Особенности фармакотерапии во время беременности

Бочанова Елена Николаевна

к.м.н., доцнт кафедры фармакологии с курсами фармтехнологии, клинической фармакологии и ПО

Применение ЛС при беременности

- Наименее изученная проблема клинической фармакологии
- Этические причины – отсутствие КИ среди беременных

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

ВОЗ

- ЛС вызывают 1% (10%-2009г) всех врожденных аномалий
- У 1/3 новорожденных наблюдают реакции в результате лечения, проведенного во время беременности
- 90% беременных принимают ЛС или социально значимые химические субстанции (табак, алкоголь, наркотики)

Результат действия ЛС на плод

- Выкидыш
- Недоношенность
- Переношенность
- Пороки развития
- Смерть плода и новорожденного
- Внутриутробная гипотрофия
- Геморрагический синдром
- Неврологические расстройства
- Опухоли в отдаленные сроки
- ОДН, ОПН, острая надпочечниковая недостаточность

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

Система «Мать-плацента-плод»

- Распределение ЛС в организме матери, плода и в околоплодной жидкости
- Дополнительный гисто- гематологический барьер – плацента
- Изменение распределения ЛС: гипоальбуминемия, увеличение жидкости в организме (8л)
- Дополнительный круг кровообращения (плацентарный)

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

ПЛОД»

- Изменение метаболизма ЛС - от срока беременности: Во второй половине (↑прогестерона) – угнетение метаболизма ЛС
- Увеличение почечного кровотока в 2 раза - уменьшение Т1/2 ЛС
- Наибольшие изменения – III триместр, период родов
- Нормализация ФК – от 1 до 12 недели после родов

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

Разнонаправленное изменение фармакокинетики ЛС

- Одно- и многоплодная беременность - отличаются

- Токсикоз

(снижение клубочковой фильтрации - ↑T1/2,
повышение уровня кортизола - ↑биотрансформация ЛС)

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

Поступление ЛС в кровь плода

<u>Лучше проходят:</u>

- С низкой молекулярной массой (ММ≤600г/моль)
- Жирорастворимые

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

Пример:

- Препараты инсулина и гепарин натрия (ММ≥1000 г/моль) практически безопасны для плода
- Гидрофильный лоратадин предпочтительнее жирорастворимого дифенгидрамина (димедрол)

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

Более опасны для плода

- ЛС длительным периодом полувыведения
- ретардные формы (с медленным высвобождением ЛС)

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

ЛС с седативным эффектом

- Более опасны
- Корреляция между седативным и тератогенным эффектом

Пример: алкоголь, никотин, кокаин

Особенности кровообращения плода – увеличение опасности неблагоприятного действия ЛС

- 20-40% пуповинного кровотока через шунт попадает в нижнюю полую вену
- Часть ЛС попадает в мозг и сердце плода минуя печень
- При гипоксии плода кровоток к мозгу может увеличиваться

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

Критические периоды потенциальной опасности ЛС

1. **Предшествующий зачатию** – прием ЛС в том числе МУЖЧИНОЙ (пример- ретиноиды)

2. **С момента зачатия до 11 дня** – предимплантационный период («все или ничего»)

3. **С 11 дня до 3-й недели**
4. **С 4-й по 9-ю неделю**

Органогенез
НИ ОДИН ПРЕПАРАТ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ АБСОЛЮТНО БЕЗОПАСНЫМ

5. **С 9-й недели до родов** – нарушение метаболических процессов и постнатальных функций, в тч поведенческие расстройства

Наиболее уязвимые органы
(в отношении тератогенного эффекта)

- ЦНС
- Сердце
- Небная пластинка
- Ухо

- *Ухо формируется одновременно с почками – при обнаружении дефекта уха необходимо исследовать структуру и функцию почек*

Клиническая фармакология. Национальное руководство. 2009г.

Классификация FDA

A	В контролируемых исследованиях не выявлено риска для плода. Возможность повреждающего действия маловероятна
B	Изучение на животных не выявило риска для плода, контролируемые исследования на беременных женщинах не проводилось
C	На животных – имеется неблагоприятное действие на плод, контролируемые исследования на беременных женщинах не проводилось, но потенциальная польза для беременной может оправдать его использование
D	Имеются доказательства риска для плода человека, но польза применения у беременных может превышать риск (например, при угрожающем жизни состоянии)
X	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода. Риск применения у беременных превышает любую возможную пользу

Наиболее опасные ЛС - тератогены

Фенобарбитал	Врожденные аномалии, риск кровотечения у плода
Карбамазепин	Тератогенное действие, риск дефекта нервной трубки
Вальпроевая кислота	Риск дефекта развития нервной трубки Гепатотоксическое действие у плода Кровотечение у новорожденного
Статины, фибраты	Эмбриотоксическое действие Врожденные аномалии плода
Варфарин	Врожденные аномалии плода Геморрагии плода и новорожденного (даже при наличии МНО в пределах нормы)
Амантадин, ганцикловир, рибаверин	Токсичен в опытах на животных

Наиболее опасные ЛС - тератогены

Фенобарбитал	Врожде[illegible]ения у п[illegible]
Карбамазепин	Терато[illegible] нервной трубки
Вальпроевая кислота	Риск дефекта развития нервной трубки Гепатотоксическое действие у плода Кровотечение у новорожденного
Статины, фибраты	Эмбриотоксическое действие Врожденные аномалии плода
Варфарин	Врожденные аномалии плода Геморрагии плода и новорожденного (даже при наличии МНО в пределах нормы)
Амантадин, ганцикловир, рибаверин	Токсичен в опытах на животных

КОРВАЛОЛ
ВАЛОКОРДИН

Противовирусные ЛС

Тамифлю	С осторожностью
Реленза	Противопоказан в I триместре
Ингавирин	Противопоказан
Арбидол	Нет данных

ТКФС

ЛС, способные влиять на рост и развитие плода

Ингибиторы АПФ	Пороки сердца, микроцефалия, дисплазия почек, пороки пищеварительного тракта, ХПН плода и новорожденного
Ацетилсалициловая кислота, НПВС	Преждевременное закрытие ОАП у плода, ядерная желтуха новорожденного (АСК)
Бензодиазепины, барбитураты	Лекарственная зависимость у плода
Бета- адреноблокаторы	Задержка роста плода, гипогликемия, брадикардия (доказано для атенолола, предполагается у других БАБ)
Тиазидные диуретики	Возможно развитие тромбоцитопении новорожденного
ГКС	Возможно угнетение функции надпочечников плода и новорожденного
Сульфаниламиды	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного, риск ядерной желтухи

Правила назначения ЛС беременным

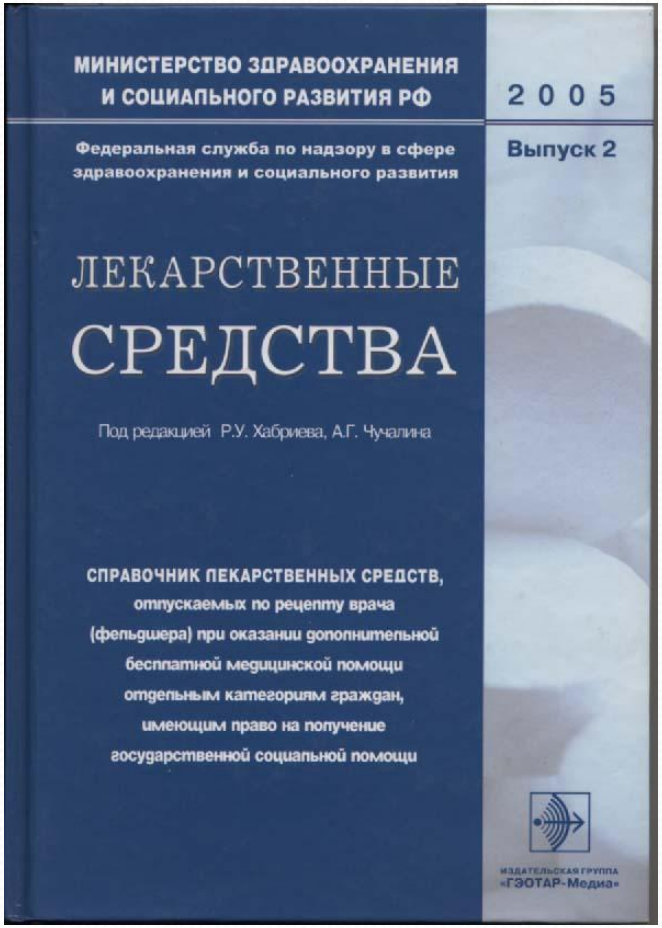
- Тщательно взвешивать пользу и риск для матери и плода
- По возможности, избегать назначения ЛС в I триместре
- Не использовать несколько ЛС одновременно
- Применять минимально эффективную дозу минимальное время
- Информировать о необходимости консультации с врачом о любых ЛС
- Контролировать прием любых ЛС
- Контролировать состояние матери и плода в период приема ЛС

Обратная сторона вопроса

- Отказ в приеме ЛС из-за боязни тератогенного эффекта при лечении хронических заболеваний матери НЕДОПУСТИМ!

- Применение ЛС, не обладающих тератогенным эффектом, способно предотвратить тератогенные эффекты таких заболеваний матери, как сахарный диабет, эпилепсия, АГ, острые инфекции с гипертермией.

Витамины и беременность



Профилактика дефицита фолатов (профилактика тератогенного эффекта)

- 400 мкг/сут – первичная профилактика всем женщинам

Первые 12 недель беременности

- При дефекте нервной трубки в анамнезе:

0,8 - 4 мг/сут первые 12 нед беременности

+ 6 недель ДО ЗАЧАТИЯ

Препараты фолиевой кислоты

ЛС	Форма выпуска	
Фолиевая кислота (Россия)	таблетки 1 мг 50 шт	
Фолиевой кислоты таблетки 0,001г (Роосия, Республика Беларусь)	таблетки 1 мг 10 шт- 50 шт	
Фолацин (Хорватия)	таблетки 5 мг 10 шт – 30шт	
Мамифол (Италия)	таблетки 0.4 мг 28 шт	
9 месяцев фолиевая кислота (Россия)	таблетки покрытые пленочной оболочкой 0.4 мг 30 шт – 90 шт	

1 мг = 1000 мкг

Препараты фолиевой кислоты

ЛС	Форма выпуска	Режим дозирования для профилактики
Фолиевая кислота (Россия)	таблетки 1 мг 50 шт	½ таб 1 раз в день
Фолиевой кислоты таблетки 0,001г (Роосия, Республика Беларусь)	таблетки 1 мг 10 шт- 50 шт	½ таб 1 раз в день
Фолацин (Хорватия)	таблетки 5 мг 10 шт – 30шт	1/10 таб 1 раз в день
Мамифол (Италия)	таблетки 0.4 мг 28 шт	1 таб 1 раз в день
9 месяцев фолиевая кислота (Россия)	таблетки покрытые пленочной оболочкой 0.4 мг 30 шт – 90 шт	1 таб 1 раз в день

Кальция карбонат + Колекальциферол

- В период беременности суточная доза не должна превышать 1500 мг Ca2+ и 600 МЕ витамина D3.
- Передозировка в период беременности может привести к нарушению психического и физического развития ребенка.

Витамин А

Среднесуточная потребность 3333 МЕ

Лечение псориаза у взрослых – 33000 МЕ в сут (в 10 раз выше)

Онкологические программы – 50000- 100000 МЕ в сут

Кумуляция, тератогенный эффект.

Планирование зачатия через 6-12 мес после окончания курса

Витамин А

400- 1500 МЕ – «физиологический коридор»
1200- 1400 МЕ – беременные, кормящие

«Аевит» - возможна интоксикация
(содержит витамина А **100 тыс.МЕ**)

Ретинол – 2500 порог токсичности в РФ

Переоценка поливитаминов для беременных

Витамин С

- **Абсолютно запрещены гипердозы витамина С при:**
- сахарном диабете
- **беременности**
- катаракте
- тромбофлебите

Допустимой дозой аскорбиновой кислоты является **2,5 мг/кг** массы тела в сутки, предельно допустимой суточной дозой - 7,5 мг/кг массы тела (ВОЗ, 2002)

Вит С при беременности и лактации

- 300 мг/сут в течение 10-15 дней;
- далее по 100 мг/сут.

ТКФС

Фитотерапия во время беременности

- ОПРОС:

фитотерапию беременных считают безопасной 61,0% респондентов и только 18,6% сомневаются в её безопасности.

- НО:

В банке данных ВОЗ имеется около 15 000 сообщений о неблагоприятных побочных реакциях, вызванных лекарственными травами, в т.ч. с летальным исходом. Причём они были связаны как с прямым действием трав, так и с результатом взаимодействия трав с другими лекарственными препаратами. [Астахова А.В., 2006].

Фитотерапия во время беременности

Целый ряд трав **противопоказан** для применения в период беременности и лактации, в т.ч нередко входящих в состав БАД:

- кава-кава,
- корень солодки,
- цимифуга;
- широко применяемая **валериана**

[Астахова А.В., 2006].

Валериана лекарственная

Противопоказания:

- Гиперчувствительность,
- беременность (I триместр).

ТКФС

Можно: пустырник

НПВС
во время беременности

Тератогенность НПВС

- Приём АСК (особенно в первом триместре беременности) приводит к развитию расщепления верхнего неба у плода (8-14 случаев на 100 наблюдений).

- В этой же ситуации индометацин может привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию лёгочных сосудов и гипертензию в малом круге кровообращения.

НПВС: пролонгация беременности и замедление родов

- Данный эффект связан с тем, что простагландины (ПГ-Е2 и ПГ-F2a) стимулируют миометрий.

	В вену	В мышцу	**Применение у беременных**
Кетопрофен (кетонал)	+	+	п/показан III триместр
Кеторолак (кетанов)	_ (?)	+	п/показан III триместр
Мелоксикам (мовалис)	-	+	нет
Лорноксикам (ксефокам)	+	+	нет
Парацетамол (перфалган)	+	_	**можно**
Трамадол (трамал)	+	+	нет
Тримепиридина г/х (**промедол**)	+	+	**можно**
Метамизол (анальгин)	+	+	нет

Изжога беременных

- В течение всей беременности изжогу и дисфагию испытывают 30–50% женщин, а в некоторых группах населения ее частота приближается к 80%.

- 50% женщин испытывают изжогу в течение I триместра беременности, 25% – II триместра и 10% – в III триместре.

- Различий в частоте изжоги среди первородящих и повторнородящих женщин не выявлено

Антисекреторные ЛС во время беременности

Противопоказаны:

- **ИПП (омепразол, париет)**
- ***Н2 – гистаминоблокаторы (фамотидин)***

Антациды

натрия гидрокарбонат.

- не подходит для длительного систематического приема.
- несмотря на способность питьевой соды быстро купировать изжогу, происходит повторное выделение новых порций соляной кислоты и изжога вскоре возобновляется с новой силой.
- натрий, содержащийся в соде, всасываясь в кишечнике, может привести к появлению отеков, что крайне нежелательно у беременных женщин.
- ***Противопоказаны: МААЛОКС, АЛМАГЕЛЬ***

Можно: альгинат-содержащие антациды

- Гевискон, Гевискон – форте

При взаимодействии препарата с хлористоводородной кислотой желудочного сока образуется плотный гелевый барьер–плот, который предохраняет слизистую пищевода от дальнейшего воздействия соляной кислоты и пепсина, что проявляется в значительном ослаблении диспепсических и болевых ощущений. Одновременно обеспечивает протекцию рефлюкса желудочного содержимого в пищевод.

- Ренни

Безлекарственная терапия изжоги беременных

- После приема пищи не следует ложиться, лучше посидеть или даже постоять, это способствует более быстрой эвакуации желудочного содержимого.
- Необходим более частый прием пищи (5–7 раз в день), малыми порциями, избегать переедания.
- В пищу желательно включать продукты, обладающие щелочной реакцией («пищевые антациды»): молоко, сливки, сметану, творог, паровые омлеты, отварное мясо, рыбу, птицу, сливочное и растительное масло, белый хлеб.
- Не рекомендуются жирные жареные блюда из мяса, птицы, рыбы, копчения, острые соусы и приправы, кислые фруктовые соки и компоты, овощи, содержащие грубую клетчатку (белокочанная капуста, редис, редька, репчатый лук, чеснок), грибы, черный хлеб, шоколад, газированные и шипучие напитки, горячий чай, черный кофе.

- **При незначительной изжоге этих мероприятий вполне может оказаться достаточно**

Отхаркивающие средства во время беременности

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ:

- Амброксол, бромгексин – противопоказан в Ітриместре
- АЦЦ – противопоказан всю беременность

МОЖНО:

- мукалтин

ТКФС (сайт www.regmed.ru)

Противо-показано	С осторожностью	Нет данных
Адеметионин (Метионин, Гептрал) – I-II триместр Пентоксифилин	Дротаверин (Но-Шпа) Хофитол	Актовегин

АГ: противопоказано во время беременности

- использование ингибиторов АПФ
- антагонистов рецепторов к АТII.
- Верошпирон (мнн- спиронолактон) – вызывет феминизацию плода мужского рода
- Индапамид – противопоказан в период гестации

Артериальная гипертония

Препараты выбора:

- препараты центрального действия (метилдопа) (B)
- антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда (нифедипин длительного действия — Кордафлекс РД)(C)
- кардиоселективные β-адреноблокаторы (β-АБ) (метопролол, бисопролол, бетаксолол, небиволол) (C)

Железодефицитная анемия : индикаторы качества медицинской помощи

- Доля больных, которым при установлении диагноза ЖДА не было сделано исследование уровня железа сыворотки крови, %

- Доля больных, получавших препараты железа в дозе менее 200мг Fe++ в сутки или менее 3-х недель

Принципы лечения ЖДА у беременных

- **суточная терапевтическая доза** двухвалентного железа (Fe^{2+}) должна составлять для предупреждения железодефицита 60 мг, при лёгкой анемии – 80–100 мг, среднетяжёлой и тяжёлой – 120–300 мг;

- только продолжение лечения в **течение 3 мес. после нормализации концентрации гемоглобина** позволяет полностью ликвидировать железодефицит;

- **парентерально** препараты железа следует назначать **только по строгим показаниям:**

- нарушение всасывания и усвоения железа в пищеварительном тракте (состояние после гастрэктомии или резекции тонкого кишечника, тяжёлый энтерит, синдром мальабсорбции);
- непереносимость пероральных форм (постоянная тошнота, рвота, диарея);
- выраженное обострение язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки;
- болезнь Крона.

Ни тяжесть анемии, ни необходимость быстрого достижения лечебного эффекта не являются основанием для парентерального назначения железосодержащих средств;

Венофер

(препарат железа для внутривенного введения)

- Недопустимо назначение одновременно с пероральными Fe-содержащими ЛС (уменьшает их всасывание), их назначение возможно не ранее чем через 5 дней после последней инъекции.

- <u>Противопоказания</u>

  Гиперчувствительность, анемии не связанные с дефицитом Fe, гиперхроматоз, **беременность (I триместр).**

ТКФС

Антибактериальные средства при беременности

Опасные	**Потенциально опасные**	**Неопасные**
Амфотерицин В Метронидазол (в 1 триместре) Тетрациклины Фторхинолоны Сульфониламиды Хлорамфеникол	Аминогликозиды Нитрофураны Метициллин Карбапенемы	Пенициллины Цефалоспорины Макролиды

Возможность применения антибиотиков кормящим матерям

Разрешено

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Эритромицин
- Аминогликозиды
- Линкосамиды
- Гликопептиды

Абсолютно противопоказаны

- Хлорамфеникол
- Тетрациклины
- Сульфониламиды
- Спирамицин, мидекамицин

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

14 сентября 2006 г.

N 662

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЖЕНЩИНАМ С НОРМАЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Фармакотера-певтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <**>	ЭКД <***>
Витамины и минералы			0,8		
		Фолиевая кислота	0,8	30 мг	6000 мг
		Поливитамин	0,4	1 драже	200 драже
		Поливитамин + Мультиминерал	0,4	2 табл.	180 табл.
		Железа (III) гидроксид полимальтозат	0,2	3 табл.	90 табл.
		Железа фумарат + Фолиевая кислота	0,1	1 капсула	90 капсул
		Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота	0,1	1 табл.	60 табл.
		Калия йодид	0,4	200 мкг	6000 мкг
		Витамин Е	0,4	300 мг	3000 мг
		Кальция карбонат	0,6	500 мг	15000 мг

- Спасибо!