Влияние лекарственных препаратов на плод и новорождённого

(реферат).

Содержание

Стр.

1.Механизмы действия лекарственных веществ на плод

и новорождённого 3

2. Лекарства и плод 6

3. Лекарства и вскармливание грудным молоком 12

# 4. Список используемых источников 17

1.Механизмы действия лекарственных веществ на плод и новорождённого

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорождённого. Соотношение степени риска с потенциальной пользой от назначения препаратов является основной проблемой фармакотерапии при беременности.

Большинство препаратов проникают к плоду достаточно быстро. В конце гестационного периода у плода начинают функционировать основные биологические системы, и лекарственное средство может вызвать свойственный ему фармакологический эффект. Различают три патологических варианта действия лекарственных средств на плод:

1.эмбриотксическое;

2.тератогенное;

3.фетотоксическое.

Эмбриотоксическое действие заключается в отрицательном влиянии вещества на зиготу и бластоцисту, находящихся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки. Чаще всего результатом является формирование грубых пороков развития, что приводит к прерыванию беременности. И.И. Иванов и О.С. Севостьянова отмечают, что тератогенное (teratos – урод) действие препаратов представляют наибольшую опасность, так как приводят к развитию врождённых аномалий у плода. Фетотоксическое действие проявляется в закрытии естественных отверстий плода, развитии гидрогенеза, гидроцефалии и специфических повреждений органов.

Установлено, что при беременности существует ряд особенностей обмена, касающихся как матери, так и плода и способных влиять на фармакокинетику препаратов. Для беременных характерна “физиологическая гиперволемия”, достигающая максимума в 29-32 недели. Концентрация препаратов в единице объёма уменьшается, и снижается полезный эффект, а увеличение дозы принимаемых препаратов повышает риск возникновения патологий плода. Г.Ф. Султанова, а также О.И. Карпов и А.А. Зайцев указывают, что во время беременности происходит замедление всасываемости препаратов. Из-за снижения моторики кишечника наблюдается сокращение биодоступности веществ, инактивируемых в желудочно-кишечном тракте. В это же время увеличивается адсорбция лекарственных веществ, вводимых путём ингаляции, из-за изменения у беременных объёма вдыхаемого воздуха и лёгочного кровотока. Повышение образования печёночных микросомальных ферментов (гидролаз) приводит к ускорению метаболизма ксенобиотиков. Выведение лекарственных веществ во время беременности увеличивается в связи с повышением почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, а вначале родов все показатели деятельности почек матери снижаются, уменьшается обратный трансплацентарный ток веществ, что ведёт к их накоплению в теле ребёнка.

По данным ряда авторов возможны следующие механизмы трансплацентарного поступления лекарственных препаратов от матери к плоду:

1.простая диффузия;

2.облегчённая диффузия;

3.активный транспорт;

4.поступление через поры мембраны;

5.пиноцитоз.

Простая диффузия - наиболее общий путь переноса препаратов, протекающий без затраты энергии. Она зависит от градиента концентрации вещества в крови беременной и плода, площади поверхности переноса, толщины мембраны, а также физико-химических характеристик препаратов (молекулярной массы, растворимости в липидах, степени ионизации). Активный транспорт осуществляется с затратой энергии, не зависит от градиента концентрации и подчиняется законам конкурентного ингибирования. С.И. Игнатов установил, что таким способом через плаценту проникает фторурацил. Диаплацентарный пассаж препаратов осуществляется через поры в хориальной мембране. Их диаметр равен 1нм, что соответствует диаметру пор в кишечном тракте и гематоэнцефалическом барьере. Пиноцетоз - один из возможных путей переноса лекарственных препаратов преимущественно белковой структуры, поглощение микроворсинками синцития капелек материнской плазмы вместе с содержащимися в них веществами.

2. Лекарства и плод

Существует очень много препаратов, которые потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, и их действие может проявляться при наличии определенных благоприятствующих факторов. Лекарства могут оказывать влияние на плод на всех сроках беременности, но больше всего достоверных данных получено при изучении их действия в период органогенеза (18-55 дней) и период роста и развития плода (свыше 56 дней). В этой связи важно при назначении лекарства женщинам детородного периода очень серьезно отнестись к оценке соотношения пользы и риска назначаемого аппарата в период беременности. Не менее важным является также исключение беременности при назначении аппаратов с тератогенными свойствами.

Основываясь на данных, полученных на людях или животных, лекарственные средства в настоящее время классифицируются по степени риска для плода в ряде стран (США, Австралия) на категории от А (безопасные) до D (противопоказанные в период беременности), как указывает О.С. Севостьянова. Выделяют также категорию Х, куда входят препараты, абсолютно противопоказанные беременным женщинам. В.А. Таболин и А.Д. Царегородцева утверждают, что препараты категории Х не обладают достаточным терапевтическим эффектом, и риск их применения превышает пользу.

А- лекарства, которые были приняты большим количеством беременных и женщинами детородного возраста без каких- либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

В- лекарства, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких- либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

С- лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенные или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызвать обратимое повреждающее воздействие на плод или новорожденного, но не вызывающее развитие врожденных аномалий. Контрольные исследования на людях не проводились.

D - лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода .

Х – лекарства с высоким риском врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия у животных и у человека. Бр. Братанов и И.В. Маркова к этой группе относят следующие препараты:

- андрогены представляют большую опасность из-за возникновения гермафродитизма у плодов женского пола, также не исключена возможность возникновения врожденных аномалий (укорочение конечностей, аномалии трахей, пищевода, деффекты сердечно-сосудистой системы);

- диэтилстилбестрол вызывает серьёзные изменения. У девушек, матери которых принимали данный препарат во время беременности, появляются видоизменения матки и влагалища. Наиболее часто эти изменения возникали при приёме препарата матерью с восьмой по шестнадцатую недели беременности. Действие данного вещества проявляется в негативном влиянии и на плод мужского пола, а именно в расширении протоков, гипотрофии стенки и метаплазии эпителия предстательной железы. Также были обнаружены кисты придатков яичек.

-эрготамин (относится к группе препаратов спорыньи) увеличивает риск возникновения спонтанных абортов и симптомов раздражения ЦНС, как было указано Н.П. Шабаловым.

- прогестины могут вызвать псевдогермафродитизм у девочек, преждевременное половое созревание у мальчиков, а также пояснично-крестцовое сращение у плодов обоих полов.

- хинин приводит к выраженным изменениям в ЦНС (недоразвитие больших полушарий головного мозга, мозжечка, четверохолмия и др.), формированию врождённой глаукомы, аномалий мочеполовой системы, смерти плода.

Если принятия лекарства в период беременности избежать не удастся, то следует чётко представлять последствия лечения различными препаратами.

О.С. Севостьянова отмечает, что наиболее частые проявления раннего токсикоза беременных - тошнота и рвота, которые встречаются у 80% беременных в первом триместре и иногда сохраняются во втором и третьем, - не всегда требуют медикаментозного вмешательства. Ею же рекомендуются в первую очередь диетические мероприятия. При необходимости назначают пиридоксин (10 мг) и дицикломин (10мг) 2-3 раза в сутки внутрь. При иотсутствии эффекта применяют препараты фенотиазиного ряда (аминазин, прометазин, меклозин), однако они могут вызвать формирование пороков развития плода.

По данным В.А. Таболина миотропные гипотензивные стредства (диабазол, сульфат магния) отрицательного влияния на плод, как правило, не оказывают, за исключением сульфата магния, который может накапливаться у плода, вызывая угнетение ЦНС.

Резерпин, раунатин вызывают задержку развития плода. Попадая в организм плода, резерпин использует для своего метаболизма МАО, что приводит к задержке инактивации гистамина (также окисляющегося МАО) и появлению ринореи, бронхореи.

Антагонист а-адренорецепторов метилдопа (допегит, альдомет) действует на рецепторы ЦНС. Плод также способен аккумулировать препарат, что может сопровождаться снижением возбудимости ЦНС. И.В. Маркова считает опасными осложнениями аутоиммунную гемолитическую анемию, поражение печени (при длительном применении).

b-Адреноблокаторы вызывают снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Снимая тормозящее влияние адреномиметиков на мускулатуру матки, они могут привести к преждевременным родам и выкидышам. Применение этих препаратов чревато задержкой развития плода, как отмечают А.П. Кирющенков и М.Л. Тараховский.

Антагонисты кальция противопоказаны во время беременности из-за опасности резкого нарушения сердечной деятельности.

Приём ацетилсалициловой кислоты в ранние сроки беременности может оказать вредное действие на плод. Побочные действия салицилатов:

-эмбриотоксическое действие, резорбция плода;

-тератогенное действие, проявляющееся после рождения сердечно-сосудистыми аномалиями, диафрагмальными грыжами;

-влияние на скорость роста плода, ведущее к врождённой гипотрофии.

Антигистаминные препараты также обладают тератогенным действием. В эксперименте меклизин и циклизин вызывали у плода развитие синдактилии, артезии анального отверстия, гипоплазии лёгких, мочевого пузыря, почек, гидроцефалии, резорбцию плода в ранние сроки беременности. По результатам исследований Ф.И. Комарова, Б.Ф. Коровкина, В.В. Меньшикова частота аномалий составляла 5% против 1,5-1, 6% в контроле. Гистамин быстро проходит через плацентарный барьер, обеспечивает нормальные условия для имплантации и развития зародыша, способствуя превращению клеток стромы эндометрия в децидуальную ткань, регулирует обменные процессы. Антигистаминные препараты могут нарушить эти процессы. Приём матерью димедрола перед родами может вызвать у ребёнка тремор и понос через несколько дней после рождения, как указывается в краткой медицинской энциклопедии.

Из антикоагулянтов в период беременности без опасения можно применять только гепарин.

Из противоинфекционных средств особенно легко к плоду проникают сульфаниламидные препараты (87% дозы), затем ампициллин, карбенциллин, фурадонин, гентамицин, стрептомицин, тетрациклин (50%) (Мацура С.,1997).Попавшие к плоду противоинфекционные средства могут выводиться его почками в околоплодную жидкость, из которой вновь попадают к плоду, чем поддерживается их концентрация в его крови и тканях. Н.П. Шабалов и И.В. Маркова установили, что наиболее безопасными для плода являются пенициллин, ампициллин, цефалоспорины. Пенициллин легко проходит через плаценту и быстро проникает в органы и ткани плода. Проходимость плаценты для него в конце беременности выше, чем в начале. Это даёт возможность использовать пенициллин для лечения внутриутробных инфекций плода. В случае применения ампициллина в конце беременности может усилиться желтуха у новорождённого. Тетрациклины образуют комплексные соединения с кальцием, накапливаются в костной ткани, закладках зубов, нарушая их развитие. Кроме того они вызывают жировой гепатоз, нарушают синтез белка. Аминогликозидные антибиотики (стрептомицин, канамицин) могут нарушать функцию слухового и вестибулярного нервов у плода, приводя к снижению слуха. Эритромицин из-за накопления в печени плода может увеличить риск гипербилирубинемий.

Из синтетических противоинфекционных средств беременным противопоказаны сульфаниламидные препараты, так как велика опасность возникновения и у плода, и у новорождённого гипербилирубинемии с последующей билирубиновой энцефалопатией. Совершенно противопоказан бисептол и другие препараты с триметопримом, который нарушает использование фолиевой кислоты, тормозя образование тетрагидрофолиевой кислоты, а следовательно, синтез нуклеиновых кислот и белков в развивающихся тканях.

Нитрофурановые препараты (фурадонин, ффурагин, фуразолидон) легко проходят через плаценту и накапливаются в околоплодной жидкости. Могут вызвать гемолиз у плода. В.А. Таболин сделал вывод, что применение их в конце беременности нежелательно.

3. Лекарства и вскармливание грудным молоком

О.И. Карпов, А.А. зайцев установили, что влияние лекарств на плод возможно и при попадании лекарства ребёнку с грудным молоком во время кормления. Многие лекарственные средства в той или иной степени проникают в молоко матери. Поэтому, без назначения врача ни в коем случае принимать лекарственные препараты кормящим не стоит! Особенно это касается антибиотиков и сульфаниламидов, поскольку они способны, проникая в молоко, оказывать неблагоприятное воздействие на организм ребёнка: могут пострадать печень и почки, может нарушиться баланс микрофлоры кишечника и процесс полового развития.

Попадание лекарств в молоко зависит от ряда факторов (Gardner d.,1987): способствуют попаданию в молоко высокие дозы вещества, частое его введение, особенно парентеральное; ограничивают – быстрая элиминация вещества из организма матери, связывание его с белками плазмы крови.

Обнаружено, что в молоко может попасть вещество только в свободном состоянии, не связанном с белками плазмы. В подавляющем большинстве случаев проникновение осуществляется путём пассивной диффузии. Способностью к такому проникновению обладают только неионизированные, малополярные молекулы, характеризующиеся хорошей растворимостью в липидах.

А.П. Викторов, А.П. Рыбак отмечают, что активно секретируются молочной железой в молоко только небольшое количество лекарственных веществ, например литий, амидопирин. В молоке обнаруживают и метаболиты сибазона, левомицетина, изониазида, большинство из них, видимо, проникают в него из плазмы крови, но некоторые могут образовываться и непосредственно в железе. Ионизированные молекулы и/или маленькие молекулы с молекулярной массой меньше 200 могут проникать через заполненные водой поры в базальной мембране. Неионизированная фракция веществ, не связанных с белками молока, может реабсорбироваться обратно в кровь (сульфаниламидные препараты).

Концентрация большинства минеральных веществ в молоке мало изменяется при дополнительном, помимо пищи, назначении их женщине. Это относится и к железу, фтору. Литий – важное исключение.

Не всегда всё вещество, попавшее в желудочно-кишечный тракт к ребёнку, всасывается. Имеют значение и физико-химические свойства вещества, и функциональное состояние кишечника. Поэтому некоторые препараты, содержащиеся в молоке в высокой концентрации, например аминогликозидные антибиотики, мало всасываются (при нормальном состоянии слизистой оболочки; при её воспалении они могут всосаться). Напротив, даже небольшие количества некоторых веществ в молоке, попав к ребёнку, могут вызвать у него нежелательные эффекты, нередко очень опасные.

Противопоказанными кормящим женщинам считают следующие препараты: левомицетин, тетрациклины, метронидазол, налидиксовая кислота, йод, резерпин, препараты лития. Нежелательно назначение кормящим женщинам: бромидов (у ребёнка могут быть сыпи, слабость), фенилина (геморрагии), мепротана (угнетение ЦНС, снижение тонуса скелетных мышц), алкалоидов спорыньи – эрготамина (рвота, диарея, судороги), бутамида, хлорпропамида (гипогликемия, желтуха, олигурия), амантадина (задержка мочи, рвота, сыпи).

Остальные вещества следует назначать с осторожностью, контролировать появление осложнений, предупредив о них мать, и при первых признаках их возникновения немедленно отменить препарат. Иначе, при повторном попадании вещества к ребёнку, может произойти его кумуляция и развиться тяжёлое осложнение.

Всё же ряд лекарств допустимо назначать кормящей женщине, так как они либо мало проникают в молоко, либо плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта ребёнка, либо вызывают у него незначительные эффекты.

Лекарственные средства, которые можно назначать кормящей женщине: пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, олеандомицин, линкомицин, фурадонин, салбутамол, фенотерол, орципреналин, дикумарин, гепарин, дигоксин, строфантин, анаприлин, октадин, инсулин, кофеин, витамины, диуретики, антикальциевые препараты.

В.А. Шилейко указывает, что лекарственные средства оказывают влияние не только на организм ребёнка, но и на секрецию молока. Секреция молока регулируется гормоном гипофиза – пролактином, образование которого находится под влиянием нейросекреторных структур гипоталамуса. Последние продуцируют специальные гормоны, тормозящие или стимулирующие освобождение пролактина. На синтез и освобождение гипоталамических гормонов с помощью нейромедиаторов влияют другие отделы ЦНС, а также трофика и кровоснабжение молочной железы. В результате действия каких-либо препаратов на центральные структуры, трофику и кровоток железы могут наблюдаться различные изменения в секреции молока, например гипогалактии (уменьшение количества секрета).

Гипогалактии бывают ранние (в первые 2 недели после родов) и поздние, первичные и вторичные (развивающиеся на фоне какого-либо заболевания). В лечении гипогалактий очень важно соблюдение матерью правильного режима дня, включающего рациональное питание. Поздние токсикозы беременных (нефропатия, эклампсия) и осложнения при родах могут также вести к задержке появления молока и снижению его количества. Тяжело протекающие токсикозы у большинства женщин ведут к развитию гипогалактии. Анемии, как постгеморрагические, так и зарегистрированные в течение всей беременности, часто обусловливают снижение количества вырабатываемого молока. Метилэргометрин, применяемый с целью профилактики кровотечений в раннем послеродовом периоде, нередко приводит к развитию гипогалактии.

Медикаментозные средства, усиливающие секрецию молока: лактин, пролактин, окситоцин, маммофизин, никотиновая кислота, аскорбиновая кислота, витамин А, тиамин, пиридоксин, глутаминовая кислота, пирроксан, метилдофа, метоклопромид, теофиллин.

Вещества, угнетающие секрецию молока: эстрогены, прогестерон, оральные контрацептивные средства, леводопа, бромокриптин, эргокриптин, фуросемид, адренолин, норадреналин, эфедрин, пиридоксин.

В медицине часто встречаются явления, которые нельзя считать однозначными во всех случаях. Так и с выделением лекарств с молоком. Установлено, что слишком большое число различных факторов влияют и на выведение лекарства с молоком, и на всасывание его из кишечника ребёнка, и на реакцию ребёнка на вещество.

Исходя из всего выше сказанного, надо сделать следующие выводы. Лекарства кормящей женщине можно назначать лишь в случае действительной в них необходимости. При выборе препарата следует учитывать возможность их отрицательного влияния на ребёнка. Не назначать лекарства, противопоказанные кормящей женщине. Если врач вынужден по каким-либо соображениям назначить такие вещества, то ребёнка необходимо перевести на донорское молоко или на искусственное вскармливание.

# 4. Список используемых источников

1. Берёзов Т.Т., Коровкин Б.Ф.. Биохимия.-М.: Медицина,1990.
2. Бойтлер Э. Нарушение метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия.- М.: Медицина,1981.
3. Клиническая педиатрия /Под ред. Бр. Братанова. – София: Медицина и физкультура,1983.Т.1.
4. Клиническая педиатрия / А. Анадолийска, А. Ангелов, В. Антонова и др. / Под ред. Бр. Братанова. – 2-е изд. – София: Медицина и физкультура,1987.Т.1.
5. Брязгунов И.П. Желтуха, связанная с грудным вскармливанием // Вопросы охраны материнства. 1989. №3. С. 54-58.
6. Викторов А.П., Рыбак А.Т. Экскреция лекарств при лактации. – Киев: Здоровье,1989.
7. Гользанд И.В. Заболевания печени и желчного пузыря у детей. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение,1975. – 198 с.
8. Неонатология / Под ред. Т. Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – 636 с.
9. Грищенко И.И. Гипогалактия. – Киев. 1957. – С. 161-165.
10. Ермолаев М.В. Биохимия. – М.: Медицина, 1983.
11. Введение в клиническую биохимию / Под ред. И.И. Иванова – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1969.
12. Игнатов С.И. Фармакотерапия. (Руководство для врачей-педиатров) – 3-е изд. – М.: Медгиз, 1960.
13. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. Справ. руков-во. – С.-Петербург: Из-во БХВ, 1998. - 352 с.
14. Кирюценков М.В., Тараховский И.С. Влияние лекарственных средств на плод. – М.: Медицина, 1983. – 278 с.
15. Климанов В.В., Садыков Ф.Г. Клиническая патофизиология детского возраста: диагностика патологических состояний у детей с позиции патологической физиологии. – СПб.: Сотис: Лань, 1997. – 153 с.