



Активный мониторинг противотуберкулезного лечения у беременных

Екатерина Гузински, специалист по
фармаконадзору, Департамент
фармаконадзора и клинических
исследований, Агентство по Лекарствам и
Медицинским Изделиям

Беременность, лекарства, туберкулез...

01

Более 60% женщин принимают лекарства во время беременности. (1)

02

Около 2-8% врожденных пороков развиваются в результате применения ЛС во время беременности. (3)

03

Во время беременности никакие лекарства не безопасны на 100 процентов

04

По оценкам, в 2011 году во всем мире среди беременных было зарегистрировано более 200 000 случаев активного туберкулеза. (2)

05

Исследование в Соединенном Королевстве показало, что заболеваемость ТБ составляет 4,2 случая на 100 000 беременных. (4)

(1) *Drug Use During Pregnancy*//[Ravindu Gunatilake](#), MD, Valley Perinatal Services; [Avinash S. Patil](#), MD, University of Arizona College of Medicine

(2) *Tuberculosis in pregnancy*//[Lloyd N Friedman](#), MD/[Lynn T Tanoue](#), MD

(3) *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору*//А.П.Викторов

(4) *Tuberculosis in pregnancy in the UK*//[M Knight](#), [J J Kurinczuk](#), [C Nelson-Piercy](#), [P Spark](#), [P Brocklehurst](#), UKOSS

Женский организм и фармакокинетика лекарственных средств

Особенности женского организма, которые могут повлиять на фармакокинетику, эффективность и безопасность ЛС:

Байсовский статистический анализ половых различий и нежелательных явлений показали, что, хотя у мужчин и женщин было зарегистрировано примерно одинаковое количество побочных эффектов, у женщин они были более серьезными. (1)

- соотношение костной ткани и мышечно-жировой ткани с акцентом на жировой компонент
- фенотип, обеспечивающий функцию беременности / родов
- эстрадиол участвует в удержании Na и воды, поэтому в разные фазы менструального цикла происходит изменение количества воды
- у женщин снижена клубочковая фильтрация и клиренс креатинина
- менструальный цикл, климакс и беременность сопровождаются отклонениями количества гормонов в организме (например, эстроген снижает активность К-каналов)
- у женщин активность цитохрома CYP3A (P4503A) намного выше, чем у мужчин, у которых более высокая активностью цитохромов CYP2D6, CYP2E1. (2)

(1) *Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events*//Published online 2016 Apr 22

(2) *Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans*//G R Wilkinson//1996 Oct;24(5):475-90



Беременность и фармакокинетика ЛС

- Увеличивается объем плазмы на 30-50%
- Увеличивается сердечный выброс на 30-50%
- Увеличивается клубочковая фильтрация на 30-50%
- Снижается концентрация альбумина в плазме крови
- Сокращается время опорожнения желудка

Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy//Maged M. Costantine//Front Pharmacol. 2014



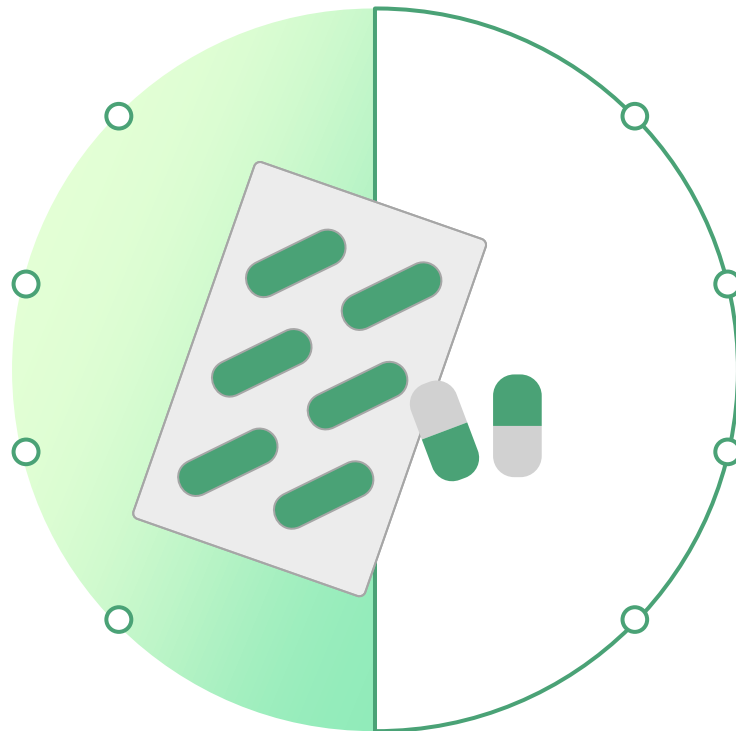
Лекарственные средства проникающие через плаценту

опиоидные и не-
опиоидные анальгетики

седативные ЛС

Анти-адренергики

М-холин-блокаторы



антикоагулянты
непрямого действия

оральные
противодиабетические
ЛС

противотуберкулезные
ЛС (Е, Н, R)

цитостатики

Факторы влияющие на проникновение плацентарного барьера и действие ЛС :

Физико-химические свойства ЛС



Скорость проникновения через плацентарный барьер и количество ЛС, которое достигает плода



Продолжительность действия ЛС



Распределение ЛС в тканях плода



Стадия развития плаценты и плода на момент введения ЛС



Пациенты в группе риска развития ПР

01
дети,
пожилые
люди,
беременные

02
пациенты с
проблемами печени
и почек

03
пациенты с
осложненным
анамнезом
(аллергии)

04
пациенты
принимающие
ЛС длительное
время

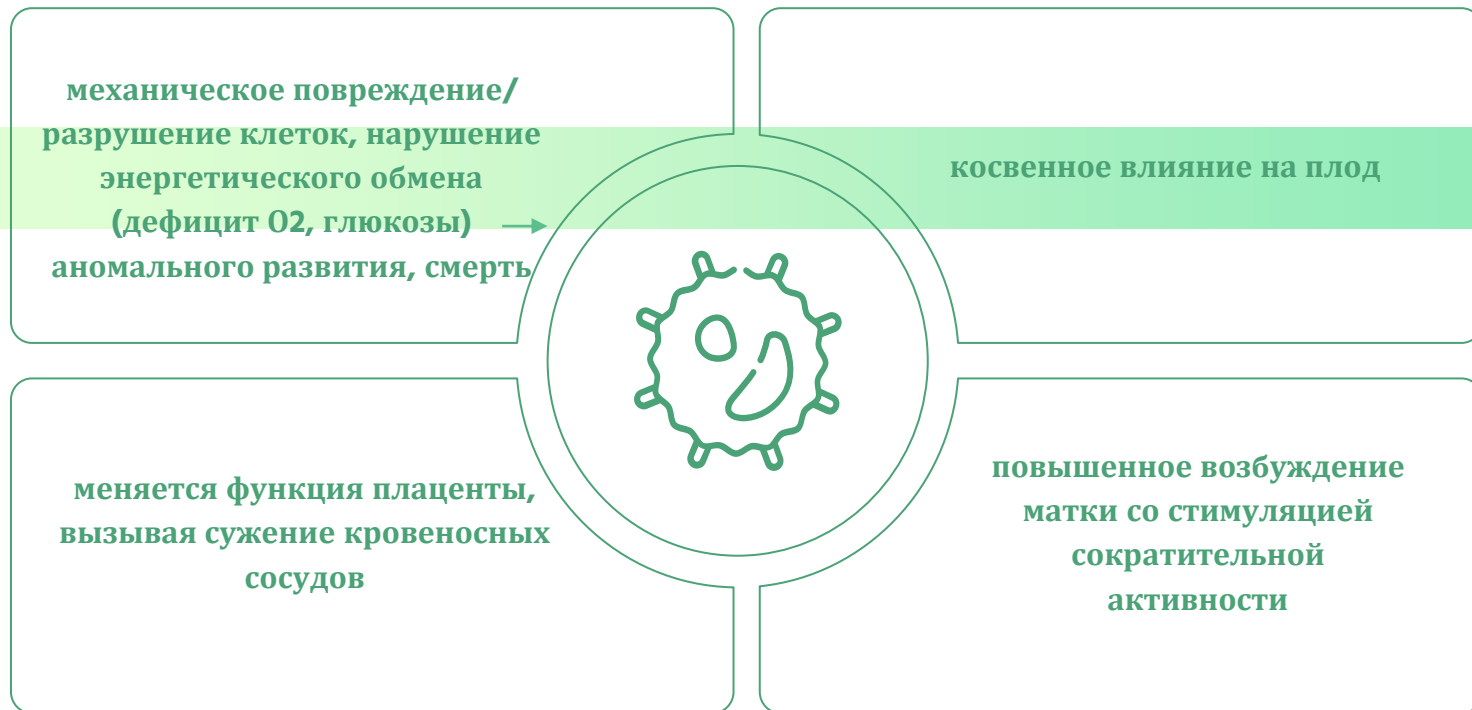
05
пациенты,
принимающие
одновременно 4
и более ЛС



КАТЕГОРИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Категория	Описание
A	Адекватные, хорошо контролируемые исследования с участием беременных женщин не показали повышенного риска аномалий развития плода.
B	Исследования на животных не выявили никаких доказательств вреда для плода; однако адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин нет Или Исследования на животных показали побочный эффект, но адекватные и хорошо контролируемые исследования на беременных женщинах не смогли продемонстрировать риск для плода.
C	Исследования на животных показали побочный эффект; адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось Или Исследования на животных не проводились, и нет адекватных и хорошо контролируемых исследований на беременных женщинах.
D	Адекватные, хорошо контролируемые или наблюдательные исследования беременных женщин продемонстрировали риск для плода. Однако польза от терапии может перевешивать потенциальный риск.
X	Адекватные, хорошо контролируемые или наблюдательные исследования на животных или беременных женщинах продемонстрировали положительные доказательства аномалий развития плода. Применение продукта противопоказано беременным женщинам.

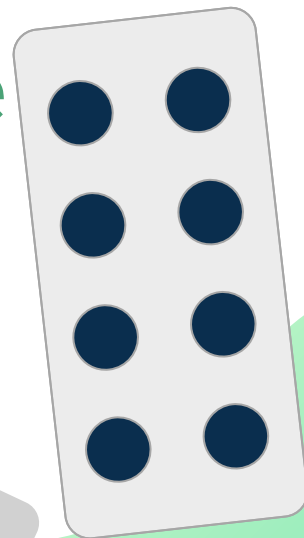
Механизмы повреждения эмбриона / плода



- (1) *Drug Use During Pregnancy//Ravindu Gunatilake , MD, Valley Perinatal Services; Avinash S. Patil , MD, University of Arizona College of Medicine*
(2) *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору//А.П.Викторов*



Противотуберкулёзные препараты



КАТЕГОРИЗАЦИЯ ПТЬ ПРЕПАРАТОВ FDA

Этамбутол



В

Капреомицин



С

Изониазид



С

Рифампицин



С

Пиразинамид



С

Клофазимин



С

Меропенем



В

С



Этионамид

С



ПАС

D



Аминогликозиды

С



Циклосерин

С



Линезолид

В



Бедаквилин

АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ

Активное наблюдение во
время/после лечения в
предопределенных интервалах

- непосредственный опрос пациентов
- скрининг записей пациента
- метод увязки данных
- оценка результатов лабораторных исследований



ПРЕДЛОЖЕНИЯ

- Создание специальной клинической категории **«Воздействие на беременность»**, с внесением сведений о беременности

- возраст матери;
- продолжительность беременности на дату первого приема противотуберкулезных препаратов;
- исход беременности, включая выкидыш или мертворождение;
- срок беременности при родах;
- исход для плода или новорожденного.



- **Форма оценки**
 - объективное обследование
 - специфические лабораторные и параклинические исследования
 - неблагоприятные события
 - сопутствующее лечение

- Обследование младенца при рождении, через 3 месяца и в 1 год

Annex 6. Treatment initiation form

LOGO

Cohort event monitoring antituberculosis therapy Treatment initiation

Patient ID:

Interview date: dd/mm/yy

PATIENT DETAILS

Patient Initials: Date of birth: dd/mm/yy Age: Sex at birth male female

TREATMENT PROVIDER

District Health Unit

Clinician/ Team Patient File number

Interview site Health Centre Hospital Clinic Phone interview Home visit Other

MEDICAL DETAILS

Weight (kg) Height (cm)

Indication for treatment Pulmonary TB Extra-pulmonary TB MDR-TB Prophylaxis

Prior exposure to anti TB medicines No Yes Unknown

Pregnant Yes Date of LMP: dd/mm/yy or estimated current gestation (weeks):

Uncertain If PREGNANT record patient details in PREGNANCY REGISTER for follow-up

No

Breastfeeding an infant No Yes

Pre-existing & past medical conditions	EXCLUDE all medical conditions that began in PAST 30 DAYS as these will be recorded below			
	Country-specific list of pre-existing medical conditions of particular interest	Date onset	Date resolved	Continues

Pre-existing & past medical conditions	Country-specific list of pre-existing medical conditions of particular interest	Date onset	Date resolved	Continues
Past TB infection <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
HIV/AIDS <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Smoker (tobacco) <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Alcohol abuse <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Intravenous drug user <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Anaemia <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Malnutrition <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Diabetes <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Other				<input type="checkbox"/>
Other				<input type="checkbox"/>
Other				<input type="checkbox"/>
Other				<input type="checkbox"/>

NEW EVENTS in PAST 30 DAYS	INCLUDE all NEW EVENTS or CHANGES in pre-existing conditions that BEGAN in PAST 30 DAYS			
Date onset	Date resolved	Outcome*	Severity†	Seriousness‡

OUTCOME*

- R1 Recovered/ resolved
- R2 Recovering/resolving
- S Recovered with sequelae
- N Not recovered/not resolved
- D Died
- U Unknown

SEVERITY†

- 1 Mild
- 2 Moderate
- 3 Severe

SERIOUSNESS‡

- N Not serious
- H Hospitalization (caused or prolonged)
- P Permanent disability
- C Congenital abnormality
- L Life threatening
- D Death

LABORATORY TESTS. Include laboratory tests taken at any time during the PAST 30 DAYS

Test	Date	Result (units)	Test	Date	Result (units)
Sputum smear			ESR		
Sputum culture			Total WBC		
Drug susceptibility			Haemoglobin		
Line probe assay			ALT (SGPT)		
Nucleic acid testing			AST (SGOT)		

Annex 7. Treatment review form

LOGO

Cohort event monitoring antituberculosis therapy Treatment initiation

Patient ID:

Interview date: dd/mm/yy

PATIENT DETAILS

Patient Initials: Date of birth: dd/mm/yy Age: Sex at birth male female

TREATMENT PROVIDER

District _____ Health Unit _____
Clinician/ Team _____ Patient File number _____
Interview site Health Centre Hospital Clinic Phone interview Home visit Other

MEDICAL DETAILS

Weight (kg) _____ Height (cm) _____
Indication for treatment Pulmonary TB Extra-pulmonary TB MDR-TB Prophylaxis
Pregnant Yes Date of LMP: dd/mm/yy or estimated current gestation (weeks): _____
 Uncertain If PREGNANT record patient details in PREGNANCY REGISTER for follow-up
 No
Breastfeeding an infant No Yes

Events	Record all NEW EVENTS or CHANGES in pre-existing conditions since last interview					
	Date onset	Date resolved	Outcome*	Severity†	Seriousness‡	Rechallenge§

LABORATORY TESTS

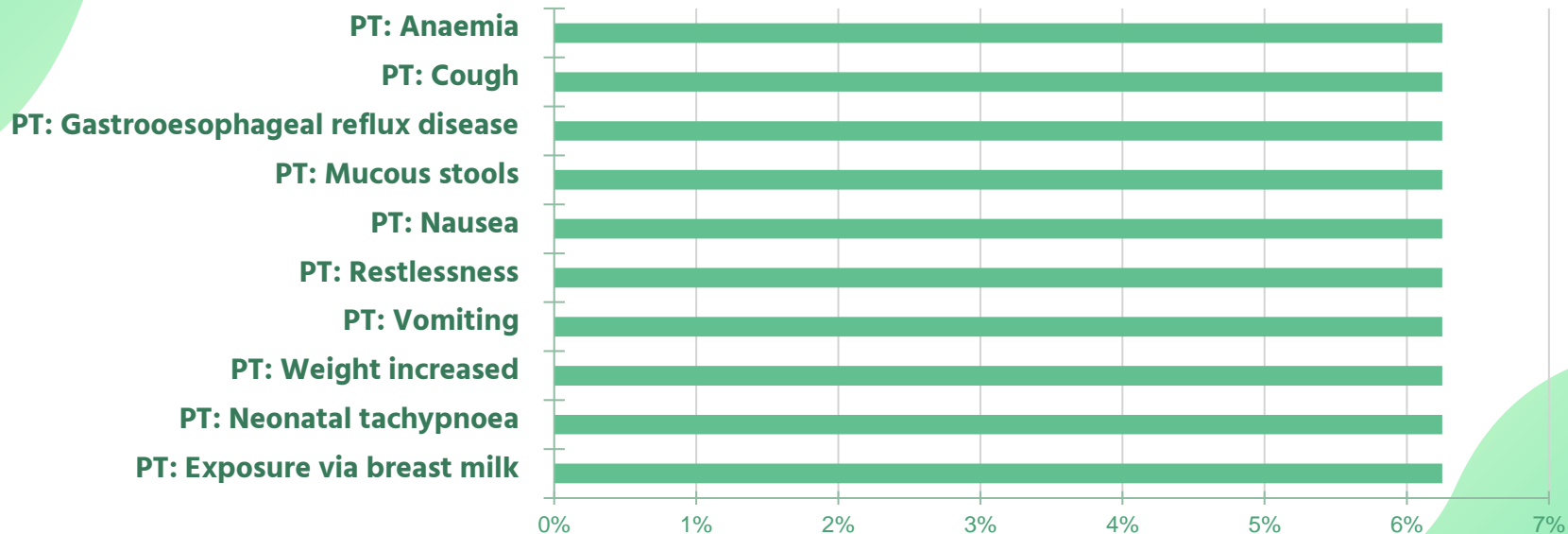
Test	Date	Result (units)	Test	Date	Result (units)
HIV Antibody			ALT (SGPT)		
CD4 Count			AST (SGOT)		
ESR			Lactic acid		
Total WBC			Lipase		
Haemoglobin			Other		
Creatinine			Other		
Creatinine Clearance			Other		
Glucose			Other		
TSH			Other		

MEDICINES

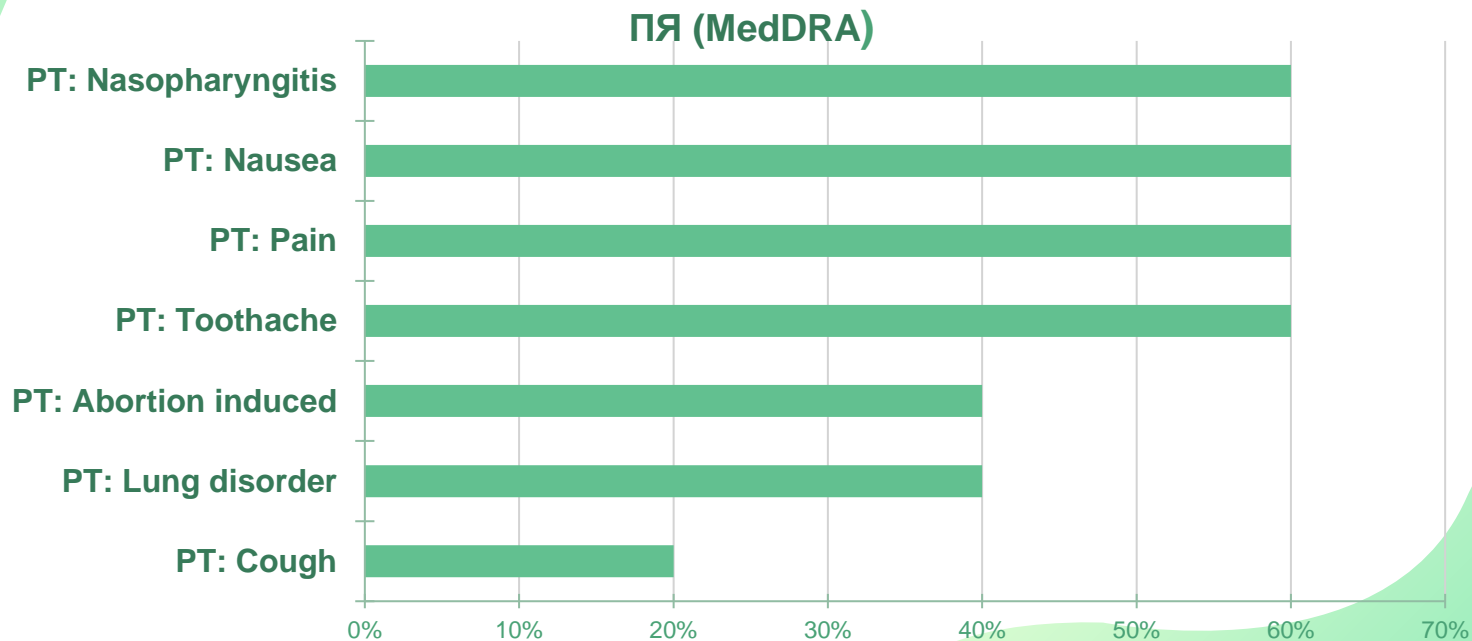
Anti-TB medicines taken since last interview	Dosage	Frequency	Route	Start date	Stop date	Continues	Reason(s) for stopping #	Adherence**
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		

Бедаквилин Vigibase (16 с. из 3472)

ПЯ (MedDRA)



Деламанид Vigibase (5 сл. из 1487)



Особые ситуации при применении ЛС согласно модулю VI GVP



01

Использование лекарственного препарата во время беременности или кормления грудью

02

Сообщения о передозировке, злоупотреблении, неправильном применении, ошибке приема лекарств или профессиональном воздействии

03

Отсутствие терапевтической эффективности



Спасибо!

Вместе против туберкулеза!

