

---

---

---

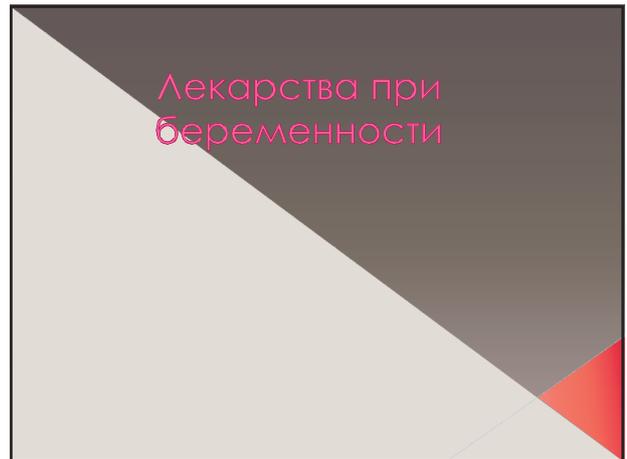
---

---

---

---

---



Лекарства при  
беременности

---

---

---

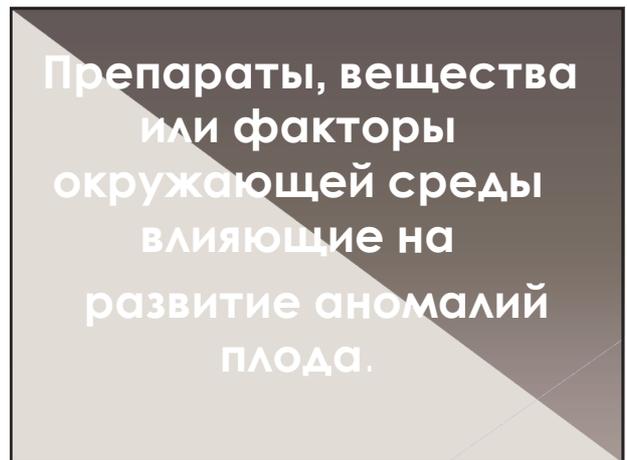
---

---

---

---

---



Препараты, вещества  
или факторы  
окружающей среды  
влияющие на  
развитие аномалий  
плода.

---

---

---

---

---

---

---

---



Классификация аномалий

Большие – малые  
Major – Minor

Множественные – Единичные  
Multiple - Single

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Major Anomaly

Состояния связанные с функциональными, физическими, социальными, физиологическими нарушениями, которые могут быть лечены хирургическим вмешательством  
3-4% от всех родов

### Тератоген

- Известный процент мальформаций в известной популяции
- Специфическая структура
- Специфические дозировки
- Специфическое время воздействия

### Дозы назначенных препаратов

Концентрация активных метаболитов веществ, может быть более опасна, чем сами вещества.  
Длительное воздействие низких доз может быть более опасно.  
Изменения при беременности могут изменять метаболизм веществ.  
Удлиняется период полураспада .

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Пороговая доза**

Это доза веществ, которая не вызывает смерти плода, функциональных нарушений, задержки развития, в сравнении с контрольной группой. Обычно, уровень в 1-3 раза ниже чем величина дозы, вызывающей смерть или мальформации половины плодов.

**«Все или ничего»**

2 недели от зачатия=4 недели от LMP

Эмбрион наиболее чувствителен к тератогенным эффектам. Результат – летальный исход.

**Лекарственная кинетика**

**\* Материнская:**

Постепенное повышение почечной функции – повышение вывода (элиминации) препаратов

---

---

---

---

---

---

---

---

**Лекарственная кинетика**

Снижение плазменного альбумина – повышение свободных фракций.

Снижение моторности ЖКТ – снижение абсорбции в тонком кишечнике, усиление абсорбции медленно абсорбируемых лекарств

---

---

---

---

---

---

---

---

**Лекарственная кинетика**

Метаболическая инаktivация в печени снижается на поздних стадиях беременности

---

---

---

---

---

---

---

---

**Лекарственная кинетика**

**\* Плодовая:**

- Распределение жировой ткани меняется с развитием беременности (жирорастворимые препараты)
- Высокая концентрация свободных лекарств (снижение уровня связывающих белков)

---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

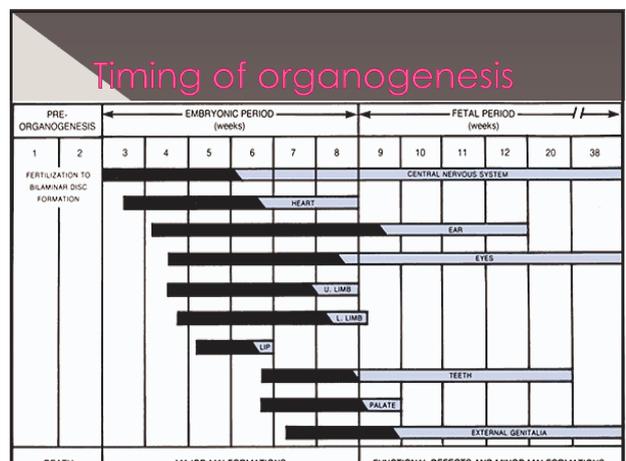
---

### Лекарственная кинетика

Фарм. Рецепторы развивающиеся в различных тканях плода, отличаются от схожих рецепторов взрослого организма.  
Процессы выведения у плода – мультифакториальны.

### Факторы влияющие на прохождение веществ через плаценту

- Связывающие белки
- Молекулярный вес
- рН вещества
- Водно/жиро – растворимые
- Поверхностная проводимость плаценты
- Плодово-плацентарное выведение веществ



---

---

---

---

---

---

---

---

**Классификация препаратов**

**Категория А** – Исследования на людях показывают отсутствие риска для плода. Входят препараты, такие как мультивитамины .

**Категория В** – Исследования на животных показывают отсутствие риска для плода, или побочные эффекты обнаруженные у животных не доказаны в больших сериях на людях (категория, включающая самые часто встречающиеся лекарства).  
Пример -Пенициллин.

---

---

---

---

---

---

---

---

**Классификация препаратов**

**Категория С:** Неадекватные исследования на животных или людях; исследования, показывающие побочные эффекты на плод у животных, не доказанные на людях. Большинство препаратов назначаемых при беременности, относится к этой категории.

**Категория D:** Доказанный риск для плода, но проявления могут быть легкими. К этой группе относится карбомазепин и фенитоин

---

---

---

---

---

---

---

---

**Классификация препаратов**

**Категория X:** Убедительные доказательства риска для ПЛОДА

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### The Fetal Warfarin Syndrome

При назначении препаратов этой группы в 1 триместре (особенно между 6 и 9 неделями) – поражения в 15-25% случаев

---

---

---

---

---

---

---

---

### The Fetal Warfarin Syndrome

- Nasal Hypoplasia.
- Stippled bone epiphyses (vertebral / femoral).
- Hydrocephaly
- Microcephaly
- Ophtalmological abnormalities
- IUGR
- Developmental delay

---

---

---

---

---

---

---

---

### The Fetal Warfarin Syndrome



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**ENOXAPARIN (Clexan)**

Низко молекулярного веса гепарин

Не рекомендован к применению в 1 триместре до последнего времени. Сейчас применяется без ограничений на любой стадии беременности

**SEIZURE DISORDERS**

EPILEPSY:  
1:200 беременностей

Пациенты с эпилепсией принимающие антиконвульсанты имеют повышенный риск плодовых мальформаций (в 3 раза выше)  
В каждом случае сравнивать риск прогрессирования болезни vs. Аномалии плода

**Hydantoin Syndrome  
Carbamazepine Syndrome**

Craniofacial Abnormalities  
Cleft lip / palate  
Broad nasal bridge  
Epicanthal folds  
Limb defects - distal phalanges  
IUGR  
Mental deficiency

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

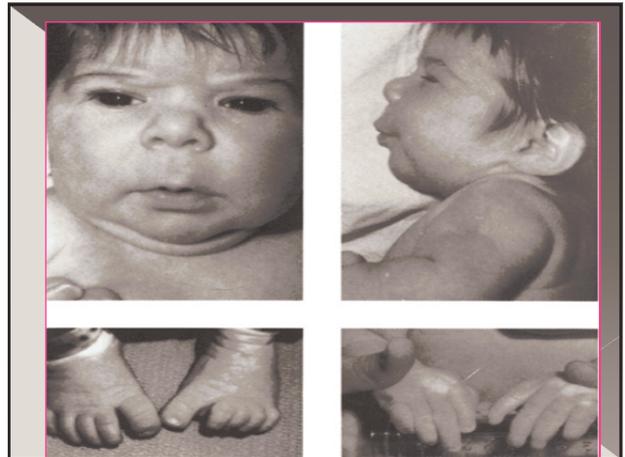
---

---

---

---

---



### Valproic Acid

- **Spina bifida** – 1-2% если воздействие в 1 триместре

**Fetal Valproic Syndrome:** Высокий лоб, неглубокие орбиты, маленькие рот и нос, низкопосаженные ротированные глаза.

Длинные пальцы рук и ног.

Волчья пасть, сердечные пороки.



### Phenobarbital

Не доказано, что повышают число мальформаций, в сравнении с контрольной группой.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Исследования**

УЗИ – 2-го триместра беременности

Эхокардиография плода



**FOLIC ACID**

Предотвращает до 60% мальформаций ЦНС

начинать за 3-4 месяца до беременности

4 мг, если существует материнский риск; 0.4 мг, если риск неизвестен

**RETINOIDS**

Vitamin A isomers (for dermatological dis.)

Isotretinoin:

- Micrognathia
- Cleft palate
- Cardiac and great vessel defects
- Thymic abnormalities
- Eye anomalies
- Brain malformations

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

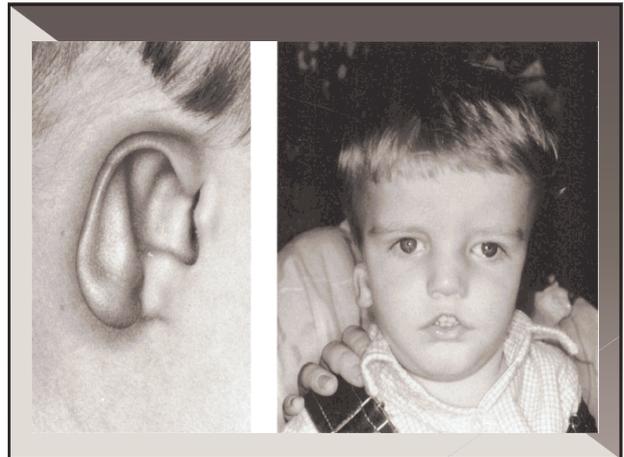
---

---

---

---

---



**RETINOIDS**

Etretinate:

Orally administrated retinoid  
Treatment of **Psoriasis**,  
Extremely long elimination time (years)  
considered a teratogen :

N.T.D. , C.N.S. , CRANIOFACIAL , SKELETAL

**HORMONES**

Андрогены:

Вирилизация

Слияние скротума, если воздействие в 1 триместре. Увеличение полового члена – если в другое время.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**HORMONES**

**Диэтилstilбестрол:**

FDA approval drug – prevents miscarriage ( 1942-1971 ) 2 million pregnant women took the drug. Epidemiologic investigation marked the drug as a teratogen.

**DES**

Clear-cell adenocarcinoma of vagina/cervix.  
T-shape uterus.  
Paraovarian cysts.  
Uterine structural anomalies  
Epididimal cysts.  
Hypoplastic testes.  
Cryptorchidism.

**Оральные противозачаточные средства**

В последнее время – **НЕТ** какого-либо увеличения тератогенного эффекта

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## THALIDOMIDE

Гемангиомы

Слуховые проблемы

Наибольшая тератогенность 35-50 дни гестации.

## CARDIOVASCULAR DISEASES

**Дигоксин:**  
Проходит плаценту, не оказывает побочных действий на плод. Назначается беременным для контроля тахикардии плода.

**Квинидин:**  
Проходит плаценту. Не достаточно безопасен в 1 триместре. Достаточно безопасен позднее. Назначается беременным для контроля SVT плода

**Пропранолол:**  
IUGR ?



## ANTIHYPERTENSIVES

**Метилдопа:**  
Достаточно безопасен, используется для лечения хронической гипертонии

**Гидралазин:**  
Наиболее часто применяется для лечения хронической гипертонии во 2 половине беременности

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIHYPERTENSIVES**

**Calcium-channel-blocking agents:**  
Снижает маточное кровообращение, не оказывает побочных эффектов на плод, не изменяет perinatal outcome.

**Angiotenzin-converting enzyme inhibitors:**  
Почечные аномалии, нефротоксичность, острая задержка мочи новорожденного.

**ANALGETICS**

**Аспирин:**  
Не ассоциируется с аномалиями плода

**Ацетоминофен:**  
Безопасен для плода  
Если беременная применяет в токсических дозировках, может вызывать нарушения печеночной функции или прекращение беременности на ранних сроках

**ANALGETICS**

**Non steroidal Anti inflammatory Drugs:**

До 28-30 недели безопасны

После 30 недели – маловодие, преждевременное закрытие ductus arteriosus

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**Пенициллин:** Безопасен для плода  
Новые, широкого спектра антибиотики (Пиперациллин, тобрациллин), комбинированные с ингибиторами бета лактамазы (clavulonic acid), также включены в эту группу  
Уровень этих препаратов снижен в крови беременных женщин

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**Макролиды – Эритромицин:**  
Безопасен, тем не менее редко применяется во время беременности (Ureaplasma Urealytica)

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**Цефалоспорины:** проходят плаценту, период полураспада короче в сравнении с не беременными, т.к. повышается почечный клиренс  
Большинство исследований говорят о безопасности препаратов

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**Тетрациклины:**  
Использование доксилина и миноциклина желательно избегать во время беременности – желто-коричневые отложения в зубной эмали, откладываются в длинных костях плода, не вызывая задержки роста. Могут быть причиной **acute fatty liver** при почечной недостаточности у беременной

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**AMINOGLYCOSIDES:**  
Проходят плаценту, достигают высоких уровней в сосудах пуповины. Ототоксичность в 1-2% случаев. Оставляется как опция для серьезных материнских инфекций

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**Ванкомицин:**  
Ассоциируется с материнской нефротоксичностью, ототоксичностью. Влияние на плод не известно

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**Хлорамфеникол:**  
Не выявлены увеличение конгенитальных аномалий в сравнении с контрольной группой  
GRAY BABY SINDROM – большие дозы даваемые беременным в preterm могут вызывать этот синдром т.к. уровни у плода достигают материнских уровней

**ANTIBACTERIAL AGENTS**

**Сульфаниламиды:**  
Вызывают гипербилирубинемия плода, если используются близко к родам, особенно в preterm

**Триметоприн:**  
Антагонист фолатов  
Осторожно применять во время беременности

**ANTIFUNGAL AGENTS**

**Clotrimazole, Miconazole, Nystatine** Часто используются во время беременности при грибковых инфекциях  
**no increase in congenital malformations.**

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIFUNGAL AGENTS**

**Grisofulvin:**  
Применяется при микозных поражениях кожи, ногтей, скальпа - исследования на животных показали аномалии ЦНС и скелетные аномалии  
- Применять с осторожностью при беременности.

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIVIRAL AGENTS**

**ZIDOVULDIN (AZT):**  
Аналог Тимидина, угнетает синтез DNA  
Применяется при лечении AIDS  
Проходит плаценту  
**Можно использовать при беременности**

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANTIVIRAL AGENTS**

**Ацикловир:**  
Для лечения герпеса  
95% из 168 случаев новорожденных не имели врожденных аномалий  
В 5% аномалии не имели какой либо специфичности  
Местное применение – минимальное системное всасывание – снижает риск воздействия

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### ANTIPARASITIC AGENTS

**Метронидазол:** ( vag. Trichomoniasis ) –  
тератогенен для грызунов, мутаген для  
некоторых видов бактерий  
Medico-legal осторожно применять в 1  
триместре.



### SOCIAL AND ILLICIT SUBSTANCE USE



### ALCOHOL

ONE BEER, GLASS OF WINE, MIXED DRINK : half  
an ounce of absolute alcohol

4-6 DRINKS : 2-3 ounces of absolute alcohol

OVERT ALCOHOLISM :  
8 DRINKS = 4 ounce of absolute alcohol

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**THE FETAL ALCOHOL SYNDROME**

- Prenatal and postnatal growth deficiency
- Mental retardation
- Congenital heart defects
- Behavioral disturbances
- Atypical facial appearance
- Brain anomalies
- Spina bifida
- Limb anomalies
- Genitourinary defects

**Fetal Alcohol Syn. Face Anomalies**

- Broad upper lip.
- Flattened nasal bridge.
- Micrognathia.
- Microphthalmia.
- Short nose.

**Fetal Alcohol Syn. Face Anomalies**



A B C

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### TOBACCO

Не повышает частоту больших врожденных аномалий  
Повышает частоту спонтанных абортов  
Низкий вес новорожденных  
Перинатальная смертность  
Отслойка плаценты

### MARIJUANA



Употребляют около 15% беременных  
Delta-9-tetrahydrocannabinol.

Тератоген для животных  
У людей – небольшой процент аномалий по сравнению с контрольной группой.



### COCAINE

Maternal Medical Complication :  
Acute M.I., Arrhythmias, Aortic Rupture, Hyperthermia, Sudden Death.

Adverse Pregnancy Sequelae :  
Abruptio Placenta, Fetal Death, Vascular Disruption within the embryo.

Congenital Anomalies

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

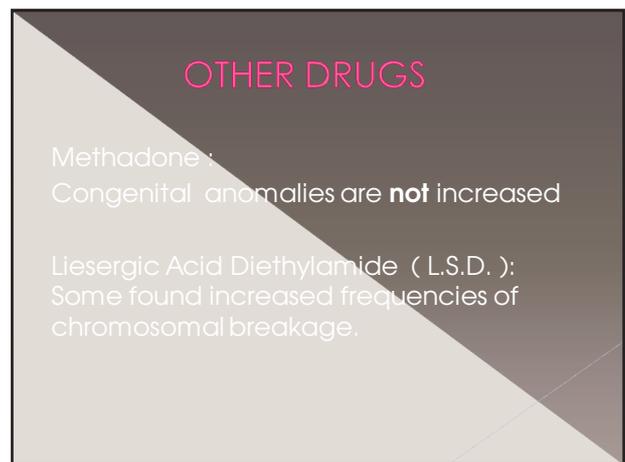
---



**HEROIN**

Congenital anomalies are **not** increased

Other morbidity is common :  
Fetal growth retardation,  
Perinatal Death,  
Developmental Delay,  
Withdrawal Syndrome –  
tremors, irritability, sneezing, vomiting, fever, diarrhea and seizures in 40-80% usually persist for less than 3 w.



**OTHER DRUGS**

Methadone :  
Congenital anomalies are **not** increased

Liesergic Acid Diethylamide ( L.S.D. ):  
Some found increased frequencies of  
chromosomal breakage.