

Подходы к оценке рисков при применении лекарств у кормящих. Что нам может сказать инструкция?

Анна Александровна Иванова
СПбГБУЗ «ДГБ№17 Св. Николая Чудотворца»,
Служба Babyrisk

Я представляю ДГБ№17 и Babyrisk



Babyrisk

Беременных лечить страшно

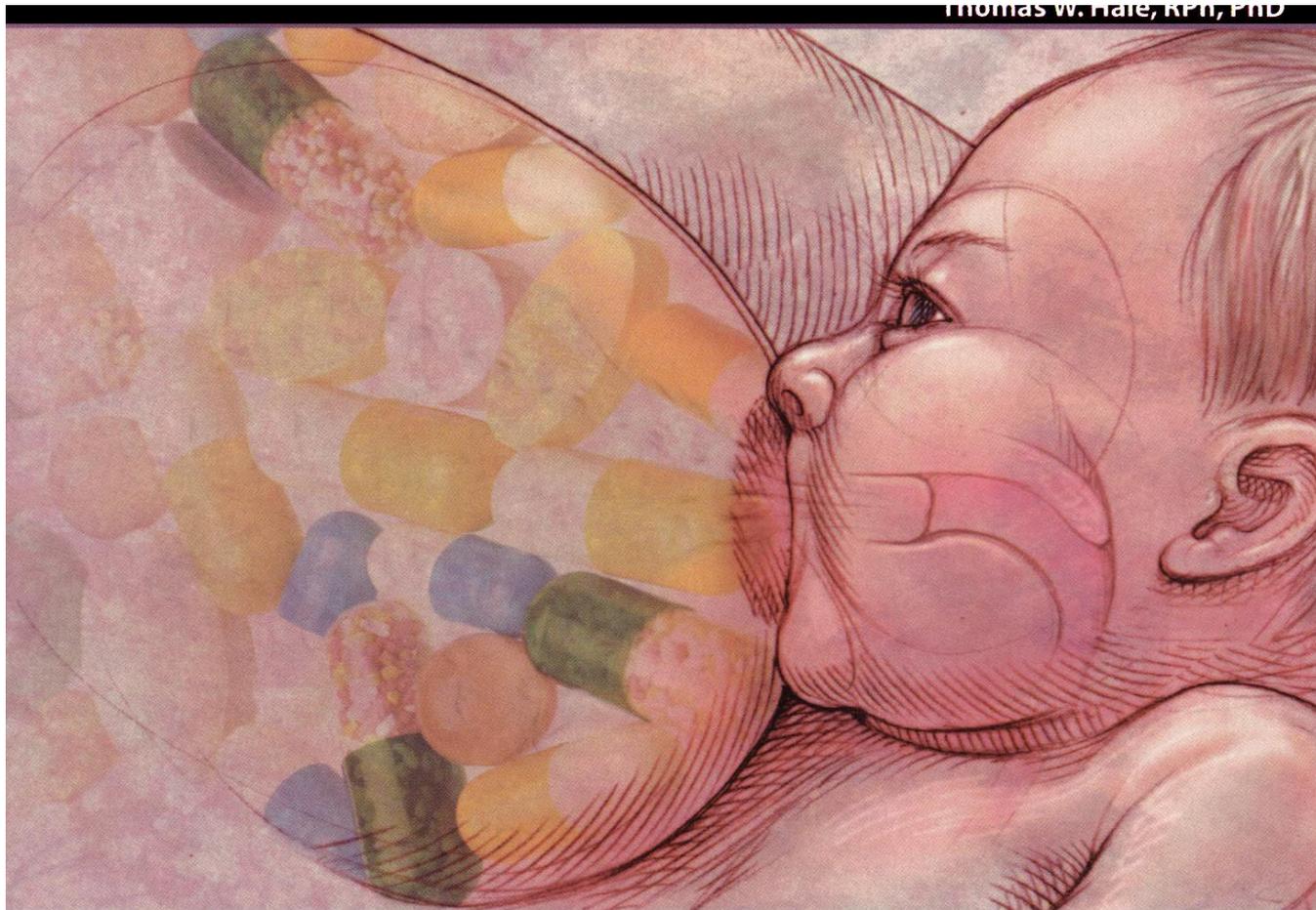


Кормящих лечить не страшно

Кормящих лечить не страшно



Страшно разрешить кормить



Почему мы отстаиваем право
ребенка на грудное
вскармливание?

Грудное вскармливание – не только питание, но и терапия

- **Полипотентные стволовые клетки** могут дифференцироваться в клетки нервной системы.
- Активно изучают вопрос возможности **репарации головного мозга** ребенка при вскармливании грудным молоком.
- Стволовые клетки грудного молока – биологический субстрат, объясняющий более **высокий уровень интеллекта** у детей на ГВ

Когда надо переходить на смесь?

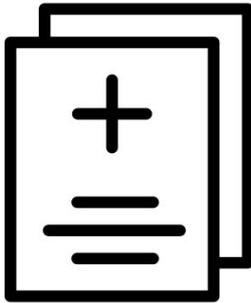


Мало абсолютно противопоказанных во время лактации лекарств

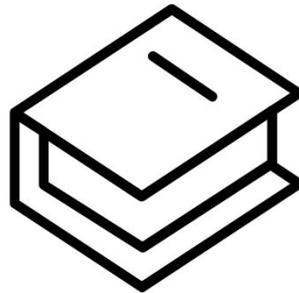
- Амiodарон
- Противоопухолевые средства
- Соли золота
- Препараты лития
- Радиоактивные препараты
- Ретиноиды
- Кодеин
- Вещества, вызывающие зависимость

У остальных лекарств надо
оценивать риск

Наш алгоритм ответа на вопросы



Инструкци
я

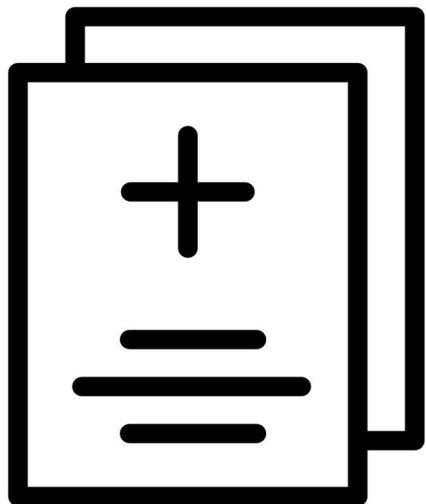


Справочная
информаци
я

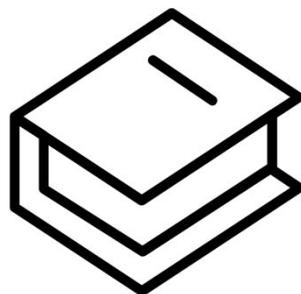


Литературны
й поиск

Наш алгоритм ответа на вопросы



Инструкци
я



Справочная
информаци
я

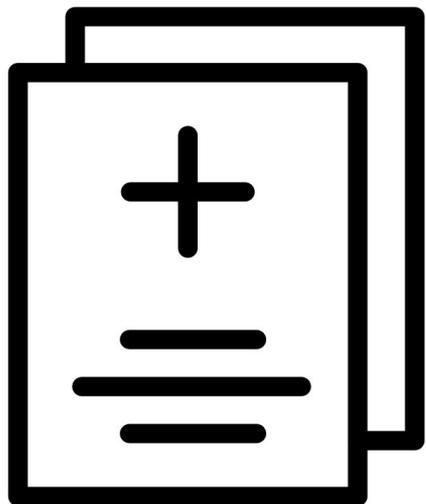


Литературны
й поиск

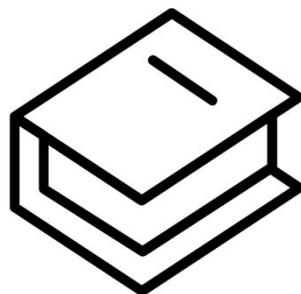
Вопрос

Кормящей матери предстоит МРТ с контрастом гадовист (гадобутрол). Ребенку 2 месяца. Можно ли не прекращать ГВ?

Наш алгоритм ответа на вопросы



Инструкци
я



Справочная
информаци
я



Литературны
й поиск



Инструкция по медицинскому применению

Государственный реестр
лекарственных средств

grls.rosminzdrav.ru



Государственный реестр лекарственных средств

Лекарственные препараты Фармацевтические субстанции

Номер регистрационного удостоверения / реестровой записи

МНН / группировочное (химическое) наименование

Лекарственная форма

Торговое наименование **гадовист**

Наименование держателя / владельца регистрационного удостоверения

Производитель

Страна

строк на странице Найти Найдено: 4 запис.

№ п/п	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Регистрационный номер	Дата государственной регистрации	Дата окончания действ. рег. уд.	Дата переоформления РУ
1	Гадовист®	Гадобутрол	раствор для внутривенного введения;	Байер Шеринг Фарма АГ	Германия	П N014546/01	29.01.2009		
2	Гадовист®	Гадобутрол	раствор для внутривенного введения;	Байер Фарма АГ	Германия	П N014546/01	29.01.2009		17.01.2013
3	Гадовист®	Гадобутрол	раствор для внутривенного введения;	Байер АГ	Германия	П N014546/01	29.01.2009		02.10.2017
4	Гадовист®	Гадобутрол	раствор для внутривенного введения;	Байер Фарма АГ	Германия	П N014546/01	29.01.2009		24.10.2016



П N014546/01,
2016

П N014546/01-210916

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Гадовист®/Gadovist®

Регистрационный номер: П N014546/01

Торговое наименование: Гадовист®/Gadovist®

Международное непатентованное наименование: Гадобутрол/Gadobutrol

Лекарственная форма: Раствор для внутривенного введения

СОСТАВ

В 1 мл раствора содержится:

Активное вещество:

604,72 мг (1,0 ммоль) гадобутрола.

Вспомогательные вещества: калкобутрол натрия 0,513 мг, трометамол 1,211 мг, хлористоводородная кислота 0,1 М до pH 7,2 ± 0,2, вода для инъекций до 1 мл.

ОПИСАНИЕ



Инструкция по медицинскому применению

1. Применение во время лактации
2. Фармакокинетика
3. Какую дозу получит с молоком ребенок
4. Применение у детей



Инструкция по медицинскому применению

1. Применение во время лактации
2. Фармакокинетика
3. Какую дозу получит с молоком ребенок
4. Применение у детей



Что пишут обычно в инструкциях?

Матвеев А.В. с соавт. – анализ данных о безопасности применения во время лактации 11 155 инструкций.



Что пишут обычно в инструкциях?

Матвеев А.В. с соавт. – анализ данных о безопасности применения во время лактации 11 155 инструкций.

В 1020 (9,14%) – нет указаний на использование ЛС в этот период.



В большинстве случаев инструкция запрещает ГВ во время лечения



Матвеев А.В., Езерницкий А.Е., Чурилов Н.Н. «Лекарства и лактация: насколько противоречивы инструкции и что с этим делать?» Конференция «Безопасность лекарственных средств – острые фундаментальные и прикладные вопросы», 2017



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Гадовист® следует применять с осторожностью при наличии следующих состояний:

- гиперчувствительности к сходным контрастным средствам на основе гадолиния (КСОГ) в анамнезе;
- бронхиальной астмы в анамнезе;
- аллергических заболеваний в анамнезе;
- тяжелых нарушений функции почек, в т.ч., острой и хронической почечной недостаточности с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²;
- тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний;
- при низком пороге судорожной активности;
- у пациентов с острой почечной недостаточностью любой степени тяжести на фоне гепаторенального синдрома;
- у пациентов в периоперационный период трансплантации печени;
- у детей до года.



Период грудного вскармливания

До настоящего времени не изучена возможность попадания гадобутрола в грудное молоко.

Как показывают эксперименты на животных, препарат Гадовист® в минимальных количествах (менее 0,1% введенной дозы) попадает в грудное молоко, абсорбция через желудочно-кишечный тракт незначительна (около 5 % от дозы при приеме внутрь выводится почками). После введения препарата Гадовист® следует решить вопрос о возможности прерывания грудного вскармливания на 24 часа.

1. Менее 0,1% введенной дозы попадает в грудное молоко (животные)
2. Абсорбция незначительная
3. Прерывать ли ГВ на 24 часа?



Инструкция по медицинскому применению

1. Применение во время лактации
2. Фармакокинетика
3. Какую дозу получит с молоком ребенок
4. Применение у детей



2. Фармакокинетика

1. Проникновение в молоко: %
2. Сколько проникает в кровоток:
биодоступность, как всасывается, связь
с белками
3. Период полувыведения
4. Когда пиковая концентрация в крови
5. Особенности фармакокинетики у детей



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность		
Абсорбция в ЖКТ ребенка		
T _{1/2}		
Связь с белками		
Пиковая концентрация в крови		
Особенности фармакокинетики у детей		



Биодоступность, абсорбция

Важна для расчета количества
попадаемого в кровь матери и в кровь
ребенка лекарства

Гадобутрол вводится в/в –
биодоступность у матери 100%



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка		
T _{1/2}		
Связь с белками		
Пиковая концентрация в крови		
Особенности фармакокинетики у детей		



Ребенок получает лекарство per os

- Период грудного вскармливания

До настоящего времени не изучена возможность попадания гадобутрола в грудное молоко.

Как показывают эксперименты на животных, препарат Гадовист® в минимальных количествах (менее 0,1% введенной дозы) попадает в грудное молоко, абсорбция через желудочно-кишечный тракт незначительна (около 5 % от дозы при приеме внутрь выводится почками). После введения препарата Гадовист® следует решить вопрос о возможности прерывания грудного вскармливания на 24 часа.

**Абсорбция через ЖКТ
незначительна**



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}		
Связь с белками		
Пиковая концентрация в крови		
Особенности фармакокинетики у детей		



Период полувыведения

- ориентир, как долго лекарство будет в крови

После 5 периодов полувыведения остается 3% лекарства



Период полувыведения

- ориентир, как долго лекарство будет в крови

После 5 периодов полувыведения остается 3% лекарства

Гадобутрол выводится из плазмы с периодом полувыведения 1,81 часа (1,33 - 2,13 часа). Более 50% введенной дозы выводится почками через 2 часа после внутривенного введения. Гадобутрол полностью выводится в течение 24 часов.



Период полувыведения

- ориентир, как долго лекарство будет в крови

После 5 периодов полувыведения остается 3% лекарства

Гадобутрол выводится из плазмы с периодом полувыведения 1,81 часа (1,33 - 2,13 часа). Более 50% введенной дозы выводится почками через 2 часа после внутривенного введения. Гадобутрол полностью выводится в течение 24 часов.

$2,13 \text{ ч} \times 5 = 10,65 \text{ ч}$ – менее чем через 11 ч
останется 3% дозы



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками		
Пиковая концентрация в крови		
Особенности фармакокинетики у детей		



Связывание с белками плазмы

Чем больше связь с белками плазмы, тем меньше проникает в молоко.



Связывание с белками плазмы

Чем больше связь с белками плазмы, тем меньше проникает в молоко.

Чем меньше связь с белками, тем быстрее элиминируется.



Связывание с белками плазмы

Чем больше связь с белками плазмы, тем меньше проникает в молоко.

Чем меньше связь с белками, тем быстрее элиминируется.

Связывание с белками плазмы незначительно.



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками	незначительная	
Пиковая концентрация в крови		
Особенности фармакокинетики у детей		



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками	незначительная	В данной ситуации – за (мало проникает, плохо всасывается из молока, быстро элиминируется из организма)
Пиковая концентрация в крови		
Особенности фармакокинетики у детей		



Пиковая концентрация в крови

- время, когда в крови и молоке больше всего лекарства



Пиковая концентрация в крови

- время, когда в крови и молоке больше всего лекарства

После введения $0,1$ ммоль гадобутрола/кг массы тела средняя концентрация гадобутрола в плазме, равная $0,59$ ммоль/л, определяется через 2 минуты после инъекции, а концентрация $0,3$ ммоль/л – через 60 минут после инъекции.



Пиковая концентрация в крови

- время, когда в крови и молоке больше всего лекарства

После введения 0,1 ммоль гадобутрола/кг массы тела средняя концентрация гадобутрола в плазме, равная 0,59 ммоль/л, определяется через 2 минуты после инъекции, а концентрация 0,3 ммоль/л – через 60 минут после инъекции.

Т.е. максимум – через 2 минуты. Именно в это время лучше не прикладывать ребенка к груди, чтобы снизить риск.



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками	Незначительная	В данной ситуации – за
Пиковая концентрация в крови	2 минуты	Не стоит кормить в первый час
Особенности фармакокинетики у детей		



Особенности фармакокинетики у детей

Нужно понять, не образуются ли какие-то особенные метаболиты

Не происходит ли накопление лекарства у детей



Особенности фармакокинетики у детей

Дополнительная информация по особым группам пациентам

Показатели фармакокинетики гадобутрола в детской популяции в возрасте < 18 лет и у взрослых аналогичны.

Продемонстрировано, что фармакокинетический профиль гадобутрола у детей всех возрастных групп аналогичен таковому у взрослых и демонстрирует сходные показатели суммарной концентрации в плазме крови за весь период наблюдения (AUC), клиренса плазмы, нормализованного по массе тела (CL_{tot}), и объема распределения (V_{ss}), а также периода полувыведения и скорости экскреции.



Особенности фармакокинетики у детей

Дополнительная информация по особым группам пациентам

Показатели фармакокинетики гадобутрола в детской популяции в возрасте < 18 лет и у взрослых аналогичны.

Продемонстрировано, что фармакокинетический профиль гадобутрола у детей всех возрастных групп аналогичен таковому у взрослых и демонстрирует сходные показатели суммарной концентрации в плазме крови за весь период наблюдения (AUC), клиренса плазмы, нормализованного по массе тела (CL_{tot}), и объема распределения (V_{ss}), а также периода полувыведения и скорости экскреции.

Т.е. у здоровых детей не будет накапливаться.
Особенных метаболитов нет



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками	Незначительная	В данной ситуации – за
Пиковая концентрация в крови	2 минуты	Не стоит кормить в первый час
Особенности фармакокинетики у детей	нет	За



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками	Незначительная	В данной ситуации – за
Пиковая концентрация в крови	2 минуты	Не стоит кормить в первый час
Особенности фармакокинетики у детей	нет	За

Фармакокинетический профиль в целом благоприятный



Инструкция по медицинскому применению

1. Применение во время лактации
2. Фармакокинетика
3. Какую дозу получит с молоком ребенок
4. Применение у детей



3. Какую дозу получит с молоком ребенок

Что нужно знать, чтобы рассчитать:

1. Доза матери (вес матери)
2. % проникновения в молоко
3. Вес ребенка



Доза матери

Взрослые

Доза зависит от показаний. Однократное внутривенное введение гадобутрола в дозе 0,1 ммоль/кг обычно бывает достаточным.

Максимальная доза гадобутрола составляет 0,3 ммоль на 1 кг массы тела.



Доза матери

Взрослые

Доза зависит от показаний. Однократное внутривенное введение гадобутрола в дозе 0,1 ммоль/кг обычно бывает достаточным.

Максимальная доза гадобутрола составляет 0,3 ммоль на 1 кг массы тела.

Если женщина весит 70 кг, то максимальная доза для нее будет $70 \text{ кг} \times 0,3 \text{ ммоль/кг} = 21 \text{ ммоль}$



% проникновения в молоко

В молоко проникнет 0,1% от 21 ммоль
= 0,021 ммоль

Это много или мало?



Инструкция по медицинскому применению

1. Применение во время лактации
2. Фармакокинетика
3. Какую дозу получит с молоком ребенок
4. Применение у детей



Применение у детей

1. Применяют у новорожденных и детей раннего возраста?
2. Если применяют, то в какой дозе?



Применение у детей

С осторожностью

- у детей до года

Применение у детей

Для детей всех возрастов, включая доношенных новорожденных, рекомендуемая доза гадобутрола составляет 0,1 ммоль/кг массы тела по всем показаниям.



Ребенок с молоком получит больше лекарства, чем ребенок того же возраста и веса по показаниям?

Ребенок получит с молоком 0,021 ммоль гадобутрола

Рассчитываем дозу для применения в педиатрии

Определение веса ребенка

Вес для возраста Мальчики

От рождения до 13 недель



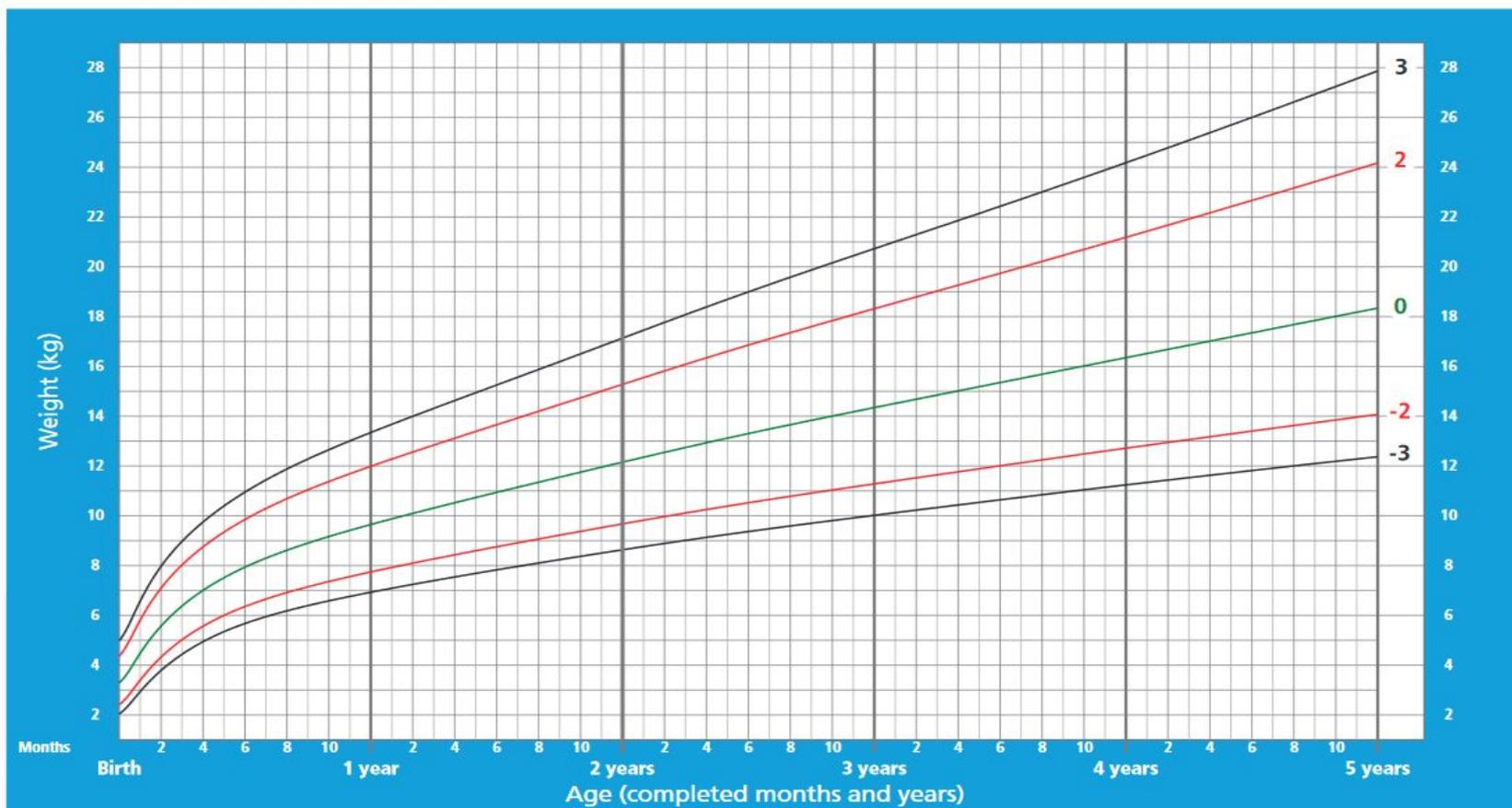
Недели	Очень малый вес, срочно требуется консультация врача	Вес, ниже этого требует повышенного внимания и дополнительных консультаций	Нормальный вес, нет поводов для беспокойства	Отличный вес, как у 70% деток в этом возрасте	Нормальный вес, нет поводов для беспокойства	Вес выше нормы, желательна консультация врача	Очень большой вес, требуется консультация врача
0	2.100	2.500	2.900	3.300	3.900	4.400	5.000
1	2.200	2.600	3.000	3.500	4.000	4.600	5.300
2	2.400	2.800	3.200	3.800	4.300	4.900	5.600
3	2.600	3.100	3.500	4.100	4.700	5.300	6.000
4	2.900	3.300	3.800	4.400	5.000	5.700	6.400
5	3.100	3.500	4.100	4.700	5.300	6.000	6.800
6	3.300	3.800	4.300	4.900	5.600	6.300	7.200
7	3.500	4.000	4.600	5.200	5.900	6.600	7.500
8	3.700	4.200	4.800	5.400	6.100	6.900	7.800
9	3.800	4.400	5.000	5.600	6.400	7.200	8.000
10	4.000	4.500	5.200	5.800	6.600	7.400	8.300
11	4.200	4.700	5.300	6.000	6.800	7.600	8.500
12	4.300	4.900	5.500	6.200	7.000	7.800	8.800
13	4.400	5.000	5.700	6.400	7.200	8.000	9.000

WHO Child Growth Standards

Определение веса ребенка

Weight-for-age BOYS

Birth to 5 years (z-scores)



Ребенок с молоком получит
больше лекарства, чем ребенок
того же возраста и веса по
показаниям?

Ребенок получит с молоком максимум
0,021 ммоль гадобутрола

Допустим, ребенок 2 месяцев весит 5,6 кг.
Тогда при необходимости
контрастирования он получит $0,1 \text{ ммоль/кг}$
 $\times 5,6 \text{ кг} = 0,56 \text{ ммоль}$

Ребенок с молоком получит больше лекарства, чем ребенок того же возраста и веса по показаниям?

Ребенок получит с молоком максимум 0,021 ммоль гадобутрола

Допустим, ребенок 2 месяцев весит 5,6 кг. Тогда при необходимости контрастирования он получит $0,1 \text{ ммоль/кг} \times 5,6 \text{ кг} = 0,56 \text{ ммоль}$

В 27 раз меньше гадобутрола ребенок получит с молоком матери



В 27 раз меньше гадобудрола ребенок получит с молоком матери по сравнению с ребенком того же возраста и веса по показаниям

На самом деле в организм ребенка попадет еще меньше гадобутрола по сравнению с расчетами:

- Плохо всасывается в ЖКТ
- Быстро выводится – каждые 2 ч концентрация падает в 2 раза



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	? За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками	Незначительная	В данной ситуации – за
Пиковая концентрация в крови	2 минуты	Не стоит кормить в первый час
Особенности фармакокинетики у детей	нет	За

Фармакокинетический профиль в целом благоприятный



Фармакокинетика гадобутрола для оценки риска лактации

Критерий	Показатель	За/против ГВ
Проникновение в молоко	<0,1% (ж)	За
Биодоступность	100%	против
Абсорбция в ЖКТ ребенка	незначительна	За
T _{1/2}	1,8 ч	За
Связь с белками	Незначительная	В данной ситуации – за
Пиковая концентрация в крови	2 минуты	Не стоит кормить в первый час
Особенности фармакокинетики у детей	нет	За

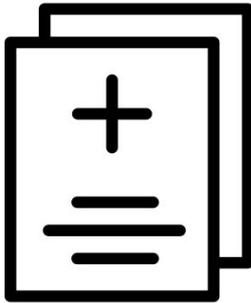
Фармакокинетический профиль в целом благоприятный



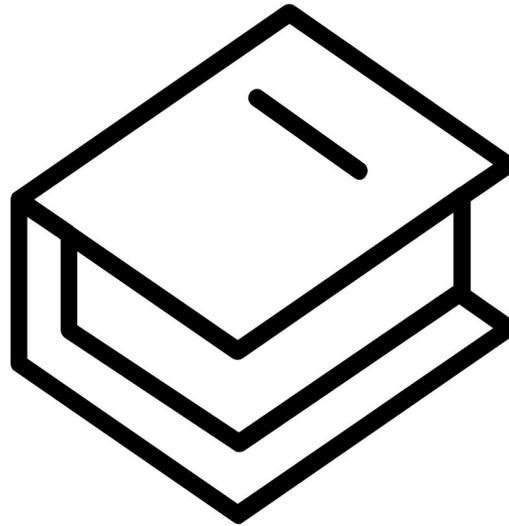
Опасности при работе только с инструкцией

В инструкции может быть не отражена свежая информация из исследований и описаний случаев.

Наш алгоритм ответа на вопросы



Инструкци
я



Справочная
информаци
я



Литературны
й поиск

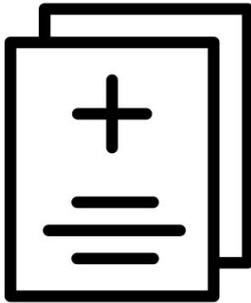


Базы данных, справочники, списки

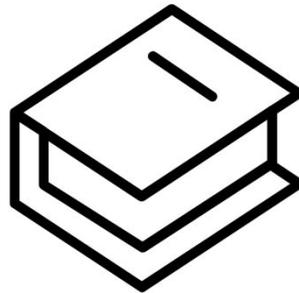
Reprotox, lactmed, Schaefer, Briggs, AAP

Не дали информации о безопасности
применения гадобутрола у кормящих

Наш алгоритм ответа на вопросы



Инструкци
я



Справочная
информаци
я



Литературны
й поиск



Литературный поиск

Ищем ответ на вопросы:

1. Применение во время грудного вскармливания
2. Безопасность применения у новорожденных и детей раннего возраста



Где ищем

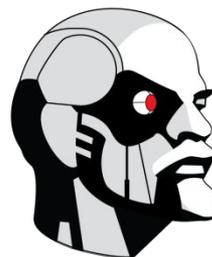
- PubMed



- elibrary.ru

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА
eLIBRARY.RU

- Cyberleninka



CYBERLENINKA



Литературный поиск

1. Профессиональные сообщества США и Канады рекомендуют не прерывать грудное вскармливание при применении гадообутрола.



Литературный поиск

1. Профессиональные сообщества США и Канады рекомендуют не прерывать грудное вскармливание при применении гадобутрола.
2. Гадобутрол разрешен для детей всех возрастов, в том числе новорожденных. Он считается одним из самых безопасных контрастных средств на основе гадолиния. По разным оценкам, более 7000 детей до 2 лет ежегодно проходят обследование с гадобутролом. По данным исследований он безопасен для детей этой возрастной группы.

Даем заключение

На основании:

- малого проникновения в грудное молоко,
- плохом всасывании в ЖКТ при проглатывании с молоком,
- безопасностью для применения в гораздо более высоких дозах у детей,

нет необходимости прерывать грудное вскармливание при проведении исследований с контрастированием гадобутролом

Для минимизации рисков не стоит кормить грудью в первый час после введения

Даем заключение

Успешность грудного вскармливания зависит от спокойствия матери.

Если, несмотря на приведенные наши доводы о возможности продолжения кормления, она испытывает тревогу, то можно в день исследования сцедить дополнительно молоко и в первые часы после исследования кормить ребенка сцеженным молоком.

Так как лекарство быстро выводится из организма, и так ничтожное его содержание в молоке еще больше уменьшается с каждым часом.

**Давайте постараемся дать шанс
ребенку получить молоко матери!**





Babyrisk.ru

Babyrisk.ru@gmail.com