

Чем нельзя лечить беременных



# План лекции

- Как часто лечатся беременные
- Какое повреждающее действие возможно в результате действия лекарств?
- Что подразумевает под собой тератогенный эффект
- Какие условия нужны для реализации тератогенного эффекта лекарств
  - Дозозависимая тератогенность
  - Дозонезависимая тератогенность
- Откуда мы узнаем о безопасности лекарств, и какие есть сложности
- Почему нельзя лечить беременных малоизученными лекарствами (или сложности методологии)
- О работе центра безопасности лекарств у беременных и наиболее частых обращениях
- Что из известного является тератогенным
  - Варфарин
  - Ретиноиды
  - Вакцины
  - Ингибиторы АПФ
  - Противосудорожные средства
  - Антидепрессанты и антипсихотики
  - Жаропонижающие
- Правовые вопросы назначения лекарств беременным и сохранения/прерывания беременности



# В 2018 г частота рождений в мире составляла 18,175 на 1000 населения

- В год в мире рождается более 141 млн детей
- В России рождаемость в 2018 г. составила 10,9 на 1000 населения
- В России в год рождается около 1 600 тыс. детей
- Число прерываний беременности в год (включая спонтанные и мертворождения) на 2017 г. – 779 800
- Т.о., число беременностей составляет примерно 2 380 тыс. в год

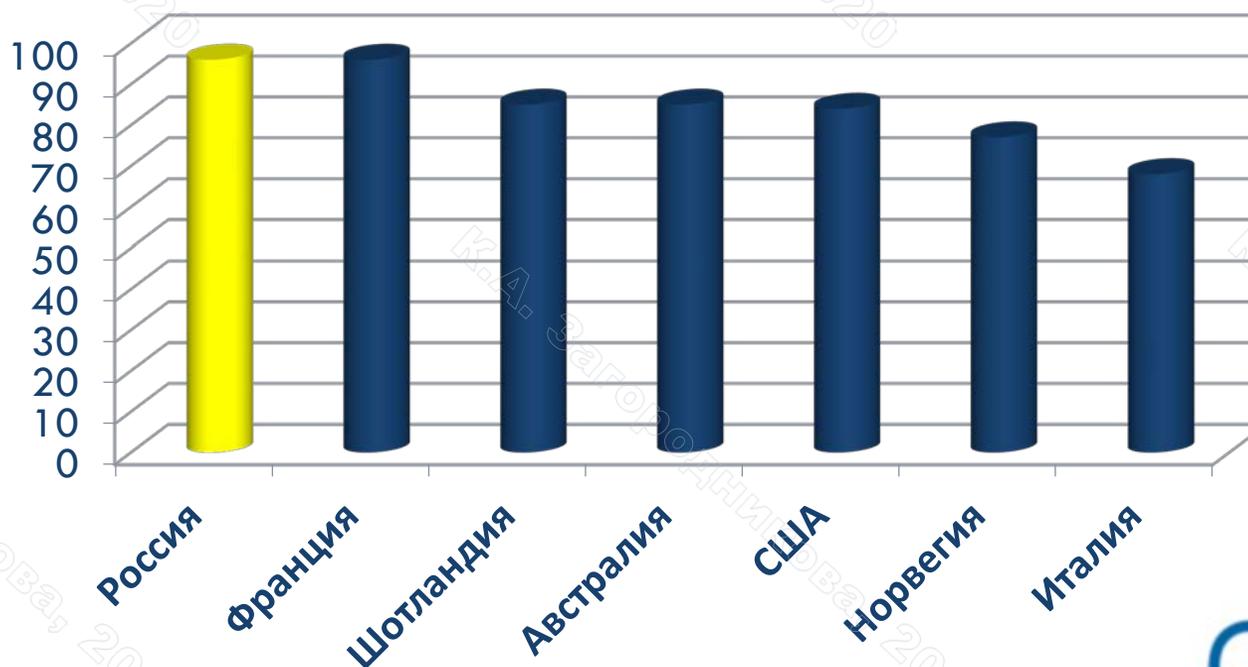


## Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study

A Lupattelli<sup>1</sup>, O Spigset<sup>2,3</sup>, M J Twigg<sup>4</sup>, K Zagorodnikova<sup>5</sup>, A C Mårdby<sup>6</sup>, M E Moretti<sup>7</sup>, M Drozd<sup>8</sup>, A Panchaud<sup>9</sup>, K Hämeen-Anttila<sup>10</sup>, A Rieutord<sup>11</sup>, R Gjergja Juraski<sup>12</sup>, M Odalovic<sup>13</sup>, D Kennedy<sup>14</sup>, G Rudolf<sup>15</sup>, H Juch<sup>16</sup>, A Passier<sup>17</sup>, I Björnsdóttir<sup>1</sup>, H Nordeng<sup>1,18</sup>

Author affiliations +

### Частота применения ЛС при беременности, %





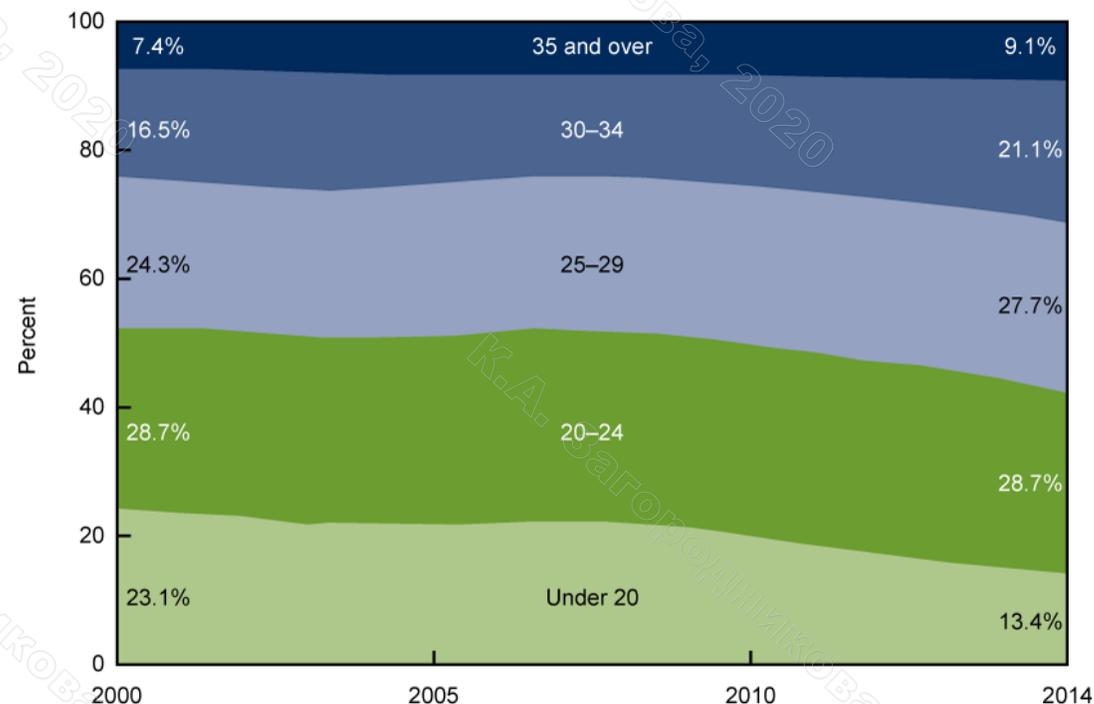
# Средний возраст рожаящих увеличивается





# Средний возраст рожающих женщин

- В 1990 – 25; в 2016 – 28 лет
- Первенца в 2018 рожают в среднем в 26 лет
- Для сравнения данные рождения первенцев в США (график)





# Прерывания беременности

- В России частота снижалась
  - с 42,7 на 1000 женщин в возрасте 15-49 лет в 2005 г.
  - до 23,7 в 2016-м
- Частота аборт в странах, где не существует строгих государственных ограничений на прерывание беременности, за период 2010-14 гг составила 34 (28-45) на 1000 женщин в возрасте 15-45 лет.
- В России за этот период цифра менялась с 31,7 до 25,9.
- В Европе частота аборт 4-10 на 1000 женщин
- В США – 11,8 на 1000 женщин



# Большой вклад в частоту аборт вносят незапланированные беременности

- По данным института Гутмахера (США), в период 2010-2014 частота незапланированных беременностей в мире составляла 62 на 1000 женщин в возрасте 15-45 лет (43,6%)
- 56% этих беременностей заканчивались прерыванием
- В Северной Америке соответствующие цифры составили 47 (47,5%) и 36% соответственно
- В Европе – 41 (41,8%) и 70%
- Данных по РФ нет. В 2011-м г. цифра составила 39%
- По неопубликованным данным нашего опроса – 38%



# Что из этого следует

- Больше число беременных может иметь багаж хронических болезней и риски впервые возникающих проблем со здоровьем
- Женщины на постоянной терапии хронических заболеваний могут с высокой вероятностью войти в незапланированную беременность
- Врач и женщины стоят перед выбором сохранения или прерывания беременности, наступившей на фоне лечения
- Врач и женщины стоят перед выбором, лечить или не лечить заболевание на время беременности



# Чем нельзя лечить беременных?

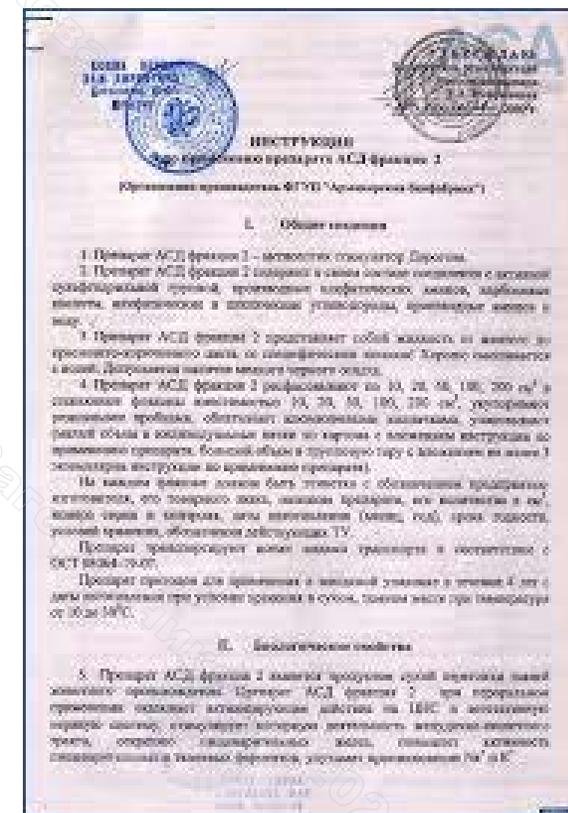
- Тем, что нарушает развитие плода и течение беременности
- Тем, что не имеет доказательств пользы
- Тем, что не имеет доказательств безопасности





# Вопрос безопасности приходится каждый раз решать заново, т.к. НИКТО ЭТОГО НЕ СДЕЛАЛ ЗА НАС

- Большинство инструкций по применению:
  - Противопоказано во время беременности
  - Прекратить грудное вскармливание





# Противопоказано при беременности =

- Не изучено в клинических исследованиях с участием беременных
- Не доступно для лечения острых и хронических заболеваний в рамках закона
- Применимо???
- Этично???



# Приказ №4н «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств...»

- Регламентирует назначение лекарств в соответствии с порядками и стандартами
- Для беременных и кормящих назначение в соответствии с порядками и стандартами невозможно по причине противопоказаний



# Повреждающие эффекты лекарств

- Влияние на генетический аппарат
- Влияние на вынашивание беременности
- Влияние на формирование органов и тканей
- Влияние на функциональный статус органов плода
- Влияние на развитие центральной нервной системы



# Влияние на генетический аппарат

- Лекарственные средства редко оказывают такой эффект
- Если эффект проявляется, он происходит в результате:
  - Мутаций в ДНК
  - Изменении степени метилирования ДНК
  - Изменения белковой «упаковки» ДНК



# Состояние спермы

- Сперматозоиды лишены механизмов восстановления ДНК
- Повреждение ДНК сперматозоидов встречается с высокой частотой даже у здоровых мужчин
- Возраст отца является важным фактором, ассоциированным с дефектами развития плода и генетическими аномалиями
- В случае возраста отца выше 45 лет увеличивается риск аномалий развития плода, и онкологических заболеваний, а также смерти ребенка в возрасте до 5 лет

Lewis SE, Kumar K. The paternal genome and the health of the assisted reproductive technology child. *Asian J Androl.* 2015;17(4):616-622



- Курение мужчин ассоциировано с мутациями в ДНК сперматозоидов и аномалиями функций лимфоцитов плода/ребенка
- Бытовые токсины, возможно, являются более значимым фактором возникновения мутаций и эпигенетических изменений в ДНК сперматозоидов

Anderson D, Schmid TE, Baumgartner A. Male-mediated developmental toxicity. *Asian J Androl.* 2014;16(1):81-88.



# Противоопухолевые средства

- Циклофосфамид в эксперименте у животных вызывал генотоксический эффект и ассоциировался с риском аномалий развития и опухолей у потомства
- Аналогичные предположения касаются лекарств, влияющих на ДНК согласно механизму действия: колхицин, метотрексат и др.



# У человека эти эффекты пока не подтверждаются

- Анализ доступных источников произведен в августе 2020 г.
  - Сульфасалазин и циклофосфамид оказывают негативное влияние на качество спермы
  - Неясные эффекты производят колхицин, метотрексат и сиролимус
  - Глобально негативного влияния на развитие плода применение отцами иммуносупрессантов, в т.ч. влияющих на ДНК, не обнаружено

Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2020;dmaa022.



# Условия тератогенности по Шепарду

- Проникновение через плаценту
- Биологическое объяснение механизма тератогенного действия
- Воздействие в критические периоды
- Определенный паттерн воздействия
- Сходные доказательства тератогенности получены как минимум в 2-х крупных исследованиях
- Экспериментальное подтверждение на животных (не обязательный критерий)



[Image: Thomas Shepard with his grandson]



# Факторы возникновения повреждающего действия на плод у беременной

- Биологический механизм тератогенеза
- Наличие мишени у человека
- Время воздействия
- Доза воздействия



# Шесть основных механизмов тератогенного действия

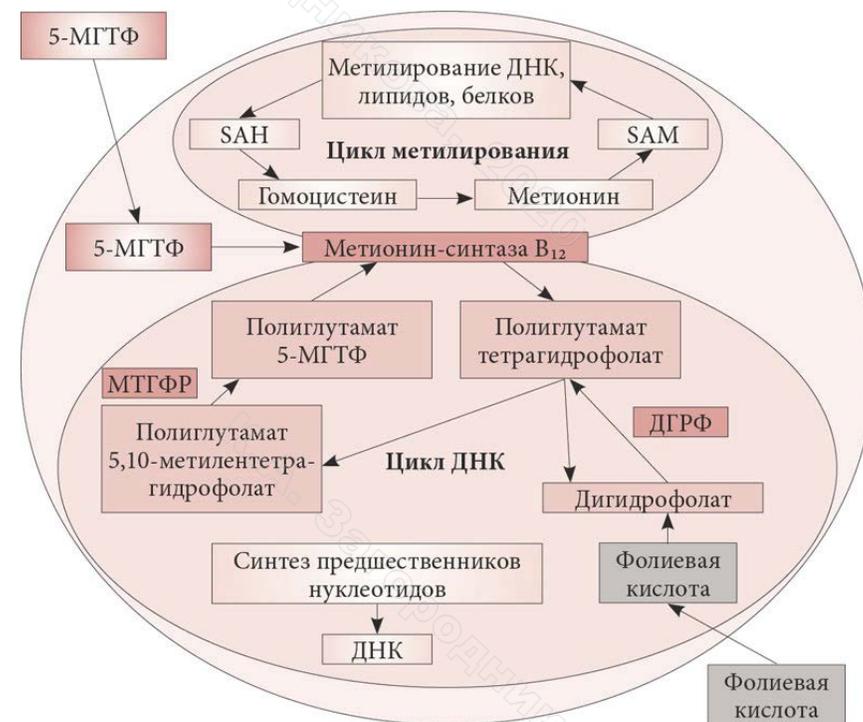
- Нарушение метаболизма фолатов
- Разрушение клеток нервного гребня
- Эндокринные дизрупции
- Окислительный удар
- Сосудистые дизрупции
- Тератогенез, опосредованный воздействием на специфические рецепторы и ферменты

van Gelder M. M., van Rooij I. A., Miller R. K. et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. HumReprodUpdate. 2010. Vol. 16 (4). P. 378–94



# Нарушение метаболизма фолатов

- Кармазепин, холестирамин, фенобарбитал – нарушение всасывания
- Циклоспорин – реметилирование
- Метформин – антагонизм витамина B12
- Никотиновая кислота – угнетение цистатион – бета – синтазы
- Ламотриджин, сульфасалазин, триметоприм – угнетение ДГФР
- Вальпроевая кислота – антиметаболит фолатов



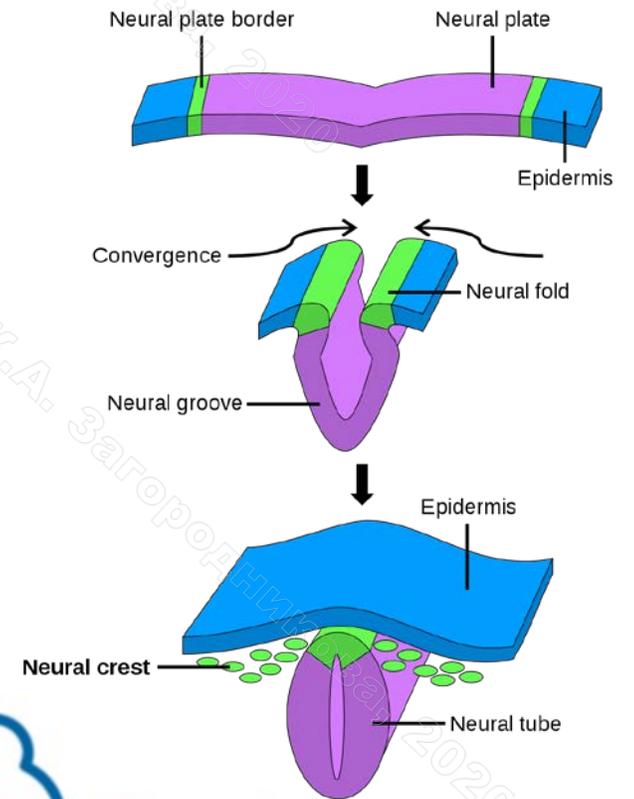
ДГФР – дегидрофолатредуктаза; МТГФ – метилтетрагидрофолат; МТГФР – метилтетрагидрофолатредуктаза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин

О.А. Пустотина "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Акушерство и гинекология" № 3 (35)



# Клетки нервного гребня

- Начинают формироваться с 3-й (5-й) недели
- Нарушение их миграции вызывает:
  - Аномалии выносящих сосудов сердца
  - Межжелудочковых перегородок
  - Аномалии лицевого черепа
  - Атрезию пищевода
  - Аномалии периферической нервной системы
- Для регуляции этих процессов большое значение имеет ретиноевая кислота
- Лекарства, влияющие на этот процесс:
  - Ретиноевая кислота > 10 тыс МЕ (или дефицит)
  - Бозентан





# Эндокринные дизрупции

- Нарушения, связанные с изменением функционирования гормонов
- Чаще всего вызываются веществами, имеющими структурное сходство с гормонами
- Плоды мужского пола более чувствительны к эндокринным дезрупциям
- Фталаты могут вызывать снижение продукции тестостерона, в результате чего – гипоспадию





# Синтетические гормоны

- В теории – наиболее очевидные «эндокринные дизрупторы»
- Диэтилстильбэстрол – яркий пример такого дезруптора
  - 25% девочек имеют аномалии полового тракта
  - Эффект, возможно, передается через поколение
- Пероральные контрацептивы – в большинстве исследований не ассоциируются с аномалиями развития
- Близкие к андрогенам компоненты (норэтистерон) – ассоциируется с псевдогермафродитизмом у женских плодов
- Эстрогенные компоненты ассоциировались с гипоспадией у мужских плодов
- НО для всех этих воздействий необходимо 8-10 недель терапии



# Окислительный «удар»

- Формирование активных форм кислорода происходит эндогенным и экзогенным путями
- Лекарства могут формировать активные радикалы в ходе метаболизма
- Плод лишен собственных антиоксидантных систем, хотя его защищают ферменты плаценты
- Активные формы кислорода могут формировать:
  - Талидомид
  - Антиаритмики 3-го поколения (амиодарон)
- Поскольку формы кислорода коротко живут, неблагоприятное воздействие возможно только при их образовании у плода



# Сосудистые дизрупции

- Нарушение формирования артерий, вен, капилляров плода
- Вид аномалий, который может вызывать структурные аномалии позднее 1-го триместра
- Любые резкие нарушения кровоснабжения могут приводить к сосудистым дизрупциям
- Лекарства:
  - Мизопростол
  - Ацетилсалициловая кислота
  - Эрготамин
  - Псевдоэфедрин



# Мизопростол

- На ранних этапах беременности может оказывать воздействие на плод в случае неудачной попытки прерывания беременности
- В мета-анализах описано увеличение риска появления синдрома Мебиуса (паралич лицевого нерва, приводящий к отсутствию мимики, нарушению глотания, речи), редукции конечностей
- *Препараты эрготы, псевдоэфедрин в клинических случаях вызывали схожие аномалии, в когортах – нет*
- *Ацетилсалициловая кислота вызывала аномалии у животных (высокие дозы)*



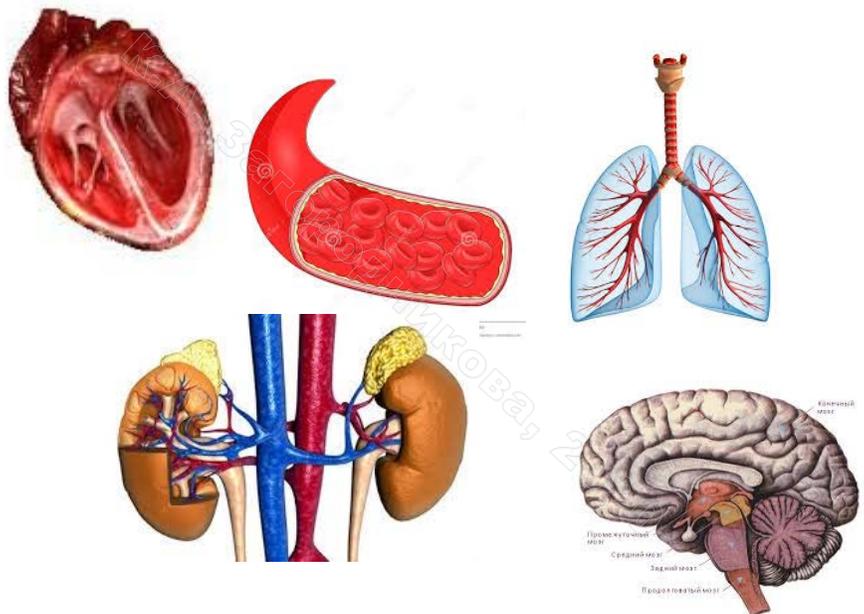
# Воздействие на ферментные системы



# Рецепторы ангиотензина II

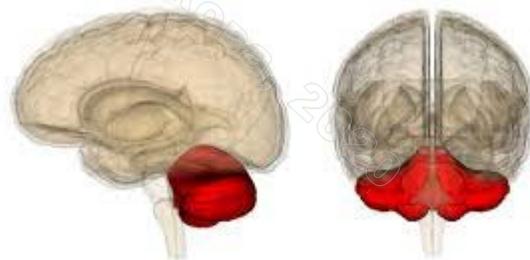
Рецептор  
ангиотензина II 1 тип

GPC<sub>q</sub>/GPC<sub>i</sub>



Рецептор  
ангиотензина II 2 тип

GPC<sub>i</sub>



Рецептор  
ангиотензина II 3 тип

Рецептор  
ангиотензина II 4 тип





# Ингибиторы АТФ

- В большинстве исследований не ассоциируются с аномалиями развития плода при применении в 1-м триместре
- Ассоциируются с нарушениями работы РААС системы на более поздних этапах:
  - Дизгенез почечных канальцев
  - Олигогидрамнион
  - Контрактуры конечностей
  - Недоразвитие скуловой кости



# Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

- Холестерин необходим для адекватной работы гена, ответственного за эмбриональное развитие: sonic hedgehog
- Исходя из теоретических предпосылок, статины считались препаратами, нарушающими эмбриональное развитие
- В исследованиях у животных и наблюдениях у человека (несколько сотен наблюдений) пока эта информация не подтвердилась





# Циклооксигеназный путь распада арахидоновой к-ты



в большинстве органов и тканей (PG: D2,E2,I2,F2;TXA2)

- основной компонент защиты желудка
- активация тромбоцитов
- синтез NO в эндотелии сосудов
- регуляция тонуса сосудов в почках
- секреция электролитов почками
- стимуляция синтеза ренина

преобладает при стрессе, воспалении

- воспаление
- лихорадка
- боль
- регуляция почечного кровотока



# НПВС

- Ассоциируются в исследованиях с гастрозизисом, ДНТ и с аномалиями сердечно-сосудистой системы
- Основные данные получены у крыс, у которых не экспрессируется ЦОГ2
- Роль ЦОГ1 подтверждается большим повреждающим эффектом у ацетилсалициловой кислоты по сравнению с другими НПВС





# У человека

- На ранних сроках НПВС ассоциированы с увеличением риска прерывания беременности
- Некоторые исследования обнаруживают увеличение риска гастрошизиса и ДМЖП
- На поздних сроках (после 28 недель) – преждевременное закрытие артериального протока и легочная гипертензия, олигогидрамнион
- В родах – слабость родовой деятельности



# NMDA рецепторы

- На 20-22й неделе гестации происходит максимальная экспрессия NMDA рецепторов в головном мозге человека
- В эксперименте у животных «выключение» этих рецепторов приводило к структурным аномалиям мозга
- Предполагается, что антагонисты NMDA рецепторов (амантадин, декстрометорфан, кетамин) могут вызывать малые аномалии в развитии головного мозга
- В эпидемиологических исследованиях пока не подтверждается



# Серотониновые рецепторы

- Участвуют в различных этапах морфогенеза: кости черепа, пролиферация клеток, миграция клеток нервного гребня
- В систему регуляции серотонина вмешиваются:
  - Суматриптан не вызывал аномалий развития у человека
  - Рисперидон мало данных для выводов об эффектах у человека
  - Гранисетрон мало данных для выводов об эффектах у человека
  - Кветиапин мало данных для выводов об эффектах у человека
  - СИОЗС в некоторых исследованиях не ассоциируются с аномалиями, в других – ассоциируются с небольшим увеличением риска дефектов перегородок сердца



# Другие потенциально вредные мишени

- ГАМК рецепторы
  - Паттерн экспрессии предполагает роль в морфогенезе
  - Бензодиазепины – основные потенциальные мишени
  - Данные исследований разнятся, но в ряде из них находят взаимосвязь с аномалиями развития ЖКТ, глаз, синдромом Дэнди-Уокера (врожденная гидроцефалия)
- Карбоангидраза
  - Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) ассоциированы с изменением pH среды
  - У человека аномалии развития не описаны, но наблюдений мало (89)

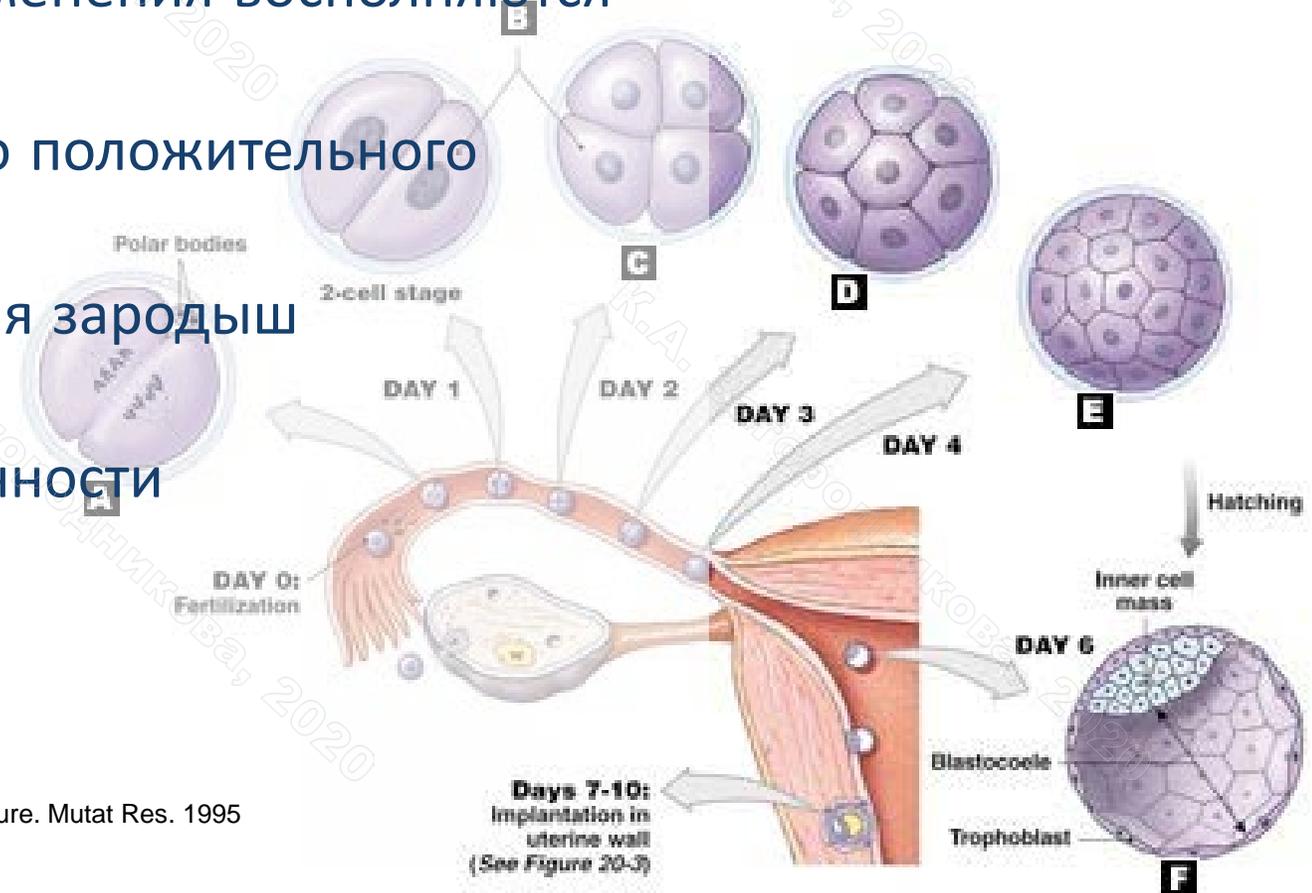


Время воздействия  
как фактор тератогенеза



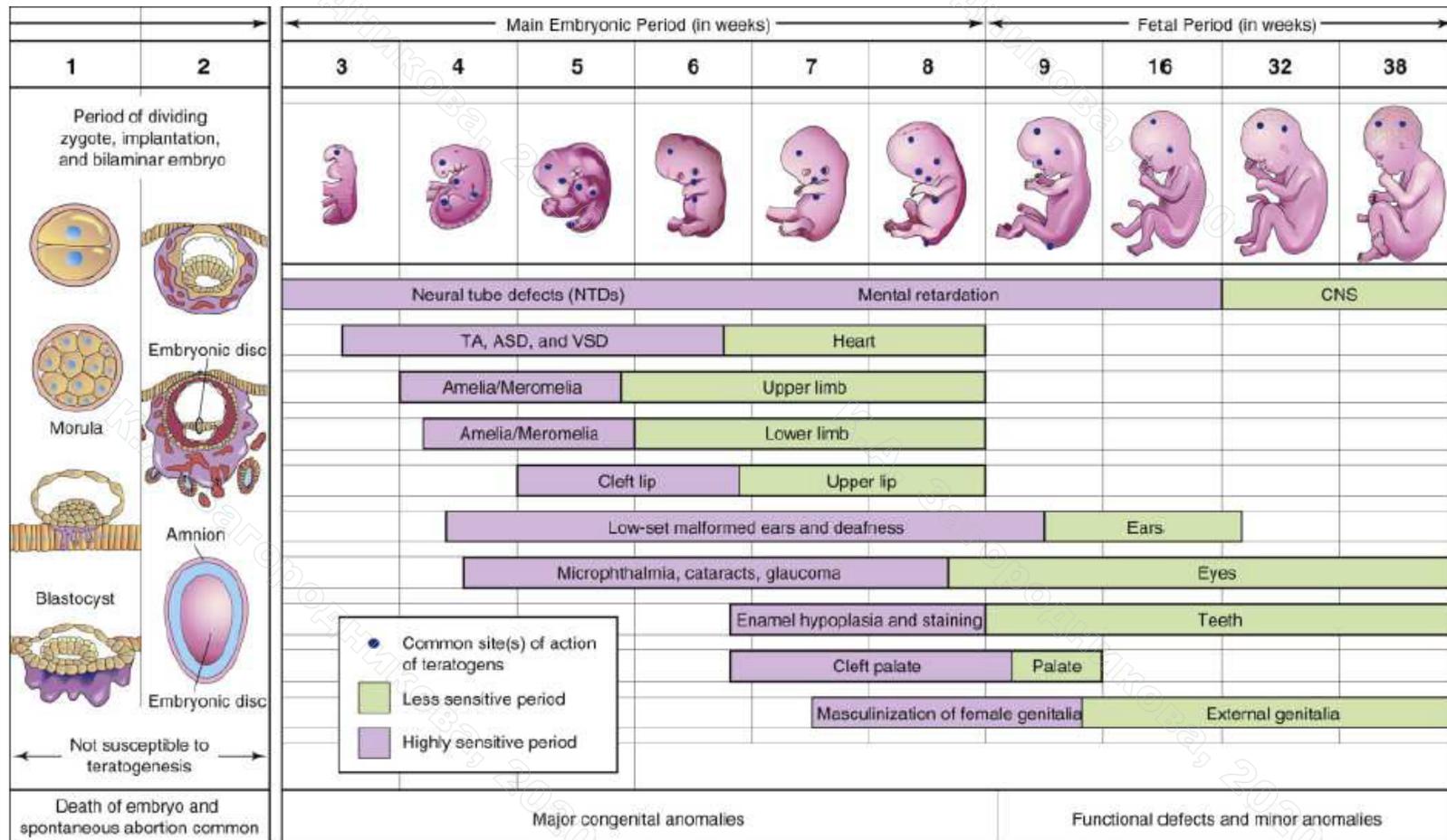
# Первые 4 недели беременности - период «все или ничего»

- 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





# Периоды внутриутробного развития



Common site(s) of action of teratogens  
 Less sensitive period  
 Highly sensitive period



# Экспозиция как фактор тератогенеза



# Выведение большинства экзогенных соединений у беременных ускоряется

- Увеличивается СКФ
- Увеличивается объем циркулирующей крови
- Уменьшается связь с белками
- Индуцируется активность ферментов

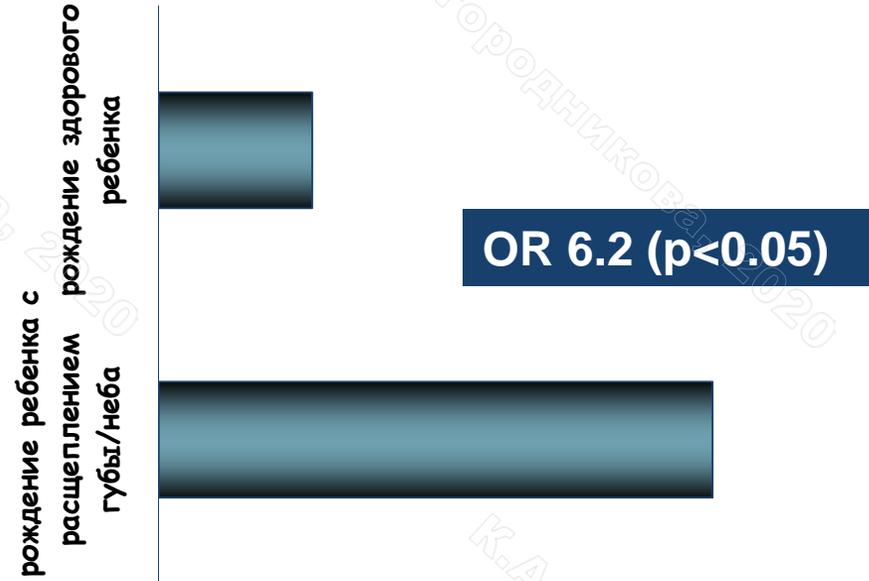
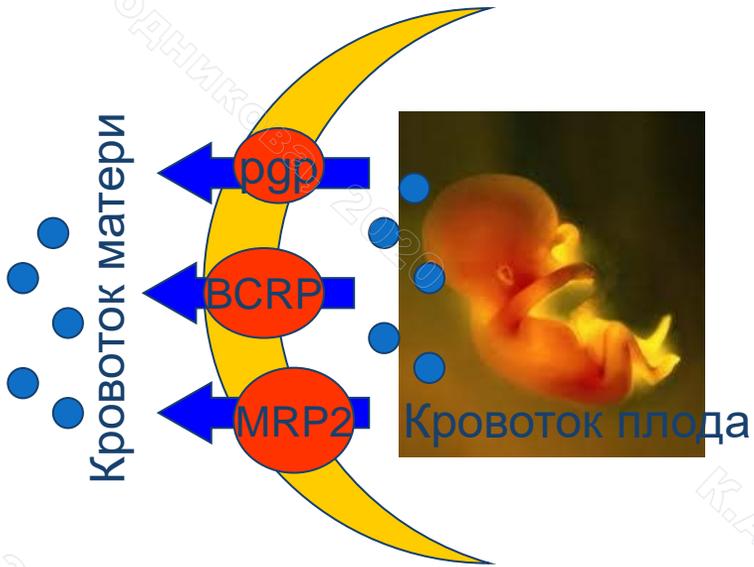


# Изменения метаболизма ЛС при беременности

- Снижение активности CYP1A2 (кофеин, теофиллин) (Tsutsumi et al) ↑
- Повышение активности CYP2A6 (никотин, котинин) (Dempsey et al 02) ↓
- Повышение активности CYP2C9 (НПВС, глибенкламид) (Tomson et al 94) ↓
- Снижение активности CYP2C19 (ИПП) (Anderson et al) ↑
- Повышение активности CYP2D6 (бета-блокаторы, антидепрессанты) (Hogstedt et al) ↓
- Повышение активности CYP3A4 (БКК, анксиолитики) (Prevost et al) ↓



# Переносчики ЛС через плаценту

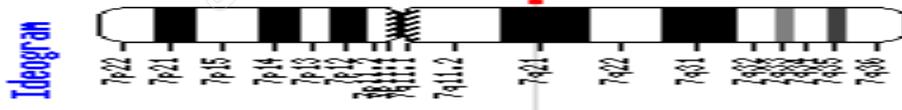


P-гликопротеин (pgp)

ABCB1 3435C/T

ABCB1 3435TT + прием ЛС во время беременности

AGCCGGGTGGTGTACAGGAAGAGAT[A/C/G/T]GTGAGGGCAGCAAAGGAGGCCAACA





# 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



# Вальпроевая кислота

- Дозы до 1000 мг – частота пороков 6%
- Дозы выше 1000 мг – 17%
- Нейропсихическое развитие
  - до 900 мг – не страдает
  - 900-1900 мг – 14%
  - Больше 2000 мг – 66%

Koren G, Berkovitch M, Ornoy A. Dose-Dependent Teratology in Humans: Clinical Implications for Prevention. Paediatr Drugs. 2018 Aug;20(4):331-335



# Литий

- Из 663 детей, на которых внутриутробно воздействовал литий, у 2,41% сформировались пороки развития сердечно-сосудистой системы (в популяции ожидаемая частота – 1%)
- НО
  - В дозе до 600 мг/сутки – отношение рисков (ОР) 1,1
  - 601-900 мг/сутки – 1,6
  - Выше 900 мг/сутки – 3,22



# Ламотриджин

- 647 беременных
- Доза до 100 мг/сутки – 1,3% детей с аномалиями развития
- Доза выше 200 мг/сутки – 5,4% детей с аномалиями развития



## Общий риск развития аномалий

- Талидомид
- Ретиноиды
- Микофенолат
  
- Вальпроат
- Топирамат
- Варфарин
- Метотрексат
  
- Литий

10-кратное  
повышение риска

2-3 кратное  
повышение риска

1 случай на 100-  
1000 приемов  
лекарства

«Сила» тератогенеза  
различается, что  
затрудняет  
идентификацию  
тератогена  
в исследованиях



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





# Если мы знаем цифры из эпидемиологических исследований, можно рассчитать риск

- 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% ( $100 \cdot (1,34 - 0,067) / 1,34$ )



# Откуда берутся цифры для расчета?

- Частота пороков развития в популяции:
  - Каждая страна ведет регистр пороков развития
  - Крупные регистры – EUROCAT – частота пороков в Европе
  - В России – регистр пороков был учрежден в 90-е, сейчас поддерживается, но не полноценно



European Commission > EU Science Hub > European Platform on Rare Disease Registration > EUROCAT

# EUROCAT

European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies







# Какое количество наблюдений ПОЗВОЛИТ ВЫЯВИТЬ АНОМАЛИИ?

- Если частота встречаемости 1% (аномалии сердечно-сосудистой системы), а при воздействии — 2%, нужно сравнить по 2 300 наблюдений в каждой группе
- Если частота встречаемости 0,1% — увеличение риска вдвое можно доказать, проанализировав по 23 000 наблюдений в каждой группе



# В этом есть плюсы и минусы



- У большинства женщин (и их плодов) в любом случае все будет хорошо



- Без глобальной регистрации воздействий мы еще долго не узнаем о том, что является тератогеном



# Риски для расчета — на основе популяционных исследований

- Пострегистрационные, чаще инициативные, исследования — единственный источник информации для определения частоты аномалий развития в популяции женщин, принимавших во время беременности то или иное лекарственное средство





# Чем еще не стоит лечить беременных?

- Тем, о чем мы ничего не знаем!
- Растительные средства
- «Привычные» средства  
(бромдигидрохлорфенилбензодиазепин,  
хлоропирамин, умифеновир, фенпивериний  
и др.)





Можно ли брать  
на себя  
ответственность,  
если женщина  
приняла  
лекарство, не зная  
о беременности?



# Пример

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 недели после зачатия



# Пример роаккутан

Беременность 5 недель. На сроке 3 недели беременности был прием препарата «Изотретиноин» в течение 2 дней по 2 капсулы (по 10 мг). Цель консультации – оценка рисков для беременности и плода.

Доказанный тератоген. Вызывает увеличение частоты пороков развития примерно в несколько раз по сравнению с фоновой (4-5%), что может достигать 40%



# Алгоритм консультирования

- Период полувыведения изотретиноина составляет 19 ч, основного метаболита — 29 ч. Период полувыведения самого долгоживущего метаболита — 50 ч.
- Полная элиминация активных компонентов препарата осуществляется через приблизительно неделю после окончания, всех метаболитов — через 10 дней.
- Плод едва ли мог подвергаться воздействию



Большинство исследователей сходятся в том, что формирование синдрома ретиноевой кислоты ожидается у 35% плодов, матери которых принимали изотретиноин после 2-й недели после зачатия (после 4-й недели беременности). Есть данные, говорящие о том, что в случаях, когда прием изотретиноина в течение 1-го месяца беременности (акушерского) не приводит к формированию синдрома.

- Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2010 Feb;281(2):221-7
- Yook JH, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Lee SW, Kim MY, Ryu HM, Nava-Ocampo AA. Pregnancy outcomes and factors associated with voluntary pregnancy termination in women who had been treated for acne with isotretinoin. Clin Toxicol (Phila). 2012 Dec;50(10):896-901
- Dai, W. S. (1989). Safety of Pregnancy After Discontinuation of Isotretinoin. Archives of Dermatology, 125(3), 362



# Напомню о юридической стороне вопроса

Статья 37 ФЗ №323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

«Государственный информационный стандарт лекарственного средства», утвержденном Приказом МЗ РФ №88 от 26.03.01

Приказ МЗ РФ №250н от 15.07.16 г.  
«Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Инструкция служит основой для составления стандартов оказания медицинской помощи

Инструкция — официальный документ, который содержит информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения

Назначение лекарств в соответствии с инструкцией по применению

**Нарушение инструкций по применению может быть расценено как нарушение права пациента на надлежащее качество оказания медицинской помощи**



# Информированное согласие — обязательный пункт и в совместном с пациенткой принятии решения о терапии, и в юридической безопасности врача

Статья 1064 Гражданского кодекса Российской Федерации:  
в возмещении вреда может быть отказано, если вред причинен  
по просьбе или с согласия потерпевшего, а действия причинителя  
вреда не нарушают нравственные принципы общества



# Назначение лекарств в отклонение от инструкций лишено законодательной базы

**Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 5 мая 2012 г. N 502н г. Москва "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации"**

Функции врачебной комиссии:

4.1. принятие решений по вопросам профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения граждан в наиболее сложных и конфликтных ситуациях, требующих комиссионного рассмотрения;

4.6. оценка качества, обоснованности и эффективности лечебно-диагностических мероприятий, в том числе назначения лекарственных препаратов;



## ПРИКАЗ от 9 августа 2005 г. N 494

### О ПОРЯДКЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ ПО ЖИЗНЕННЫМ ПОКАЗАНИЯМ

- 3. В случае необходимости индивидуального применения по жизненным показаниям лекарственного средства, не зарегистрированного на территории Российской Федерации, решение о назначении указанного препарата принимается консилиумом федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и подписывается главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации.
- 4. Перед началом применения лечащий врач должен проинформировать пациента (в случаях, установленных законодательством Российской Федерации, родителей или законных представителей) о лекарственном средстве, об ожидаемой эффективности предлагаемой терапии, о безопасности лекарственного средства, степени риска для пациента, а также о действиях в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного средства на состояние его здоровья.
- 5. Не разрешенные к применению, но находящиеся на рассмотрении в установленном порядке лекарственные средства могут использоваться в интересах излечения пациента только после получения его добровольного письменного согласия, а для лечения лиц, не достигших возраста, установленного частью второй статьи 24 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, только при непосредственной угрозе их жизни и с письменного согласия их законных представителей.
- 8. Федеральная специализированная медицинская организация обеспечивает ведение предметно-количественного учета лекарственного средства, использованного для лечения больных по жизненным показаниям, и отчетов об острых побочных эффектах, эффективности проведенного лечения и об отсроченных побочных эффектах.



# Уголовная ответственность наступает в случае, если пациент погиб или инвалидизирован

- Уголовный кодекс РФ:
- Ч. 2 ст. 118 «Причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности, совершенное вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей»
- Ч. 2. ст. 109 «Причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей»

Давайте вместе решать,  
чем нельзя лечить  
беременных

Давайте вместе менять  
представление о том, чем  
нельзя лечить беременных



Автономная некоммерческая организация  
«Информационно-аналитический  
центр социальных программ»

### 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](http://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:

- *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

#### 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



#### 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



Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2018 г.

