

Безопасность применения ЛС у беременных

Врач-клинический фармаколог, к.м.н.
Г.С. Аникин



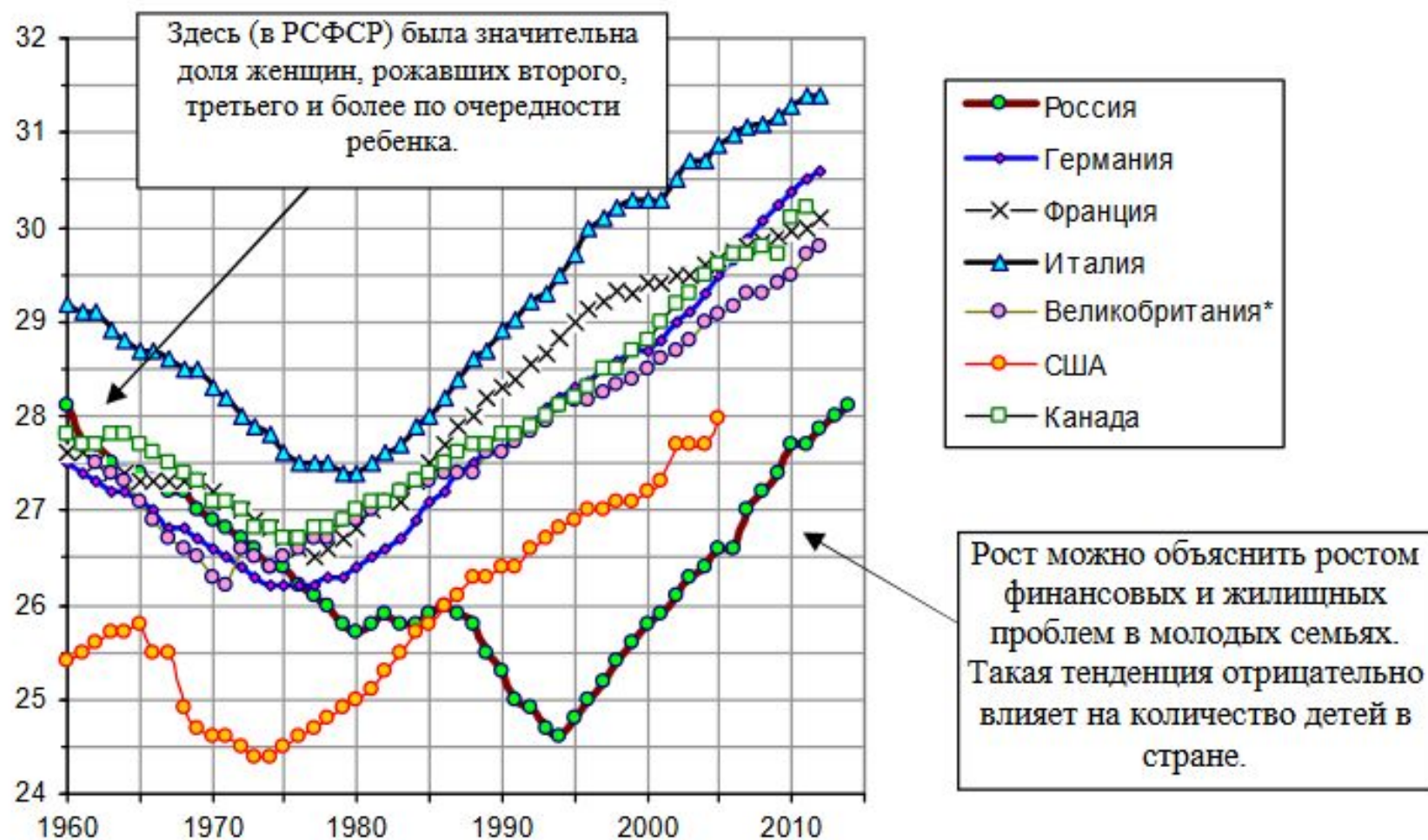
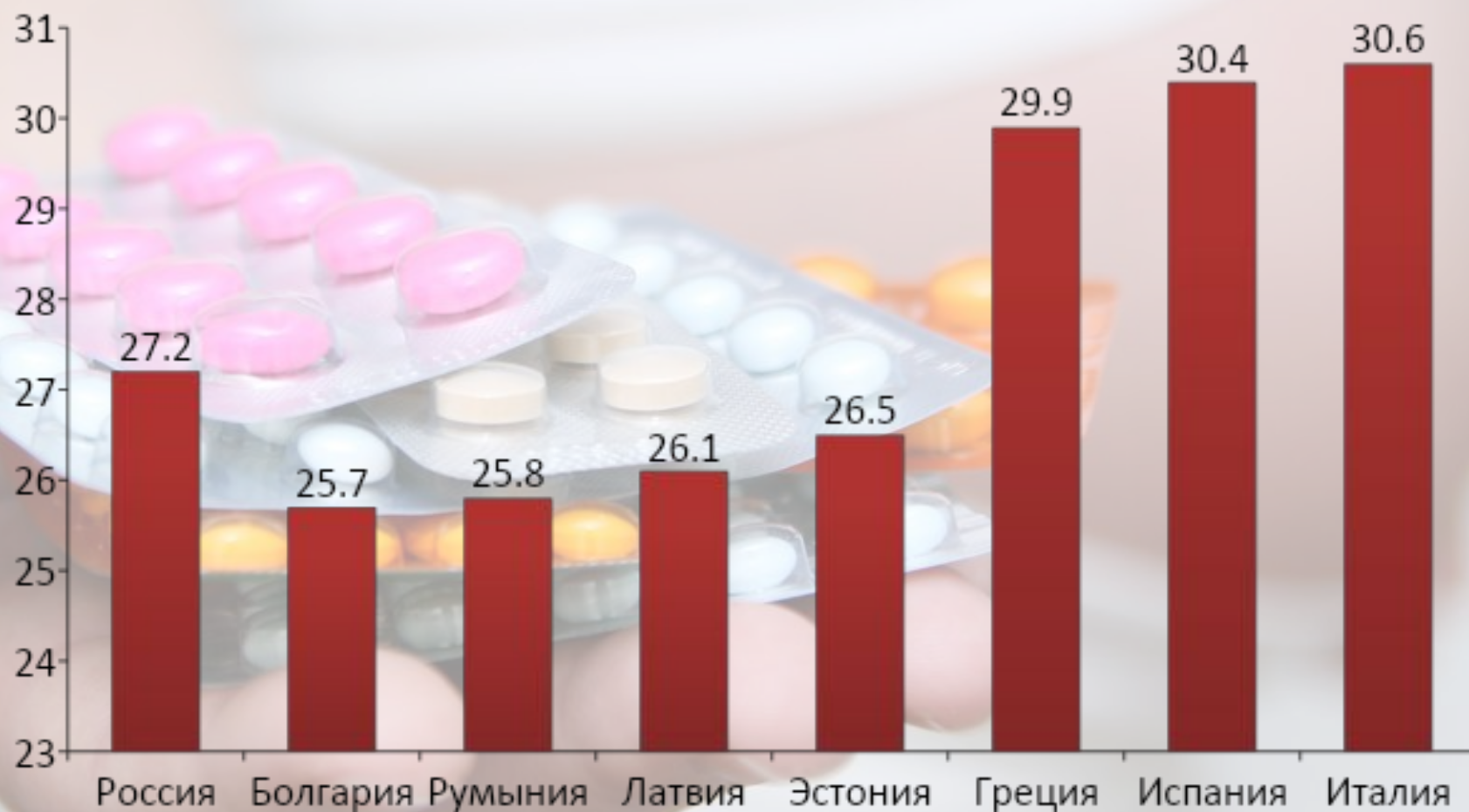
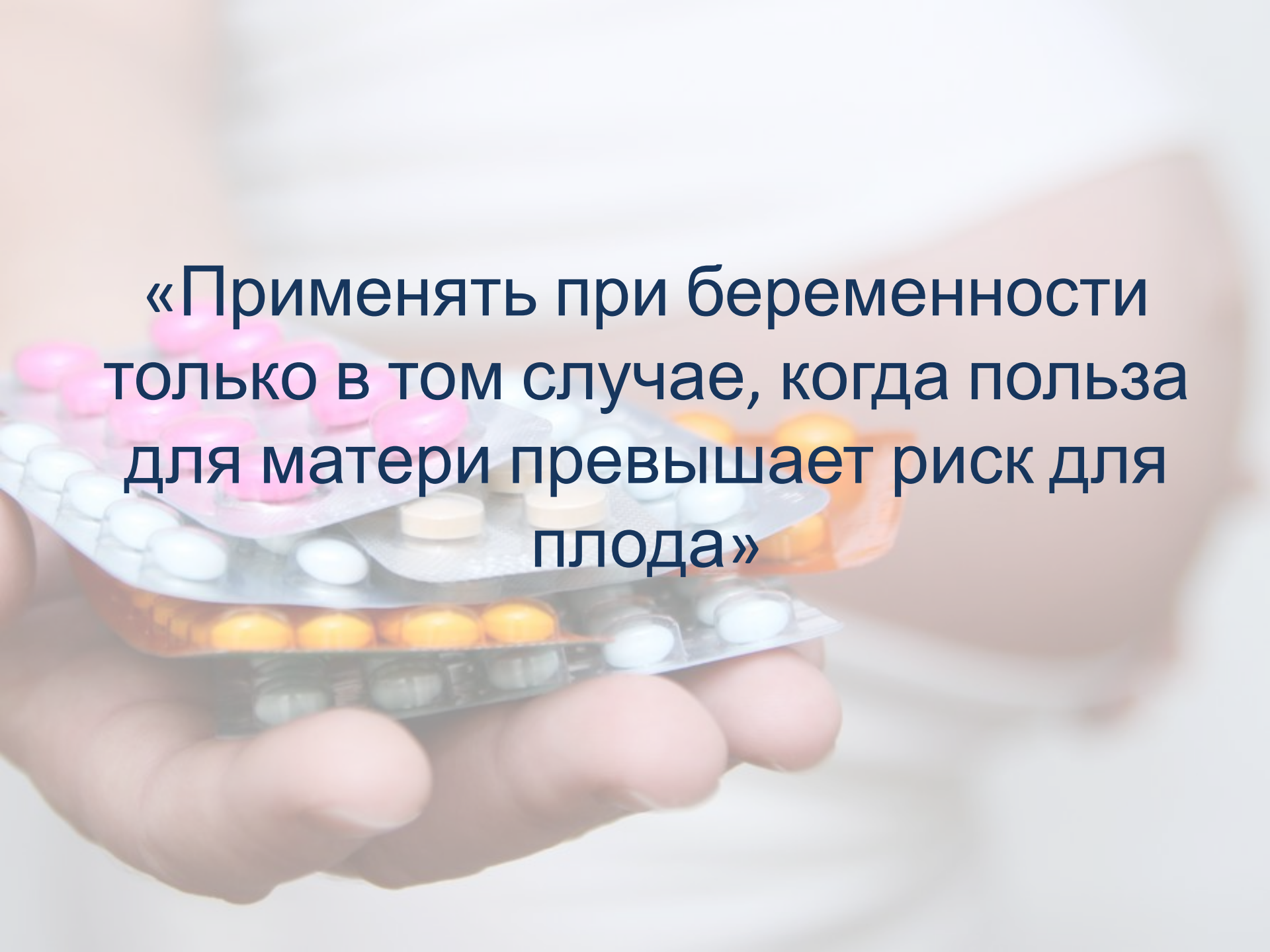


Рис. 2.140. Средний возраст женщин, родивших ребенка в данном году. Источники: Eurostat Yearbook; [I.24, I.28]; UNECE Statistical Database. * - данные по Великобритании для матерей, родивших ребенка в браке; источник: UK Office for National Statistics, Annual Abstract of Statistics; U.S. National Vital Statistical Reports; Демоскоп Weekly.

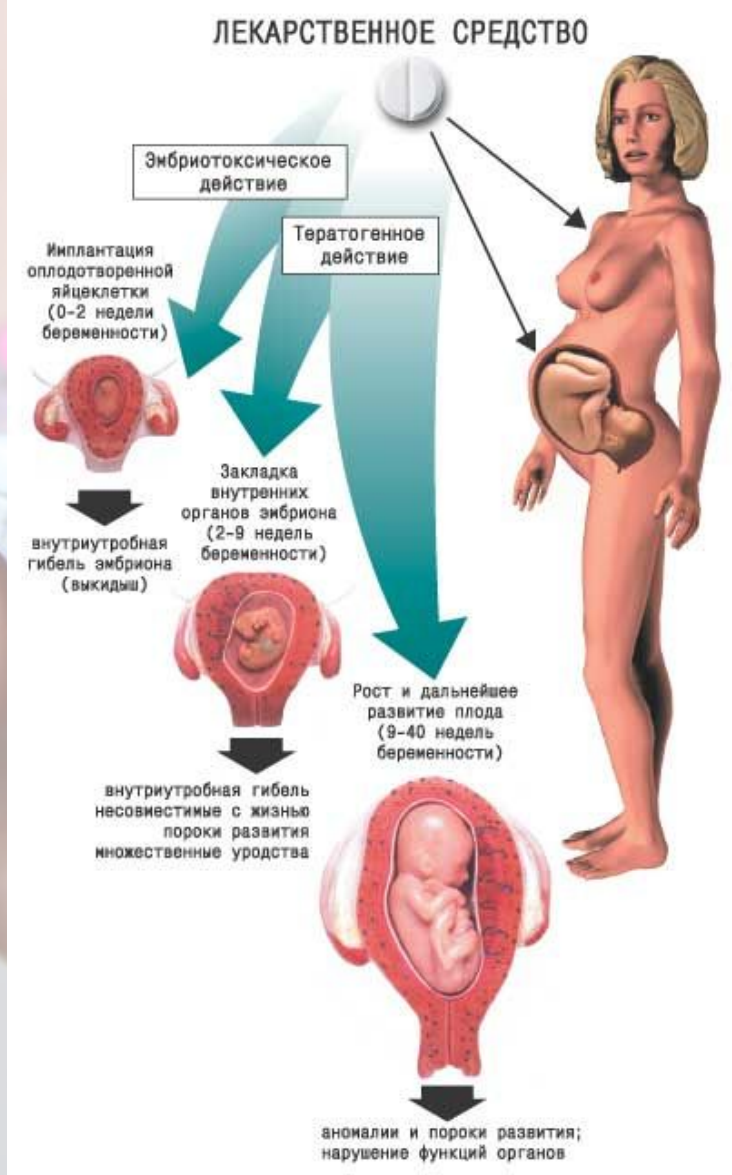
Средний возраст женщин, родивших первого ребенка



A close-up photograph of a person's hand holding several blister packs of medication. The packs contain pills in various colors: pink, white, orange, and yellow. The background is blurred, showing a white surface and a white cup.

«Применять при беременности
только в том случае, когда польза
для матери превышает риск для
плода»

В течение беременности выделяют три критических периода, когда эмбрион и плод наиболее уязвимы для воздействия лекарственных средств:



I критический период (2-я неделя беременности, когда повышается обмен веществ эмбриона) – велика опасность как тератогенных эффектов лекарственных средств, так и гибели эмбриона с последующим выкидышем;

II критический период (3-8я недели беременности – период органогенеза) – токсическое и тератогенное действие лекарственных средств с возможным развитием пороков, а также гибели плода;

III критический период (18-22я недели) – наиболее значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга, периферической нервной системы, гемопоэза, функций эндокринных желез; велика опасность развития пороков половых органов у плодов женского пола под влиянием андрогенов. Высокую частоту развития побочных эффектов фармакотерапии как у матери, так и у плода можно связать с особенностями фармакокинетики лекарственных средств у беременных в последнем триместре.

Женщины и мужчины – разные болезни, разная фармакология

- Женщины чаще страдают от аутоиммунных заболеваний, аутизма, депрессии...
- При приеме антидепрессантов и антипсихотических средств у женщин отмечаются более высокие концентрации ЛС¹.

Женщины и мужчины – разные болезни, разная фармакология

- Женщинам достаточно половинная доза противогриппозной вакцины для достижения того же уровня антител, который достигается у мужчин при введении полной дозы.

Женщины и мужчины – разные болезни, разная фармакология (2)

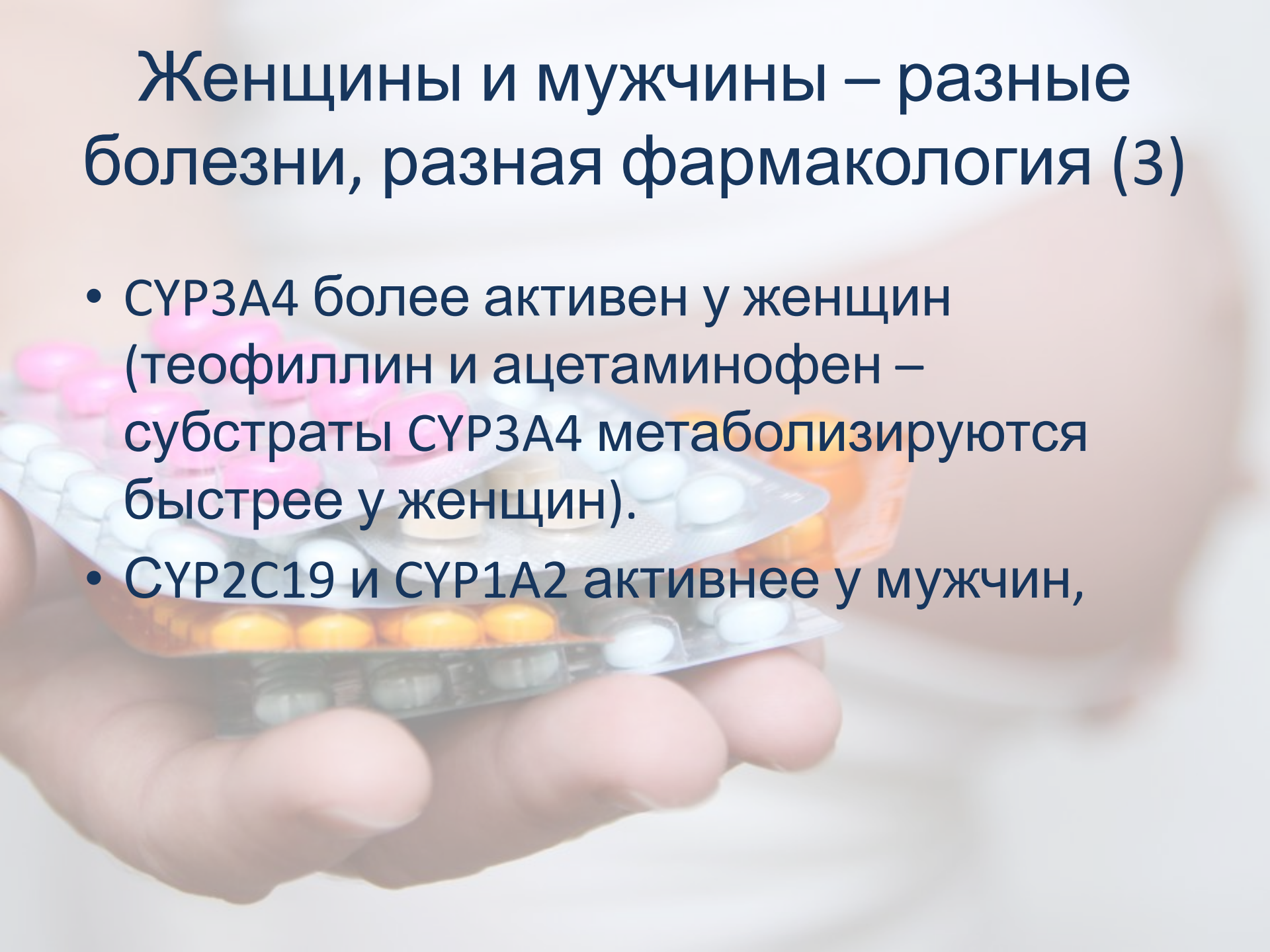
- Пентазоцин (опиоидный анальгетик) более эффективен у женщин, а ибупрофен у мужчин¹.
- НЛР чаще встречаются у женщин².
- У женщин замедленно время опорожнения желудка и более медленный пассаж по кишечнику.

1. <https://www.glowm.com/resources/glowm/cd/pages/v3/v3c060.html>

2. <http://www.gao.gov/products/GAO-01-286R>

Женщины и мужчины – разные болезни, разная фармакология (3)

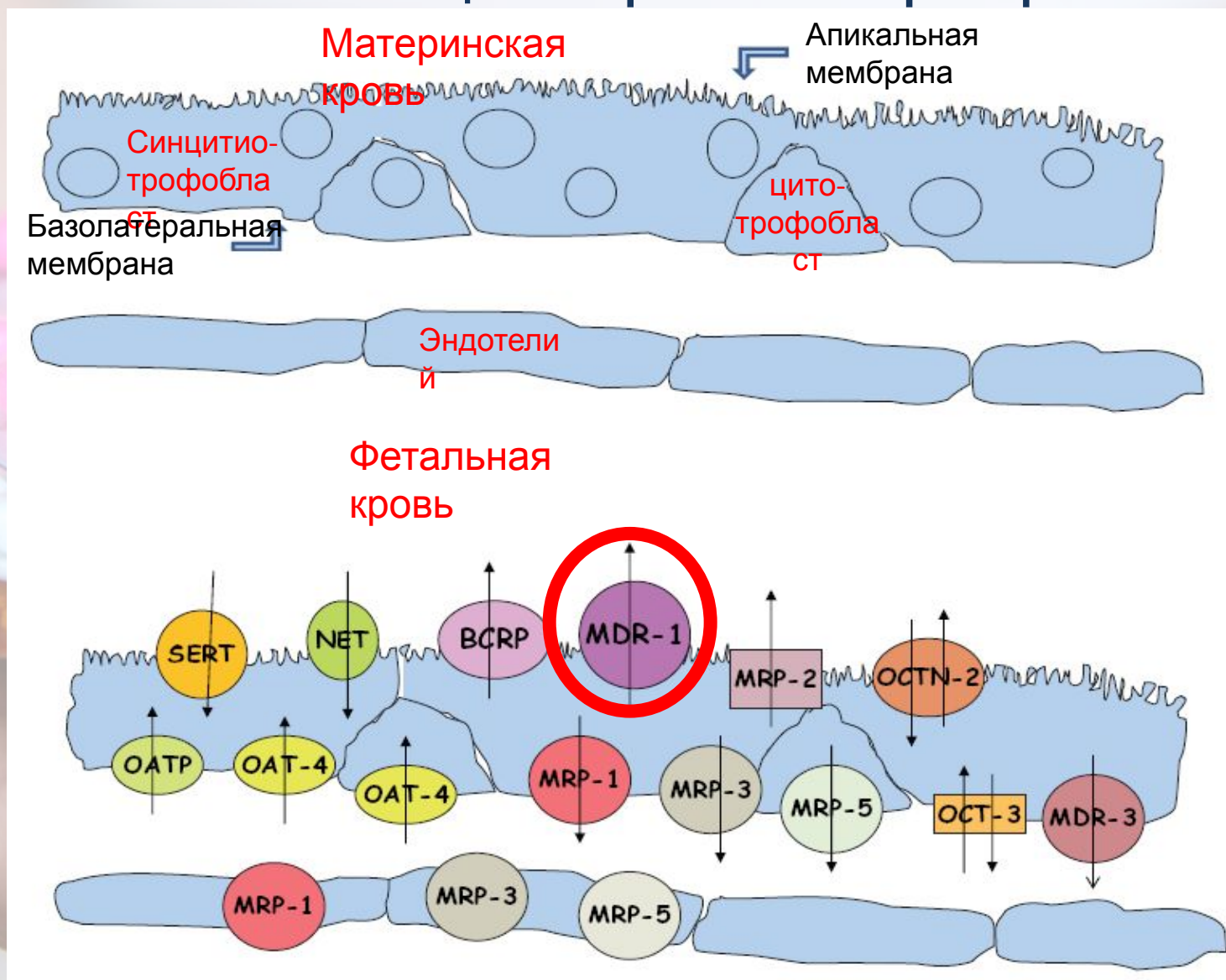
- CYP3A4 более активен у женщин (теофиллин и ацетаминофен – субстраты CYP3A4 метаболизируются быстрее у женщин).
- CYP2C19 и CYP1A2 активнее у мужчин,

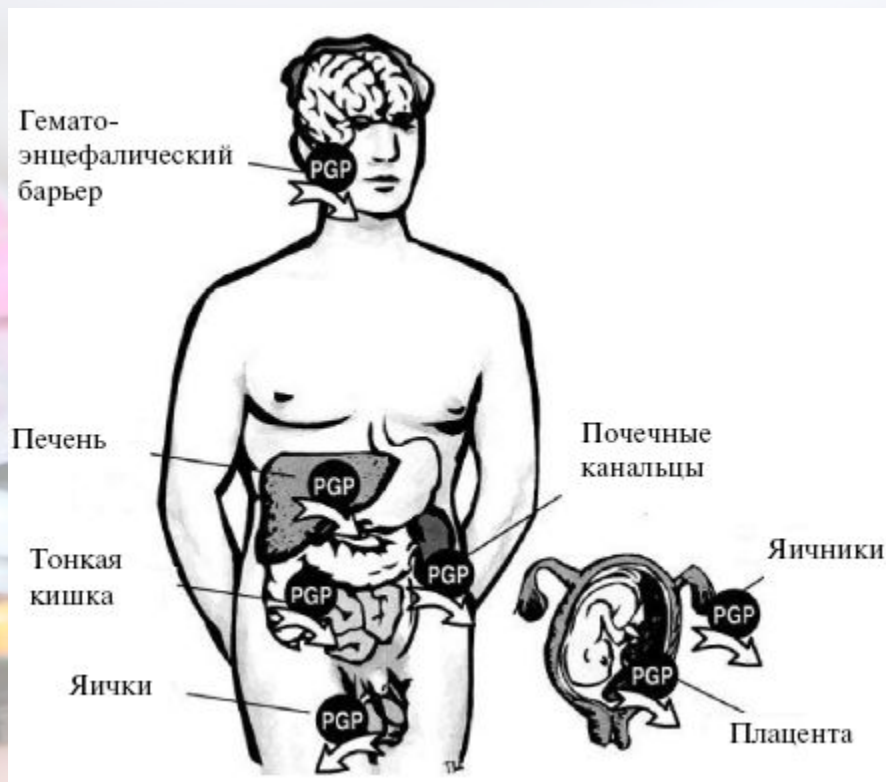


Изменение фармакокинетики ЛС при беременности

Изменение	Эффект
Увеличение количества воды в организме на 50%.	Увеличение объема распределения ЛС.
Снижение перистальтики кишечника.	Замедление всасывания ЛС
Снижение концентрации альбумина	Повышение концентрации ЛС, имеющих высокую связь белком (АСК, фенитоин)
Активация ферментов печени при увеличенной продукции женских половых гормонов	Изменение метаболизма ЛС
Увеличение почечного кровотока в 2 раза и более к 3-му триместру беременности	Увеличение скорости элиминации ЛС через почки.

Мембранные транспортеры гематоплацентарного барьера





Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2005, 14 (1)

Д.А.Сычев,^{1,2} И.В.Игнатьев,¹ Г.В.Раменская,¹ С.В.Колхир,² В.Г.Кукес^{1,2}

Применение субстратов и ингибиторов гликопротеина Р увеличивает риск развития аномалий у плода



Лекарственные средства, фармакокинетика которых связана с геном MDR-1

ЛС	Субстрат	Ингибитор	Индуктор	ЛС	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
Амиодарон	-	+	-	Ондансетрон	+	-	-
Амитриптилин	+	-	-	Пароксетин	+	-	-
Аторвастатин	+	+	-	Пентазоцин	-	+	-
Бромокриптин	-	+	-	Прогестерон	-	+	-
Верапамил	+	+	-	Пропафенон	-	+	-
Дексаметазон	+	-	+	Ранитидин	+	-	-
Дигоксин	+	-	-	Резерпин	-	+	-
Дилтиазем	+	-	-	Ретиноевая кислота	-	-	+
Дипиридомол	-	+	-	Рифампин	+	-	+
Домперидон	+	-	-	Сертралин	-	+	-
Интраконазол	+	+	-	Спарфлоксацин	+	-	-
Карведилол	-	+	-	Спинолактон	-	+	-
Кетоконазол	-	+	-	Такролимус	+	+	-
Кларитромицин	-	+	-	Талинолол	+	-	-
Кортизол	+	-	-	Телмисартан	+	-	-
Левифлоксацин	+	-	-	Терфенадин	+	-	-
Лозартан	+	-	-	Тетрациклин	+	-	-
Ловастатин	+	-	-	Фескофенадин	+	-	-
Лоперамид	+	-	-	Фенитоин	+	-	-
Метадон	-	+	-	Фенобарбитал	+	-	-
Метилпреднизолон	+	-	-	Фенотиазин	-	-	+
Морфин	+	-	+	Флуоксетин	-	+	-
Никардипин	-	+	-	Хлорпромазин	-	+	-
				Хинидин	+	+	-
				Целипролол	+	-	-
				Циклоспорин	+	+	-
				Циметидин	+	-	-
				Эритромицин	+	+	-

**Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего
гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ, 2005, 14 (1)

Категории безопасности ЛС при беременности (FDA)

Категория A
Awesome

Адекватные исследования не выявили риска для плода в I триместре и отсутствуют доказательства риска в дальнейшем

Категория B
Best

В эксперименте данных о неблагоприятном влиянии нет, в клинике исследования не проводились; или в эксперименте данные сомнительные, в клинике – безопасность доказана

Категория C
Caution

В эксперименте побочные эффекты выявлены, в клинике исследований не проводилось; потенциальная польза может превышать риск

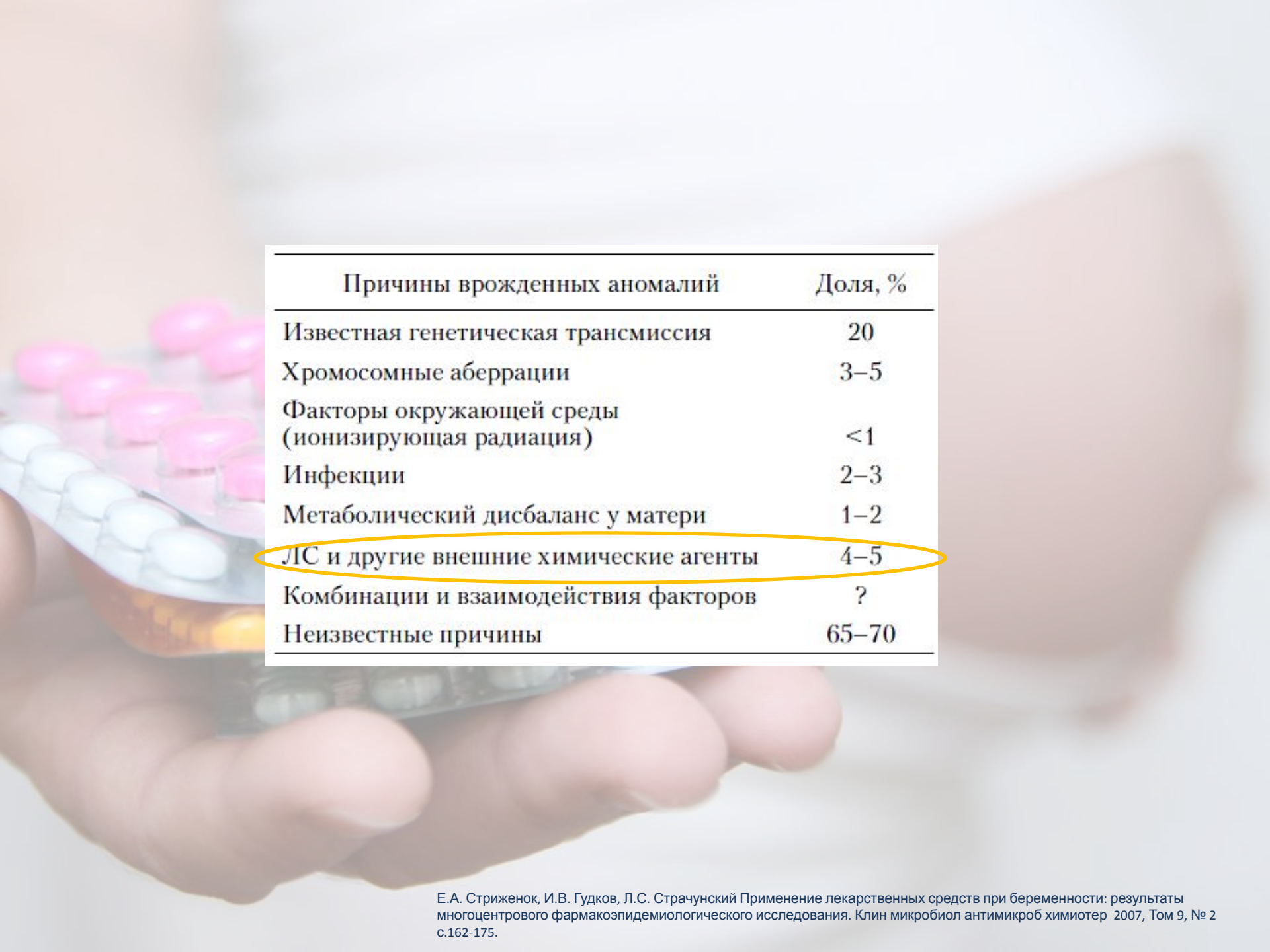
Категория D
Dangerous

Побочное действие у человека доказано; применение возможно лишь по жизненным показаниям

Категория X

Тератогенное действие доказано





Причины врожденных аномалий	Доля, %
Известная генетическая трансмиссия	20
Хромосомные aberrации	3–5
Факторы окружающей среды (ионизирующая радиация)	<1
Инфекции	2–3
Метаболический дисбаланс у матери	1–2
ЛС и другие внешние химические агенты	4–5
Комбинации и взаимодействия факторов	?
Неизвестные причины	65–70

Структура экстрагенитальной патологии у беременных



ЛС, наиболее часто назначаемые беременным



Е.А. Стриженко, И.В. Гудков, Л.С. Страчунский Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2007, Том 9, № 2 с.162-175.

Сахарный диабет при беременности

- Выделяют

- Прегестационный диабет (1 и 2 тип),
- Гестационный диабет (диагностируется во 2-3 триместре беременности и проходит самостоятельно после родов),

Часто СД при беременности осложняется АГ.

Целевые значения АД – 110-129/65-79 мм рт.

Прегестационный диабет	Гестационный диабет
Натощак ≤ 95 мг/дл (5,3 ммоль/л)	Натощак < 105 мг/дл (5,8 ммоль/л)
1-h после еды ≤ 140 мг/дл (7,8 ммоль/л)	1-h после еды < 155 мг/дл (8,5 ммоль/л)
2-h после еды ≤ 120 мг/дл (6,7 ммоль/л)	2-h после еды < 130 мг/дл (7,16 ммоль/л)

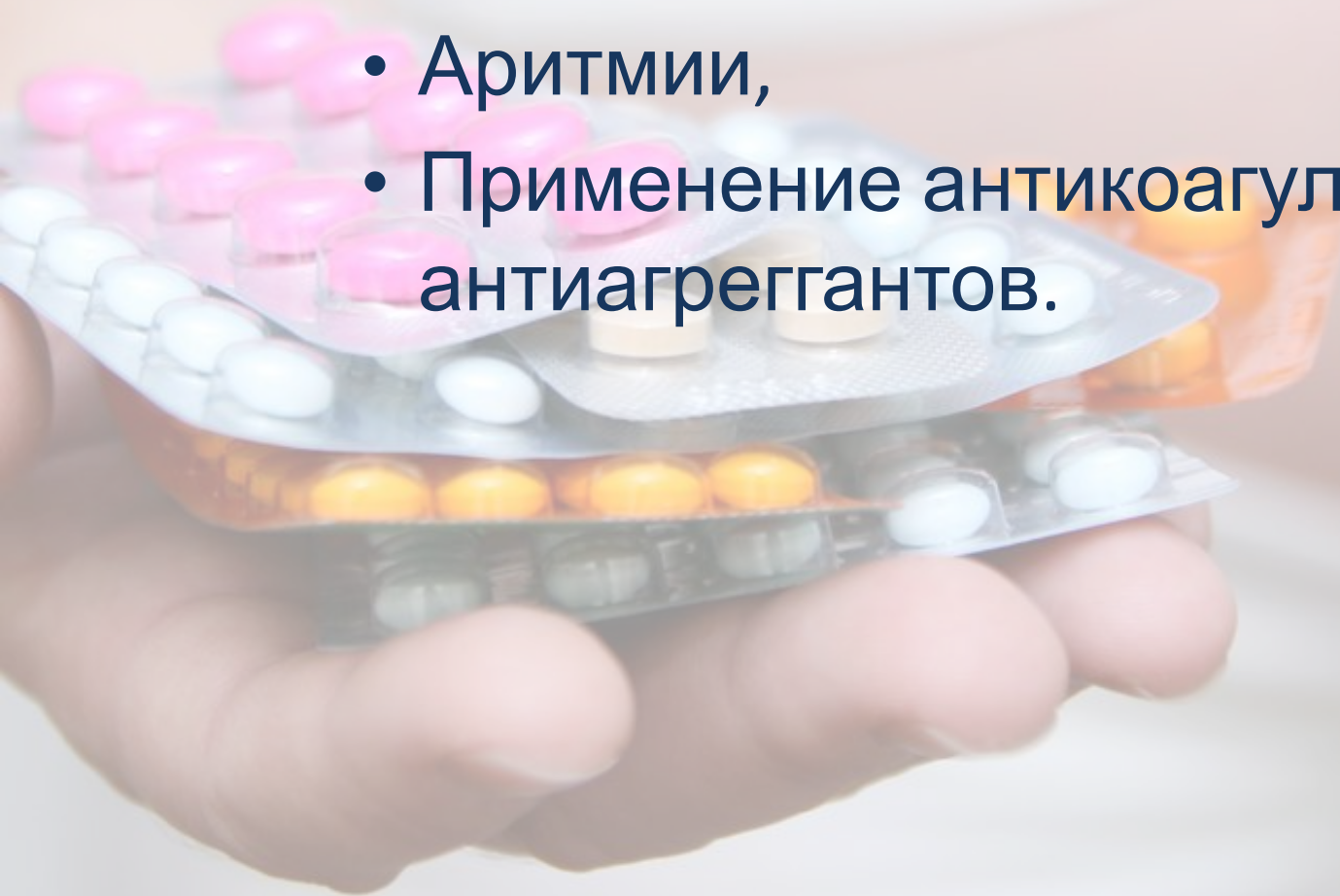
Сахарный диабет при беременности

- Большинство пероральных средств, эмбриотоксичны и противопоказаны беременным.
- Метформин и глибурид (класс В FDA) оба препарата проникают через плаценту и нет данных по безопасности при длительной терапии беременных.
- Инсулины гларгин и глюлизин - класс С FDA,
- Остальные инсулины - класс В FDA.



ЛС, влияющие на ССС

- АГ,
- Аритмии,
- Применение антикоагулянтов и антиагрегантов.





ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy

АГ

- Классификация у беременных
 - Уже существующая гипертензия (1-5%);
 - Гестационная гипертензия (6-7%);
 - Уже существующая гипертензия в сочетании с гестационной гипертензией с протеинурией;
 - Антенатальная не классифицируемая гипертензия.

АГ

- Особенности

- Наиболее часто встречается мягкая и умеренная АГ;
- Характеризуется низким риском ССР осложнений;
- Нормальная функция почек – благоприятный прогноз, преимущественно нефармакологическое лечение,
- В ряде случаев у беременных с уже существующей АГ из-за физиологического падения АД гипотензивная терапия может быть приостановлена.



European Heart Journal (2011) 32, 3147–3197
doi:10.1093/eurheartj/ehv218

ESC GUIDELINES



ESC Guidelines on the management of
cardiovascular diseases during pregnancy

АГ – нефармакологические методы лечения

- Ограничение соли не рекомендуется,
- Прием кальция 1 грамм в сутки. (снижает риск преэклампсии в 2 раза, особенно у беременных с высоким риском),
- Рыбий жир и поливитамины (профилактика АГ),
- Не рекомендуется снижение веса,
- Низкие дозы АСК (75-100 мг – класс А FDA) (назначается на ночь до планирования беременности и до 16 недели, затем после родов) (только у женщин с преэклампсией в анамнезе)



European Heart Journal (2011) 32, 3147–3197
doi:10.1093/eurheartj/ehr218

ESC GUIDELINES



ESC Guidelines on the management of
cardiovascular diseases during pregnancy

АГ – фармакотерапия (FDA)

A	?
B	Метилдопа (перерыв на 16-20 неделе – влияние на содержание допамина в НС плода), БАБ (пиндолол, ацебутолол). Гипотиазид.
C	БАБ (метопролол, тимолол, окспренолол, пропранолол, лабетолол) АК (нифедипин, амлодипин, фелодипин, нифедипин SR, исрадипин, дилтиазем)
D	Диуретики, клонидин, БАБ (атенолол)
X	иАПФ, БРА, ингибиторы ренина

Купирование гипертонического криза у беременных

- MgSO_4 – в/в струйно (класс A FDA),
- Метопролол в/в струйно,
- Диуретики не рекомендованы даже при преэклампсии – риск снижения кровотока в плаценте.



European Heart Journal (2011) 32, 3147–3197
doi:10.1093/eurheartj/ehr218

ESC GUIDELINES



**ESC Guidelines on the management of
cardiovascular diseases during pregnancy**

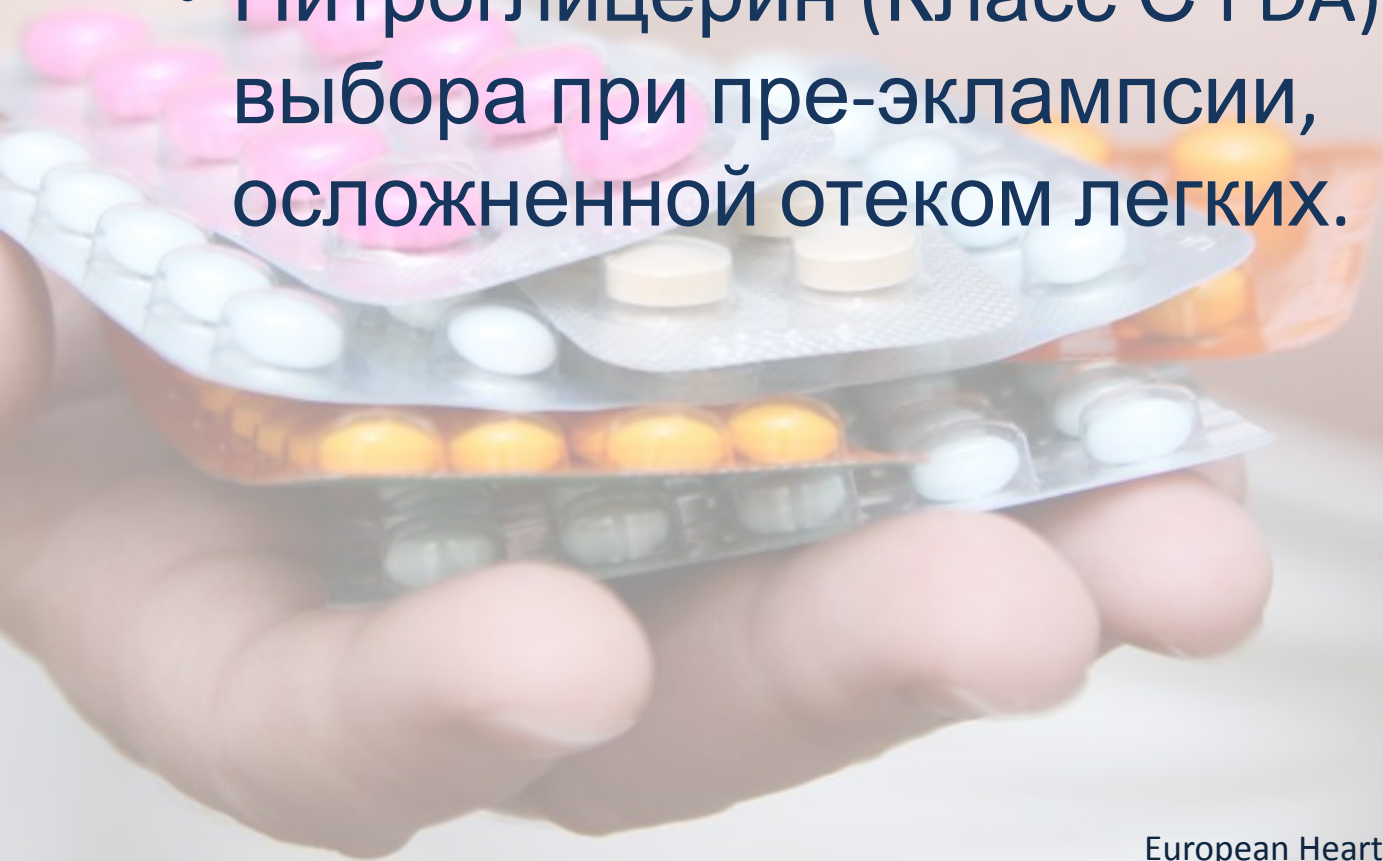
АГ – фокус на 3 степень!

САД 160-180 мм рт. ст.

- Начать в/в инфузию лабеталола (в РФ не зарегистрирован),
- Метилдопа или нифедипин перорально.
- Натрия нитропруссид (НПН) (класс C FDA) - препарат выбора (В/в введение 0,25–5,0 мкг/кг/мин).
 - При длительном применении высокий риск отравление плода цианидами в виду метаболизма НПН в тиоцианат.

АГ – фокус на 3 степень! САД 160-180 мм рт. ст.

- Нитроглицерин (Класс С FDA) препараты выбора при пре-эклампсии, осложненной отеком легких.





Аритмии

- Суправентрикулярная тахикардия:
 - Аденозин – препарат выбора (в/в),
 - При отсутствии эффекта – метопролол,
- Фокальная предсердная тахикардия:
 - БАБ (метопролол) или дигоксин.
- Фибрилляция предсердий:
 - Кардиоверсия – предпочтение,
 - Ибутилид или флекаинид.

Антикоагулянтная терапия

- Прямой ингибитор тромбина (IIa)
 - Дабигатран (класс C FDA) (рекомендуется избегать беременность в период приема дабигатрана).



Антикоагулянтная терапия

- Прямой ингибитор тромбина (IIa)
 - Дабигатран (класс C FDA) (рекомендуется избегать беременность в период приема дабигатрана).
- Прямые ингибиторы Ха
 - Ривароксабан (класс C FDA),
 - Апиксабан (класс B FDA) (не было отмечено токсичности в экспериментах на животных)

не рекомендуются беременным из-за риска кровотечения из плаценты и выкидыша.

Антикоагулянтная терапия

- Прямой ингибитор тромбина (IIa)
 - Дабигатран (класс C FDA) (рекомендуется избегать беременность в период приема дабигатрана).
- Прямые ингибиторы Ха
 - Ривароксабан (класс C FDA),
 - Апиксабан (класс B FDA) (не было отмечено токсичности в экспериментах на животных)
не рекомендуются беременным из-за риска кровотечения из плаценты и выкидыша.
- Прямые антикоагулянты (IIa)
 - Варфарин (класс X FDA),
 - Фенитоин (класс D FDA).

Антикоагулянтная терапия

- Непрямые антикоагулянты
 - Гепарин (класс С FDA),
 - Эноксапарин (класс В FDA),
 - Дальтепарин (класс В FDA),
 - Фраксипарин – не классифицирован FDA.



Антикоагулянтная терапия

- Непрямые антикоагулянты
 - Гепарин (класс C FDA),
 - Эноксапарин (класс B FDA),
 - Дальтепарин (класс B FDA),
 - Фраксипарин – не классифицирован FDA.

Применение НМГ наиболее безопасно в отношении развития остеопороза у беременных

Антиагреганты при ОКС

- АСК – препарат выбора,
- Клопидогрел (класс В FDA), препарат проникает через плаценту и показан только в случае крайней необходимости (например, после стентирования) и коротким курсом.

Антиагреганты при ОКС

- АСК – препарат выбора,
 - Клопидогрел (класс В FDA), препарат проникает через плаценту и показан только в случае крайней необходимости (например, после стентирования) и коротким курсом.
 - Тикагрелор (класс С FDA),
 - Празугрел (класс В FDA),
- Не
рекомендованы
у беременных

Бронхиальная астма и беременность (GINA 2015)

- Особенности

- Ухудшение симптомов в период беременности у 1/3 беременных, улучшение течения – 1/3,
- Повышенная восприимчивость к вирусным инфекциям,
- Обострение астмы, фактор риска преэклампсии, низкой массы плода, ранних родов и перинатальной смерти.
- АДЕКВАТНЫЙ КОНТРОЛЬ БА – ЗАЛОГ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ!

Бронхиальная астма и беременность (GINA 2015)

- Беременность – фактор риска обострения БА,
- Контроль состояния – каждые 4-6 недель,
- Не делать шаг назад у беременных, даже при длительной и стойкой ремиссии,
- Избегать контакта с табачным дымом.
- Активно обучать будущих родителей в плане контроля БА у матери.

Бронхиальная астма и беременность (GINA 2015)

Key changes in GINA 2015 update (1)



- Add-on tiotropium by soft-mist inhaler is a new 'other controller option' for Steps 4 and 5, in patients ≥ 18 years with history of exacerbations
- Management of asthma in pregnancy
 - Monitor for and manage respiratory infections
 - During labor/delivery, give usual controller, and SABA if needed
 - Watch for neonatal hyperglycaemia (especially in preterm babies) if high doses of SABA used in previous 48 hours
- Breathing exercises
 - Evidence level down-graded from A to B following review of quality of evidence and a new meta-analysis
 - The term 'breathing exercises' (not 'techniques') is used, to avoid any perception that a specific technique is recommended

БА: Активные вещества ИГКС

Беклометазон	С
Будесонид*	В
Мометазон	С
Флутиказон	С

БА

Формотерол	С
Сальметерол	С
Вилантерол	С
Альбутерол	С

*Будесонид в таблетках –
класс С

Лечение БА (GINA 2015)

- В любом случае, активное лечение БА в период беременности, перевешивает риск возможных осложнений!
- Отсутствует связь в применение ИГКС, КДБА, ДДБА, монтелукаста, или теофиллина с аномалиями развития плода.
- Отмена ИГКС – фактор риска обострения.

Обострение БА у беременных

- Стартовая терапия:
 - β_2 -агонисты, предпочтительнее фенотерол, сальбутамол – 2,5 мг через небулайзер каждые 60–90 мин;
 - кислород для поддержания сатурации на уровне 95%. Если сатурация <90%, ОФВ1 <1 л или ПСВ <100 л/мин, то:
 - продолжить введение селективных β_2 -агонистов (фенотерол, сальбутамол) через небулайзер каждый час.
- При отсутствии эффекта:
 - будесонид суспензия – 1000 мкг через небулайзер;
 - добавить через небулайзер ипратропия бромид – 10–15 капель, т. к. он имеет категорию В.
- При дальнейшем отсутствии эффекта:
 - преднизолон – 60–90 мг в/в (данный препарат имеет самый низкий коэффициент прохождения через плаценту).

Обострение БА у беременных

- При отсутствии эффекта:
 - будесонид суспензия – 1000 мкг через небулайзер;
 - добавить через небулайзер ипратропия бромид – 10–15 капель, т. к. он имеет категорию В.
- При дальнейшем отсутствии эффекта:
 - преднизолон – 60–90 мг в/в (данный препарат имеет самый низкий коэффициент прохождения через плаценту).
- При неэффективности проводимой терапии и отсутствии в лечении до обострения заболевания пролонгированных теофиллинов:
 - ввести теофиллин в/в в обычных терапевтических дозировках;
 - вводить β_2 -агонисты и суспензию будесонида каждые 1–2 ч.

ЖКТ

- Констипация,
- Кислотозависимые заболевания,
- Тошнота, рвота



ЖКТ- Констипация

- Модификация образа жизни:
 - Повышение физической активности,
 - потребление воды более 8 стаканов в день,
 - Потребление пищевых волокон более 20-35 грамм в сутки.
- Лактулоза (Класс В FDA) – наиболее безопасна,
- Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого (только для эпизодического применения)
 - Препараты сенны,
 - Кора крушины,



ЖКТ – Констипация

- Противопоказаны:
 - Минеральные масла – риск гиповитаминоза ADEK
 - Касторовое масло – преждевременное роды,
 - Солевые слабительные – задержка жидкости.



ЖКТ –

Кислотозависимые состояния

- Модификация образа жизни
 - Подъем головного конца кровати;
 - Не есть перед сном.
 - Ограничить прием индуцирующих рефлюкс продуктов (жирной пищи, шоколада, лука и чеснока, кофе, газированные напитки);
 - Ограничить продукты с низким pH (апельсиновый и ананасный соки);



ЖКТ – Кислотозависимые состояния

Лечение

Антациды, содержащие Ca, Mg и Al или сукралфат.

Избегать бикарбонаты в связи с риском алкалоза и гиперволемии плода и матери.

Нет эффекта

H₂-блокаторы (ранитидин (категория В FDA))

Циметидин, фамотидин, низатидин тоже В, но обладают меньшей доказательной базой

Нет эффекта

ЭГДС (подтверждение КЗЗ)

ИПП

ИПП при беременности

Омепразол	С	применение омепразола во время беременности в терапевтических дозах не ассоциируется со значимым тератогенным риском; возможно применение для профилактики аспирации в родах
Лансопразол	В	возможно применение для профилактики аспирации в родах
Пантопразол	В	возможно применение для профилактики аспирации в родах
Эзомепразол	В	Нет сообщений о тератогенных или других неблагоприятных эффектах у животных; данные о применении во время беременности у людей ограничены; возможно применение для профилактики аспирации в родах
Рабепразол	В	возможно применение для профилактики аспирации во время беременности

Diav-Citrin O1, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Feb 1;21(3):269-75.

Richter J. Review article: the management of heartburn in pregnancy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005; 22: 749–57.

Тошнота, рвота

- Факторы риска
 - Ожирение,
 - Первая беременность,
 - Молодой возраст,
 - Курение

Тошнота и рвота - Лечение

- Не рекомендуются для постоянного применения
 - Метоклопрамид (Класс В FDA),
 - Меклозин (Класс В FDA),
 - Прометазин (Класс С FDA),
 - Ондасетрон (Класс В FDA).

Антибактериальные средства

От 19 до 44%
беременным назначают
АБТ

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122034>

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0082932>

Факторы риска назначения АБТ

- Факторы риска назначения АБТ
 - Молодой возраст и курение – риск назначения АБТ при инфекциях мочевыводящих путей,
 - Уровень образования, бронхиальная астма и предыдущие роды – риск назначения АБТ при респираторных инфекциях,

Антибактериальные средства

A	-
B	Пенициллины, цефалоспорины, меропенем, монобактамы, макролиды, клиндамицин, ванкомицин, спектиномицин, фосфомицин, нитрофураны, полимиксины, метронидазол
C	Имипенем/циластатин, кларитромицин, фторхинолоны, гентамицин, линезолид, рифампицин, хлорамфеникол, триметоприм, ко-тримоксазол, сульфаниламиды
D	Аминогликозиды (кроме гентамицина), тетрациклины
X	-

Инфекции мочевыводящих путей и беременность

Первая линия		
Нитрофурантоин	В	100 мг per os 2 раза в день 5-7 дней
Амоксициллин	В	500 мг per os 2 раза в день 5-7 дней
Амксициллин-клавуланат	В	500/125 мг per os 2 раза в день 5-7 дней
Цефалексин	В	500 мг per os 2 раза в день 5-7 дней
Цефуроксим	В	100 мг per os 2 раза в день 5-7 дней
Вторая линия		
Фосфомицин	В	3 гр. однократно, обильно запить водой

НВ - Спирамицин

- Специальное разрешение FDA для лечения токсоплазмоза в первом триместре беременности.



Принципы АБТ при беременности

По возможности избегать
назначение АБ беременным,
тщательно взвешивать
соотношение польза/риск

Принципы АБТ при беременности

При наличии четких показаний к назначению АБП следует помнить, что:

- наиболее хорошо изученными препаратами при беременности являются пенициллины и цефалоспорины;
- среди макролидов следует отдавать предпочтение эритромицину, азитромицину и джозамицину;
- Клиндамицин, метронидазол, сульфаниламиды и хлорамфеникол можно использовать в качестве препаратов второго ряда, но на поздних сроках беременности у всех женщин следует избегать применения сульфаниламидов и хлорамфеникола;
- Гликопептиды и аминогликозиды - препараты резерва для лечения угрожающих жизни инфекций, рефрактерных к другим антибиотикам;
- Тетрациклины можно использовать только до 12 недели беременности, т. е. до момента, когда начинается формирование зубов;
- Избегать применения фторхинолонов в период беременности.

Связь АБТ при беременности и риск эпилепсии и церебрального паралича у детей

Methods

We determined the risk of cerebral palsy or epilepsy in children whose mothers were prescribed antibiotics during pregnancy using a cohort of 195,909 women linked to their live, term-born, singleton children. We compared the effect of antibiotic class, number of courses and timing of prescribing in pregnancy. Analyses were adjusted for maternal risk factors (e.g. recorded infection, age, chronic conditions, social deprivation, smoking status). Children were followed until age seven years or cessation of registration with the primary-care practitioner.

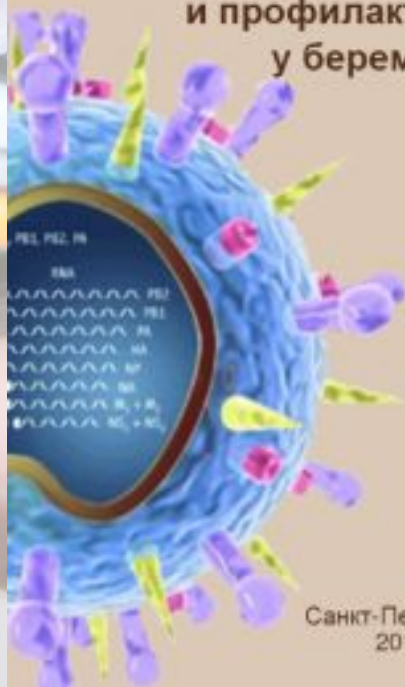
Results

In total, 64,623 (33.0%) women were prescribed antibiotics in pregnancy and 1,170 (0.60%) children had records indicating cerebral palsy or epilepsy. Adjusted analyses showed no association between prescribing of any antibiotic and cerebral palsy or epilepsy (adj.HR 1.04, 95%CI 0.91–1.19). However, compared with penicillins, macrolides were associated with an increased risk of cerebral palsy or epilepsy (adj.HR 1.78, 95%CI 1.18–2.69; number needed to harm 153, 95%CI 71–671).

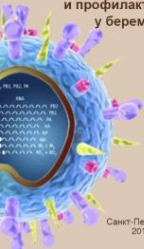
Профилактика гриппа у беременных

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Федеральный центр по гриппу
Национальный центр по гриппу ВОЗ

Методические рекомендации
по диагностике, лечению
и профилактике гриппа
у беременных



Санкт-Петербург
2014



ОРВИ и грипп при беременности

- **Жаропонижающие:**
 - Парацетамол (500-1000 до 4 раз в день (не более 4 гр. в сутки))
(FDA классифицирована только в/в форма - C)
 - Ибупрофен и Целекоксиб
(FDA – класс C до 30 недель, с 30 и более - класс D)

<http://www.drugs.com/pregnancy/ibuprofen.html>

<http://www.drugs.com/pregnancy/celecoxib.html>

<http://www.drugs.com/pregnancy/acetaminophen.html>

ОРВИ и грипп при беременности

Противовирусные препараты необходимо назначить при появлении первых признаков гриппа или ОРВИ.



1. **Осельтамивир (класс C FDA)** — препарат выбора 75 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 5 дней, при тяжелых/осложненных формах гриппа – увеличение дозы до 150 мг 2 раза в день до 10 дней,
2. **Занамивир (класс C FDA)** — в виде порошка для ингаляционного применения через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней,
3. **Интерферон альфа-2b (класс C FDA)** - **начиная с 14-ой недели** беременности в первые часы заболевания и до 3 дня болезни и в суппозиториях по 500 000 ME 2 раза в день.

<http://www.drugs.com/pregnancy/oseltamivir.html>

<http://www.drugs.com/pregnancy/zanamivir.html>

<http://www.drugs.com/pregnancy/interferon-alfa-2b.html>

Профилактика гриппа

- Неспецифическая профилактика

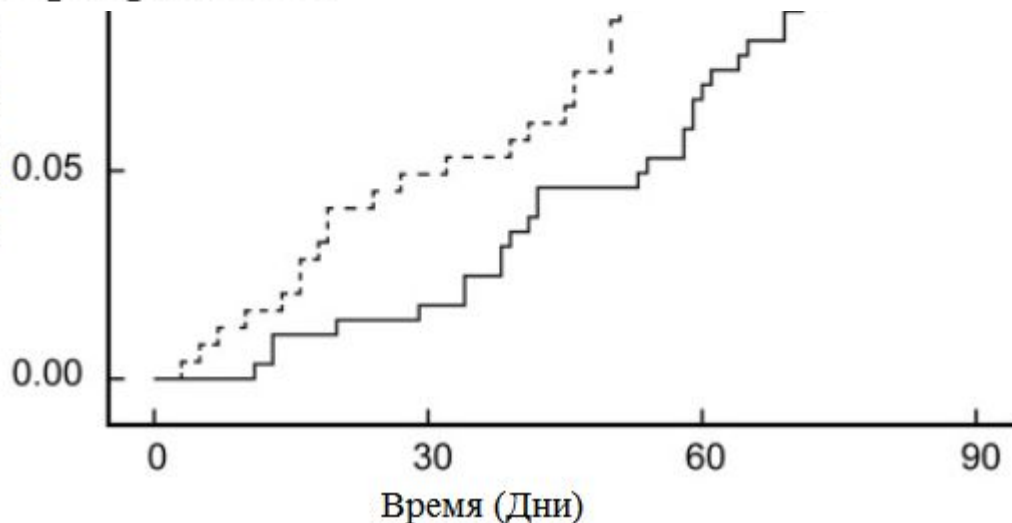
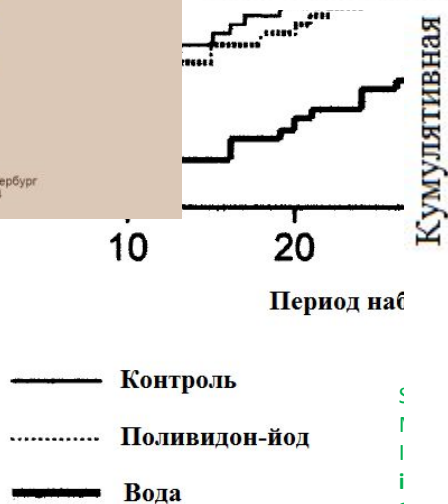
- Полоскание



50

0.20 — Зеленый чай
-- Вода

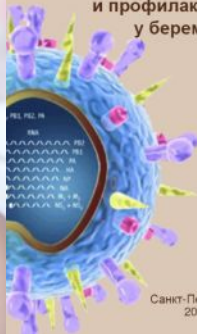
Беременным женщинам, входящим в ближайшее окружение лиц, заболевших ОРВИ или гриппом, необходимо проведение противовирусной химиопрофилактики в течение 10 дней (занамибир, осельтамивир, арбидол);



Профилактика гриппа

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Федеральный центр по гриппу
Национальный центр по гриппу ВОЗ

Методические рекомендации
по диагностике, лечению
и профилактике гриппа
у беременных



Санкт-Петербург
2014

Решение о вакцинации инактивированными гриппозными вакцинами беременных и кормящих грудью должно приниматься врачом индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений гриппозной инфекции. Наиболее безопасна вакцинация во втором и третьем триместре.



Обезболивающие при беременности

- Препаратом выбора считается парацетамол (класс С FDA (в/в форма)).
- НПВС и метамизол – не рекомендованы при беременности.



Обезболивающие при беременности

- Препаратом выбора считается парацетамол (класс С FDA (в/в форма)).
- НПВС и метамизол – не рекомендованы при беременности
- Из НПВС в первые два семестра беременности можно рассмотреть возможность назначения диклофенака, ибупрофена и целекоксиба (до 30 недели – класс С, после 30 – класс D)

Обезболивающие при беременности

- Кодеинсодержащие препараты
 - Кодеин (класс C FDA) – может быть назначен в случае неэффективности других ЛС
 - Морфин (класс C FDA) – тоже.
 - При длительном применении развивается синдром отмены у новорожденного.

Обезболивающие при беременности

- Кодеинсодержащие препараты
 - Кодеин (класс C FDA) – может быть назначен в случае неэффективности других ЛС
 - Морфин (класс C FDA) – тоже.
 - При длительном применении развивается синдром отмены у новорожденного.

Кодеин может быть использован и в качестве противокашлевого средства у беременных при сухом надсадном кашле.

Мигрень у беременных особенности течения

- Наиболее часто приступы мигрени наблюдаются в первом триместре.
- В период беременности у 60-70% женщин уменьшается количество приступов.

Терапия мигрени у беременных

Category A	Category B	Category C	Category D	Category X
None	Acetaminophen Caffeine Cyproheptadine Diphenhydramine Memantine Metoclopramide Ondansetron Lidocaine	Triptans (all) Promethazine Narcotics NSAIDs (1st and 2nd trimesters) Butalbital Prochlorperazine Aspirin (1st trimester) Methocarbamol Gabapentin Zonisamide Quetiapine Propranolol Nadolol Metoprolol SSRI and SNRI antidepressants (except paroxetine) Tizanidine Baclofen Amitriptyline Onabotulinum toxinA	Magnesium Benzodiazepines Isometheptine NSAIDs (3rd trimester) Butorphanol Isometheptine Aspirin (2nd and 3rd trimesters) Valproic acid Topiramate Nortriptyline Imipramine Lithium Paroxetine	Dihydroergotamine (DHE)

Оценка безопасности триптанов

- 4204 женщины, страдающие мигренью и принимавшие триптаны при беременности.
- Не отмечено связи с развитием психомоторных нарушений, проблем с коммуникацией, темпераментом у детей 3-х лет

Кофеин (входит в цитрамон)

- Проникает через плаценту,
- В 1980 году FDA официально заявило, что потребление кофеина при беременности должно быть сведено к минимуму,
- Классифицирован только кофеина цитрат для инъекций - класс C FDA,
- Не доказано наличие тератогенного и фетотоксического влияния на плод,

Кофеин – осторожно!

- 18 478 – рожениц,
- Показано, что потребление 8 и более чашек кофе в день приводят к повышению риска мертворождение более чем в 2 раза.

Противоаллергические средства

Н1-блокаторы	Исследования по безопасности	FDA
Цетиризин	Не показал при испытании у животных в высоких дозах фетотоксичности.	B
Фексофенадин	Не отмечено тератогенности у животных, но повышенная частота низкой массы у детенышей крыс.	C
Терфенадин	Повышенный риск полидактилии и дефектов укорочения конечностей.	C
Лоратадин	Не показал при испытании у животных в высоких дозах фетотоксичности.	B
Клемастин	Из 1617 беременных принимавших клемастин в первом триместре беременности врожденные пороки развития наблюдались у 71 новорожденного (1-ССС, 3 – волчья пасть, 4 – полидактилия...), однако связи с приемом клемастина не найдено. Среди 3026 женщин – повышенный риск ретинопатии недоношенных	B – принимать, только если польза превышает риск.

Муколитики

- Амброксол – класс C FDA,
- Ацетилцистаин, месна – класс B FDA,
- Гвайфенезин – анализ 229 101 новорожденных не показал повышения частоты развития аномалий. Класс C FDA

Интраназальные деконгестанты

- Ни один не классифицирован FDA,
- С их применением в первом триместре связывают развитие пилорического стеноза у новорожденных (ОР – 1,9 – в целом, 2,9 у ксилометазолина) и трахеопищеводной фистулы (ОР 3,3)
- При применении их во втором и третьем триместрах такой зависимости не найдено

**Общая рекомендация – не
превышать рекомендуемую**

Витамины при беременности

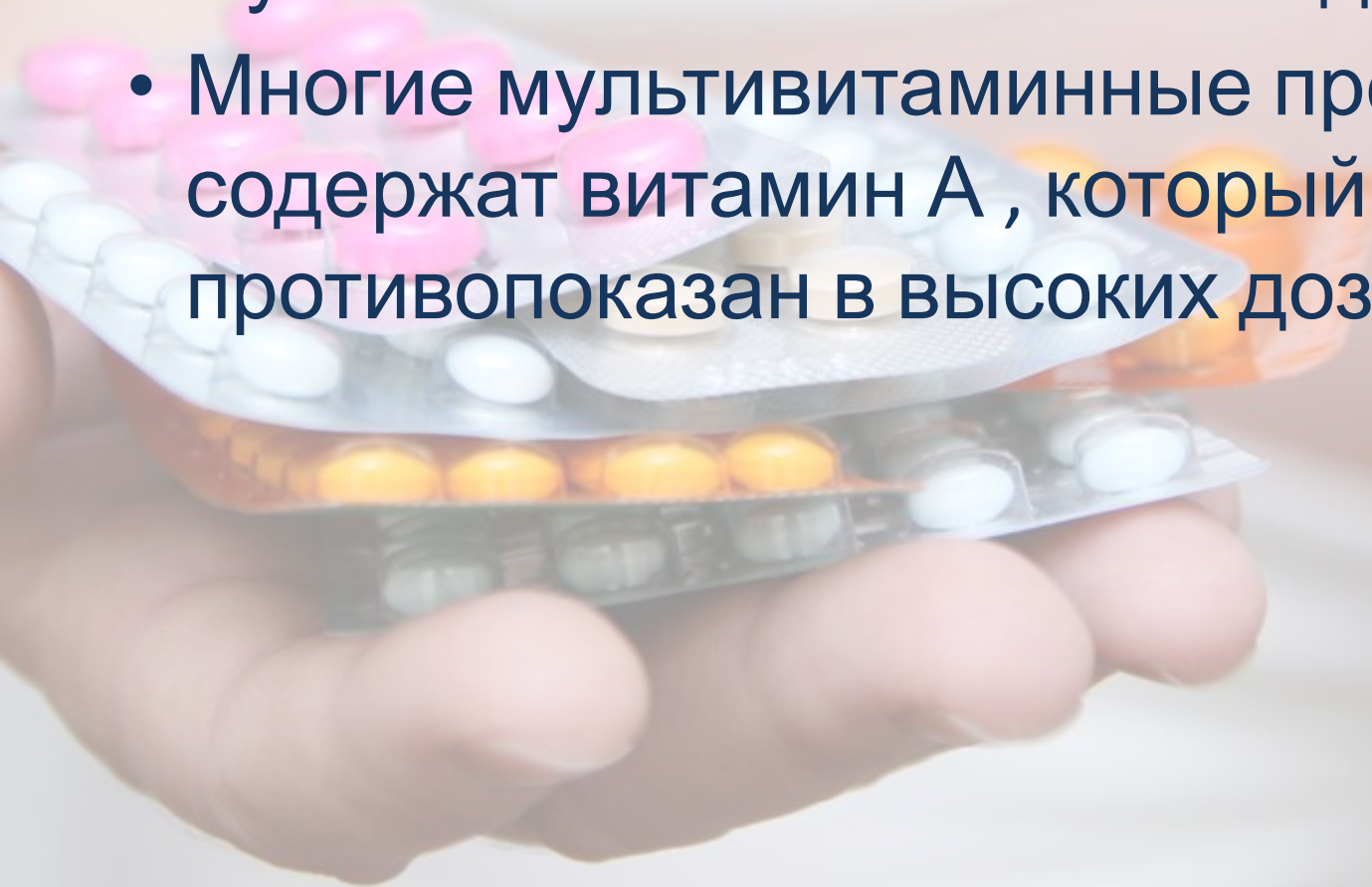
Витами н	Назначение при беременности	Тератогеннос ть
А	При четких показаниях не более 6000 МЕ в сутки,	+
В1	Нет необходимости	Не отмечено
В2	Нет необходимости	Не отмечено
В3	Нет необходимости	Не отмечено
В6	Показан только при терапии изониазидом, а также в комплексной терапии тошноты и рвоты	Не отмечено
В12	Нет необходимости при обычном питании, рассмотреть у вегетарианцев и веганов.	Не отмечено

Витамины при беременности

Витамины	Назначение при беременности	Тератогенность
Фолиевая кислота	Показана назначение при профилактике дефектов нервной трубки 0,4-0,8 мг/сутки. Назначают при планировании беременности до 8 недели беременности.	Не отмечено
С	Нет необходимости	Не отмечено
D	Высокие дозы противопоказаны, т.к. токсичны для плода. При сбалансированной диете в назначении нет необходимости	+
Е	Нет необходимости	Не отмечено
К	Показан при приеме антиконвульсантов, рифампицина, изониазида и при нарушении микрофлоры кишечника	Не отмечено

Мультивитамины

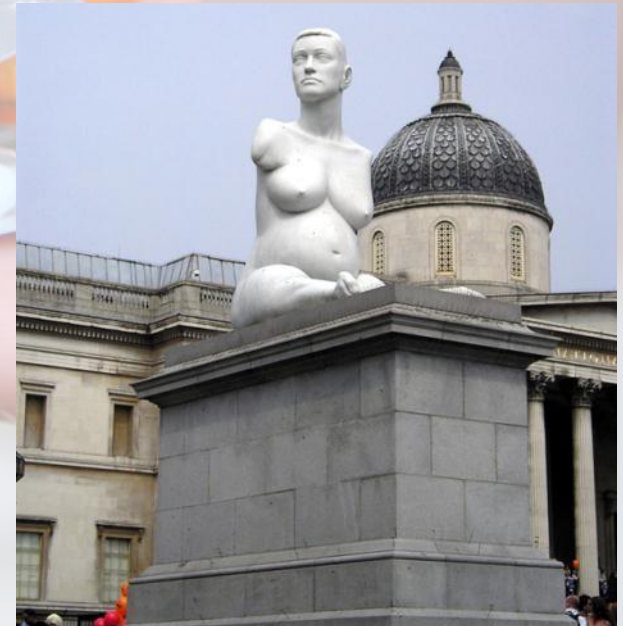
- При сбалансированной диете в мультивитаминах нет необходимости.
- Многие мультивитаминные препараты содержат витамин А , который противопоказан в высоких дозах.



Микроэлементы при беременности

Элемент	Назначение при беременности	Тератогенность
Железо	Показан при $Hb < 100$ г/л. Предпочтительно двухвалентное железо перорально.	Не отмечено
Кальций	Имеет смысл 500 мг кальция в день	Не отмечено
Фтор	1 мг фторидов в сутки может назначаться без риска для плода для профилактики кариеса Избегать одновременного применения кальция.	Не отмечено
Стронций	Нет необходимости	Не отмечено
Цинк	Нет необходимости	Не отмечено

Талидомидовая трагедия



Как снизить риск эмбриотоксичности?

- При назначении тератогенных ЛС **ВСЕМ** женщинам репродуктивного возраста обсуждать необходимость контрацепции на период их приема.
- Оценивать эффективность пероральных контрацептивов:
 - Антиконвульсанты, пенициллины, тетрациклины, барбитураты, рифампицин, карбамазепин снижают ИХ эффективность.

Как снизить риск эмбриотоксичности?

- При назначении тератогенных ЛС для терапии хронических заболеваний, рассмотреть возможную альтернативу. При невозможности обсудить риски с пациенткой.
- Отдавать предпочтение немедикаментозным методам лечения.
- Все ЛС назначать в минимально эффективных дозах и на минимальный срок.



Благодарю
за
внимание