



Применение, нежелательное действие лекарственных средств при беременности и в период грудного кормления детей

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

- *«Ни одно лекарство не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности...»*
- *При беременности лекарства должны назначаться только тогда, когда считается, что ожидаемая польза для матери превышает риск для плода, а во время первого триместра по возможности следует избегать всех лекарств» (Британский национальный фармакологический комитет)*
- *О здоровье ребенка необходимо заботиться еще до его рождения. На плод влияют не только алкоголь, табак, инфекции и др., но и лекарства.*
- *По данным статистики, **более половины** беременных женщин употребляют различные лекарственные препараты, а треть женщин принимает за время беременности **не менее 6 ЛП**.*
- *В связи с этим у 3-5% новорожденных обнаруживаются пороки развития, которые обусловлены действием лекарств на плод.*
- *Почти все лекарства могут накапливаться в тканях плода, поэтому многие «безобидные» препараты во время беременности могут стать опасными.*

При назначении лекарственных препаратов беременным женщинам
необходимо учитывать

- 1. Характеристику назначаемого препарата**
(должны применяться только препараты с установленной безопасностью применения при беременности и известными путями метаболизма)
- 2. Срок беременности** *(поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, рекомендуется особенно тщательно подходить к назначению медикаментов до 5 мес. беременности).*

Виды повреждающего действия ЛС на плод:

- 1. ЭМБРИОЛЕТАЛЬНЫЙ** – *постимплантационная гибель плода*
- 2. ТЕРАТОГЕННЫЙ** – *способность ЛВ при его применении в период беременности нарушать развитие тканей и органов плода и приводить к врожденным уродствам*
- 3. ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЙ** – *развитие повреждений органов и систем с нарушением их функционирования, но без грубых уродств эмбриона*

Критические периоды в жизни эмбриона

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО



Эмбриотоксическое действие

Тератогенное действие

Имплантация оплодотворенной яйцеклетки (0-2 недели беременности)

1



внутриутробная гибель эмбриона (выкидыш)

Закладка внутренних органов эмбриона (2-9 недель беременности)

2



внутриутробная гибель эмбриона совместимые с жизнью пороки развития множественные уродства

3

П-д фетогенеза

Рост и дальнейшее развитие плода (9-40 недель беременности)



аномалии и пороки развития; нарушение функций органов

0

Период предшествующий зачатию (кумулярующие ЛС): **ретиноиды, вит. Д**

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И НАЧАЛО ДЕЛЕНИЯ

БЛАСТОЦИСТ

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗМНОЖЕНИЕ

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

МЫШЕЧНАЯ КЛЕТКА

НЕРВНАЯ КЛЕТКА

КОЖНАЯ КЛЕТКА

Возможны нарушения метаболических процессов и постнатальных функций, включая поведенческие расстройства

1. **с момента зачатия - до 11-го дня после него**, когда начинается дифференциация клеток, повышается обмен веществ эмбриона и снижается регенераторная способность. Период характеризуется повышенной чувствительностью к *неблагоприятным факторам (вирусы, радиация и др.)*, в том числе и лекарствам, когда зародыш либо погибает, либо остается **жизнеспособным**
2. **с 11 -го дня до 3-й недели**, когда начинается органогенез. Тип порока зависит от срока беременности. После окончания формирования какого-либо органа или системы нарушений в их развитии не отмечается. Так, формирование пороков развития нервной трубки («*spina brida* **расщелина позвоночника**» и **анэнцефалия**) под влиянием тератогенов (**дифенин, вальпроевая к-та**) происходит до 22-28-го дня после оплодотворения (**до момента закрытия нервной трубки**);
3. **ПЛОДНЫЙ (фетогенеза) : с 9-й недели до рождения ребенка**. В этот период роста структурные дефекты, как правило, не возникают, однако возможны аномалии развития половых органов у плодов женского пола (возникающих под влиянием **препаратов андрогенного действия**), нарушения гемопоэза.
□ или нарушения постнатальных функций и различных поведенческих аномалий, значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга (**средства для сохранения беременности, обезболивающие роды и др.**)

ДНИ

0

7

15

50

280

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

ИМПЛАНТАЦИЯ
ОПЛОДОТВОРЕННОГО
ЯЙЦА

ГАСТРУЛЯЦИЯ

РОДЫ

Период предшествующий
зачатию (кумулярующие
ЛС): *ретиноиды, вит. Д*

ФАЗЫ
РАЗВИТИЯ

СПЕРМАТО-
ГЕНЕЗ

БЛАСТОГЕНЕЗ

ОРГАНО-
ГЕНЕЗ

РАЗВИТИЕ
ПЛОДА

ГРУДНОЙ
ВОЗРАСТ

ВОЗМОЖНЫЕ
ЭФФЕКТЫ
ДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВ

БЕСПЛОДИЕ

АБОРТ

ПОРОКИ
РАЗВИТИЯ
(УРОДСТВА)

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
НАРУШЕНИЯ

НАРУШЕНИЯ
АДАПТАЦИИ

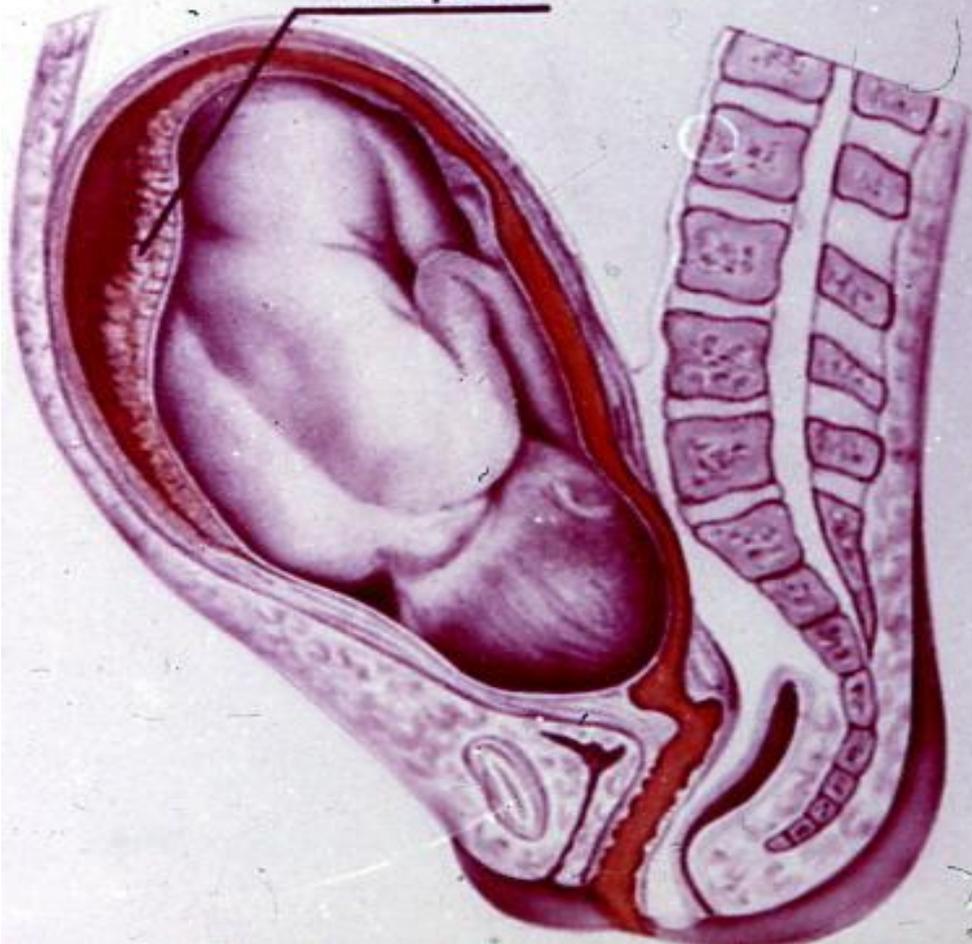
Имеется **4 основных условия**, которые являются причиной частого приема лекарств при беременности или незадолго до нее:

- 1. Бесплодие**, когда лекарства могут приниматься для стимулирования овуляции.
- 2. Острые состояния, возникающие во время беременности** (боль и жар, инфекции, кашель и насморк) или хронические состояния, не связанные с беременностью (**астма, эпилепсия, диабет**), и требующие непрерывное лечение.
- 3. Условия, типично связанные с беременностью** (тошнота по утрам, гипертония, анемия);
- 4. Осложнения при беременности и родах** (угроза выкидыша, преждевременные роды, токсикоз, боль при родах).

Факторы, способствующие проникновению лекарств через плаценту:

- 1. Механизмы всасывания: эффективность проникновения зависит от размера лекарственных частиц (вещества с низким молекулярным весом проникают быстрее, в основном за счет диффузии и/или активного транспорта.)**
- 2. Растворимость в липидах**
- 3. Степень ионизации и связывания с белком**
- 4. Толщина плацентарной мембраны**
- 5. Скорость кровотока в плаценте.**

ПЛАЦЕНТА



ЛЕГКО ПРОХОДЯТ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ:

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ
(ДИЭТИЛСТИЛЬБЕСТРОЛ И ДР.)**

**АНТИБИОТИКИ (СТРЕПТОМИ-
ЦИНЫ, ТЕТРАЦИКЛИНЫ)**

СУЛЬФАНИАМИДЫ

**АНАЛЬГЕТИКИ
(МОРФИН И ДР.)**

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Кроме того, сразу после рождения на печень новорожденного падает очень большая нагрузка, поскольку он лишается детоксицирующего действия плаценты, а собственные ферментативные возможности печени еще весьма ограничены, что обусловлено незрелостью ферментирующих систем печени младенца.

Лекарственные препараты могут вызывать задержку общего функционального или психического развития, которое может проявляться на протяжении всего периода детства

С ПРАКТИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ
РАЗДЕЛЯЮТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА
НА 3 ГРУППЫ:

1 группа – основные тератогены

(абсолютно противопоказаны беременным):

1. Актиномицин

2. Гормональные контрацептивы

(диэтилстильбестрол, прогестерон): могут вызывать развитие аденокарциномы у детей женского пола в подростковом возрасте)

3. Алкилирующие вещества (циклофосфамид): в

первом триместре вызывают развитие выкидыша приблизительно в 80% случаев и появление аномалий у выживших младенцев, вследствие возникающего дефицита ФК.

4. Антиметаболиты (антифолиевые препараты)

5. Радиоактивные диагностические вещества

6. Тетрациклин

□ Талидомид и др.

2 группа – вещества с определенной тератогенной опасностью при соблюдении принципа «ПРЕВЫШЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПОЛЬЗЫ НАД ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ ВРЕДОМ»

- 1. Аминогликозиды** особенно первого поколения, должны разумно дозироваться (повышается вероятность развития ототоксического действия на плод).
- 2. Противосудорожные препараты** (*дифенин, гексамидин, фенобарбитал, вальпроевая кислота*) – могут нарушать всасывание и метаболизм ФК, что резко повышает вероятность развития врожденных аномалий.
- 3. Этанол**
- 4. Пероральные противодиабетические препараты**

3 группа – вещества, которые подозреваются в наличии у них тератогенных свойств

(часто при сочетании предрасполагающих условий: 1-й триместр беременности, юный или "пожилой" возраст беременной, высокие дозы препарата и т.д.).

1. НЕЙРОЛЕПТИКИ
2. АНТАГОНИСТЫ ВИТ. «К» (неодикумарин)
3. САЛИЦИЛАТЫ
4. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА
5. ДИУРЕТИКИ
6. ФТОРОТАН
7. АНАПРИЛИН

Предрасполагающие условия развития пороков и дефектов:

- **1-Й ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ**
- **ЮНЫЙ ИЛИ «ПОЖИЛОЙ» ВОЗРАСТ БЕРЕМЕННОЙ**
- **ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА**
- **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ**
- **АНОМАЛИИ МАТКИ**
- **ИНФЕКЦИИ**, *особенно вирусные*
- **ТРАВМЫ ПЛОДА**
- **ДЕФИЦИТ ГОРМОНОВ ИЛИ ВИТАМИНОВ**, *особенно ФК*
- **КУРЕНИЕ, УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ И НАРКОТИКОВ**

Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Последствия для плода</i>
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Эстрогены (диэтилстильбэстрол)	Врожденные дефекты сердца, аномалии сосудов феминизация мужского плода. Дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек Аденокарцинома влагалища
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Фенобарбитал	Депрессии, кровотечения у новорожденного
Аспирин	Поздние роды, ухудшение свертываемости крови

Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности

<i>Лекарственные средства</i>	<i>Последствия для плода</i>
ГАЛОТАН (ФТОРОТАН)	Спонтанные аборты
ИОД- 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.
ТЕТРАЦИКЛИН	Повреждения зубов
СФ-АМИДЫ	Тяжелая желтуха
Левомецетин, Соли лития, Диазепам, Резерпин, Тиоурацил	Абсолютно противопоказаны !!

Классификация ЛС по категориям риска (FDA) (Food and Drug Administration):

A - риск отсутствует

B (best- «лучшие») – нет доказательств риска

C (caution- «осторожность»)- риск не исключен

D (dangerous- «опасные») - риск доказан,

однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск

X – **противопоказаны при беременности** (риск,

связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу)

**ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ
ДЕЙСТВИЯ И
ПРИМЕНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВ ПРИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

АНТИБИОТИКИ и противомикробные средства

- **Наиболее часто в период беременности возникает необходимость в назначении противомикробных средств, что обусловлено сниженной устойчивостью к инфекции, а также различных анальгетиков, что связано с появлением болевых синдромов.**
- **Исследования в большинстве промышленно развитых странах за последние 30 лет, показывают, что от 1/6 до 1/2 всех беременных женщин принимают антибиотик**

Безопасность антибиотиков во время беременности

Антибиотик	БЕЗОПАСНЫЙ ТРИМЕСТР	Комментарии
ПЕНИЦИЛЛИНЫ	ВСЕ	Не выявлено токсических эффектов, в т.ч. комбинации с клавулановой кислотой
ЦЕФАЛОСПОРИНЫ	ВСЕ	Избегать применение цефоперазона
ЛИНКОМИЦИН	ВСЕ	
ЭРИТРОМИЦИН	ВСЕ	Избегать <i>эстолата эритромицина</i> , который может вызвать гепатит у матери

Антибиотик	БЕЗОПАСНЫЙ ТРИМЕСТР	<i>Комментарии</i>
АМИНОГЛИКОЗИДЫ	3	Во втором триместре увеличивается риск повреждения органов слуха; самым безопасным считается гентамицин
ХЛОРАМФЕНИКОЛ	1 и 2	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Развитие апластической анемии (тотальное угнетение кроветворения в костном мозге) - иногда достаточно одной таблетки, неизбежно приводящей к смерти ❑ Может вызвать синдром «серого младенца»
ХИНОЛОНЫ (фторхинолоны)	Ни один	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Нарушают формирование суставных хрящей ❑ Налидиксовая к-та безопасна во втором и третьем триместре
ТЕТРАЦИКЛИНЫ	Ни один	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Для матери: риск болезни печени, поджелудочной железы или почек ▪ Для детей: аномальное развитие костных тканей, торможение роста костей, нарушение формирования зубной эмали и изменения цвета зубов
СФ – амиды	2	<ul style="list-style-type: none"> ❑ В первом триместре возможны антифолатные эффекты; ❑ В третьем триместре - риск поражения мозга, вызванного билирубином

Антибиотик	Комментарии
ИЗОНИАЗИД	□ Считается самым безопасным из всех противотуберкулезных лекарств, но профилактику следует проводить только после родов, из-за риска гепатита
МЕТРОНИДАЗОЛ	□ В целом считается, что использовать в последние шесть месяцев беременности безопасно.
РИФАМПИЦИН	□ Следует избегать использования в первом триместре
Противомалярийные средства	□ Не рекомендуется использовать ПИРИМЕТАМИН , ПРИМАХИН . □ ХИНИН в высоких дозах может вызывать летальные врожденные аномалии. □ ХЛОРОХИН является препаратом выбора для лечения или профилактики малярии при беременности

РЕЗЮМЕ:

А. Химиопрепараты, применение которых возможно.

- Для большинства инфекций при беременности на I-III мес. антибиотиками выбора считаются пенициллины, цефалоспорины и линкомицин.

Б. Антибактериальные препараты, особо опасные для плода, назначение которых возможно только в экстремальных ситуациях.

- АМИНОГЛИКОЗИДЫ
- ИЗОНИАЗИД
- ФЛОРАМФЕНИКОЛ (Левомецетин)
- ФТОРХИНОЛОНЫ

СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ

- **Пропанидид** (*сомбревин*)
- **Кетамин** (*калипсол*)
- **Диазепам** (*реланиум, седуксен*)
- **Промедол**
- **Пентазоцин**
- **Диприван** (*пропофол*)

Применяемые во время родов или операции кесарево сечение, они способны вызывать депрессию новорожденного, ухудшая его адаптацию к новым условиям жизни.

1. **ПРОПАНИДИД** (сомбревин). Вызывает более выраженный гипнотический эффект, чем анальгетический. Сомбревин проникает через плацентарный барьер, но через 15 минут разлагается на неактивные компоненты. Может привести к угнетению дыхания у плода, вызвать аллергические реакции у матери.

2. **КЕТАМИН ГИДРОХЛОРИД** (калипсол, кеталар). Проникает через плацентарный барьер и в дозах более 1,2 мг/кг массы роженицы вызывает угнетение жизненно важных функций организма плода.

Существуют данные, что сомбревин и кеталар оказывают влияние и на иммунологическую систему организма

3. ДИАЗЕПАМ (реланиум, седуксен). Способен ускорять раскрытие шейки матки, способствует снятию тревожного состояния у ряда рожениц. $T_{1/2}$ в плазме крови женщины 1-3 дня, у новорожденных — 30 часов. В крови плода наивысшая концентрация создается через 5 минут после в/в введения.

- *Нередко возникновение апноэ у новорожденных, гипотония, гипотермия.*

4. ПРОМЕДОЛ. $T_{1/2}$ выведения у новорожденного примерно 23 часа, а у матери - 3 часа.

- *Обычно безопасен для матери и ребенка. Однако в некоторых случаях может вызвать угнетение дыхательного центра у новорожденного и сонливость. После родов дыхание восстанавливается, но дети не сразу берут грудь.*

5. ПЕНТАЗОЦИН (фортрал) – показан при обезболивании родов.

Оказывает стимулирующее влияние на гемодинамику и оказывает родостимулирующее действие. Не обладает выраженным седативным эффектом и не угнетает дыхание. Не способствует наркомании.

6. ДИПРИВАН (пропофол-Англия). Новый внутривенный анестетик ультракороткого действия. Является не анестетиком, а гипнотиком.

- *Быстро вызывает сон, поддерживает выключение сознания на всем протяжении инфузии с быстрым восстановлением сознания после её прекращения.*

7. Для обезбоживания **НЕ ИСПОЛЬЗУЮТ** баралгин, спазган и др. (угнетают родовую деятельность).

АНАЛЬГЕТИКИ

1. Предпочтение отдается простым болеутоляющим. Если при беременности необходим анальгетик, то препаратом выбора является парацетамол (0.2-0.3), применять кратковременно
2. В США частота использования аспирина во время беременности составляет от 10 до 45% женщин, причем интенсивнее всего он принимается в первый триместр беременности.
3. Исследования на животных показали, что салицилаты могут вызывать врожденные аномалии, но пока нет убедительных доказательств, что они вызывают пороки развития у людей. Однако если принимать аспирин на поздней стадии беременности, он может ингибировать сокращения матки (*угнетение родоускоряющих P_g*), что приведет к осложнениям во время родов и может вызвать кровотечение у матери и новорожденного. **В целом рекомендуется полностью избегать аспирина во время беременности.**
4. Подобно аспирину, **НПВС** могут подавлять сокращения матки и затруднять роды. Следует избегать таких лекарств, как **индометацин, ибупрофен и напроксен**, по крайней мере в последние три месяца беременности.
5. Лекарства от мигрени, такие как **ЭРГОТАМИН**, при беременности противопоказаны.
6. **Наркотические анальгетики** могут угнетать деятельность мозга и дыхание у младенца, особенно если они даются для снятия боли во время родов.

ЛЕКАРСТВА ОТ КАШЛЯ И НАСМОРКА

- Поскольку многие средства от кашля и насморка содержат неэффективные ингредиенты, причем некоторые являются потенциально вредными, следует избегать их использование вообще, а тем более - при беременности.
- Некоторые лекарства от кашля, отпускаемые без рецепта, содержат йод.
- **Использование йода (йодидов) и лекарств, содержащих йод, при беременности противопоказано**

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

1. Во время беременности женщина может испытывать чувство тревоги, бессонницу и депрессию. Однако, следует по возможности избегать применения лекарств для лечения этих симптомов.
2. Их применение может быть связано с небольшим увеличением риска врожденных дефектов. К примеру, использование **диазепама, барбитуратов, хлордиазепоксида и мепробамата**, в некоторых исследованиях связывалось с повышенным риском появления «заячьей губы» и небной расщелины.
3. На более поздней стадии беременности, когда формируются клетки головного мозга, психотропные препараты могут воздействовать на нейромедиаторы и вызывать изменения, которые позднее приведут к функциональным нарушениям и проблемам в поведении ребенка (*нервозность, беспокойство, головные боли, неусидчивость, снижение умственных способностей и др.*).
4. Длительное воздействие диазепама или любого другого производного бензодиазепина может вызывать **симптомы абстиненции**.
5. **«Нет ни одного снотворного или седативного средства, которое бы совершенно не оказывало влияния на новорожденного, и разумно было бы избегать повторных доз любого из этой группы лекарств в период поздней беременности, если для этого нет обоснованных показаний»**
(Энцикл. Лек. Безопасности)

АСТМА

1. По возможности следует избегать применение ГКС в ранний период беременности, а в другое время использовать минимальные эффективные дозы.
2. Симпатомиметики (**адреналин** и др.) могут повредить плоду, а β -адреностимуляторы (**Салбутамол, Фенотерол** и др.) не следует использовать в поздние сроки беременности (ослабляют родовую деятельность).
3. В целом же ни одно из противоастматических лекарств в нормальных дозах не вредит ни матери, ни плоду

ЭПИЛЕПСИЯ

- Больным эпилепсией обычно необходимы противосудорожные средства (**карбамазепин, дифенин или вальпроевая кислота**), хотя все эти лекарства являются потенциально тератогенными.
- **Дифенин** в 10% случаев вызывает задержку внутриутробного развития, нарушения строения лицевого черепа, аномалии сердца и половых органов, отсутствие ногтей.
- В виду невозможности прекращения противосудорожного лечения предпочтение следует отдать более безопасным в данной ситуации, барбитуратам и бензодиазепинам.

ДИАБЕТ

Из гипогликемических препаратов предпочтение отдают **ИНСУЛИНУ**.

Пероральные гипогликемические средства используют у беременных если:

- они успешно применялись до беременности;*
- гипергликемия возникла у больной сахарным диабетом, корригировавшись ранее диетой;*
- гипергликемия впервые возникла во время беременности и диета не позволяет нормализовать уровень сахара.*

Целесообразнее применять производные сульфонилмочевины, которые считаются более безопасными, нежели бигуаниды.

Прием следует прекратить за 4 дня до предполагаемых родов во избежание гипогликемии новорожденных.

Мутагенное действие ЛВ на плод

- Лекарственные вещества могут губительно воздействовать на формирование мужских и женских половых клеток, влияя на эмбрион на стадии формирования половой системы (прогенеза), вызывая при этом **хромосомные aberrации или мутации генов.**

ЛС вызывающие хромосомные аномалии:

- **цитостатики**
- **антибиотики тормозящих синтез белка (левомицетин, тетрациклины, макролиды, аминогликозиды);**
- Доказано мутагенное действие: фенобарбитала, фенотиазинов, антифолиевых средств

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ ПРИ КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ



Основным показателем степени проникновения лекарств в молоко является **коэффициент М/П**:

М - концентрация препарата в молоке

П - концентрация препарата плазме
крови матери

НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЦЕССА ВЫДЕЛЕНИЯ ЛС ПРИ ЛАКТАЦИИ

1. **Коэффициент М/П** не зависит от величины концентрации большинства лекарственных средств в крови, т.к. концентрация препарата в молоке всегда пропорциональна (для данного вещества) его концентрации в **плазме** крови, т.е. 1/1.
2. Концентрация лекарства в молоке не зависит от объема лактации.
3. Для молока и плазмы крови величина $t_{1/2}$ данного лекарственного средства почти всегда одинаковы ($t_{1/2}$ ЛС плазмы = $t_{1/2}$ ЛС молока).
4. Чем больше перерыв между приемом лекарства и кормлением, тем ниже концентрация препарата в крови, а, следовательно, и в молоке.

Таким образом, кормить следует перед очередным приемом препарата.

Кроме того, необходимо судить об опасности ЛС для грудного ребенка не только по величине коэффициента М/П но и учитывать другие показатели:

1. степень всасывания лекарственного средства в ЖКТ ребенка (*если препарат не всасывается в организме ребенка при приеме внутрь, то даже наличие значительных концентраций в молоке не приведет к увеличению всасывания и резорбтивным эффектам препарата у ребенка*);
2. токсичность данного лекарственного средства у детей;
3. способность лекарственного препарата к кумуляции в детском организме.

Степень перехода лекарственных веществ из плазмы в молоко зависит от его:

- 1. Молекулярной массы**
- 2. Степени ионизации (pKa)** *Т.к, рН молока ниже, чем плазмы, значит ионизация оснований несколько выше в молоке, а кислот — в плазме крови. С ростом силы оснований растет проникновение их в молоко, и наоборот - с ростом силы кислот, снижается и проницаемость, и скорость перехода*
- 3. Физико-химических свойств** *(в первую очередь растворимости в жирах и кислотности). Жирорастворимые препараты быстрее проникают в молоко, чем водорастворимые*
- 4. Степени связывания с белками плазмы и молока** *(препараты, имеющие выраженное сродство к белкам плазмы крови, обычно плохо проникают в грудное молоко)*

Кроме того, необходимо судить об опасности ЛС для грудного ребенка не только по величине коэффициента М/П но и учитывать другие показатели:

- 1. степень всасывания ЛС в ЖКТ** ребенка (*если препарат не всасывается в организме ребенка при приеме внутрь, то даже наличие значительных концентраций в молоке не приведет к увеличению всасывания и резорбтивным эффектам препарата у ребенка*);
- 2. токсичность** данного ЛС у детей
- 3. способность ЛС к кумуляции** в детском организме (*связывание с белками плазмы, медленное выведение и пр.*).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ КОРМЯЩИМ *(В.А.Гусель, И.В.Маркова)*

Препараты	Побочные эффекты у ребенка
Цитостатики	Высокая анти-ДНК активность. Поражения кроветворной и иммунной систем. Нарушения роста, дифференциации тканей и органов.
Соли лития	Гипотония мышц, гипотермия. Поражения сердца, почек
Антитиреоидные <i>(Иодиды)</i>	Развитие зоба. Поражения щитовидной железы. Лейкопения. Агранулоцитоз
Левомецетин	Угнетение кроветворения
Изониазид	Гепатотоксичность ацетильного производного <i>(ацетилируется в молочной железе)</i>
Сибазон (диазепам, седуксен)	Неврологические расстройства, сонливость, снижение аппетита, гипотрофия, гипотензия, эпизодическое апноэ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ КОРМЯЩИМ *(В.А.Гусель, И.В.Маркова)*

Препараты	Побочные эффекты у ребенка
Метронидазол	Анорексия, рвота, понос. Угнетение функции костного мозга.
Наркотические анальгетики	Угнетение дыхания (особенно в неонатальном периоде). <u>Перерыв в кормлении:</u> <ul style="list-style-type: none">• промедол - 12 ч.;• морфина г/х - 24 ч.
Алкалоиды спорыньи	<ul style="list-style-type: none">• Мать: ингибирование секреции пролактина и снижение лактации.• Ребенок: симптомы эрготизма (<i>рвота, диарея, гипотензия, судороги, ослабление сердечной деятельности</i>)

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ:

- Противоопухолевые средства
- Соли лития
- **Йодиды**
В.А. Руевль,
- **Хлорамфеникол**
И.В. Маркова
- Эрготамин
- Препараты золота
- Индометацин
- Тетрациклины
- **Эстрогены** *в больших дозах*
В.Г. Кукес
- **Витамины А и D** *в больших дозах*
- Атропин

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РАЗРЕШЕННЫЕ КОРМЯЩИМ

(В.А. Гусель, И.В. Маркова)

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Макролиды
- Линкомицин
- Сальбутамол, фенотерол
- Прямые антикоагулянты (гепарин)
- Сердечные гликозиды
- Анаприлин
- Амитриптилин
- Карбамазепин
- Тавегил
- Магния сульфат (внутрь)
- Бисакодил
- Вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие

- **МОГУТ ПРИМЕНЯТЬСЯ** (В.Г. Кукес):

- **НПВС** (*ибупрофен, напроксен, парацетамол*)
- **Противогрибковые антибиотики**
- **Рифампицин**
- **Фурадонин**
- **Тироксин**
- **Инсулин**
- **Антациды**
- **Противорвотные**
- **Сенаде**
- **Бронхолитики** (*интал*)
- **Отхаркивающие**
- **Кодеин**
- **Препараты железа**
- **Витамины В, С**