ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

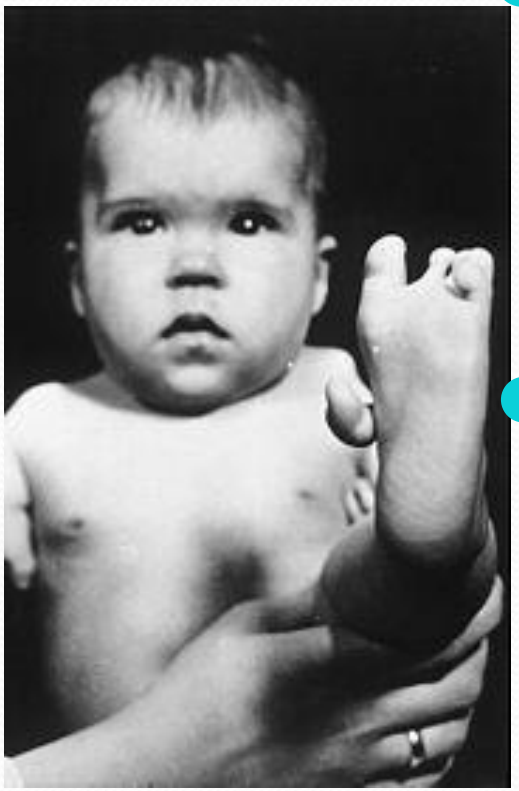
Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета

НЕРАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Доктор медицинских наук, профессор В.В. Флоренсов

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

- Длительное время существовало представление, что развивающийся плод надежно защищен от внешних влияний.



- В начале XX века появились первые исследования в области патологической эмбриологии, заложившие основы современной тератологии и перинатологии.
- 50 лет назад в странах Западной Европы разразился скандал по поводу рождения детей с однотипными пороками развития после приема беременными женщинами **талидомида** (Contergan)

Повреждение эмбриона или плода зависит от следующих факторов

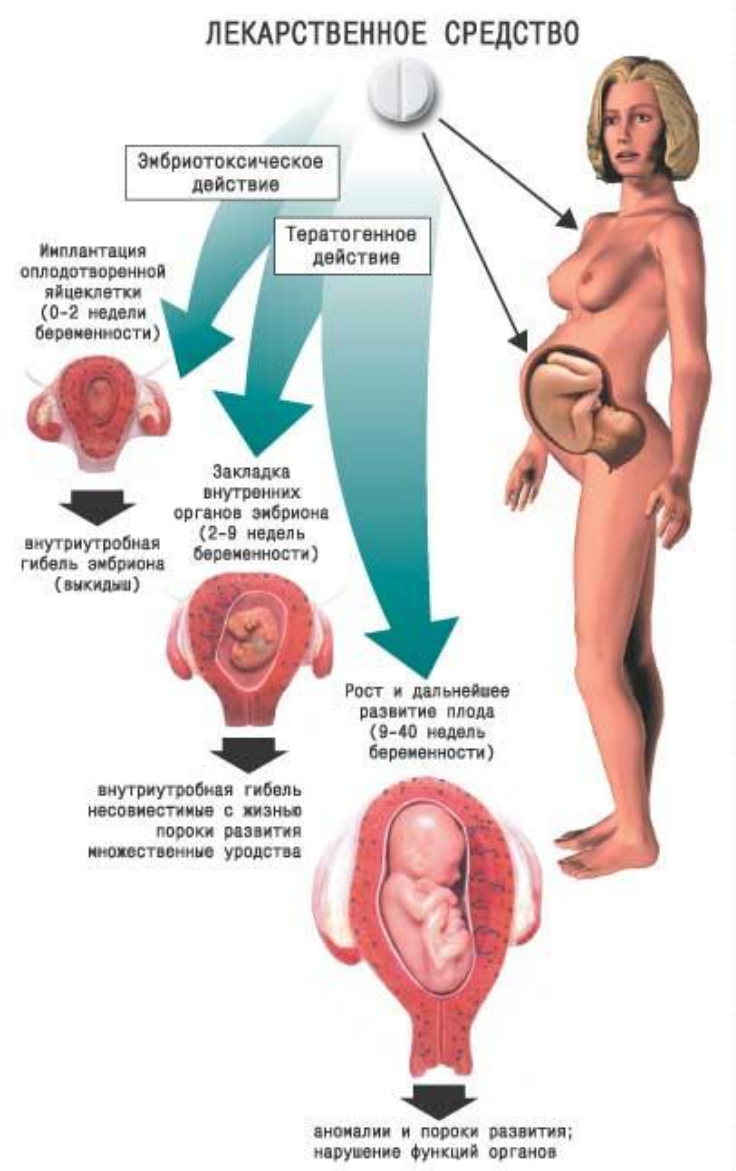
- Дозы лекарственного средства (ЛС)
- Генотипа (недостаточность микросомального фермента – эпоксидгидролазы)
- Стадии развития (максимальная чувствительность с 15 по 60 день эмбрионального развития)
- Специфических молекулярных механизмов морфологического развития. Для нормального эмбрионального развития необходимо поддержание тонко сбалансированного равновесия активности рецепторов клеточных мембран, регулирующих транскрипцию и синтез специфичных белков.

Молекулярно-биологические основы тератогенного воздействия

- Чужеродные вещества с андрогенными и антиандрогенными свойствами при взаимодействии с рецепторами андрогенов могут вызывать нарушение развития мужских и женских половых органов. Подобное влияние на развитие эмбриона установлено при использовании веществ с эстрогенными и антиэстрогенными свойствами, глюкокортикоидов, производных витамина А (ретиноидов) и полихлорированных диоксинов.

Варианты повреждающего воздействия лекарственных веществ

- Гибель плода
- Дефекты развития органов
- Торможение роста
- Нарушение функции органов
- Опухоли
- Мутации зародышевых клеток, вызывающие дефекты через поколение



Частота использования лекарственных средств при беременности

- По официальным данным в РФ во время беременности 80-90% женщин принимают ЛС, 40-60% используют их в I триместре беременности и 25% принимают ЛС длительное время.
- Реальные показатели свидетельствуют о том, что практически каждая женщина в период беременности принимает от 3 до 8 ЛС.

Наиболее распространенные показания для нерациональной лекарственной терапии

- Угроза прерывания беременности
- Хроническая фетоплацентарная недостаточность и хроническая внутриутробная гипоксия плода
- Беременные группы высокого акушерского и перинатального риска
- Вирусные и бактериальные инфекции
- Индукция родовой деятельности

Часто используемые ЛС для «сохранения» беременности

- Гестагены (дюфастон, утрожестан, прогестерон)
- Глюкокортикоиды (дексаметазон)
- β_2 – симпатомиметики (гинипрал, партусистен)
- Спазмолитики (но-шпа, папаверин)
- Витамины от «А до Я»
- Седативные средства

Необходимо ли назначение гестагенов?

- В Европейских странах (Германии, Франции, Италии) в течение последних 40 лет, а Скандинавских странах и ранее этого, **прогестерон**, его полусинтетические и синтетические производные для лечения угрожающих абортов не используются в связи с отсутствием доказанной эффективности.
- Крайне редкое возникновение пороков развития при применении гестагенов допускает их использование при недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ).

Гиперандрогения при беременности

- В периферической крови дегидроэпиандростерон присутствует преимущественно в сульфатированной форме (ДГЭАС). В эмбриональном периоде повышение уровня ДГЭА обусловлено функцией желтого тела.
- ДГЭАС является предшественником эстриола, определяющего процесс ангиогенеза и формирования плаценты, является фактором половой дифференцировки; обладает широким спектром действия — ускоряет рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, оказывает гипохолестеринемический эффект и влияние на различные звенья иммунной системы.

Уменьшение уровня ДГЭАС крови обнаружено у пациентов:

- с ревматоидным артритом (РА)
- системной красной волчанкой
- сепсисом
- травмой
- ВИЧ-инфекцией
- при болезни Альцгеймера
- сосудистой деменции
- диабете

Зачем снижаем уровень ДГЭАС назначением дексаметазона?

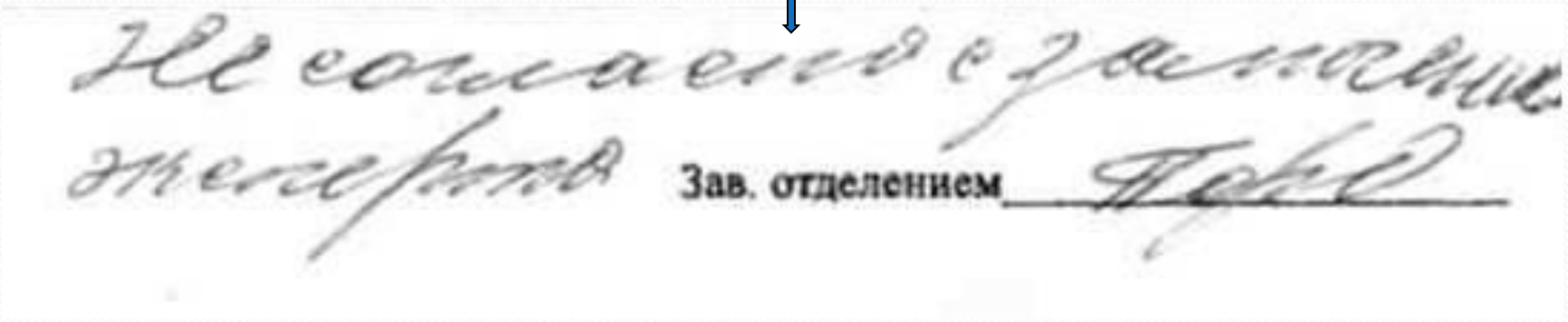
- Андрогены матери после наступления беременности не влияют на функцию желтого тела, не проникают через плаценту и не участвуют в формировании функций надпочечников плода.
- Глюкокортикоидная терапия является методом выбора при наличии мутации гена CVP21B у плода женского пола с целью профилактики вирильного синдрома (частота встречаемости 1:5000).

(Из рекомендаций Европейской ассоциации перинатальной медицины. Испания, Барселона, 2007).

Зачем снижаем уровень ДГЭАС назначением дексаметазона?

- Андрогены матери после наступления беременности не влияют на функцию желтого тела, не проникают через плаценту и не участвуют в формировании функций надпочечников плода.
- Глюкокортикоидная терапия является методом выбора при наличии мутации гена CVP21B у плода женского пола с целью профилактики вирильного синдрома (частота встречаемости 1:5000). (Из рекомендаций Европейской ассоциации перинатальной медицины. Испания, Барселона, 2007).

14 декабря 2009 г.



β_2 – симпатомиметики: за и против

- Высокоэффективные и часто используемые токолитики во второй половине беременности.
- В отдельных случаях применения отмечены: некроз миокарда у плода; гиперглюкоземия, инфаркт миокарда и отек легких у матери; гиперкинетические расстройства у детей.
- Длительность токолиза при внутривенном применении не более 48 часов.
- Эффективность внутреннего приема сомнительна.

Спазмолитики, витамины и седативные средства

- Тератогенное влияние на развитие эмбриона и плода столь же сомнительно, как и их эффективность.

- Исключение составляют витамин А в дозе > 6000 МЕ/сут и витамин Д в дозе > 20000 МЕ/сут.

Лечение и лекарственная профилактика ХФПН, НМПК, ВГП и ЗВРП:

- Эффективность ни одного из приложенных методов лекарственной терапии не подтверждена многоцентровыми рандомизированными методами исследования.
- Производные метилксантина – кофеин, трентал, пентоксифеллин, нафтидроурил, теофиллин и теобромин (чай, кофе, кока-кола).
- Использование вазоактивных препаратов и стимуляторов сердечной деятельности с целью улучшения кровообращения при истощении компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы плода ведет к кислородной задолженности миокарда и гибели плода.

Противовирусная и антибактериальная терапия

- Отсутствие эффекта при неправильном выборе препарата.
- Неблагоприятные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и иммунной системы, аллергические и др. реакции у матери.
- Возможное тератогенное влияние на эмбрион.
- Заболевания и функциональные расстройства у новорожденного.

Мифепристон (RU 486, мифегин, мифолиан, мифипрекс) в прединдукционной подготовке и индукции родов

- Антагонист прогестерона и глюкокортикоидов, снижает секрецию ЛГ, ХГЧ и ПЛ, вызывает ускоренную инволюцию желтого тела.
- В программе исследования в США установлено увеличение частоты неблагоприятных исходов родов для плода.
- При безуспешном использовании с целью прерывания беременности имеется риск различных пороков развития плода.

Лечить или не лечить беременных?

- Наличие сопутствующих заболеваний и некомпенсированных нарушений у женщин в период беременности создает неблагоприятные условия для развития плода

В чем причина нерациональной терапии?

- Отсутствие объективной оценки анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных.
- Неполный объем обследования.
- Необоснованная постановка диагноза.
- Использование лекарственных препаратов с неустановленной эффективностью без учета возможных осложнений для матери и плода.

Как правильно лечить беременных женщин?

- Главный принцип назначения лекарственной терапии состоит в том, чтобы восстановить здоровье матери, не нарушая условий развития эмбриона и плода.
- Следует использовать только те лекарственные средства, эффективность и безопасность которых подтверждена специальными независимыми исследованиями.
- Риск применения ЛС не должен превышать ожидаемый терапевтический эффект.

Рекомендуемая литература:

- Акушерство: Национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
- Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шефер, Х.Шпильманн, К. Феттер; пер. с нем. – М.: Логосфера, 2010. – 768 с.
- Акушерство и гинекология / Алан Х. Де Черни, Лорен Натан; пер. с англ.; М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 776 с.
- Инфекции в акушерстве и гинекологии / Эйко Э. Петерсен; пер. с англ.; М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!