

DOI: <https://doi.org/10.36719/2663-4619/89/300-304>

Şəhla Əsgərova

Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
shahla.doctor@mail.ru

Fəridə Qurbanova

Azərbaycan Tibb Universiteti
dr.qurbanova@mail.ru

Qubaxanım Hacızadə

Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
hacizade@mail.ru

Şəhla Yusubova

Azərbaycan Tibb Universiteti
tibb üzrə fəlsəfə doktoru
kombc@mail.ru

HAMILƏLİKDƏ DƏRMANLARIN FARMAKOKİNETİKASI

Xülasə

Hamiləlik inkişaf etməkdə olan dölün ehtiyaclarını ödəmək üçün bir çox proses tələb edir. Fizioloji və anatomik dəyişikliklərin baş verdiyi dövrdür. Bu dövrdə tənəffüs sistemində, ürək-damar sistemində, qan dövrəni sistemində, ifrazat sistemində və mədə-bağırsaq sistemində (MBS) dəyişikliklər hamiləliklə bağlı pozğunluqlara səbəb ola bilər və qəbul edilən dərmanların farmakokinetik və farmakodinamik xüsusiyyətlərini dəyişə bilər; dərmanların sorulması, paylanması, metabolizması və xaric edilməsi prosesini əhatə edən farmakokinetik faza; Plazma albumin konsentrasiyasının azalması, ürək atışının artması, mədə pH-sının artması, bağırsaq hərəkətililiyinin azalması və glomerular filtrasiya sürətinin (GFS) artması kimi dəyişikliklərdən təsirlənir. Dərman-qida elementlərinin qarşılıqlı əlaqəsi dərman və qida maddəsi, daha geniş mənada dərman və çoxsaylı qida maddələri, qida maddələri və ya digər pəhriz komponentləri və qidalanma vəziyyəti arasında fiziki-kimyəvi, fizioloji və patofizioloji əlaqələr kimi müəyyən edilir. Nəticə olaraq, hamiləlik zamanı problemlərin və xəstəliklərin farmakoloji müalicəsində dərman və qida maddələri arasında qarşılıqlı təsir nəzərə alınmalıdır. Bu məqalədə hamiləlik zamanı müşahidə edilən fizioloji dəyişikliklərin farmakokinetik xüsusiyyətlərə və mümkün qida, qida və dərman qarşılıqlı təsirlərinə təsirini qiymətləndirmək məqsədi daşıyır.

Açar sözlər: *hamiləlik, dərmanlar, fizioloji dəyişikliklər, farmakokinetika, patofizioloji əlaqələr*

Shahla Asgarova

Azerbaijan Medical University
Doctor of Philosophy in Medicine
shahla.doctor@mail.ru

Farida Gurbanova

Azerbaijan Medical University
dr.qurbanova@mail.ru

Gubakhanım Hajizadə

Azerbaijan Medical University
Doctor of Philosophy in Medicine
hacizade@mail.ru

Shahla Yusubova

Azerbaijan Medical University
Doctor of Philosophy in Medicine
kombc@mail.ru

Pharmacokinetics of drugs in pregnancy

Abstract

During pregnancy, many physiological and metabolic alterations occur to support the requirements of the developing fetus. Alterations associated with the respiratory, cardiovascular, hematological, urinary, and gastrointestinal systems (GIS) may result in pregnancy-related disorders and may change the pharmacokinetic or pharmacodynamic characteristics of received drugs; the pharmacokinetic phase of drugs include their absorption, distribution, metabolism, and excretion. This involves reduced plasma albumin concentrations, increased cardiac output, increased gastric pH, reduced intestinal motility, and increased glomerular filtration rate (GFR). Drug-nutrient interactions are defined as physicochemical, physiological, and physio pathological interactions between a drug and a nutrient as well as between a drug and food, multiple nutrients, other dietary components, or nutritional status of the body. Understanding the impact of these changes on drug pharmacokinetic properties and food, drug-nutrient interactions are essential to ensure/optimize maternal health and fetal development. As a consequence, drug-nutrient interactions over the course of the pharmacological treatment of complications and disease during pregnancy should be considered. The purpose of this review is to summarize physiological changes during pregnancy and their effects on pharmacokinetic properties and to evaluate potential food, nutrient, and drug interactions

Keywords: pregnancy, drugs, physiological changes, pharmacokinetics, pathophysiological relationships

Giriş

Hamilə qadınların əksəriyyəti mayalanmadan və döl yumurtası uşaqlıq boşluğuna düşdükdən sonra orqanizmdə baş verən nəzərəcarpan dəyişiklikləri hiss etməyə başlayırlar.

Əsasən hamiləliyin baş verməsini ilk günlərdən başlayaraq qeyd olunan əlamətlərə əsasən bilmək olur. Bu əlamətlər ananın orqanizmində baş verən dəyişikliklərin təzahürüdür. Bəzi əlamətlər hamiləliyin sonuna qədər davam edir.

Mayalanmadan sonra ilk günlərdə gələcək anada ümumi zəiflik, yuxululuq qeyd olunur. Hamiləliyin başlanğıcı üçün bu əlamətlər normaldır. Hamilə qadına daha çox dincəlmək və sutka ərzində 9-10 saat yatmaq tövsiyə olunur.

Hamiləliyin başlanmasının daha bir səciyyəvi simptomu qusma ilə müşayiət olunan ürəkbulanmadır. Bu əlamətlər günün istənilən vaxtında qeyd oluna bilər, lakin əsasən səhər saatlarında olur. Bu simptomlar erkən toksikozun ilk əlamətləridir. Erkən toksikoz əlamətlərinin aradan qaldırılması vacibdir. Yataqdan qalxmazdan öncə kreker və ya suxarı yemək, sonra yataqdan qalxaraq bir stəkan su içmək tövsiyə olunur.

Qadın üçün xoşagəlməz olan kəskin qoxular, qadın uzun müddət havasız və insanların çox olduğu otaqda qaldıqda ürəkbulanma meydana çıxma bilər. Ürəkbulanma bayımlarla, başgicəllənmə ilə, zəifliklə və yuxululuqla müşayiət oluna bilər.

Bəzi hallarda hamiləlik iştahanın nəzərəcarpan dərəcədə artması ilə müşayiət olunur. Bundan başqa, qadında dad hissiyyəti də dəyişə bilər. Bəzi qadınlar hamiləliyin birinci trimestrində aclıq hissiyyətinin çox olmasını bildirirlər. Hamiləliyin əvvəlində aclıq hissiyyəti o qədər güclü olur ki, gələcək analar gecə nə isə yemək üçün yuxudan oyanırlar.

Bəzi hallarda hamilələr qida rasionuna tabaşır, kömür, gil kimi qida üçün nəzərdə tutulmayan maddələri daxil edirlər. Bu da orqanizmdə bu və ya digər elementlərin çatışmazlığı ilə izah olunur.

Hamiləlik, ana fiziologiyasındakı dəyişikliklərin plasentanın və dölün inkişafı və böyüməsi üçün inkişaf etdiyi mürəkkəb bir vəziyyətdir. Bu uyğunlaşmalar əvvəlcədən mövcud olan xəstəliyə təsir edə bilər və ya hamiləliyə xas pozğunluqlarla nəticələnə bilər. Eynilə, fiziologiyadakı dəyişikliklər dərmanın dozasını və təsirini təyin edən farmakokinetikəni və ya farmakodinamikəni dəyişə bilər. Buradan belə nəticə çıxır ki, hamiləlik dövründə terapevtik müalicə strategiyalarını tənzimləmək üçün ətraflı farmakoloji məlumat tələb olunur. Effektiv müalicəyə nail olmaq və ana

və döl riskini məhdudlaşdırmaq üçün həm hamiləlik fiziologiyasını, həm də müxtəlif dərmanların farmakologiyasını başa düşmək lazımdır.

Hamiləlik dövründə bədənin çox hissəsi hamiləliyin erkən mərhələlərində başlayan fizioloji və anatomik dəyişikliklərdən təsirlənir. Bu dəyişikliklərin çoxu müxtəlif dərmanların farmakokinetik (udma, paylanma, metabolizm və ifrazat) və farmakodinamik xüsusiyyətlərinə böyük təsir göstərir (Pacheco, Costantine, Hankins, 2013; Waldum, Straume, Lundgren, 2002; Tan, Tan, 2013). Müalicə zamanı yalnız bəzi təsiredici maddələrdən ibarət dərmanların istifadəsi hamiləlik dövründə ana və dölün təhlükəsizliyinin təmin edilməsi baxımından vacibdir (Feghali, Venkataramanan, Caritis, Schaefer, Peters, Miller, 2014; Boullata, Hudson, 2012). Dərman-qida elementlərinin qarşılıqlı təsiri dərman və qida maddəsi, daha geniş mənada dərman və bir çox qida, qida və ya komponentlər və qidalanma vəziyyəti arasında fiziki-kimyəvi, fizioloji və patofizioloji əlaqələr kimi müəyyən edilir (Chan, Jpen, 2013; Bushra, Aslam, Khan, 2011). Dərman-qida elementlərinin qarşılıqlı təsiri dörd mərhələdə baş verə bilər: hüceyrədən-kənar bioinaktivasiya, udulmanın azalması/artırılması, təsirin azalması/artırılması və ifrazatın azalması/artırılması (eliminasiya) (Emmanuel, Thorne, 2015). Müvafiq olaraq, tibb işçiləri hamiləlik dövründə baş verən fizioloji dəyişiklikləri və dərmanın orqanizmdə paylanmasına təsir edən amilləri nəzərə almalıdırlar.

Farmakoterapiyanın effektivliyini təmin etmək vacibdir. Bu icmal məqaləsində hamiləlik zamanı müşahidə olunan fizioloji dəyişikliklərin dərmanın və dərmanın farmakokinetik xüsusiyyətlərinə, qida və qida maddələrinin qarşılıqlı təsirinə təsirini araşdırmaq məqsədi daşıyır. Hamiləlik zamanı fizioloji dəyişikliklər və dərman maddələr mübadiləsi – hamiləlik ürək-damar, tənəffüs, ifrazat, mədə-bağırsaq və qan dövrəni sistemlərində qida, qida maddələri və dərman mübadiləsinin qarşılıqlı təsirini dəyişdirən bir çox fizioloji fərqlərin baş verdiyi bir prosesdir. Xülasə, ürək döyüntüsü və həcmi artır, ağciyər tutumu azalır, glomerülər filtrasiya sürəti (GFS) artır, qanın həcmi artır və qan dövrəni azalır, xüsusilə mədə-bağırsaq sistemi (MBS) hərəkətililiyi azalır, qidalanmaya təsir edən ürəkbulanma və qusma kimi dəyişikliklər baş verir (Mehta, Chen, Hardy, Powrie, 2015).

Damardaxili tətbiq olunan dərmanlar birbaşa qan dövrəsinə daxil olduqları üçün 100 % biomövcuddurlar. Bununla belə, əksər dərmanlar damardan ekstravaskulyar şəkildə tətbiq edilir və sistemli təsir göstərməsi gözlənilir. Bu səbəbdən, absorbsiya və biomövcud dərmanın farmakoloji təsiri üçün ilkin şərtədir. Dərmanın udulması zamanı gecikmələr və ya itkilər dərmana reaksiya və yan təsirlərin dəyişməsinə kömək edə bilər və müalicənin uğursuzluğuna səbəb ola bilər. Dərmanın əzələdaxili və ya dərialtı yeridilməsindən sonra yerli qan axınının artması və vazodilatasiyanın dərmanın sorulmasını asanlaşdırdığı güman edilir, baxmayaraq ki, spesifik dərman məlumatları yoxdur. Dərmanın udulmasında ən böyük dəyişkənlik dərmanın ağızdan qəbulu zamanı müşahidə olunur. Şifahi olaraq qəbul edilən dərmanlar üçün biomövcud bağırsaq epitelisində udulmuş miqdardan, həmçinin dərmanın bağırsaqdan və qaraciyərdən sistemli dövriyyəyə keçməsi zamanı ilk keçid metabolizmindən təsirlənir. Mədə pH, qida, bağırsaq tranzit müddəti, bağırsaq metabolizmi, qəbulu və axıntı nəqli prosesləri ağızdan dərmanın biomövcudluğuna təsir göstərə bilər.

Farmakokinetik qarşılıqlı təsirlərə dərman və ya qida maddəsinin sorulması, paylanması, metabolizması və ifrazat prosesləri daxildir. Farmakodinamik qarşılıqlı təsirlərə dərman və ya qida maddəsinin fizioloji təsir mexanizmində dəyişikliklər daxildir (Boullata, Hudson, 2012).

Bir çox dərman iki qatlı lipid quruluşa malik olan plasentanı keçərək asanlıqla dölə çatır. Ümumiyyətlə, böyük molekulyar quruluşa malik dərmanlar plasentadan passiv diffuziya ilə keçir.

Onun plasentadan faqositoz və pinositoz yolu ilə keçə biləcəyi düşünülür. Bu mexanizmlər qida maddələrinin placentə vasitəsilə daşınmasında da mühüm rol oynayır (Zanger, Schwab, 2013).

Hamiləlik dövründə allergiya əlamətlərini müalicə etmək üçün ürəkbulanma, qusma, başgicəllənmə, yuxusuzluq zamanı antihistaminiklərə üstünlük vermək olar.

Allergiyanın müalicəsində burundaxili steroidlərin (flutikazon, mometazon, budesonid, flunisolid, triamsinolon aktiv maddəsi) və oral olaraq qəbul edilən ikinci nəsil antihistaminiklərin

(setirizin, loratadin) hamiləlik dövründə istifadəsinin təhlükəsiz olduğunu bildirən tədqiqatlar var (Khojasteh, Wong, 2011; Chikhani, Hardman, 2016).



Penisilin və sefalosporin aktiv maddələri olan preparatlar ana və dölün sağlamlığına mənfi təsir göstərə bilən bakterial infeksiyaların müalicəsində istifadə edilə bilər. Hamiləlik dövründə *Helicobacter pylori* infeksiyası inkişaf edərsə, amoksisillin və klaritromisin aktiv maddələrini ehtiva edən antibiotik müalicəsi üsulu tətbiq edilə bilər (Lusley, Kilby, Tower, 2016).

Hamiləlik dövründə diabetin farmakoloji müalicəsində insulin, uzun təsirli analog detemir, qısa təsirli qlargin istifadə edilə bilər. Bu müalicəyə alternativ olaraq, qısa müddətli istifadə üçün təhlükəsiz olduğu düşünülmən metformin və qliburid bəzi klinisyonlar tərəfindən seçilə bilər (Chambers, Polifka, Friedman, 2008). Pəhriz zülalının yeməkdən sonrakı qan qlükozasına təsirini araşdıran bir araşdırmada, intensiv insulin terapiyası alan 1-ci tip şəkərli diabet xəstələrində yalnız zülalın postprandial qan qlükozasını artırdığı nəşr olundu.

Hamiləlikdə farmakologiyaya dair son tədqiqatlar, hamiləliyin dinamik prosesinin işığında dərmanların paylanması və reaksiyasının mürəkkəbliyini vurğulayır. Dərmanın dozasını və hamilə olmayan populyasiyalardan gözlənilən cavabları ekstrapolyasiya etmək yersizdir və hamilə qadınlar üçün zərərli ola bilər. Əksinə, hamiləlikdə istifadə edilən dərmanların farmakokinetik və farmakodinamik xüsusiyyətlərini öyrənmək üçün strukturlaşdırılmış yanaşmaya riayət edilməlidir. Dərmana xas məlumat olmadıqda, xəstənin yaxından monitorinqi hamilə xəstələrdə dərman müalicəsini optimallaşdırmaq üçün ən məntiqli addımdır.

Nəticə

Hamiləlik dövründə ananın orqanizmində əhəmiyyətli fizioloji və metabolik dəyişikliklər baş verir. Bu dəyişikliklər nəticəsində hamilə qadınların istifadə etdiyi müxtəlif dərman vasitələrinin farmakokinetik və farmakodinamik xüsusiyyətləri fərqli ola bilər. Sağlamlığın qorunması və xəstəliklərin müalicəsi üçün iki vacib amil olmaqla yanaşı, qida maddələri və dərmanlar mənfi sağlamlıq nəticələrinə səbəb ola bilər. Bu səbəbdən optimal dərman müalicəsinin təmin edilməsi və düzgün müalicə protokollarının qurulması üçün qarşıya çıxacaq dərman-qida elementi qarşılıqlı təsirlərinin müəyyən edilməsi həm hamilə qadının, həm də dölün sağlamlığı üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir. Dərmanın xüsusiyyətlərini və mədə-bağırsaq simptomlarını nəzərə alaraq, qida və dərman qarşılıqlı təsirini minimuma endirmək üçün onu müxtəlif vaxtlarda yeməklə birlikdə qəbul etmək tövsiyə oluna bilər.

Ədəbiyyat

1. Pacheco, L.D., Costantine, M.M., Hankins, G.D. (2013). Physiologic changes during pregnancy. In: Mattison D, editor. Clinical pharmacology during pregnancy. USA: Elsevier: 5-16.
2. Waldum, H.L., Straume, B.K., Lundgren, R. (2002). Serum group I pepsinogens during pregnancy. Scand J Gastroenterol. 15(1): 61–63.
3. Tan, E.K., Tan, E.L. (2013). Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 27: 791-802.
4. Feghali, M., Venkataramanan, R., Caritis, S. (2015). Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin Perinatol. 39: 512-9.
5. Schaefer, C., Peters, P.W., Miller, R.K. (2014). Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. USA: Academic Press: 251-91.
6. Boullata, J.I., Hudson, L.M. (2012). Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. J Acad Nutr Diet. 112: 506-17.
7. Chan, L. (2013). Drug-nutrient interactions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013; 37: 450-8.
8. Bushra, R., Aslam, N., Khan, A.Y. (2011). Food-drug interactions. Oman Med J; 26: 77-83.
9. Emmanuel, Y., Thorne, S. (2015). Heart disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol; 29: 579-97.
10. Mehta, N., Chen, K., Hardy, E., Powrie, R. (2015). Respiratory disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol; 29: 598-611.
11. Zanger, U.M., Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther; 138: 103-41.
12. Khojasteh, S.C., Wong, H., Hop, C.E., editors. (2011). Drug metabolism and pharmacokinetics quick guide. London: Springer Science & Business Media.
13. Chikhani, M., Hardman, J.G. (2016). Pharmacokinetic variation. Anaesth Intensive Care Med. 17: 163-5.
14. Lusley, M.D., Kilby, D.M., Kilby, M., Tower, L.C. (2016). Medication in pregnancy. Obstetrics & Gynaecology: An Evidence-based Text for MRCOG. UK: CRC Press Taylor and Francis Group; 2016; p.206-13.
15. Chambers, C.D., Polifka, J.E., Friedman, J.M. (2008). Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance not bliss. Clin Pharmacol Ther. 83(1):181–183.

Göndərildi: 11.01.2022

Qəbul edildi: 11.03.2023