

С.Д.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

Особенности фармакокинетики лекарственных веществ, вводимых роженице в родах и их влияние на плод

Выполнила: Бекмолдакызы Молдир

Группа: 602-2

Факультет: Акушерство и гинекология

Алматы-2017

План:

- Введение
- ✓ Понятие о фармакокинетике ЛС
- Основная часть
- ✓ Влияние на плод и новорожденного препаратов, применяемых во время родов
- ✓ Влияние на организм матери препаратов, применяемых во время родов
- Заключение

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Клиническая фармакокинетика** - раздел клинической фармакологии, изучающий пути введения, биотрансформацию, связь с белками крови, распределение ЛС и выведение их из организма человека, в частности больного.
- **Главная задача клинической фармакокинетики** - повышение эффективности и безопасности (снижение побочных эффектов) лекарственной терапии.

- К основным фармакокинетическим процессам относят **всасывание, метаболизм (биотрансформация), распределение и выведение**. Эти процессы проходят с участием различных белков: транспортных, белков плазмы крови, ферментов биотрансформации. От их функционирования зависит концентрация ЛС в плазме крови, а влияние на них различных факторов может в конечном счёте изменить фармакологический ответ.

Клиническое значение основных фармакокинетических параметров

Параметр	Клиническое значение
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	Служит для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 3–5 периодов полувыведения). Можно использовать для оценки выведения ЛС, но показатель менее точный и информативный, чем клиренс
Объём распределения (V_d)	Используют для подбора нагрузочной дозы, необходимой для создания эффективной концентрации в плазме
Клиренс (CL)	Служит для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь стационарной концентрации в крови. Клиренс считают более информативным показателем для оценки выведения ЛС, чем период полувыведения. Клиренс зависит от функционального состояния органа выведения и скорости доставки ЛС к нему
Равновесная концентрация (C_{∞})	На фоне равновесной концентрации наблюдают полный клинический эффект ЛС
Время достижения максимальной концентрации (T_{max})	Используют для прогнозирования промежутка времени, через которое возникнет максимальный фармакологический эффект ЛС
Биодоступность (F)	Применяют при подборе дозы ЛС для приёма внутрь

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

- **Энтеральный** путь введения: пероральный, сублингвальный, ректальный
- **Парентеральные** пути введения:
- **Инъекционные** (внутриартериальный, внутривенный, внутрикожный, подкожный, внутримышечный, внутрисердечный, внутрисуставный и др.)
- **Неинъекционные** (ингаляционный, аппликационный, инстиляционный, электрофорез)

Основные пути выведения лекарственных средств из организма

Пути выведения	Механизмы выведения	ЛС
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство ЛС в свободной форме
С жёлчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, жёлчная секреция без рециклирования	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия и активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, этанол
С выдыхаемым воздухом	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, йодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды
С материнским молоком	Пассивная диффузия и активный транспорт	Непрямые антикоагулянты, антибиотики, тиамазол (мерказолил*), соли лития, карбамазепин

В течение родов около 1/3 плодов получают от матери более 6 лекарственных веществ. Скорость проникновения препарата к плоду зависит от физико-химических свойств самих лекарственных средств (липофильности, молекулярной массы и т.д.), состояния маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, ферментативной активности плаценты, состояния кровообращения у матери и плода, сокращения или расслабления матки (в момент сокращения матки вещество в меньшем количестве попадает к плоду), уровня альбуминов и кислого α_1 -протеина, связывающих препараты в плазме крови матери и плода, и других факторов. Сами лекарственные средства могут изменить гемодинамику у роженицы и повлиять на кинетику других веществ как у матери, так и у плода

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕТИКОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ И ТЕЧЕНИЕ РОДОВ

- **Ингаляционные анестетики:** Эквипотенциальные дозы галотана, энфлюрана и изофлюрана в равной степени угнетают сократительную активность матки. Эти анестетики вызывают дозозависимую релаксацию матки. Вместе с тем в дозе $< 0,5$ МАК они не устраняют действие окситоцина на матку. Высокие дозы ингаляционных анестетиков вызывают атонию матки и увеличивают кровопотерю в родах. Закись азота не оказывает существенного влияния на сократимость матки и течение родов.
- **Неингаляционные анестетики:** Опиоиды незначительно увеличивают продолжительность родов. Кетамин не оказывает существенного влияния на роды.

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕТИКОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ И ТЕЧЕНИЕ РОДОВ

- **Регионарная анестезия:** Влияние регионарной анестезии на сократимость матки и течение родов носит сложный, противоречивый и преимущественно опосредованный характер. Прямой эффект возникает лишь при интоксикации местным анестетиком (например, при непреднамеренном внутрисосудистом введении) и состоит в тетании матки. Опосредованное влияние касается продолжительности родов и эффективности потуг. Существует традиционная точка зрения, согласно которой слишком раннее введение местного анестетика приводит к увеличению продолжительности родов, в то время как при введении местного анестетика после начала родов эффективность блокады невелика. Исследования показали, что эпидуральная и спинномозговая анестезия на уровне Th10-S5 не нарушают течение родов, если: (1) к моменту введения анестетика уже началась активная фаза родов; (2) к раствору местного анестетика не добавляют адреналин (это ограничение разделяется не всеми); (3) поддерживается нормальное АД, нет сдавления аорты и нижней полой вены. Кроме того, обусловленное регионарной анестезией ослабление сократительной активности матки достаточно просто устранить с помощью инфузии окситоцина.
- Не существует однозначного мнения о том, увеличивает ли регионарная анестезия частоту применения выходных акушерских щипцов. Регионарная анестезия устраняет позыв к потугам, удлиняя второй период родов. Считают, что спинномозговая и эпидуральная анестезия подавляет рефлекторный выброс эндогенного окситоцина в ответ на расширение нижнего отдела родового канала (рефлекс Фергюссона). При правильной психопрофилактической подготовке роженица может тужиться, не ощущая схваток, и необходимость применения щипцов возникает очень редко.

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕТИКОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ И ТЕЧЕНИЕ РОДОВ

- **Окситоцин:** Окситоцин применяют в/в для индукции и стимуляции схваток в родах, а также при атонии матки в послеродовом периоде. Период полувыведения 3-5 мин. Начальная доза для родостимуляции составляет 0,0005-0,008 ед/мин в/в. Побочные эффекты: внутриутробная гипоксия при гиперстимуляции, тетания матки, водная интоксикация. При быстром в/в введении окситоцин может вызвать распространенную вазодилатацию, транзиторную артериальную гипотонию и рефлекторную тахикардию.
- **Алкалоиды спорыньи:** Метилэргоновин вызывает интенсивные и продолжительные сокращения матки, поэтому его применяют только при атонии матки в послеродовом периоде. Кроме того, метилэргоновин вызывает вазоконстрикцию, что может приводить к выраженному повышению АД, поэтому препарат вводят либо в дозе 0,2 мг в/м, либо в виде медленной в/в инфузии.

ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕТИКОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ И ТЕЧЕНИЕ РОДОВ

- **Магния сульфат:** В акушерстве магния сульфат применяют для лечения преждевременных родов (токолитическая терапия), а также для профилактики эклампсии. Магния сульфат вначале вводят в дозе 4 мг в/в медленно (в течение 20 мин), после чего переходят на инфузию со скоростью 2 г/ч. Терапевтическая концентрация магния в крови составляет 60-80 мг/л. Побочные эффекты: артериальная гипотония, блокады сердца, мышечная слабость, седативное действие.
- **β -адреномиметики:** β_2 -адреномиметики (ритодрин и тербуталин) угнетают сократительную активность матки и поэтому применяются для лечения преждевременных родов. Адреналин в низких дозах стимулирует преимущественно β -адренорецепторы и поэтому теоретически может угнетать сократительную активность матки.

Разделение лекарств по степени тератогенности (США)

- **КАТЕГОРИЯ А** — препараты с невыявленным тератогенным действием ни в клинике, ни в эксперименте. Полностью исключить риск тератогенности никакие исследования не позволяют.
- **КАТЕГОРИЯ В** — препараты, у которых отсутствовала тератогенность в эксперименте, однако клинических данных нет.
- Категория С — препараты, оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет.
- **КАТЕГОРИЯ D** — препараты, оказывающие тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск поражения плода. Эти препараты назначают по жизненным показаниям. Женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.
- **КАТЕГОРИЯ X** — препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Противопоказаны при беременности.

Препараты для анестезии

В нашей стране при родах из наркотических анальгетиков преимущественно применяют промедол (тримеперидин), за рубежом — сходный по структуре и фармакокинетике петидин (меперидин, лидол). Эти препараты оказывают как анальгетическое, так и спазмолитическое действие, что способствует раскрытию шейки матки. Промедол и петидин безопасны для матери и плода, но при патологии беременности, асфиксии в родах, недоношенности могут вызвать угнетение дыхания у плода и новорожденного. Для устранения этого эффекта используют антагонист наркотических анальгетиков — налорфин. Его вводят по 0,1-0,25 мг (0,2-0,5 мл 0,05% раствора) в вену пуповины.

Препараты для анестезии

Попадание к плоду *местных анестезирующих средств* зависит от области введения. Степень его выше при парацервикальной анестезии и ниже при перидуральной и спинальной. В акушерстве чаще используются ксикаин, лидокаин и тримекаин, реже — новокаин.

Неингаляционные и ингаляционные средства общей анестезии легко проходят через плаценту, оказывая на ЦНС плода угнетающее действие. При использовании таких препаратов важны подбор дозы и соблюдение интервала между их введением и родоразрешением.

Препараты, стимулирующие родовую деятельность

Окситоцин применяют при слабости родовой деятельности, для стимуляции ее при преждевременном отхождении вод, гипотонических маточных кровотечениях. Препарат может вызвать резкие схватки, ведущие к нарушению фетоплацентарного кровообращения и гипоксии плода. Возможно также повышение уровня билирубина в крови у новорожденных. Одновременно не следует назначать мочегонные средства из-за опасности развития судорог и снижения адаптации новорожденного к внеутробной жизни.

Питуитрин — препарат задней доли гипофиза, оказывающий стимулирующее действие на мускулатуру матки, сосудосуживающее и антидиуретическое действие. Применяется в акушерстве для возбуждения и усиления сократительной деятельности матки при первичной и вторичной ее слабости и при перенашивании беременности, при гипотонических кровотечениях в раннем послеродовом периоде, для ускорения инволюции матки. При повторном введении, особенно женщинам с поздними токсикозами беременных, препарат может вызвать снижение сердечной деятельности и АД, нарушение коронарного кровотока. Снижение фетоплацентарного кровотока ведет к гипоксии плода. Возможна его внутриутробная гибель.

В качестве родостимулирующего средства в последние годы используется **простагландин F_{2a} (энзапрост)**. Обычно его назначают в минимальной дозе. Осложнения от применения простагландинов чаще встречаются у женщин, страдающих заболеваниями сердца, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, эпилепсией, глаукомой. При внутриматочном введении препарата наступает гибель плода. При внутривенном введении и трансбуккальном применении заметного влияния простагландинов на плод не отмечено

ГРУППА	ПРЕПАРАТ	ДЕЙСТВИЕ НА ПЛОД
1. НЕИНГАЛЯЦИОННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА	ЭТАМИНАЛ-НАТРИЙ, ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ	НАЗНАЧЕНИЕ В ДОЗЕ 4-8 МГ/КГ И БОЛЕЕ - НАРКОТИЧЕСКАЯ ДЕПРЕССИЯ
КЕТАМИН (КЕТАЛАР)	В ДОЗЕ БОЛЕЕ 2 МГ/КГ - НАРКОТИЧЕСКАЯ ДЕПРЕССИЯ	
ПРОПАНИДИД (СОМБРЕВИН)	ГИПОТЕНЗИЯ И АЦИДОЗ	
ПРОПОФОЛ (ДИПРИВАН)	НЕОНАТАЛЬНАЯ ДЕПРЕССИЯ	
2. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА	ФТОРОТАН	УГНЕТАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ПЛОДА
ЗАКИСЬ АЗОТА	В СЛУЧАЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНГАЛЯЦИИ ВЫСОКИМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ - ВОЗНИКНОВЕНИЕ ДИФфуЗИОННОЙ ГИПОКСИИ НОВОРОЖДЕННОГО	
3. НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ	ТУБОКУРАРИН	НАРУШЕНИЕ НЕЙРО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ У НОВОРОЖДЕННОГО
4. МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА	ЛИДОКАИН	БРАДИКАРДИЯ, АЦИДОЗ, ГИПОКСИЯ, А ТАКЖЕ ПОВЫШЕНИЕ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА И НАРУШЕНИЕ РЕФЛЕКСОВ: ОБЫЧНО ЭТИ ЯВЛЕНИЯ КРАТКОВРЕМЕННЫ И ПРОХОДЯТ ЧЕРЕЗ НЕСКОЛЬКО ЧАСОВ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ
5. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ	ПРОМЕДОЛ	УГНЕТАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ПЛОДА, ЗАВИСЯЩЕЕ ОТ ВРЕМЕНИ ВВЕДЕНИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ ПРОМЕДОЛА ДАЖЕ В МАЛЫХ ДОЗАХ (50МГ) ЗА 1-3 Ч ДО РОЖДЕНИЯ МНОГОКРАТНО УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК ЦЕНТРАЛЬНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ НОВОРОЖДЕННОГО
6. ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ	БЕНЗОГЕКСОНИЙ, ПЕНТАМИН	ПАРЕЗ КИШЕЧНИКА, В ТЯЖЕЛЫХ СЛУЧАЯХ - ДИНАМИЧЕСКАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ
7. В – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ	ПРОПРАНОЛОЛ (АНАПРИЛИН), НАДОЛОЛ (КОРГАРД), ТАЛИНОЛОЛ (КОРДАНУМ) И ДР.	БРАДИКАРДИЯ, ГИПОТЕНЗИЯ, ГИПОГЛИКЕМИЯ, УГНЕТЕНИЕ ДЫХАНИЯ
8 ПРЕПАРАТЫ, УСИЛИВАЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И ТОНУС МИОМЕТРИЯ (ТОКОМИМЕТИКИ)	ОКСИТОЦИН	ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ В ТЕЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ДНЕЙ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Основные сведения о препаратах для общей анестезии, их проникновении через плаценту, влиянии на моторику матки и плод

Фармакологические средства	Влияние на моторику матки	Проникновение через плаценту	Показания для применения и дозы
Наркотические анальгетики: фентанил, морфин, промедол	угнетают	медленное (40-70%)	применяют только после извлечения плода как компонент общей анестезии
Ганглиоблокаторы: арфонад, бензогексоний, пентамин	усиливают	не проникают	применяют при гипертензии
Гексенал, тиопентал натрия	малые дозы не влияют	быстрое	часто используют для индукции в дозе 4-5 мг/кг МТ, рекомендуют сочетать с закисью азота
Бензодиазепины	не угнетают	быстрое	снимают психоэмоциональное напряжение; судороги, могут вызвать депрессию плода
Дроперидол, аминазин	в больших дозах угнетают	медленное	показаны при психоэмоциональном напряжении, при гипертензии; как компонент анестезии
Закись азота	не угнетает	быстрое	широко используют для анестезии
Кетамин	не угнетает	быстрое	широко используют для анестезии: в дозе 1 мг/кг МТ для индукции анестезии, 1,5-2 мг/кг мт после извлечения плода
Миорелаксанты	при быстром извлечении плода не влияют	в обычных условиях не проникают	для интубации трахеи мивакрон 0,1 мг/кг МТ
Фторотан	угнетает до атонии	быстрое	применяют при тетанусе матки, с лечебной целью, кратковременно

Литература:

- Клиническая фармакология.: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса.- 4-е издание., перераб. и доп., - 2009. - 1056 с
- «Неотложная медицинская помощь», под ред. Дж. Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза, Перевод с английского д-ра мед. наук В.И.Кандрора, д. м. н. М.В.Неверовой, д-ра мед. наук А.В.Сучкова, к. м. н. А.В.Низового, Ю.Л. Амченкова; под ред. Д.м.н. В.Т. Ивашкина, Д.М.Н. П.Г. Брюсова; Москва «Медицина» 2001
- / Под ред. Неонатология / Под ред. – М.: Медицина, 1995. 9. Введение в клиническую биохимию / Под ред