

Практические подходы к применению лекарств при беременности

Ксения Александровна
Загородникова

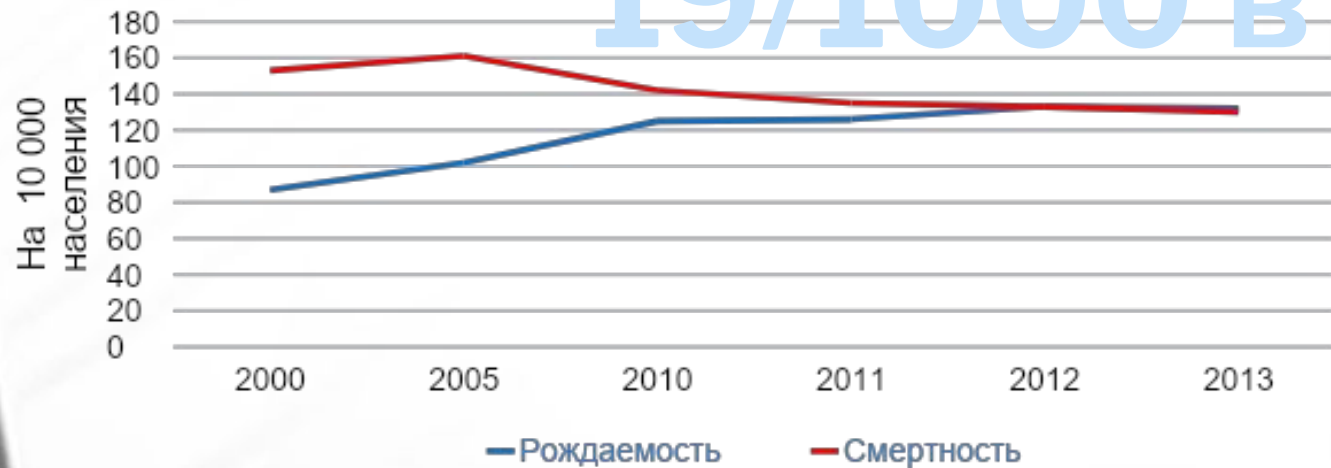
к.м.н., PhD, Руководитель программы Babyrisk

Зав. отделом клинической фармакологии ФГБУ
«НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ

доцент кафедры терапии и клинической
фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.
Мечникова» МЗ РФ

Немного о демографии

- 146 877 тысячи – население к началу 2018
- Продолжительность жизни – 71 г.
- Рождается 13,2/1000 населения
- Умирает 13/1000 населения

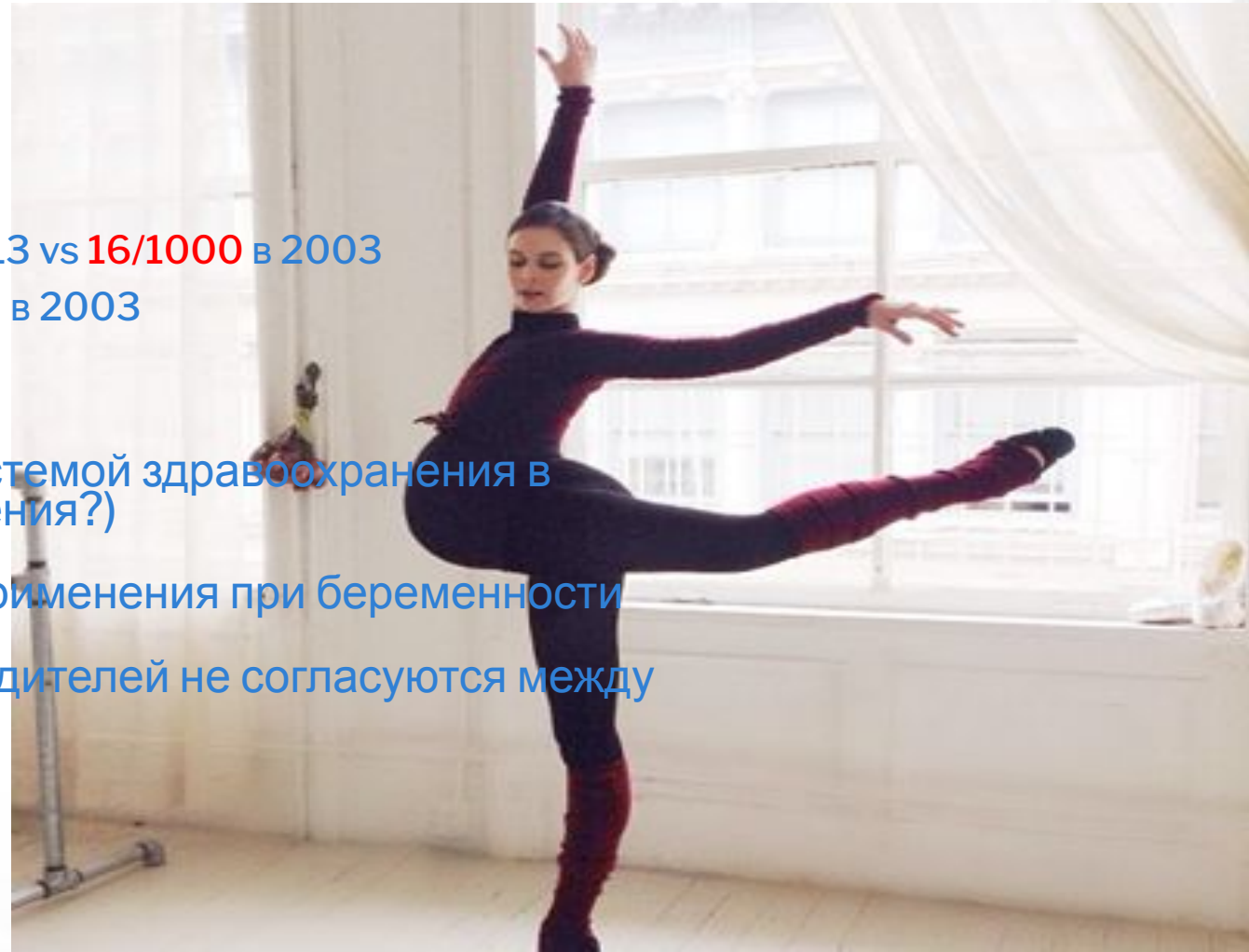


19/1000 в мире (2015)



Для чего нам беспокоиться о лекарствах при беременности?

- В год рождается 1 900 тыс. детей
- 42% беременностей не запланированы
- Возраст беременных увеличивается
 - Число родов в возрасте 35-39 – **36,8/1000** в 2013 vs **16/1000** в 2003
 - В возрасте 40-44 - **7,4/1000** в 2013 vs **2,7/1000** в 2003
- Высокая доступность лекарств без рецепта
- 53% населения были не удовлетворены системой здравоохранения в России в 2012 г. (высокий уровень самолечения?)
- Большая часть лекарств не одобрена для применения при беременности
- Инструкции по применению разных производителей не согласуются между собой



Уже больше полувека мы ориентируемся на доказательную медицину!

**Доказательства
пользы в
исследованиях**



**Беременные
исключаются из
КИ**

**Известная
фармакокинетика
определяющая дозу**



**ФК меняется, в т.
ч. по триместрам**

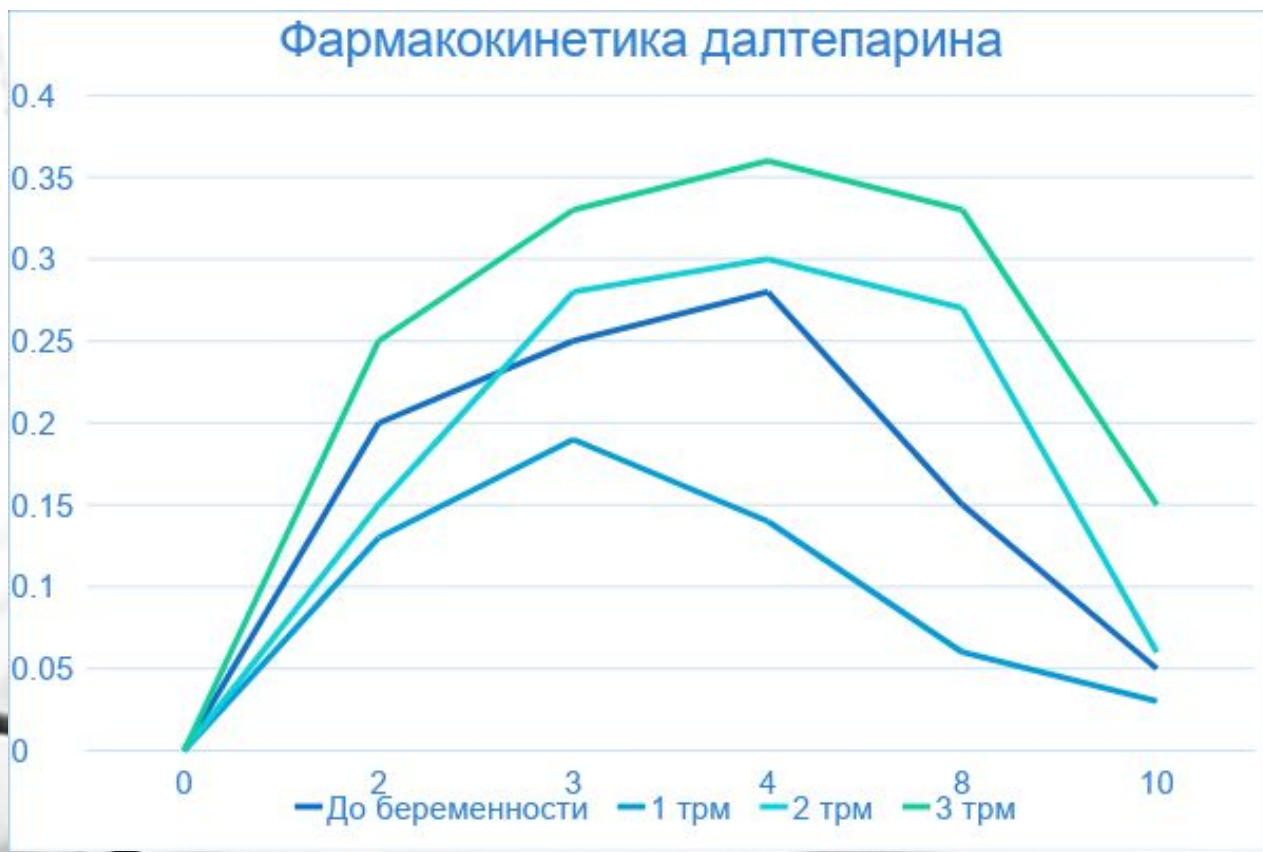
**Из КИ известны
побочные эффекты
и их частота**



**Воздействию
подвергается еще один
человек – плод!
Побочные эффекты для
него не изучены**

Изменения фармакокинетики НМГ при беременности

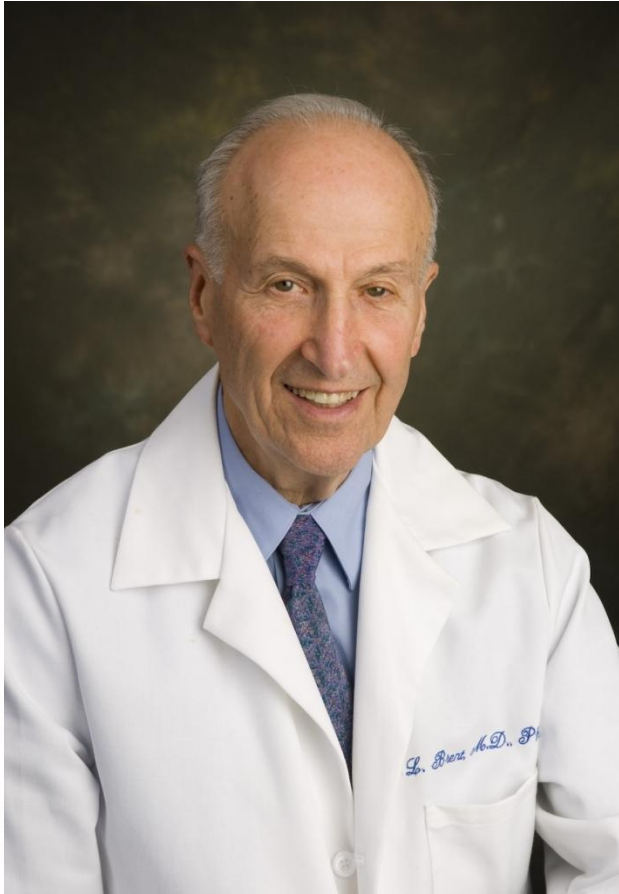
- Фармакокинетика в целом более стабильная у НМГ, чем у НФГ
- Увеличение СКФ при беременности приводит к ускорению выведения НМГ



при беременности сокращается на 30%
время выведения возрастает к 3му триместру

Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. Clin Pharmacol Ther. 2008;84: 370–377

Ensom MH, Stephenson MD. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in pregnancy. J Soc Gynecol Investig. 2004 Sep;11(6):377-83



Д-р Роберт Brent

- Бывший президент Американского тератологического общества
- Человек, доказавший, что радиация, полученная при большинстве рутинных диагностических исследованиях, безопасна для беременных и плода
- Первооткрыватель феномена «все или ничего»
- Один из первых консультантов о безопасности лекарств при беременности

“Дети и женщины являются
«терапевтическими сиротами» “

(R.L.Brent, Pediatrics, 2004)

«The U.S. Office of Management and Budget also should finalize the long-pending [FDA Pregnancy and Lactation Labeling Rule](#), which would provide detailed, updated information about fetal risk, clinical considerations and the quality of studies available for each drug.

Federal policymakers and the medical community must re-evaluate [regulations](#) that have led to the near exclusion of pregnant women in medical research and strengthen requirements to collect as much data as possible, including follow-up with women who become pregnant and drop out of a study. Incentives must be created for pharmaceutical companies to perform research and clinical trials focusing on pregnant women seeking approval for new drugs that may be used by pregnant women.»

Society for Women's Health Research
The national thought leader in the study of sex differences, dedicated to transforming women's health through science, advocacy & education

Pregnant Women Must Be Studied Too

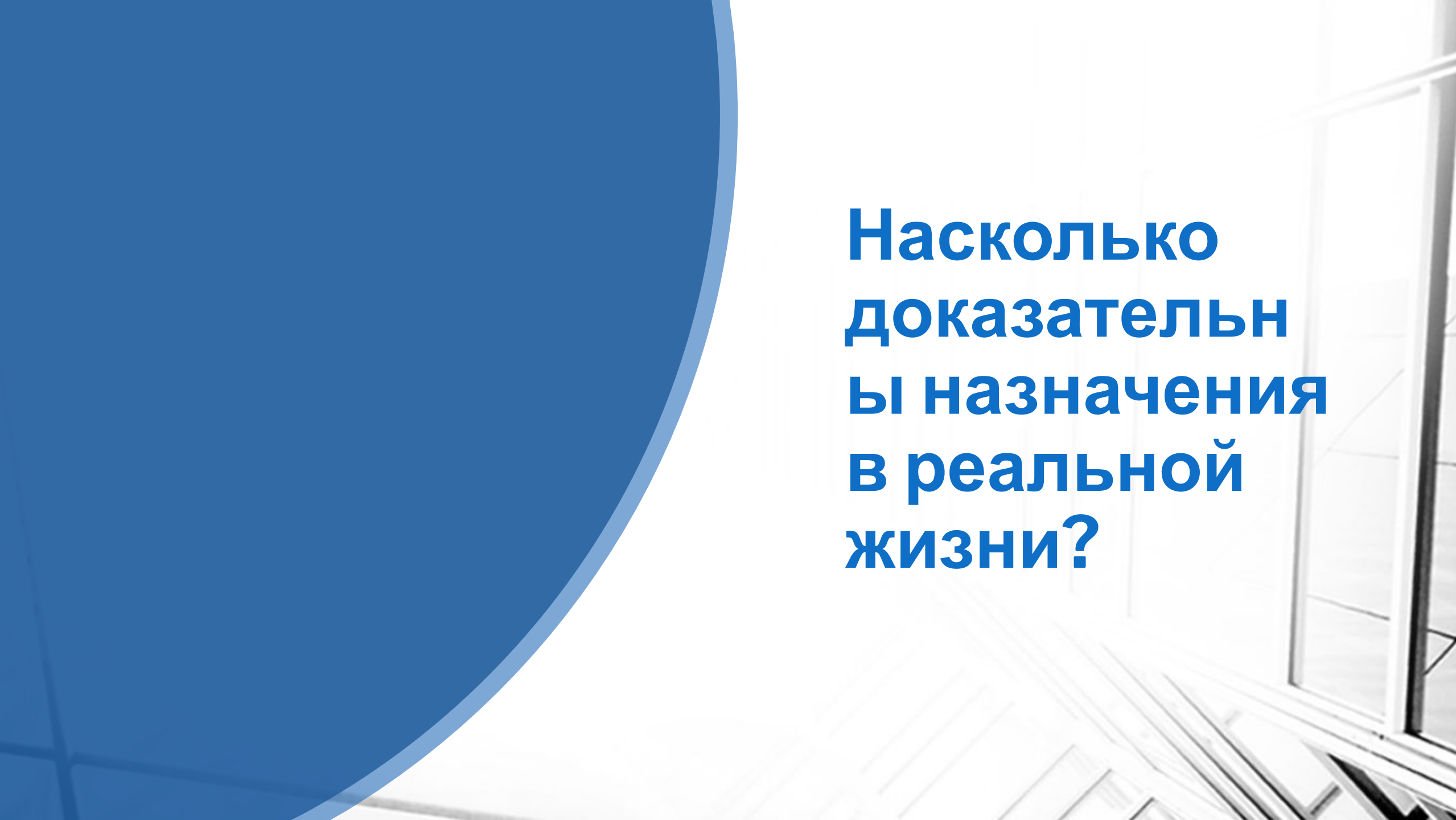
Posted: 10/21/2014 1:27 pm EDT | Updated: 10/21/2014 4:59 pm EDT



211 66 44 0 4 0
Like Share Tweet LinkedIn Email Comment

Imagine being pregnant while having a chronic health condition such as diabetes, hypertension, depression or asthma, or being diagnosed with an illness while

Медицинское сообщество должно пересмотреть законодательство, ведущее к полному исключению беременных из научного наблюдения и усилить требования к исследователям собирать как можно больше данных о каждом случае применения лекарств, включая отслеживание исходов у женщин, которые оказались беременными и выбыли из исследований ЛС, успев его принять. Фармкомпании должны проводить лабораторные и клинические исследования, фокусируясь на беременности, при подготовке регистрационных досье»



**Насколько
доказательны
ы назначения
в реальной
жизни?**

Лекарства для лечения тошноты и рвоты (Cochrane, 2014)

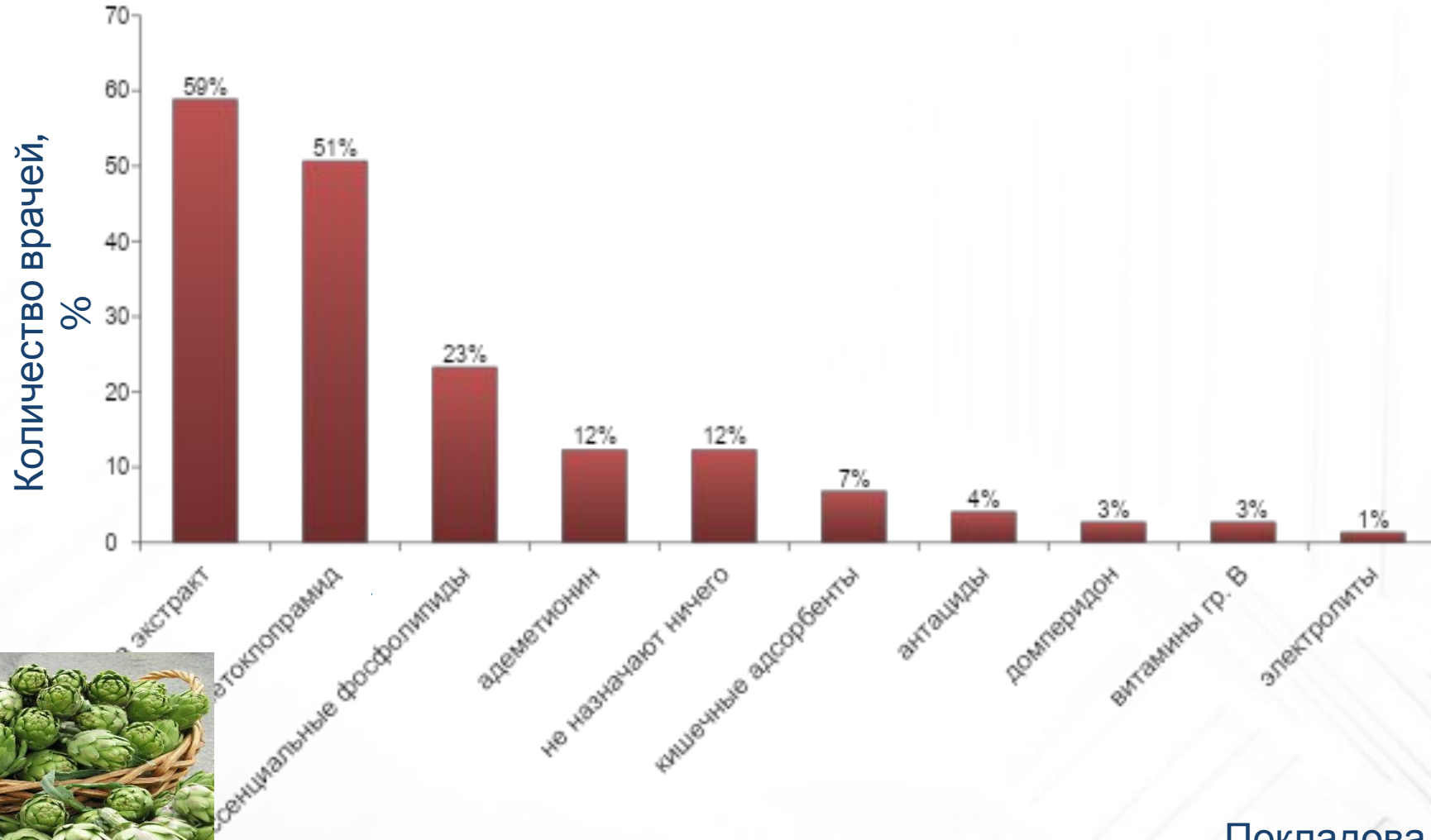
- 5049 женщин в 37 исследованиях
- Акупрессура/акупунктура/имбирь/витамин В6/метоклопрамид/ондансетрон/прометазин/кортикостероиды
- **Выводы:**
 - Акупунктура не значительно улучшала состояние;
 - Имбирь более эффективен, чем плацебо;
 - Нет определенного вывода об эффективности витамина В6, антигистаминных, антиэметиков

Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. Cochrane Database Syst Rev. 2016

- 25 исследований 2052 женщин
- Нет четких доказательств различий между группами в отношении эффективности и безопасности (акупунктура/метоклопрамид/ондансетрон/вита мин В6/прометазин/ГКС)
- Недостаточно данных высокого качества

Лечение тошноты и рвоты: abyrisk

СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

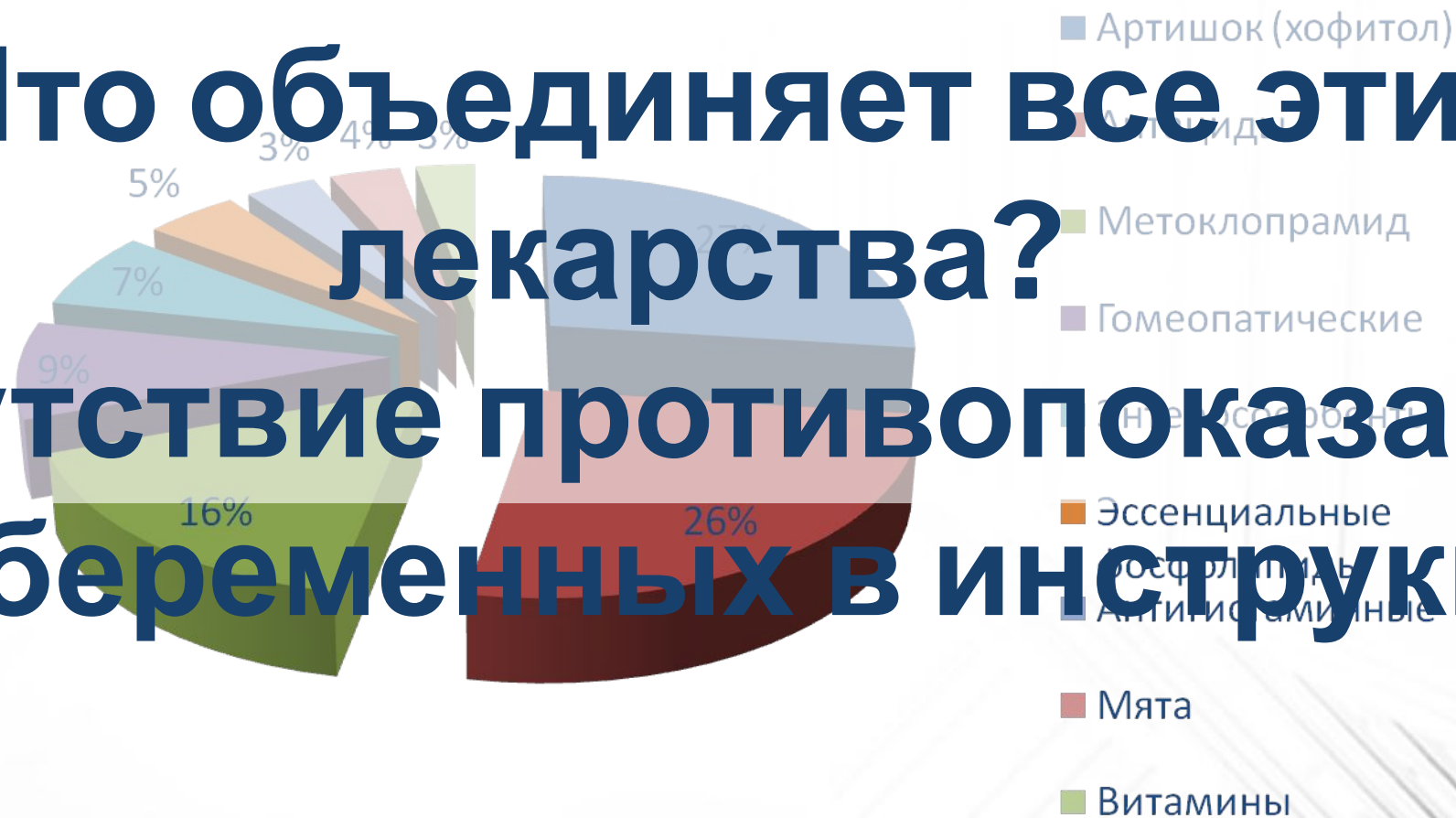


Покладова М.В.,
Загородникова К.А.

Что принимают женщины? (120 из 1023)

Что объединяет все эти лекарства?

Отсутствие противопоказаний для беременных в инструкции



Рекомендации по лечению тошноты и рвоты

- Витамин В6 монотерапия 25 мг
- Витамин В6 + доксиламин
- Прометазин – риск седации и экстрапирамидных расстройств
- При неэффективности – метоклопрамид – риск тардивной дискинезии, экстрапирамидных расстройств
- При неэффективности – антагонисты серотониновых рецепторов (ондансетрон) – риск аритмии

Mazzotta P, Maltepe C, Navioz Y, Magee LA, Koren G. Attitudes, management and consequences of NVP in the United States and Canada. Int J Gynecol Obstet 2000;70:359-65.

- Пиридоксин рекомендовали 22% врачей
- Пиридоксин/доксилламин в комбинации – 2%
- Травы – 5%

Сегодня, 97.7% назначений для лечения тошноты и рвоты беременных в США составляют лекарства не предназначенные для беременных, и даже не показанные для приема при тошноте и рвоте...

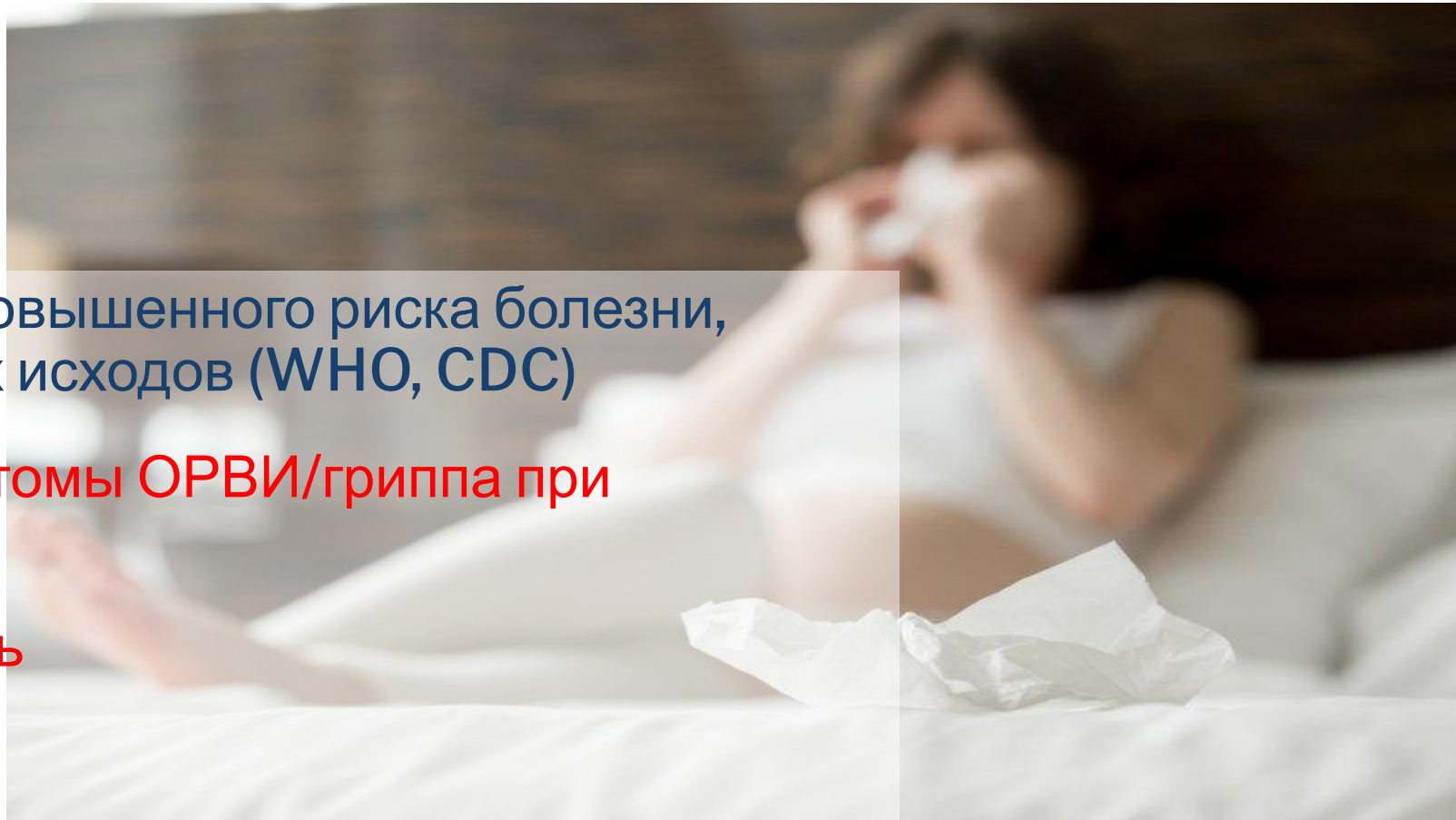
Koren G. Treating morning sickness in the United States--changes in prescribing are needed. Am J Obstet Gynecol. 2014

**Персистирующая тошнота
Беременных – причина
прерывания**

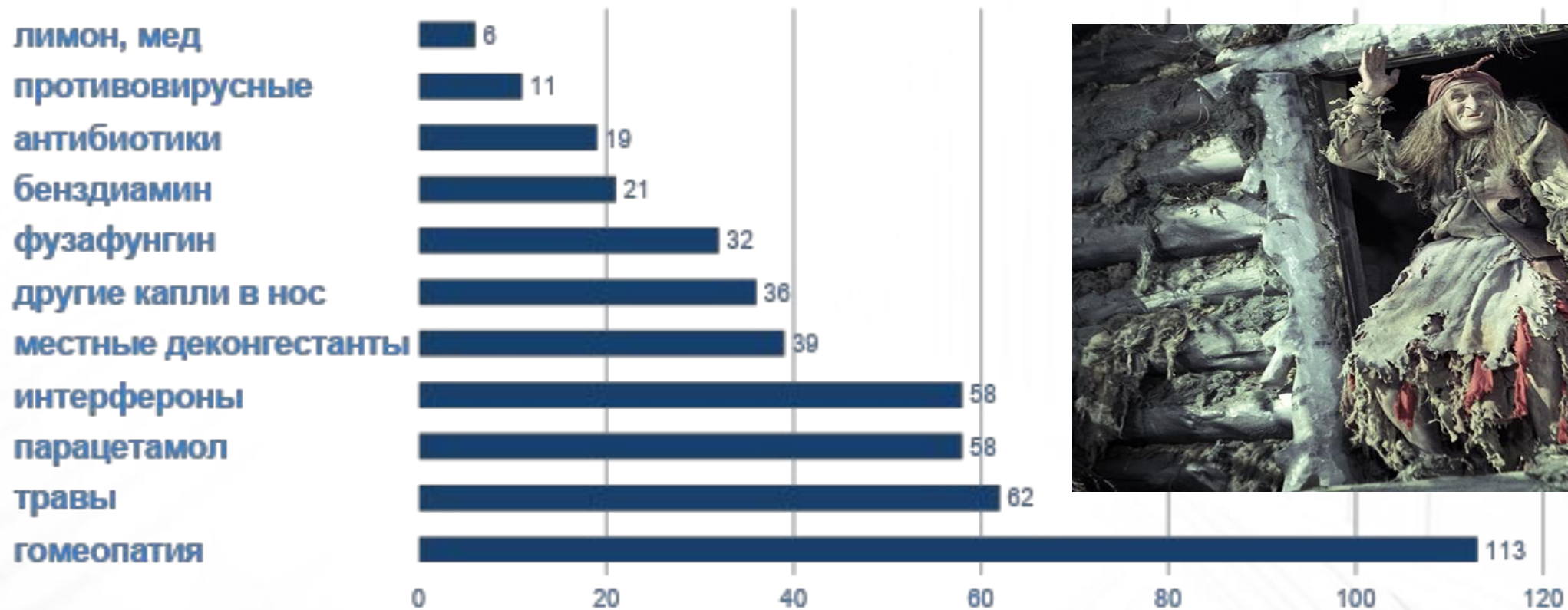
По медицинским показаниям

грипп

- Беременные в группе повышенного риска болезни, осложнений, летальных исходов (WHO, CDC)
- 56% испытывают симптомы ОРВИ/гриппа при беременности
- 38% - решают не лечить



Если лечат, то:



Существуют ли специфические риски болезни без лечения?

- Нет доказанного нежелательного влияния на плод ОРВИ, но не исключен повышенный риск спонтанного прерывания беременности (Beigi et al. 2014)
- **1^й триместр** – повышенные риск нехромосомных аномалий, особенно ДНТ, сердечно-сосудистых и скелетных аномалий. (Luteijn et al. 2014)
- **Лихорадка выше 38 С** - 1,5-3 раза выше риск ДНТ, сердечных пороков и расщелин неба (Dreier et al. 2014)

**Противовирусные и антипиретики –
следует назначать женщинам, т.к. риски
нелеченной болезни выше рисков
лекарственного воздействия!**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Заболевания матери несут существенно больше/не меньше вреда, чем лекарства!

- Ревматоидный артрит...
- Инфекционные заболевания...
- Высокая лихорадка...

Отталкиваться всегда
нужно от
эффективности терапии

Риски, связанные с приемом лекарств, переоцениваются специалистами здравоохранения

- Большинство врачей верят, что 30% лекарств тератогенны
- Опасения юридических последствий приводят к отказу от назначений противосудорожных средств, даже если тератогенный риск увеличен на 1%

Csajka C, Jaquet A, Winterfeld U, Meyer Y, Einarson A, Panchaud A. Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy: a Swiss survey. Swiss Med Wkly. 2014

Какова роль лекарств в тератогенных проявлениях в действительности?



Виды неблагоприятного воздействия лекарств

1й триместр



Тератогенность
Замирание
беременности

2й триместр



Эмбриотоксичность
Спонтанное
прерывание

3й триместр

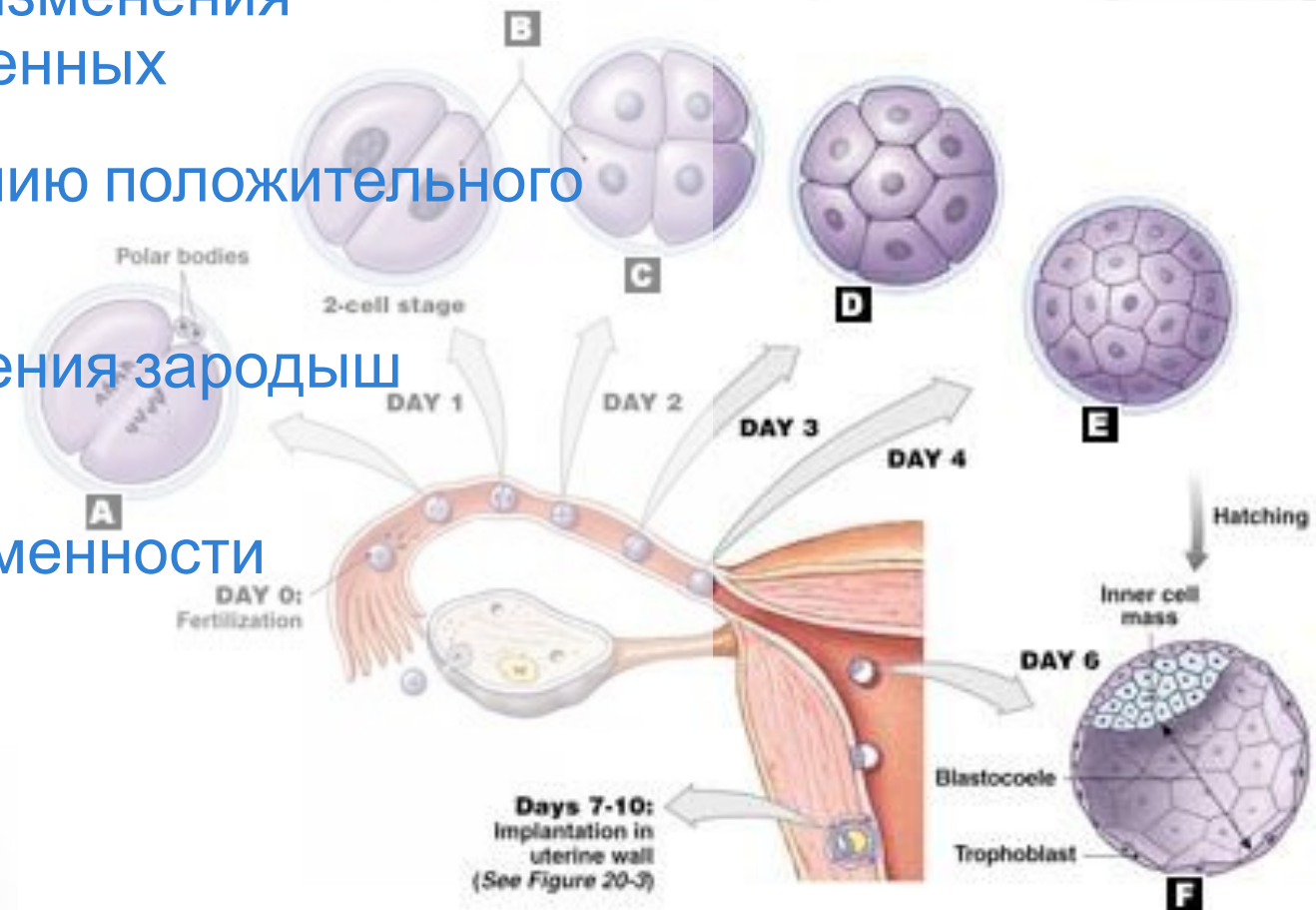


Фетотоксичность
Задержка
внутриутробного
развития
Поведенческий
тератогенез

**Нежелательные лекарственные реакции у
матери**

Первые 4 недели беременности - период «все или ничего»

- Оплодотворенная яйцеклетка продвигается по маточной трубе, не контактируя с кровотоком матери
- Клетки плюрипотентны – любые изменения восполняются за счет неповрежденных
- Завершается примерно к появлению положительного результата теста
- В случае значительного повреждения зародыш гибнет
- В случае прогрессирования беременности последствий нет



Восприятие рисков при воздействии в период «все или ничего»

- 1082 опрошено в рамках исследования
- 18% ответили, что не будут рекомендовать никаких действий в случае приема женщиной лекарств в период «все или ничего»
- **60% ответили, что порекомендуют прерывание беременности**

Условия тератогенности лекарственных средств по Шепарду

- Проникновение через плаценту
- Биологическое объяснение механизма тератогенного действия
- Воздействие в критические периоды
- Определенный паттерн воздействия
- Сходные доказательства тератогенности получены как минимум в крупных исследованиях
- Экспериментальное подтверждение на животных (не обязательный критерий)

Источники получения информации

Тип	За и против
Клинические случаи, серии	Детальное описание, маленькое число наблюдений, нет контролей
Когортные исследования	Детальное описание случаев, контролей, относительно небольшое количество наблюдений
Случай-контроль	Детальное описание случаев, контролей, редкие исходы, количество случаев может быть маленьким
Популяционные исследования	Большое число участников, контролей, сложности в верификации исходов
Регистры	Большое количество участников, выбор случаев зависит от типа регистра

Как (быстро) меняются научные представления

“Алкоголь не только безопасное, мощное аналгетическое и седативное средство, это также идеальный источник калорий и энергии для ослабленного организма”

“... его безопасность, эффективность и отсутствие способности угнетать дыхание у матери, и плода...”

INTRAVENOUS ALCOHOL IN OBSTETRICAL LABOUR*

HILARY B. BOURNE, M.D.,
RODERICK C. ROSS, M.D. and
NEWELL W. PHILPOTT, M.D., *Montreal*

WHILE A GREAT DEAL has been written on intravenous ethyl alcohol in the surgical post-operative patient, there is practically no information regarding its use in obstetrical labour for the alleviation of fear and pain. Indeed, Chapman has been the only one to make a report of his clinical experiments in this regard.

Ethyl alcohol is one of the oldest of drugs and, before the advent of modern anaesthesia, it was the only drug known to have the property of producing analgesia, amnesia, and even anaesthesia, if sufficiently large doses were employed; but, under such circumstances doses approaching the lethal level had to be given. It is no wonder then that alcohol as an analgesic and anaesthetic agent was forgotten quickly when modern anaesthesia was born. Indeed, it was not until 1920 that Behan, while treating patients with septicæmia by injecting dilute alcohol into their veins, observed that they promptly became quieter and went peacefully to sleep. Accordingly, he tried this form of analgesia in the post-operative patient and found that the need for morphine and the like was seldom necessary.

It has become increasingly clear during the last 10 years that alcohol is not only a safe, potent analgesic and sedative agent but also an excellent source of calories and energy in the severely debilitated and weakened patient. Moreover, postoperative complications, notably nausea, vomiting, ileus and pulmonary complications, are encountered less frequently. All of these beneficial features can be explained pharmacologically.

In the obstetrical patient during labour intravenous ethyl alcohol has distinct advantages: (1) It is a safe drug when used in clinical dosage and, because of its rapid utilization and elimination, it can be readily controlled; (2) it has no adverse effects on the cardiovascular system; (3) the healthy kidney is not influenced adversely; (4) liver function is not interfered with in the healthy patient; (5) respiration is stimulated and not depressed as is the case with other forms of analgesic and seda-

tive agents; (6) it provides calories and energy and has a "sparing" effect on liver glycogen; and (7) it affords hydration and sedation at the same time.

The contraindications are few and perhaps not clearly known, but it would seem advisable not to use the drug in: (1) chronic alcoholics; (2) patients with demonstrable liver disease; (3) epileptics; (4) impending or actual shock; (5) cases where past-partum hæmorrhage is anticipated.

It is the safety, potency and lack of respiratory depressant effects not only in the mother but also in the newborn that prompted this clinical evaluation.

METHODS OF STUDY

For this study 100 primiparæ, who were admitted to the hospital in early labour, were chosen. No multiparæ and no primiparæ who were more than 7 cm. dilated were used, since as long a time as possible to evaluate the practicability and effectiveness of this drug during labour was desired.

Four groups of 25 consecutive patients each were used. For the first group Travenol (Baxter), which is 5% alcohol and 5% glucose in water, was used; for the second group Demerol alone was used in order to afford a comparison; for the third group Travamine alcohol (Baxter), which is 7½% alcohol, 5% protein hydrolysate and 5% glucose in water, was employed; and to the fourth group a combination of demerol and Travenol was given.

When Travenol was used 250 to 300 c.c. were given in the first 20 minutes and then the rate of flow adjusted according to the response of the patient, usually about 60 to 80 drops per minute. Demerol was employed in 100 mgm. doses and was repeated not oftener than every 4 hours and only when indicated. Travamine alcohol was administered in the same fashion as Travenol except that only 150 c.c. were given in the first 20 minutes and the rate of drip thereafter was necessarily regulated at a slower rate of speed.

With the last group of cases demerol in 50 mgm. dosage was given at the same time that the Travenol was started. In this group about 200 c.c. of Travenol were given in the first 20 minutes and the subsequent drip regulated at a slower pace.

The alcohol solutions were repeated in cases in which labour was prolonged and sedation was

*From the Department of Obstetrics and Gynecology, Royal Victoria Hospital, Montreal.

Elizabeth M.
Armstrong

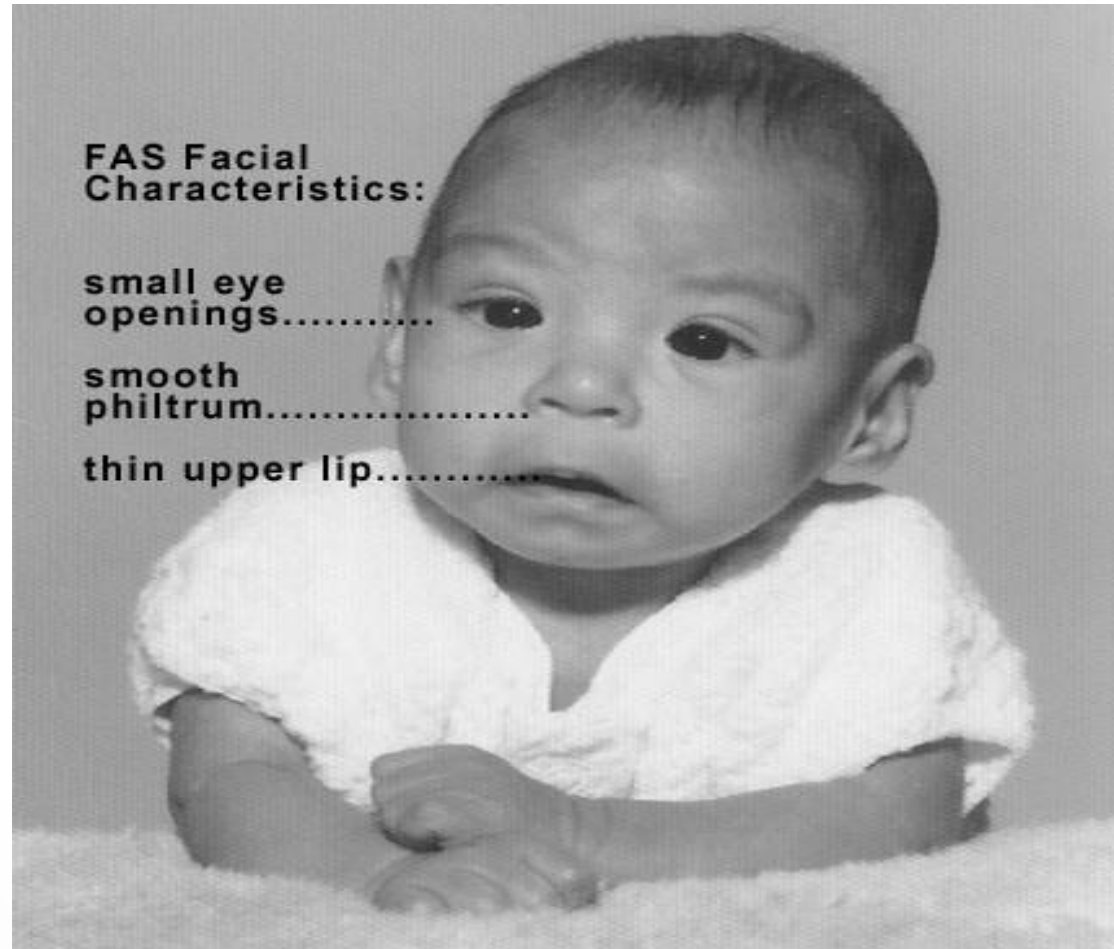
Алкоголь сам по себе не вреден, и от него не следует отказываться во время беременности. Эпизодическое применение коктейля, эля, пива не следует ограничивать, иногда оно может приносить пользу. ... Единственный вред, который они несут, связан с излишними калориями....»

ALCOHOL, MODERATION, BEING RESPONSIBILITY

Alcohol, as such, is not injurious and need not be eliminated during pregnancy. This, like many other things, should be undertaken in definite moderation. An occasional cocktail, highball, beer or ale, need not be restricted and may be most beneficial. However, alcoholic beverages such as beer, ale and mixed drinks have a relatively high caloric value. Probably the most serious effect of drinking these beverages comes from the calories they, and the hors d'oeuvres which usually accompany them, carry. Thus, they may increase the caloric intake above the proper level or the patient will eliminate items of required nutrients in an effort to keep her weight down.¹⁰

This view of alcohol — as potentially beneficial and at most harmful only because of its caloric content — persisted well into the 1970s. Both the 1970 and 1974 editions of *Synopsis of Obstetrics* claimed that “Alcohol used in moderation for social purposes apparently exerts no harmful effect on the course of the pregnancy or on the fetus. Alcohol may stimulate the appetite and is itself a source of calories and thus should be avoided by patients trying desperately to

Jones, Kenneth L., and David W. Smith. “Recognition of the Fetal Alcohol Syndrome in Early Infancy,” *The Lancet* 2 (1973): 999–1001.



Небольшое количество алкоголя предполагали безопасным, и даже полезным

Kelly YJ, Sacker A, Gray R, et al. Light drinking during pregnancy: still no increased risk for socioemotional difficulties or cognitive deficits at 5 years of age? *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:41–48.

Kelly Y, Sacker A, Gray R, Kelly J, Wolke D, Quigley MA. Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? *Int J Epidemiol*. 2009;38:129–40.

Robinson M, Oddy WH, McLean NJ, et al. Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development: a prospective cohort study. *BJOG*. 2010;117:1139–50.

Безопасность парацетамола?

- Средство первого ряда против боли и жара при беременности
- FDA категория В

Связь парацетамола с эмоционально-поведенческими расстройствами у детей

7796 mothers giving birth in 1991 and 1992 – children analyzed in 2015-2016

Children exposed to acetaminophen prenatally are at increased risk of multiple behavioral difficulties, and the associations do not appear to be explained by unmeasured behavioral or social factors linked to acetaminophen use insofar as they are not observed for postnatal or partner's acetaminophen use. Although these results could have implications for public health advice, further studies are required to replicate the findings and to understand mechanisms

Stergiakouli. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. JAMA Pediatr 2016; 170: 964-970.

Если врачи не могут договориться, что делать пациенткам?



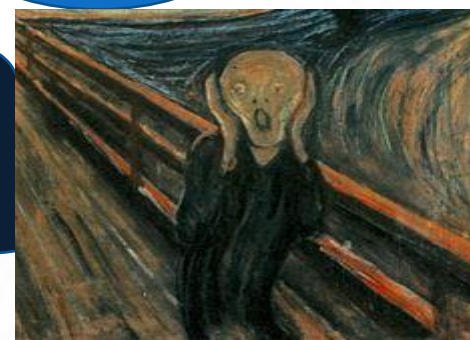
Прерывание?



Игнорировать болезнь?
Не принимать
лекарство?



А если будет
уродство????



Когда мы решаем вопрос назначения лекарства беременной

- Мы не должны:
 - Полагаться на «справочную» информацию
 - Верить, что новейшие знания означают наиболее достоверную информацию
- Мы должны:
 - Оценивать индивидуальные риски, связанные с болезнью без лечения
 - Оценивать индивидуальные риски нежелательных эффектов лекарств для матери, и для плода
 - Помнить, что мы говорим с не-специалистом с повышенным уровнем тревожности!!!

Обсуждайте с женщиной время воздействия

- Помните о периоде «все или ничего»!
- Помните о разных уязвимых периодах для одного и того же лекарства
- Помните о дозах!

Пациентка А. Ревматоидный артрит.
Метотрексат 10 мг/нед - 2 недели беременности

Пациентка В. попытка прерывания беременности.
метотрексат 37 мг/2 дня 6 недель беременности

Риски при приеме метотрексата реализуются в случае, если доза выше 10 мг/сутки, время воздействия – после 6-8 недель после зачатия

Дозозависимость

- Дозы варфарина выше 5 мг ассоциированы с повышенной частотой аномалий развития
- Это предостережение зафиксировано в современных рекомендациях по антикоагулянтной терапии беременных с протезированными клапанами. При более высокой дозе рекомендована замена на НМГ

Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol 1999;33:1637–41

Не все лекарства одинаково тератогенны! Сравниваем – с общепопуляционным (4%)

Общий риск развития аномалий

- Талидомид
- Ретиноиды
- Микофенолат

10-кратное
повышение риска

- Вальпроат
- Топирамат
- Варфарин
- Метотрексат

2-3 кратное
повышение риска

- Литий

1 случай на
100-1000 приемов
лекарства

Специфичные аномалии в популяции встречаются реже. Но отдельные лекарства могут увеличивать эти риски в большей степени, чем общие

- Вальпроевая кислота повышает общие риски аномалий в 2-3 раза,
- Риски развития ДНТ – в 20 раз

HALF
FULL



HALF
EMPTY

Пример индивидуального расчета риска

- Частота ДНТ в популяции 6,7 на 10 000
- Вальпроевая кислота – риск ДНТ в 20 раз выше, чем в популяции (RR=20)
- Если 10 000 женщин примут вальпроат, родится на 127 больше детей с ДНТ (134 вместо 7)
- Если 1 женщина приняла вальпроат в 1м триместре, риск ДНТ у ее ребенка 1,34% (вместо 0,067%); НО шанс рождения здорового ребенка – 98,7%!
- Если у нее родился ребенок с ДНТ – вероятность того, что виноват прием вальпроевой кислоты 95% ($100 \cdot (1,34 - 0,067) / 1,34$)

И врач, и женщина должны иметь возможность принять информированное решение о терапии

Сохранить жизнь и здоровье ребенка

Сохранить здоровье матери

Предоставить возможности лучшего современного лечения

Соблюсти нормы закона

Важно обсудить с женщиной тактику лечения

- Из 123 беременных со спорным решением относительно профилактики НМГ
- 51 – рекомендовали НМГ
- 72 – рекомендовали не использовать НМГ
- **12%** из первой группы отказались от НМГ
- **72%** из второй группы настояли на НМГ

Eckman et al.2014



Проект «Беременность без риска – информационно-просветительская служба и регистр»

Загородникова К.А., Горячкин А.Н. (Медицинский центр безопасности лекарств при беременности и лактации (Babyrisk), АНО «Информационно-аналитический центр социальных программ») при поддержке Фонда президентских грантов РФ (проект №17-2-011006) при информационной поддержке СПб ГКУЗ «Городской центр медицинской профилактики»

бесплатная линия:
8 800 222 92 21
www.babyrisk.ru

Предпосылки:

- 40% беременностей в РФ не запланированы
- 50% населения прибегают к самолечению
- 60% врачей рекомендуют прерывание беременности в случае приема женщиной лекарств на сроке до 5 недель
- 20% женщин детородного возраста в РФ курят
- 2-5% детей в Европе и США рождаются с признаками фетального алкогольного синдрома (ФАС) (статистики в РФ нет)
- 80% беременных и кормящих испытывают недостаток информации о безопасности внешних воздействий при беременности

Международные модели:

- *Европейская ассоциация ENTIS*
 - Создана после «талидомидовой трагедии»
 - Представительства во многих странах Европы
 - Консультируют беременных и врачей
 - Ведут локальные базы данных по единому образцу, которые в совокупности могут служить основой для научной обработки
 - В каждом центре работа организована независимо



Международные модели:

- *Американская ассоциация Mothertobaby*
 - Создана после «талидомидовой трагедии»
 - Представительства во всех штатах Америки, и в Канаде
 - Консультируют беременных и врачей
 - Предотвращают развитие ФАС путем консультаций (при поддержке национальных комитетов по образованию)
 - Ведут национальную базу данных, которая служит основой для научной обработки
 - Создают памятки по безопасному использованию лекарств для врачей и населения



MotherToBaby
Medications & More During Pregnancy & Breastfeeding
Ask The Experts

Цель и задачи проекта:

- *Повышение информированности населения и работников здравоохранения об общих и индивидуальных рисках, связанных с воздействием никотина, алкоголя, трав, биодобавок и других внешних факторов во время беременности*
 - Поддержка информационной «горячей линии» по вопросам безопасности никотина, алкоголя, трав, биодобавок и других воздействий при беременности
 - Разработка и регулярное проведение циклов образовательных мероприятий по вопросам безопасности никотина, алкоголя, трав, биодобавок и других внешних воздействий во время беременности для следующих категорий населения: женщины детородного возраста, беременные и их родственники, врачи, работники аптек
 - Создание регистра внешних воздействий при беременности с целью изучения связанных с ними рисков

