

Порфирии и беременность «ЗА» и «ПРОТИВ» Проблемы и их решения

Я.С. Пустовойт, Г.М. Галстян

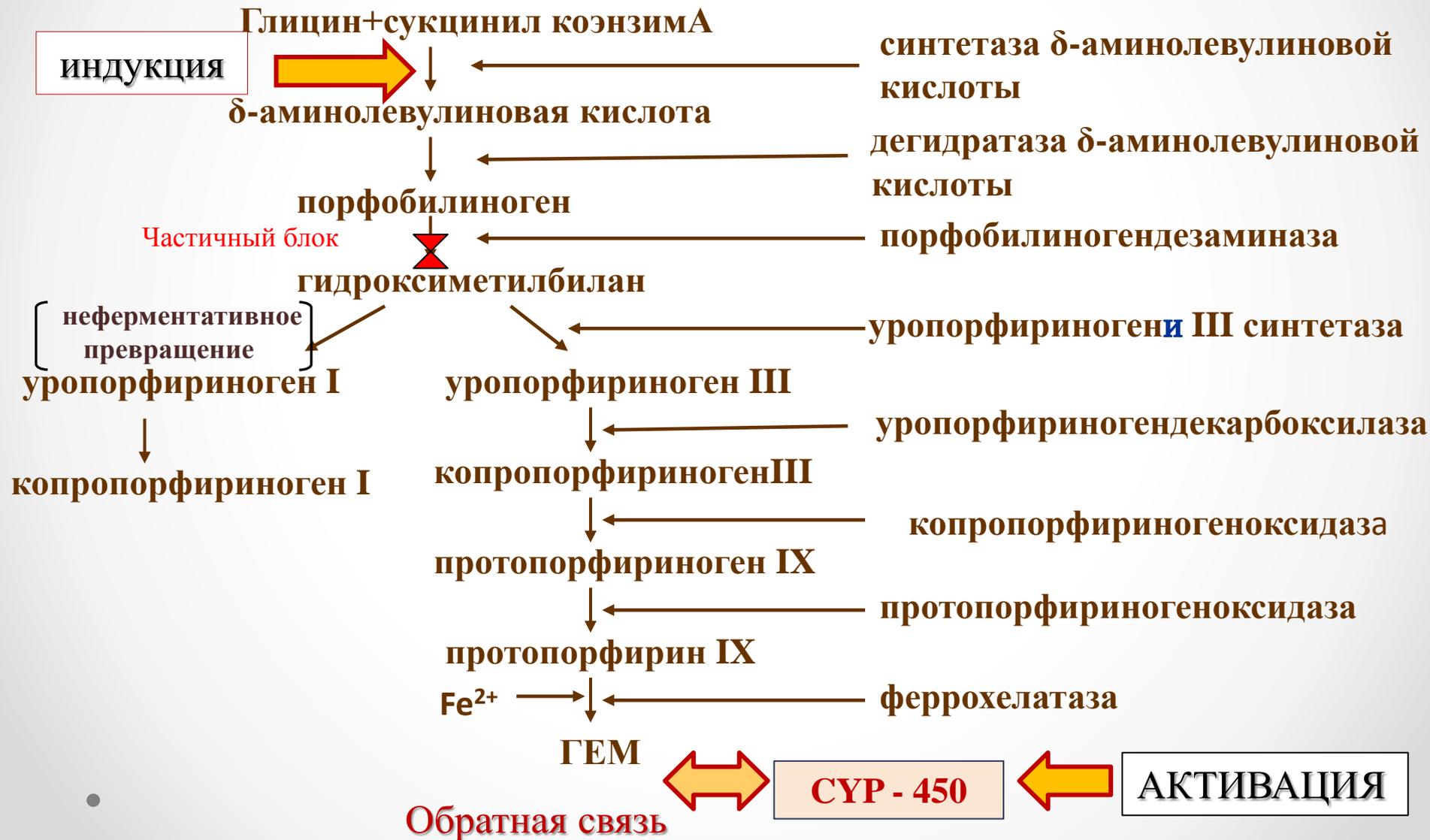
**ФГБУ «Гематологический научный центр»
МЗ РФ**

МОСКВА 2015г.

Схема биосинтеза гема

СУБСТРАТЫ

ФЕРМЕНТЫ



Острые порфирии: этиологические факторы

Наличие мутации в гене +

Порфириногенные факторы

- Длительная гипогликемия
- Бактериальные и вирусные инфекции
- Алкоголь
- Лекарственные препараты
- Изменение гормонального профиля у женщин (менструации, беременность)
- Инсоляция
- Физическая перегрузка,
- Эмоциональные стрессы



Поражение нервной системы

1. Дебют: 7-10 дни от начала приступа
2. Дебют парезов с проксимальных отделов конечностей
3. Сенсорно-моторная полинейропатия
4. Тетра- парез; - плегия;
5. Поражение черепно-мозговых нервов (VII;IX;X;XI;XII пар), парез диафрагмы, скелетной дыхательной мускулатуры, нарушение функции тазовых

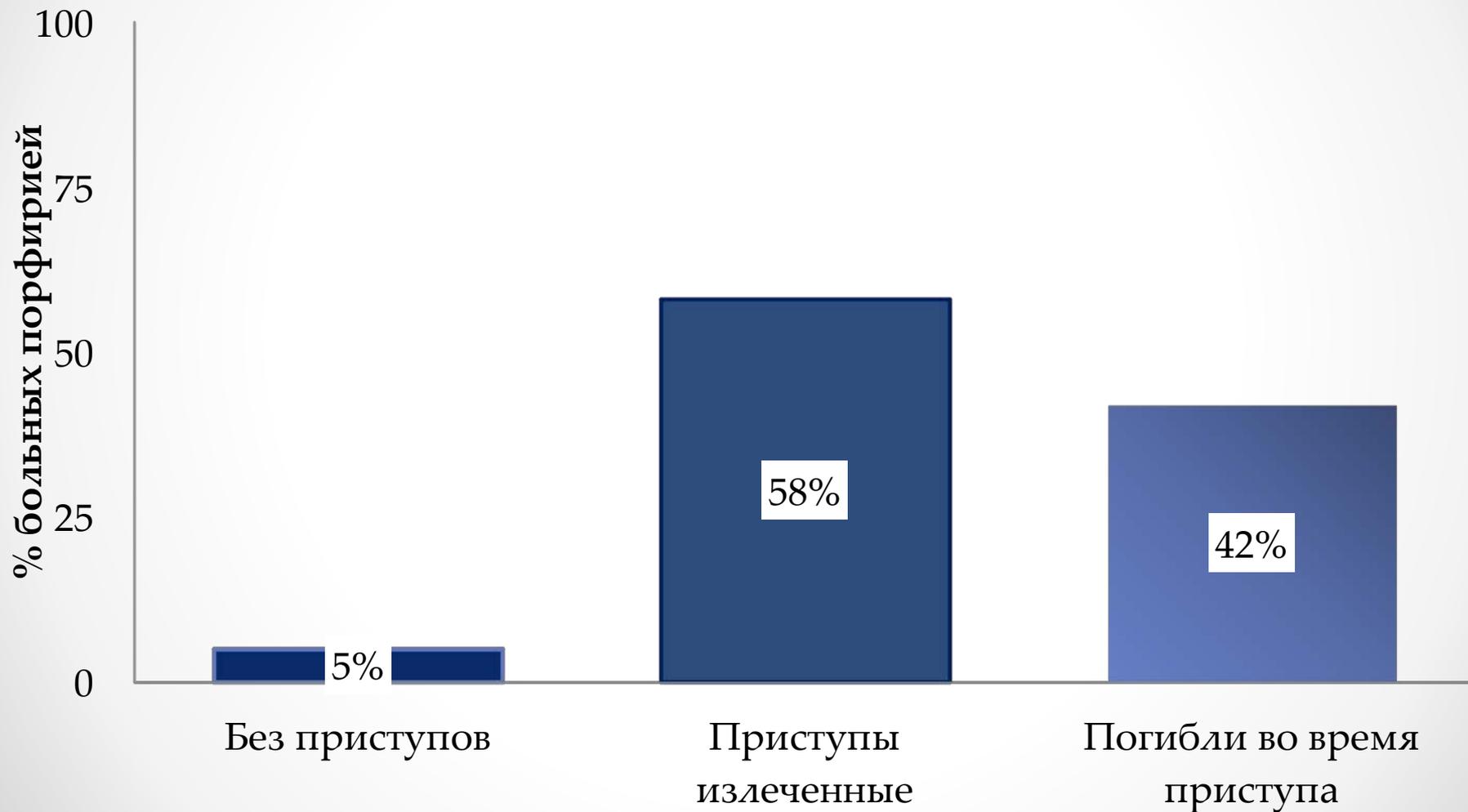
Нарушение функции ЦНС. Возможные причины.

1. **Нейротоксический, демиелинизирующий эффект предшественников порфиринов (δ-аминолевулиновая кислота)**
2. **Дефицит свободного пула гема в нейронах**
3. **Мультифокальная ишемия вследствие вазоконстрикции сосудов головного мозга**
4. **Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (гипонатриемия)**

Лечение

- Исключение провоцирующего фактора
- При менструалоассоциированном приступе - овариосупрессивная терапия.
- Подавление синтеза порфиринов
 - углеводная нагрузка
 - аргинат гема

Приступы порфирии во время беременности



Neilson DR, Neilson RP. West J Surg Obstet Gynecol 1985; 66: 134–137

**С 1996 по 2015 гг в ГНЦ обследовано более 3000 больных с
направительным диагнозом острая порфирия;**

199 - больных диагноз острой порфирии подтвержден;

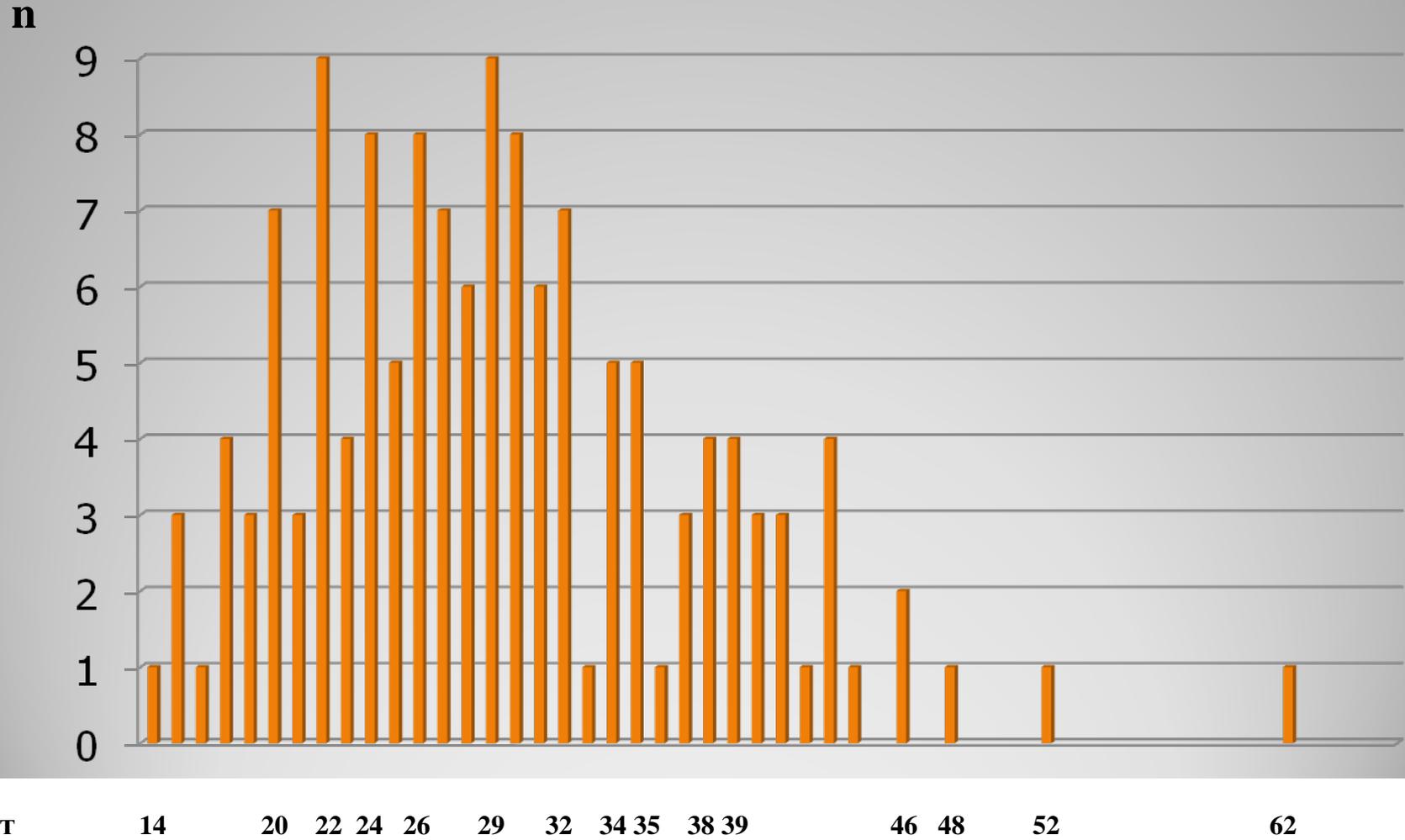
163 - состоят на учёте;

Острая перемежающаяся порфирия – 138

Наследственная копропорфирия – 11

Вариегатная порфирия – 14.

ОШ: возраст больных и частота приступов



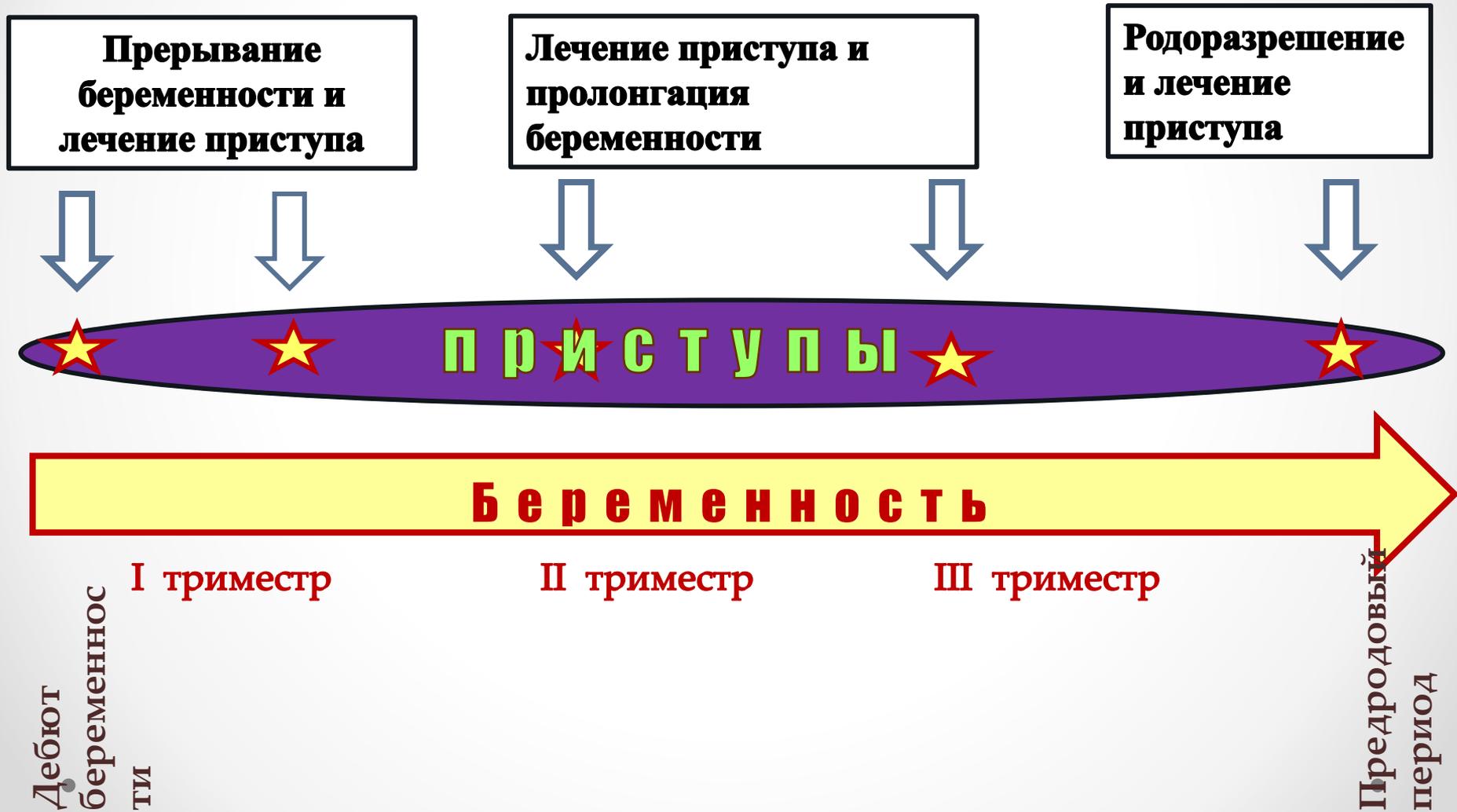
Возраст

Больная Ч. 31г. «Острая перемежающаяся порфирия». 2-е своевременные роды.
Приступ.

4 месяца без диагноза.



Протокол ведения беременности



Porphyria Educational Services Unsafe Drug List

ABOUT THIS UNSAFE DRUG LISTING:

The pharmaceutical listing contained herein has been devised without reference to language, societal, cultural, dietary, prescribing or dispensing conditions [including those imposed by law], other than those of the United States, which might affect the information provided.

This list of pharmaceuticals contains only the listing of drugs known to be UNSAFE or considered potentially to be UNSAFE for porphyrics.

Listing of the pharmaceuticals on this site are due to the actions, precautions, side effects, or interactions of the given medication in relation to porphyria patients, or the drug's action in regard to cytochrome P-450 and it's metabolism in the liver.

The listing of these pharmaceuticals is not intended as medical advice for individual problems. It is provided only for porphyria patients making an evaluation as to the risks and benefits of taking a particular drug.

The potential for various drugs triggering attacks of acute porphyria is based primarily on clinical evidence. Some conclusions are based upon tests with animals with experimental porphyria.

The information about drugs contained in this database is general in nature and is intended for use as an educational aid. It also does not cover all possible uses of a said medicine.

*Be reminded that a specific drugs may work well for one porphyria patient and not for another usually due to other existing medical conditions of the particular patient.

Porphyria patients and their physicians must make their decisions on the use of medications appropriate to their own circumstances and in view of other existing medical conditions.

The following unsafe drug list must serve only as a guide since individual patient reactions to specific drug is complex and unpredictable especially with other existing conditions both related and unrelated to the various porphyrias.

The screenshot shows the American Porphyria Foundation website. At the top, there is a navigation bar with a search box and a language dropdown set to 'English'. Below this is a dark blue header with the text 'Porphyria Registry Porphyria Research ER Guidelines Safe/Unsafe Drugs'. The main content area is titled 'Drug Database' and contains several paragraphs of text. A sidebar on the left lists various categories like 'ABOUT THE APF', 'ABOUT PORPHYRIA', etc. At the bottom, there is a 'Find a Doctor' button.



Tap here to load the MOBILE WEB APP

Porphyria Drug Safety

Ver-1.0.1 Db-20140410

Drug safety search for people diagnosed with porphyria.

For the mobile web app, tap [HERE](#) in your mobile web browser.

Search

The information in this database contains some degree of uncertainty and is meant to be a guide for health care professionals. The prescription of drugs to a patient with acute porphyria is entirely at the risk of the physician in charge.

Drug Safety

- S** Very likely to be **safe** for prolonged use by individuals with an acute porphyria, based on consistent evidence.
- PS** **Probably safe** for prolonged use by individuals with an acute porphyria, based on evidence that is either inconsistent or insufficient to be conclusive.
- PU** **Probably unsafe** for prolonged use by individuals with an acute porphyria, based on evidence that is either inconsistent or insufficient to be conclusive.
- U** Very likely to be **unsafe** for prolonged use by individuals with an acute porphyria, based on consistent evidence.

Search Tips

The same drug may appear in more than one database, so you may see repeated results and, in some cases, the drug's safety may be different. Please be careful in these cases, the decision to use such a drug or not depends on your level of confidence in the database. If a drug is not listed in any of the databases consider it **unsafe**.

- Type any part of the generic drug name, the brand name, the drug classification or the source database.
- Use double quotes (") for exact matches, e.g. "safe".
- Use at least 3 letters and no spaces (unless using double quotes). Use no more than 5 for a better chance of finding it.
- Search is case insensitive (using all lower case is fine).



The screenshot shows the mobile app search results for 'ceftazidim'. The search bar contains 'ceftazidim'. Below the search bar, there is a green circle with the letter 'S' and the text 'Ceftazidime'. Underneath, it says 'Type Antiinfective / Cephalosporin' and 'Source American Porphyria Foundation (apf)'. At the bottom, there is a 'Brands' section listing 'Ceftazidime | Fortaz | Fortum | Fortum Monovial | Kefadim'.

The screenshot shows the mobile app search results for 'lidocain'. The search bar contains 'lidocain'. Below the search bar, there is a green circle with the letters 'PS' and the text 'Lidocaine'. Underneath, it says 'Type Cardiovascular / Antiarrhythmic' and 'Source American Porphyria Foundation (apf)'. At the bottom, there is a 'Brands' section listing 'Lidocaine | Lidocaine Hcl | Lidocaine Hydrochloride | Lidocaine In Glucose | Lignoc Xylocaine Plain | Xylocaine Polyamps | Xylocaine Pump | Xylocaine Topical | Xylocard'.

Below this, there is another search result for 'Ketoprofen' with a green circle containing the letter 'S'. It lists 'Type Nervous System / Nonsteroidal Antiinflammatory' and 'Source American Porphyria Foundation (apf)'. The 'Brands' section lists 'Alrheumat | Fenoket | Jomethid Xi | Ketil | Ketil Cr | Ketocid | Ketonal | Ketoprofen | Ketoprofen Cr | Ketotard 200'.

Первый российский реестр лекарственных препаратов, применяемых при нарушении порфпринового обмена

<http://blood.ru/pls/ProdListSimple.htm>



Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена

Разработан в ФГБУ Гематологический научный центр

Данный регистр подготовили кмн Пустовойт Я.С. и дмн Галстян Г.М.

Техническая и компьютерная реализация: Зингерман Б.В., Эрлих Л.И., Горгидзе Л.А.

ПОИСК В СПИСКЕ ПРЕПАРАТОВ

Введите слово или фразу для поиска и нажмите клавишу "Enter" или кнопку "Найти".

Можно задавать вперемешку латинские и русские буквосочетания.

Если ввести несколько буквосочетаний (слов), разделённых пробелами, будут найдены все строки, содержащие заданные буквосочетания, не обязательно в том же самом порядке

Чтобы увидеть весь список, введите в поле поиска пустую строку

Невзирая на указанные признаки применимости при острых порфириях выбор всегда остается за лечащим врачом. Следует учитывать баланс рисков для пациентов острой порфирии и других заболеваний

1. Онкологические заболевания - выбор делается в пользу наиболее эффективных химиопрепаратов вне зависимости от их порфириногенности (поскольку вероятность гибели от онкологического заболевания превышает риск гибели от приступа острой порфирии). Порфириногенные эффекты проводимой химиотерапии контролируются введением «Аргината гема».
2. Антибиотики: По витальным показаниям возможно использование даже заведомо порфириногенных препаратов (под прикрытием «Аргината гема»).

www.blood.ru
www.critical.ru

СУЛЬПЕРАЗОН | SULPERASON | **недопустим**

КАТЕДЖЕЛЬ С ЛИДОКАИНОМ	CATHEJELL W LIDOCAINE	недопустим
ЛИДОКАИН	LIDOCAIN	недопустим
ЛИДОКАИН	LIDOCAINE	недопустим
ЛИДОКАИН + ФЕНАЗОН	LIDOCAINE + PHENAZONE	недопустим
ЛИДОКАИН АСЕПТ	LIDOCAINE ASEPT	недопустим
ЛИДОКАИН БУФУС	LIDOCAINE BUFUS	недопустим
ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД	LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	недопустим
ЛИДОКАИН-ВИАЛ	LIDOCAIN	недопустим
ЛИДОКАИН-ВИАЛ	LIDOCAINE-VIAL	недопустим
ТОЛПЕРИЗОН С ЛИДОКАИНОМ-ФЕРЕЙН	TOLPERIZONE PLUS LIDOCAINE FERREIN	с

ТИОПЕНТАЛ	THIOPENTAL	недопустим
ТИОПЕНТАЛ НАТРИЯ	THIOPENTAL SODIUM	недопустим
ТИОПЕНТАЛ-КМП	THIOPENTAL-KMP	недопустим

ПРОПОФОЛ КАБИ	PROPOFOL KABI	разрешён
ПРОПОФОЛ ФРЕЗЕНИУС	PROPOFOL FRESENIUS	разрешён
ПРОПОФОЛ-ЛИПУРО	PROPOFOL-LIPURO	разрешён
ПРОПОФОЛ-МЕДАРГО	PROPOFOL-MEDARGO	разрешён

Характеристика больных

НАБЛЮДЕНИЙ беременности – 39 (ГНЦ)

БОЛЬНЫХ - 32

у 7 (21.9%) пациенток – по две беременности.

Острая перемежающаяся порфирия - 31 (97%);

Вариегатная порфирия – 1 больная

Дебют заболевания от 19 до 33 лет (ср.– 25 лет).

Тяжёлое течение острой порфирии 27 (84%).

Проходили лечение в реанимации 4 (12.5%)

Менструало - ассоциированное

течение приступов 20 (63%).

Концентрация порфобилиногена в

дебюте ОП : 6.4 - 660 мг/л (ср.-162 мг/л).

Интервал между приступом и беременностью 1 - 14 лет (ср.-5лет).

Порфобилиноген при наступлении беременности

7 - 660 мг/л (ср. -96.67 мг/л)

Клиника обострения острой порфирии во время беременности

у 9 (23%)

(у одной пациентки дважды за одну беременность).

Приступы:

в дебюте беременности

(2),

I триместр

(2),

II-III тр. -

(5)

(16, 22, 26, 31 недели беременности).

Отягощенный соматический статус

- 13 (40,6%)

Сопутствующие заболевания: пиелонефрит, миоматоз матки, сахарный диабет, ожирение, миопия, шизофрения, артериальная гипертензия

Гестозы беременных

10 (31%)

Рекомендации

- ✓ При наличии детей от новой беременности лучше отказаться.
- ✓ Перед наступлением беременности должно пройти не менее двух лет бесприступного течения острой порфирии бремена.
- ✓ Перед наступлением плановой беременности необходимо произвести санацию всех очагов инфекции, включая ротовую полость.
- ✓ После наступления беременности, необходимо динамическое наблюдение в роддоме, где будет планироваться родоразрешение.
- ✓ Вся лекарственная терапия должна быть согласована между акушерами и гематологами.
- ✓ Аргинат гема должен быть препаратом выбора для купирования приступа во время беременности.

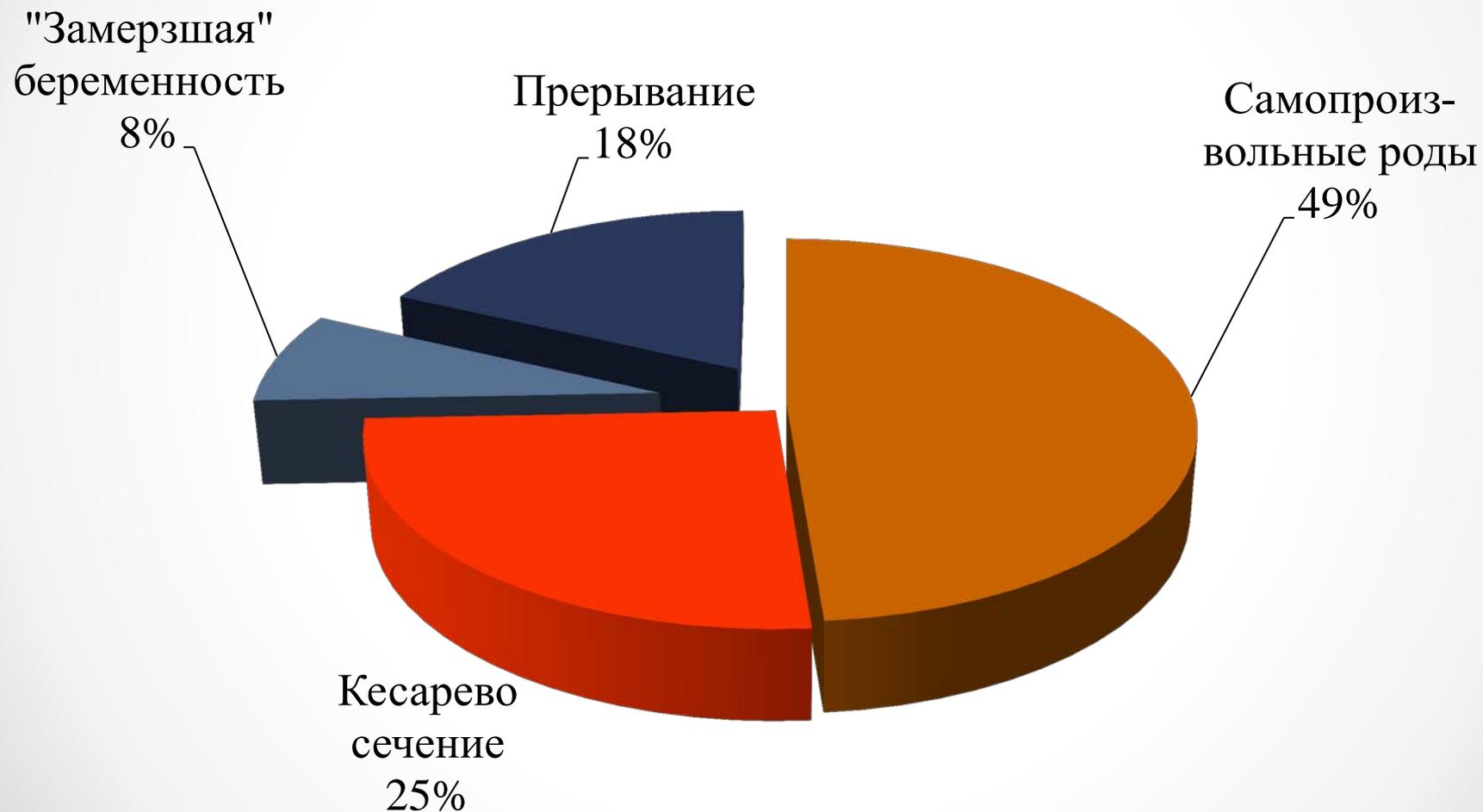
Подходы к планированию беременности

- ✓ Мониторинг показателей порфиринового обмена не реже одного раза в два месяца в течение всей беременности.
- ✓ Показанием для назначения аргината гема является появление клинической симптоматики острой порфирии одновременно с увеличением концентрации общих порфиринов и порфобилиногена.
- ✓ Риск возникновения приступа от воздействия любого порфириногенного фактора выше у больных острой порфирии, недавно перенесших приступ, чем у пациентках с латентным течением.
- ✓ У женщин с повторными менструалоассоциированными приступами риск повторного приступа во время беременности выше
- ✓ В первом и последнем триместрах беременности более выражены гормональные перестройки и риск развития приступа больше.

Неблагоприятные прогностические факторы:

- Менструалоассоциированное течение приступов;
- Срок менее года от окончания последнего приступа и наступлением беременности;
- Тяжёлое течение ОП в анамнезе, потребовавшее протезирования дыхательной и/или почечной функции;
- Тяжёлая сопутствующая соматическая патология.
- Быстрое нарастание показателей порфиринового обмена в дебюте заболевания.

Исходы беременностей у больных с острой порфирией в ГНЦ в 1996-2015 гг. (n = 39)





У родившихся детей не было отмечено аномалий развития, включая случаи использования аргината гема.