

20. Увреждания, предизвикани от различни ксенобиотици (вкл. лекарства), през различните периоди на бременността. Нежелани лекарствени реакции по време на лактация.

Доц. д-р М. Мичева дм

20.1.

Класификация на FDA за оценка на съотношението полза/риск при медикаментозното лечение на бременни

А Адекватни и добре контролирани проучвания не са доказали съществуването на риск за плода през първия триместър на бременността /няма доказателства за риск и през следващите триместри/.

В Проучвания върху животни не са доказали съществуването на риск за плода, но няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

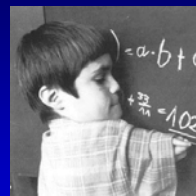
С Проучвания върху животни са доказали съществуването на риск за плода, но няма адекватни и добре контролирани проучвания при хора. Очакваната полза може да оправдае прилагането на лекарството при бременни жени, въпреки потенциалните рискове.

Д Има доказателства за риск от увреждане на плода при хора, основаващ се на данни за НЛР при проучвания и продължителни наблюдения в периода след регистрация, но потенциалната полза може да оправдае използването на лекарството от бременни жени, независимо от потенциалните рискове.

Х Проучвания върху животни или хора са показали фетални аномалии и/или има доказателства за риск от увреждане на плода при хората, основаващ се на данни за НЛР при проучвания и продължителни наблюдения в периода след регистрация. Рисковете при използване на лекарството от бременни жени явно превишават потенциалната полза.

ТЕРАТОГЕНЕЗА

Thalidomide



Критични периоди:

- 21-22 ден: липса на ушна мида, нарушения в краниалните нерви
- 24-27 ден: phocomelia (предимно ръцете)
- 27-28 days: phocomelia (предимно долните крайници)
- 34-36 days: хипопластични палци, аноректална стеноза

- 10,000 новородени с дефекти
- Проблеми с видова специфичност при предварителното изследвания върху експериментални животни

По-късни проучвания установяват:

В *in vitro* опити са установени метаболити с токсичен ефект от чернодробни микростоми на бременни зайци, маймуни и хора, докато при бременни плъхове тези метаболити липсват.

Установено е, че S-енантиомера е с по-висока ембриотоксичност от R-енантиомера на Thalidomide.

20.3.

ТЕРАТОГЕНЕЗА

Терас = чудовище

- 3 - 7% Новородени с малформации

Те са ембриофетални, интраутеринни токсични ефекти

Етиология

- 65% неизвестна
- 20% прехвърляне на известни генетични дефекти
- 5% хромозомни аберации
- 2 - 3% инфекции
 - Тохорlasma, Rubella, Cytomegalovirus,
 - Herpes (TORCH) and Syphilis
- 4% заболявания на бременната (диабет, хранене, зависимост)
- 1 - 2% механични (нарушена структура на матката, увита пъпна връв)
- 1 - 5% алкохол, зависимост

20.4.

ТЕРАТОГЕНЕЗА

МЕХАНИЗМИ

- Мутации
- Хромозомни аберации
- Повлияване на митозата
- Повлияване метаболизма на нуклеиновите киселини
- Повлияване енергийния метаболизъм
 - субстратен дефицит
 - инхибиране на метаболитни пътища
- Нарушения в клетъчната структура и функция

20.5.

ТЕРАТОГЕНИ

- Списъкът на тератогените включва над 160 представители на всички лекарствени групи:
 - цитостатици
 - полови хормони
 - противогърчови
 - сънотворни
 - антидиабетни
 - антикоагуланти
 - хлорамфеникол
 - тетрациклини

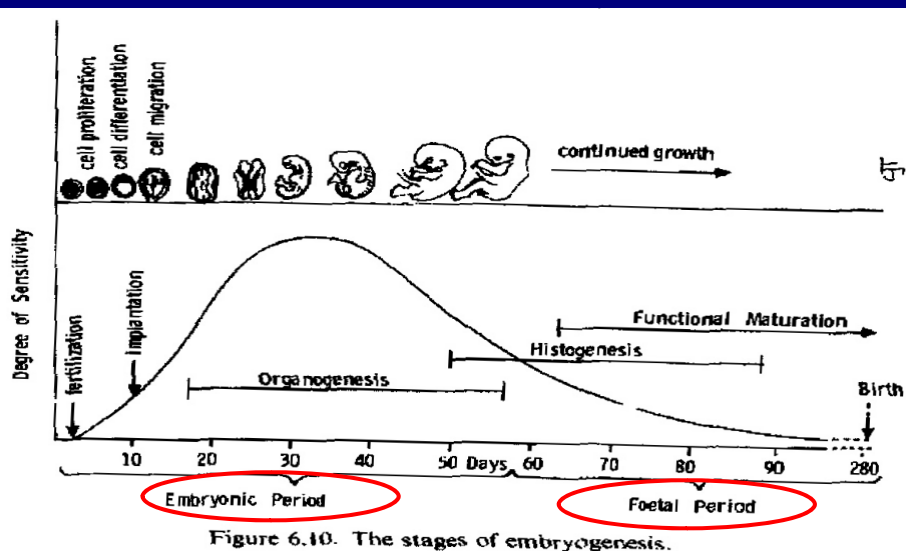
20.6.

АГЕНТИ, ВОДЕЩИ ДО ФЕТОТОКСИЧНОСТ И ПОСТНАТАЛНА ТОКСИЧНОСТ

- Тетрациклини
- Хлорамфеникол
- Сулфонамиди
- Антикоагуланти
- Резерпин
- Сънотворни
- Анестетици
- Фенотиазини
- Морфин
- Хероин

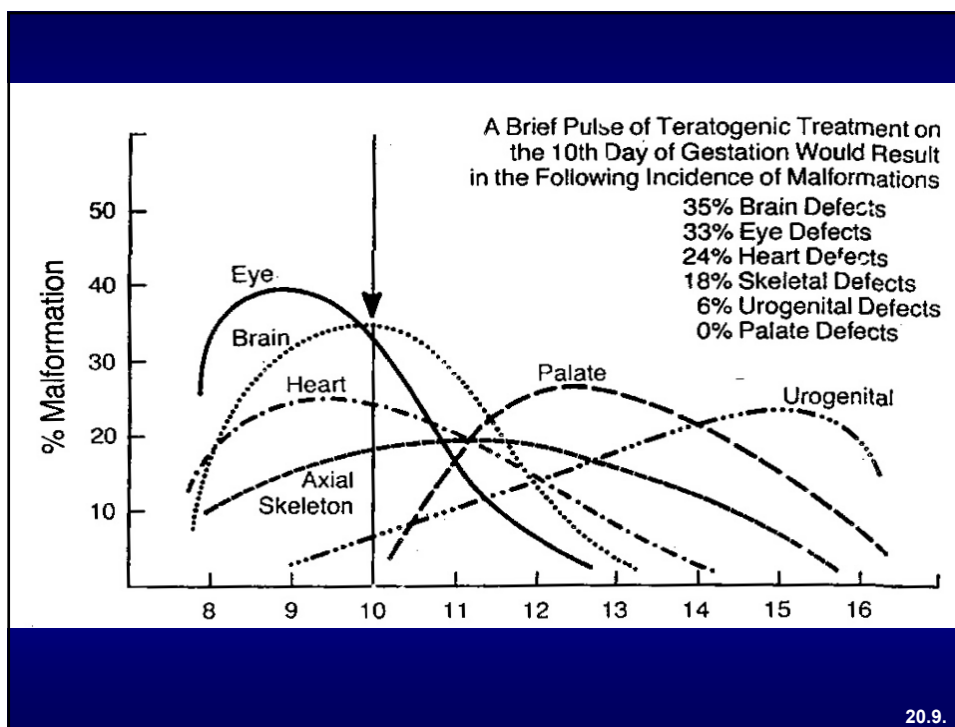
20.7.

ЕТАПИ НА ЕМБРИОГЕНЕЗАТА И НА ФЕТАЛНИЯ ПЕРИОД



no J.A. Timbrell

20.8.



ХИМИЧНА ТЕРАТОГЕНЕЗА

Фетален алкохолен синдром

Тежки увреждания:

- микроцефалия
- тежко увреждане на менталните способности
- сърдечни и ренални аномалии
- максиларна хипоплазия
- забавен растеж

Умерени увреждания:

- забавен растеж
- нарушение на концентрацията при нормална степен на интелигентност

20.10.

ХИМИЧЕСКА ТЕРАТОГЕНЕЗА

- Повишено внимание при отпускане на лекарства за бременни
- Повишено внимание при самолечение и използване на природни продукти
- Повишено внимание от възможни лекарствени взаимодействия с орални контрацептиви

20.11.

