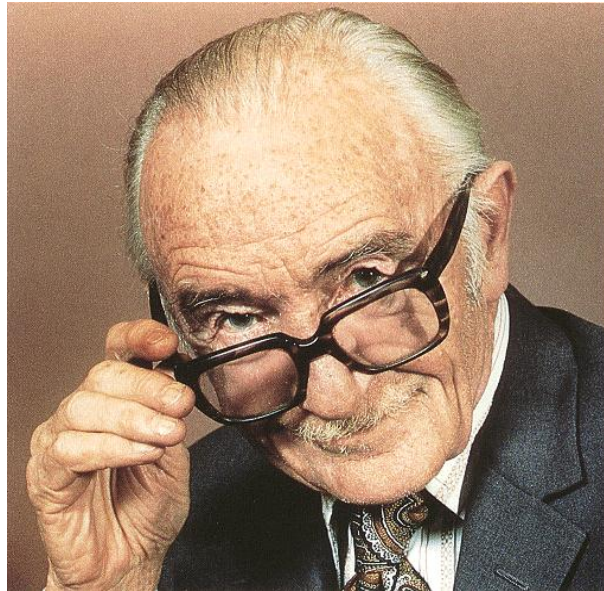


# Назначение лекарственных препаратов во время беременности



# Существует ли лучший путь?



“ Безусловно наша профессия заслуживает критики за то что мы не организовали периодически обновляемые критические обзоры всех соответствующих клинических исследований по специальностям или субспециальностям ”

*Арчи Кохрейн*

# Достоверность доказательств

Достоверность рекомендаций	Уровень достоверности	Мероприятие
<b>A</b>	1a	Систематический обзор РКИ
	1b	РКИ
<b>B</b>	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Когортное исследование
	3a	Систематический обзор «случай - контроль» исследований
	3b	Исследование «случай - контроль»
<b>C</b>	4	Серия случаев
<b>D</b>	5	Мнения экспертов

# 10 принципов перинатального здравоохранения в Европе

- ▶ Основана на доказательной медицине
- ▶ Помощь должна быть демедикализована
- ▶ Основана на уместной технологии
- ▶ Распределена по уровню медицинских учреждений
- ▶ Должна быть междисциплинарной
- ▶ Должна носить целостный характер
- ▶ Должна быть конфиденциальна
- ▶ В центре внимания должна быть семья
- ▶ Должна быть совместима с культурными традициями общества
- ▶ Женщин необходимо вовлекать в процесс принятия решений

## Факты

- ▶ Более 50% беременных женщин употребляют лекарственные препараты либо до того, как узнают о своей беременности, либо без консультации врача.
- ▶ Более 80% беременных женщин принимают в период беременности в среднем 4 ЛС
- ▶ В связи с этим у 3–5% новорожденных обнаруживаются пороки развития, обусловленные действием лекарств

Bonati M., e.a., 1990; Koren G., e.a., 1998

# Назначение лекарственных средств в антенатальном периоде

- ▶ Беременность – это состояние, которое требует повышенной осторожности при назначении лекарственных средств.
- ▶ Соотношение степени риска с потенциальной пользой\_ от назначения лекарства является основной проблемой фармакотерапии при беременности.

# Эмбриотоксический эффект

Эмбриотоксический эффект  
зависит:

- от срока внутриутробного развития плода (чем меньше срок, тем больше риск)
- фармакологической активности
- дозы препарата.

# Влияние ЛС на ЦНС плода

- ▶ У плода отмечается высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера.
- ▶ Концентрация ЛС в ликворе, как в крови матери
- ▶ ЛС может проникать в головной мозг плода и через сосудистую оболочку глаз, что повышает концентрацию ЛС в головном мозге.

- ▶ Диэтилстилбестрол для предотвращения выкидышей
  - использование эстрогенов для сохранения беременности кажется логичным
  - у женщин получающим ДЭС редко наблюдались выкидыши
  - в 1950–54: 6 нерандомизированных исследований подтвердили низкую частоту выкидышей при использовании ДЭС (без контроля)

# Диэтилстилбестрол для предотвращения выкидышей

- ▶ В 1950 – 55: 5 рандомизированных исследований (женщины путем случайной выборки распределены на получающих ДЭС или плацебо)
- ▶ выкидыши в группе получающих ДСЭ – 83/1220 (7%)
- ▶ выкидыши в группе получающих плацебо – 54/1159 (5%)

# Диэтилстилбестрол для предотвращения выкидышей

- ▶ Явные доказательства того, что ДЭС неэффективен
- ▶ Однако впечатления от использования были положительными и использование ДЭС продолжалось
- ▶ миллионы женщин были пролечены до 1970 года

# Диэтилстилбестрол для предотвращения выкидышей

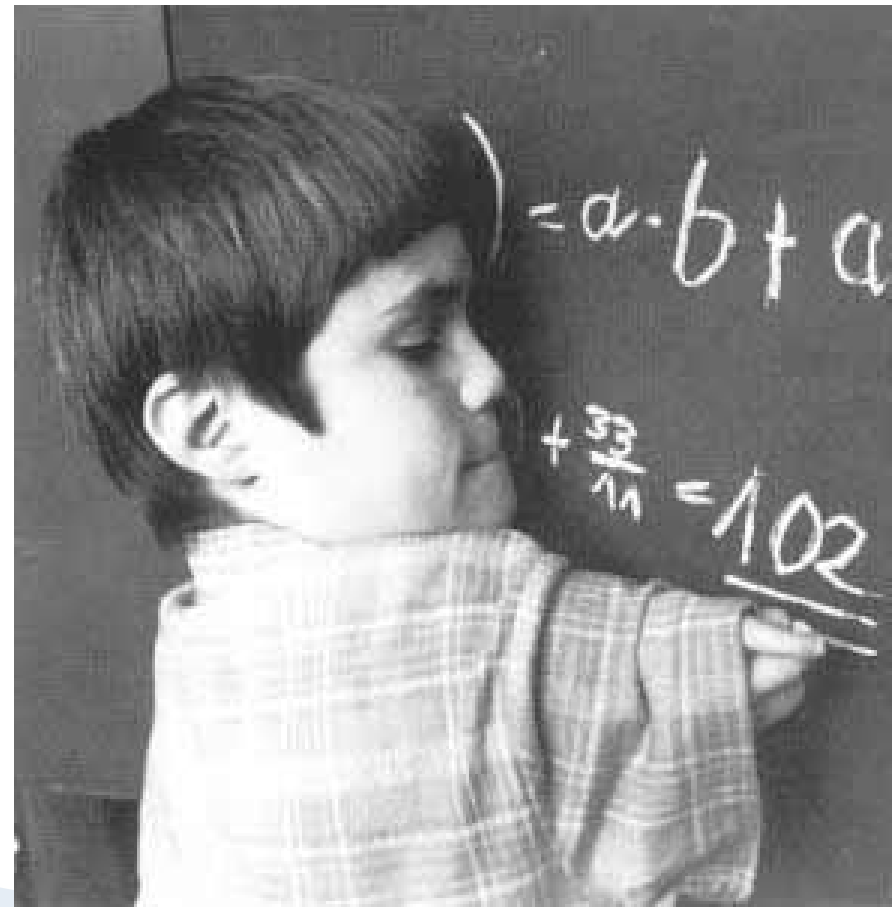
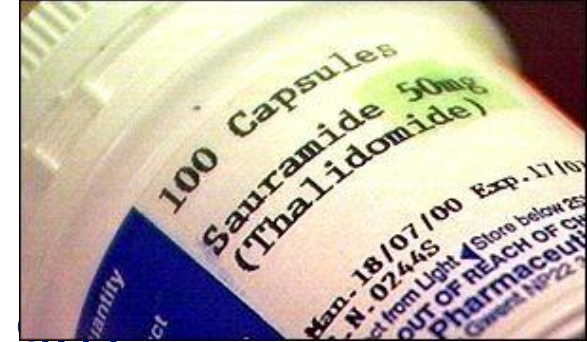
- ▶ В 1970 году выявлена влагалищная карцинома у 7 женщин матери которых получали ДЭС
- ▶ Последующие наблюдения за когортой принимающих участие рандомизируемых исследованиях с ДЭС выявил значительную частоту
  - аномалий развития матки
  - выкидыши, перинатальные потери, бесплодие
  - гипотрофия плода
  - психиатрические проблемы

# Последствия использования необоснованной практики

- ▶ Врачебные ошибки:

Талидомид (Thalidomide) 1957 – 1961

Родилось более 10 000 детей с тяжелыми пороками развития





«FDA хочет, чтобы беременные и кормящие женщины и их медицинские работники получали самую полезную и свежую информацию о своих рецептурных лекарствах»

*Сандра Кведер, доктор медицинских наук, заместитель директора Управления новых лекарств FDA.*

# **БЕРЕМЕННЫЕ ЖЕНЩИНЫ И МЕДИЦИНСКИЕ РАБОТНИКИ НУЖДАЮТСЯ В ЭТОЙ ИНФОРМАЦИИ, ПОТОМУ ЧТО:**

Большинство женщин принимают по крайней мере одно лекарство во время беременности.

Использование четырех или более лекарств во время беременности более чем удвоилось за последние 30 лет.

У многих беременных женщин есть хронические заболевания, такие как астма, высокое кровяное давление, депрессия и диабет, которые требуют, чтобы они продолжали принимать лекарства, которые они принимали до беременности.

Новые проблемы со здоровьем могут начаться или старые могут ухудшиться во время беременности, требующих лечения.

Тело женщины меняется на протяжении всей беременности, что может повлиять на дозу лекарства, которая ей необходима.

# Критерии безопасности FDA

Во всем мире пользуются категориями риска применения ЛС при беременности, разработанными Американским Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) (A, B, C, D, X).





- ▶ Комментарии, полученные FDA, показали, что система часто сбивала с толку, потому что она была чрезмерно упрощенной и не отражала доступную информацию.

- ▶ «Пересмотренная маркировка изменит ситуацию. Теперь у врачей будет актуальная и хорошо организованная информация о беременности и кормлении грудью. Они будут в лучшем положении, чтобы помочь своим пациентам принимать важные решения».

**Сандра Кведер, доктор медицинских наук,  
заместитель директора Управления новых  
лекарств FDA**



# Взгляд на пересмотренную маркировку

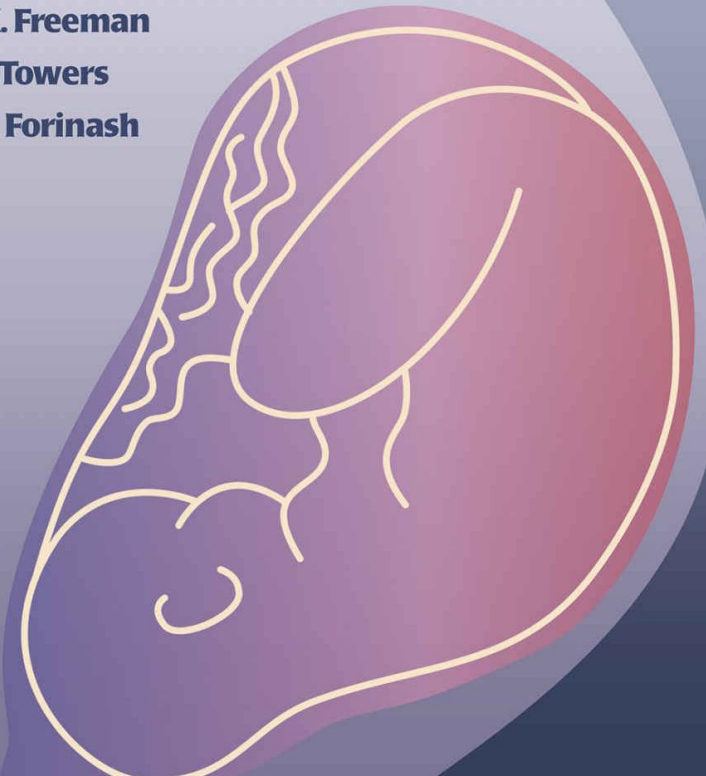
- ▶ Пересмотренная маркировка заменит старую пятибуквенную систему более полезной информацией о рисках приема лекарств для будущей матери, развивающегося плода и ребенка на грудном вскармливании.
- ▶ Кроме того, маркировка будет включать контактную информацию для реестров воздействия на беременность, которые собирают и хранят данные о влиянии лекарств, используемых беременными женщинами.
- ▶ Беременным женщинам рекомендуется участвовать в этих исследованиях, если они принимают лекарства или биологические продукты, для которых существует реестр.

**A REFERENCE GUIDE  
TO FETAL AND NEONATAL RISK**

# **Drugs in Pregnancy and Lactation**

Eleventh Edition

**Gerald G. Briggs  
Roger K. Freeman  
Craig V. Towers  
Alicia B. Forinash**



 Wolters Kluwer

Copyright © 2017 Wolters Kluwer

**Wolters Kluwer** является мировым поставщиком профессиональной информации, программных решений и услуг для врачей, медсестер, бухгалтеров, юристов, а также налогового, финансового, аудиторского, рискованного, нормативно-правового и регуляторного секторов.

Наш спектр экспертных решений объединяет глубокие знания в области с передовыми технологиями и услугами для обеспечения лучших результатов, аналитики и повышения производительности для наших клиентов.

Нашим приоритетом является предоставление своевременных, действенных идей в сквозной цифровой среде, которая дает им возможность принимать обоснованные решения и оказывать влияние, когда это наиболее важно.

<https://wolterskluwer.com>

# VALACYCLOVIR

Antiviral

**PREGNANCY RECOMMENDATION:** Compatible

**BREASTFEEDING RECOMMENDATION:** Compatible

## PREGNANCY SUMMARY

For the management of herpes in pregnancy, either valacyclovir or acyclovir is recommended for primary or first-episode infection (for 7–10 days), symptomatic recurrent episode (for 5 days), and daily suppression (from 36 weeks' gestation until delivery), but only acyclovir is recommended for severe or disseminated disease (1). Although the experience with valacyclovir in early pregnancy is limited, many studies have reported the use of acyclovir during all stages of pregnancy (see also Acyclovir). Based on the combined data, there is no evidence of a major risk to the human fetus from valacyclovir or acyclovir. Long-term follow-up of children exposed in utero to these agents is warranted.

# VALACYCLOVIR

Antiviral

PREGNANCY RECOMMENDATION

BREASTFEEDING RECOMMENDATION

противовирусный

**Рекомендация для беременности:**

Совместимо

**Рекомендации по кормлению грудью:**

совместимо

## PREGNANCY SUMMARY

Валацикловир или ацикловир рекомендуется для лечения герпеса во время беременности, при первичной или первого эпизода (в течение 7–10 дней), симптоматический рецидивирующий эпизод (в течение 5 дней) и ежедневное подавление (от 36 недель беременности до родов), но только ацикловир рекомендуется для тяжелых или распространенных проявлениях заболевания (1). Хотя опыт применения валацикловира на ранних сроках беременности ограничен, многие исследования сообщили об использовании ацикловира на всех стадиях беременности (см. также ацикловир). На основании имеющихся комбинированных данных, нет никаких доказательств серьезного риска для плода человека от валацикловира или ацикловира. Долгосрочное наблюдение детей, подвергшихся внутриутробному воздействию этих препаратов, является оправданным.

Почему мы нуждаемся в  
доказательствах?



# Профилактические меры

- ▶ На данный момент доказана эффективность и рекомендуются следующие профилактические мероприятия для беременных женщин:
  - А. назначение до беременности и до 12 недели фолиевой кислоты для профилактики аномалий у плода
    - Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: The Reproductive Health Library, Issue 9, 2006. Oxford: Update Software Ltd
  - Б. назначение препаратов железа и фолиевой кислоты каждой беременной женщине в регионах с высоким распространением анемии.
    - Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: The Reproductive Health Library, Issue 9, 2006. Oxford: Update Software Ltd.

# Профилактические меры

- В. назначение йода женщинам репродуктивного возраста для профилактики осложнений беременности и кретинизма в регионах йод-дефицита.
  - Mahomed K , Ülmezoglu AM. Maternal iodine supplements in areas of deficiency (Cochrane Review). In: The Reproductive Health Library, Issue 9, 2006. Oxford: Update Software Ltd.
- Г. противостолбнячная вакцинация в странах, где нет национальных программ вакцинации

# Комплекс витаминов?

- ▶ Добавление в рацион питания искусственных витаминов при беременности необходимо крайне редко.
- ▶ Применение витаминов оказалось эффективным:
  - только при крайне нерациональном питании
  - в регионах, где население голодает

*Murray W. Enkin et al, 2001*

# Витамин А?

- ▶ Суточная доза витамина А более 700 мкг может иметь тератогенный эффект, поэтому рутинные добавки витамина А должны быть исключены .
- ▶ беременная должна иметь информацию о продуктах, содержащих повышенную концентрацию витамина А, например, печень или продукты из нее

*Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Routine prenatal care.  
Bloomington, MN, Institute for Clinical Systems Improvement, 2005*

# MgSO<sub>4</sub> для токолиза?

- ▶ Магния сульфат для токолиза
  - Не снижает риск преждевременных родов
  - Увеличивает антенатальную и младенческую смертность: 5% [18/340] при лечении и 2% (6\387) – плацебо (ОР 2,82, 95% ДИ от 1,2 до 6,62).
    - ▶ *Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.*

# Гипертонический раствор глюкозы?

- ▶ Введение глюкозы плодам с задержкой роста не похоже что имеет положительный эффект и даже может усугубить присутствующий уже ацидоз.
  - Nicollini E et al. Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses. Horm Metab Res. 1990 Aug;22(8):426–30.

# Витамин С и Е?

- ▶ РКИ, 2395 женщин.
  - Частота преэклампсии не отличалась между группами (15% [n=181] vs 16% [n=187], RR 0.97 [95% CI 0.80–1.17]).
  - Больше детей с низкой массой рождалось у женщин применивших антиоксиданты по сравнению с группой контроля (28% [n=387] vs 24% [n=335], 1.15 [1.02–1.30]),

**Выводы:** Применение витамина С и витамина Е не снижает риск возникновения преэклампсии, но повышает частоту рождения детей с низкой массой тела среди тех, кто принимал антиоксиданты по сравнению с контрольной группой.

- Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ Shennan AH; Vitamins in Preeclampsia (VIP) Trial Consortium Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2006 Apr 8;367(9517):1145–54

# Антитромбоцитарные средства?

- ▶ Применение антитромбоцитарных средств (аспирин в низкой дозе 75 мг)
  - снижает риск развития преэклампсии на 19% (ЧБНЛ = 69)
  - умеренно снижает частоту неблагоприятных исходов для плода (для детской смертности ЧБНЛ = 227)
- ▶ Могут быть полезны в некоторых группах с повышенным риском – хроническая гипертензия, антифосфолипидный синдром и т.д.

Cochrane Review 2003

# Использование альбумина для лечения гиповолемии, гипопротеинемии и ожогов увеличивает риск смерти на 6%

Альбумин

Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin  
administration in critically ill patients:

Systematic review of randomised controlled trials.

Br Med J 317: 235-240, 1998.



# Ношпа и Актовегин:

- Нет качественных исследований и не доказана **эффективность** препарата во время беременности и родов.
- Нет адекватных и строго контролируемых исследований **безопасности** препарата на животных и людях не проводились.
- Поэтому FDA не классифицировал этот препарат.
- **Дополнительно про Актовегин:** Отмечены и описаны случаи анафилактических реакции на этот препарат

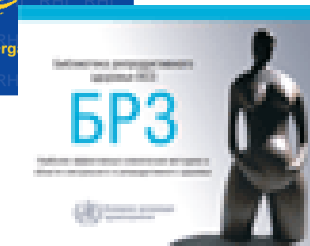
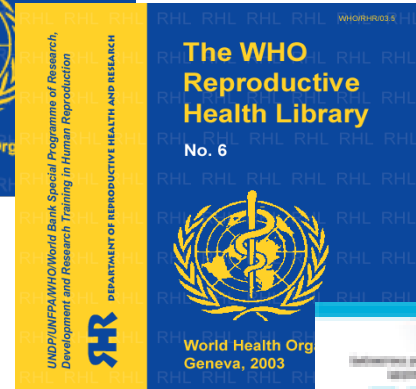
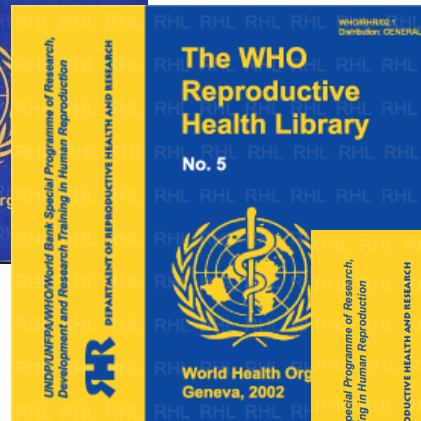
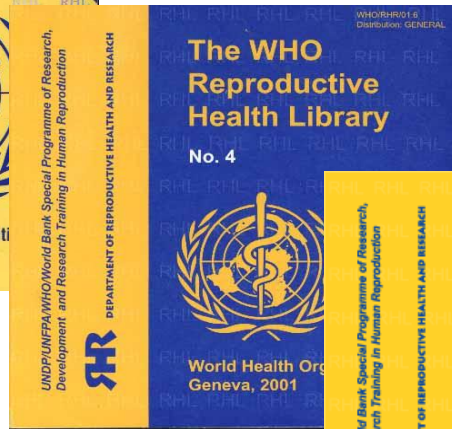
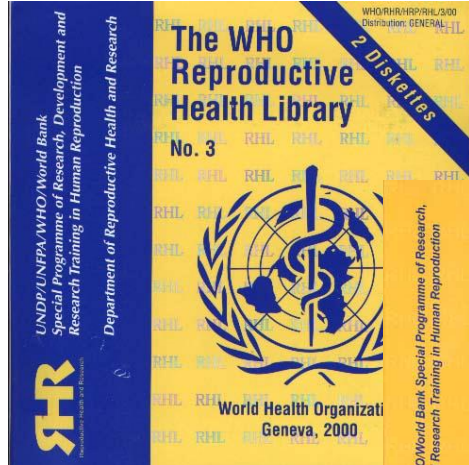
# Спазмолитики?

Не рассматриваются как средства для уменьшения боли или регуляции родовой деятельности

- ▶ Метаболиты – токсичны
- ▶ Отрицательно влияют на сердечную деятельность плода
- ▶ Обкрадывают мозговой кровоток
- ▶ Приводят к гипотонии плода, нарушается сосательный рефлекс
- ▶ Способствуют развитию брадикардии и ацидозу плода
- ▶ Увеличивают процент детей с ОА меньше 6 б.
- ▶ При назначении нескольких или в сочетании с другими препаратами возможны не предсказуемые перекрестные реакции
- ▶ Практически не уменьшают родовую боль
- ▶ Увеличивают послеродовую кровопотерю

# Седативные и транквилизаторы?

- ▶ Отсутствие болеутоляющего эффекта
- ▶ Выраженное депрессивное влияние на плод
- ▶ Диазепам – гипотония и летаргия, нарушения температурного режима



<http://apps.who.int/rhl/ru/>

# НДМ облегчает процесс принятия решений

- ▶ Так как нет доказательств эффективности применения ЛС, лечение многих осложнений беременности предполагает своевременное родоразрешение
  - Преэклампсия (гестоз)
  - Задержка роста плода
  - Изоиммунизация
- ▶ Нет места в акушерской практике многих лекарств и методов лечения
  - эстрогены, реополиглюкин, рибоксин, актовегин, спазмолитики, акушерский сон...

# 4 правила назначения медикаментов

- 1 Выявите всех пациенток с медицинскими нарушениями до того, как они забеременеют... побуждая обращаться за консультацией до планирования беременности.
- 2 Поставьте под сомнение необходимость любых лекарств при беременности, тщательно рассматривая альтернативные методы лечения.

# 4 правила назначения медикаментов

- 3 Проанализируйте все режимы терапии при беременности, чтобы определить, как уменьшить риск при помощи осторожного лечения и хорошего контроля.
- 4 Используйте медикаменты, которые много лет широко применяются при беременности, отдавая им предпочтение перед более поздними лекарствами

D. F. Hawkins, Drug and Pregnancy, London, 1987



# ВОПРОСЫ?

