено (изониазид, фторхинолоны, гентамицин, противопаркинсонические препараты, антидепрессанты);
- **категория D:** применение препаратов сопряжено с **определенным риском для плода**, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие (диазепам, доксициклин, канамицин, диклофенак);
- **категория X:** **доказано тератогенное действие** препаратов этой группы, их прием противопоказан до и во время беременности (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	Холестаза, 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.

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

- Беременные получают ЛС тех же фармакологических групп, что и небеременные, однако их распределение по частоте назначений иное. Наиболее часто во время беременности выписывают специально разработанные для беременных женщин витамины, за ними следуют поливитамины, антимикробные средства, анальгетики, дерматологические препараты и противоастматические средства.



- Лекарственные средства, **абсолютно противопоказанные** в период беременности

- Андрогены,
- Антибиотики ряда аминогликозидов,
- Галотан,
- Диэтилстилбестрол,
- Дисульфирам,
- Иод-131,
- Метилтестостерон,
- Прогестины,
- Изотретиноин,
- Роаккутан,
- Этретинат,
- Тигазон,
- Ацитретин,
- Триметадон,
- Хинин,
- Эрготамин,
- Эстрогены



Правила при назначении ЛС для обеспечения безопасности плода

- тщательно взвешивать потенциальную пользу применения ЛС и его потенциальный вред (в обоих случаях как в отношении матери, так и плода);
- по возможности, избегать применения ЛС в I триместре;
- не использовать комбинации ЛС и несколько ЛС одновременно;
- применять минимальную эффективную дозу на протяжении минимального времени;
- если есть возможность, отдавать предпочтение местным лекарственным формам;
- информировать беременных женщин о необходимости консультации с врачом по поводу приема любых ЛС, включая анальгетики, витамины, БАД, растительные препараты и другие средства, применяемые для самолечения;
- контролировать прием всех ЛС беременной;
- контролировать состояние матери и плода в период лекарственной терапии.



НПВС

- Во время беременности при необходимости применения анальгетиков рекомендуют использовать малые дозы (кратковременно). Относительно безопасными считают **парацетамол и малые дозы ацетилсалициловой кислоты**. При использовании ненаркотических анальгетиков на поздних сроках беременности вследствие угнетения простагландинов возможны осложнения в виде переносенной беременности, кровотечений у плода и беременной, преждевременного закрытия боталлова протока с формированием легочной гипертензии (особенно часто при применении индометацина и вольтарена). Расстройства гемостаза у новорожденных, обусловленные приемом беременными женщинами аспирина, проявляются петехиальными высыпаниями, гематурией, субконъюнктивальным кровоизлиянием.

Антигипертензивные средства

- В целом применение **бета-адреноблокаторов** противопоказано при беременности. Они снижают проницаемость плаценты, ухудшают маточно-плацентарный кровоток, что чревато задержкой развития плода, гипотрофией, а также ослаблением родовой деятельности. Действие на плод проявляется также брадикардией, угнетением дыхания, гипогликемией, желтухой. Однако при наджелудочковой тахикардии можно использовать пропранолол и пиндолол.
- Введение **сульфата магния** беременной перед родами может привести к снижению тонуса скелетных мышц и выраженной заторможенности новорожденного.
- Применение **тиазидных диуретиков** может стать причиной тромбоцитопении и нарушений электролитного баланса.
- **иАПФ** -различные нарушения у плода – почечную недостаточность, неонатальную гипотонию, открытый артериальный проток, респираторный дистресс – синдром, гипоплазию легких, внутриутробную смерть, что связывают с воздействием ингибиторов АПФ на почки. Возможно также нарушение ossификации скуловой кости у ребенка.
- **Нифедипин**-вызывает незначительные побочные эффекты в виде тахикардии, головных болей, приливов.

Гормональные препараты



- У девочек, родившихся у беременных, которые на 8-17-й неделе беременности принимали диэтилстильбэстерол, повышается риск развития аденокарциномы влагалища, а также анатомических и функциональных дефектов женских половых органов: поперечных складок на шейке матки, Т-образной матки, гипоплазии матки, дисфункции яичников.
- Эстрогены и прогестины не следует применять в первые 4 месяца беременности из-за риска нарушения развития сердца и конечностей и возможности развития псевдогермафродитизма у мальчиков.
- Тератогенное действие гормональных контрацептивов описано как синдром **VACTERL** (вертебральные, анальные, кардиальные, трахеальные, эзофагеальные, ренальные аномалии и аномальное формирование конечностей).
- Тератогенное действие АКТГ проявляется в расщеплении твердого неба.
- ГКС у беременных необходимо применять с осторожностью из-за возможности развития гипоплазии надпочечников.

Антикоагулянты

- **Гепарин** не проникает через плаценту и при необходимости может быть использован у беременных.
- **Непрямые антикоагулянты** проходят через плаценту в неизменном виде и могут вызвать кровоизлияния у плода. В первом триместре беременности непрямые антикоагулянты оказывают и эмбриотоксическое, и тератогенное действие (гипоплазия носа, укорочение рук, короткопалость, атрофия глаз, катаракта, аномалия развития конечностей).
- Нередко антикоагулянты приводят к выкидышам, внутриутробной смерти плода и геморрагическим проявлениям у новорожденных. **Стрептокиназа** не проникает через плаценту, в связи с чем допускается использование ее в обычных дозах в период беременности.



Противосудорожные средства

- **Дифенин** в 10 % случаев вызывает задержку внутриутробного развития, различные нарушения строения лицевого черепа (короткий седловидный нос), аномалии сердца и половых органов, концевых фаланг пальцев (отсутствие ногтей).
- При беременности отдают предпочтение более безопасным препаратам (барбитураты и бензодиазепины). Последние в ряде случаев вызывают у новорожденных коагулопатию, характеризующиеся увеличением частичного тромбопластинового времени и снижением концентрации факторов 2, 7, 9, 10 (у новорожденных возникает кровоточивость уже в первые сутки после родов, что может привести к кровотечениям в плевральную или брюшную полость). Для профилактики рекомендуется назначение витамина К.

Гипогликемические препараты

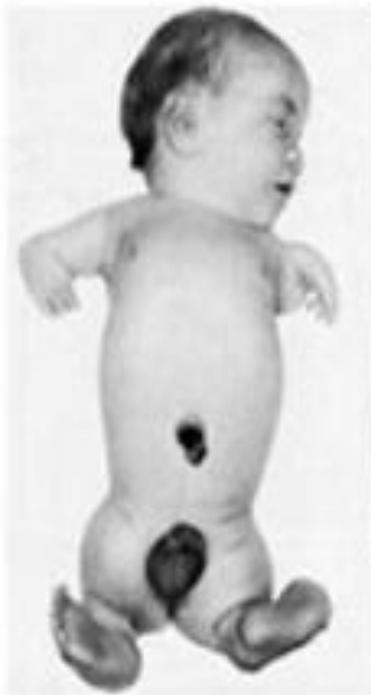
- При необходимости назначения препаратов этой группы предпочтение отдают инсулину. Производные сульфанилмочевины более безопасны, чем бигуаниды. Однако во избежание развития гипогликемии у новорожденного их прием следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов.



Антибактериальные препараты

- Наиболее безопасными для плода являются **пенициллин, ампициллин**
- Прием **цефалоспоринов** может привести к гипопротромбинемии в результате снижения обмена витамина К в печени и повышению риска кровотечений.
- **Сульфаниламиды** не следует принимать во время беременности, так как они могут оказать тератогенное действие, а в конце беременности усиливают желтуху, увеличивая опасность билирубиновой энцефалопатии. Особенно опасны сульфаниламиды пролонгированного действия, а также комбинированные препараты (ко-тримоксазол).
- **Нитрофурановые препараты** (нитрофурантоин, фуразидин, фуразолидон) легко проходят через плаценту и накапливаются в околоплодной жидкости; они могут вызвать гемолиз у плода. Назначение их в конце беременности нежелательно.
- **Метронидазол** оказывает эмбриотоксическое действие в первом триместре беременности.

Жертвы талидомидовой катастрофы



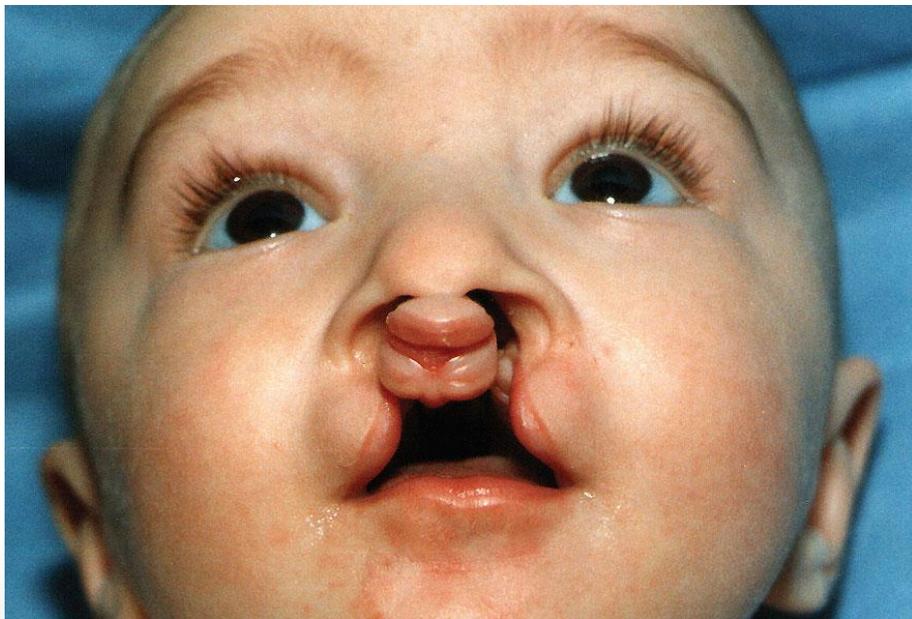
ГКС и волчья пасть



Частичная



Полная



Тетрациклин



Применение даже небольших доз тетрациклина в поздние сроки беременности может вызвать окрашивание в желтый цвет зубов ребенка, их гипоплазию, а также **замедление развития костного скелета.**

Большие дозы тетрациклина, особенно на поздних сроках беременности, при парентеральном введении могут вызвать **острую жировую дистрофию печени плода.**

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.
Мизопростол.	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

- Большое место безопасности и эффективности ЛС при беременности отводится и в программе «Здоровье женщины XXI века» Национального института здоровья (National Institute for Health) . В рамках программы намечена разработка новых экспериментальных и других моделей для прогнозирования влияния ЛС на репродуктивность и развитие плода, а также проведение клинических испытаний наиболее часто используемых беременными женщинами ЛС.
- Результатом реализации этих инициатив должна стать подготовка рекомендаций, позволяющих разрешить одну из наиболее сложных проблем современной медицины – фармакотерапию болезней, возникающих во время беременности, и лечение женщин, которые забеременели, получая ЛС по поводу хронических заболеваний.

Источники

- 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

Спасибо за
внимание

