

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ (на основе результатов фармакоэпидемиологического исследования)

¹ И.С.Романова, ¹ И.Н.Кожанова, ¹ Л.Н.Гавриленко, ² М.М.Сачек

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск

Фармакоэпидемиологические исследования отражают реальную практику назначения лекарств и общие подходы к лечению определенных заболеваний в период беременности. В период беременности частота назначения антибактериальных препаратов составляет от 10 до 20%. В статье представлена практика назначения антибиотиков при пиелонефрите, урогенитальных инфекциях, инфекции дыхательных путей на основе первого в Республике Беларусь фармакоэпидемиологического исследования «Лекарства и беременность».

По данным ретроспективных исследований, частота назначения антибактериальных препаратов (АБП) в период беременности составляет от 10 до 20%. Выбор АБП во время беременности, с одной стороны, зависит от характера возбудителя, тяжести инфекционного процесса, особенностей фармакокинетики лекарственного средства, степени его проникновения через плаценту, с другой стороны, – от степени риска возникновения повреждающего действия на плод с развитием тератогенного и эмбриотоксического действия, что существенно ограничивает перечень АБП, назначаемых при беременности.

Стандартным подходом к выбору фармакотерапии при беременности является тщательное изучение информации, прежде всего зафиксированной в инструкции по применению препарата, о возможности применения лекарственного средства в период беременности и кормления грудью. В ряде стран существуют стандартизованные буквенные коды, обозначающие степень безопасности препаратов. Наиболее широко распространенной системой в мире является классификация FDA (Food and Drug Administration, USA – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США). Данная классификация предусматривает разделение лекарственных препаратов на категории в зависимости от степени доказанности влияния препаратов на состояние плода. Категории безопасности применения ЛС во время беременности (FDA, США):

- категория А – надлежащие исследования не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в I триместре беременности и нет данных о риске во II и III триместрах;

- категория В – исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было;

- категория С – исследования на животных выявили отрицательное воздействие ЛС на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск;

- категория D – получены доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск;

- категория X – выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного ЛС на плод человека и, таким образом, риски для плода от данного ЛС превышают возможную пользу для беременной женщины.

Разные группы АБП и даже представители одной группы могут относиться к разным категориям безопасности применения при беременности. Цефалоспорины наряду с пенициллинами относятся к категории В. Они проходят через плаценту в высоких концентрациях, однако отрицательного влияния на плод не выявлено. Аминогликозиды проходят через плаценту в высоких концентрациях, относятся к категории «D», ото- и нефротоксичны. Хинолоны, фторхинолоны проходят через плаценту. Показана их артротоксичность в эксперименте. Они относятся к категории «С», и применение их у беременных возможно лишь по жизненным показаниям.

Гликопептиды также проходят через плаценту, могут вызывать транзиторные нарушения слуха у новорожденных (ванкомицин). Ванкомицин запрещен в I триместре, категория «С». Тетрациклины относят к категории D, они нарушают минерализацию костей и зубов, гепатотоксичны. АБП, рекомендованные к применению у беременных: пенициллины, ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины, макролиды (эритромицин, азитромицин, спирамицин), метронидазол (2–3 триместры), фосфомицин, клиндамицин (с осторожностью).

Для определения типичной практики назначения АБП в период беременности, проведен анализ результатов первого фармакоэпидемиологического исследования «Лекарственные средства и беременность» на основании анкет, разработанных на базе лаборатории экстрагенитальной патологии ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова Росмедтехнологий». Фармакоэпидемиологическое исследование являлось частью Российского многоцентрового исследования с участием стран СНГ. На протяжении одного года (ноябрь 2008 – ноябрь 2009 г.) в исследовании приняли участие 619 врачей и 1334 беременные женщины в пяти областях Республики Беларусь.

Все ЛС были распределены в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией и классификацией безопасности применения ЛС при беременности (FDA). Проведен анализ рекомендаций производителей лекарственных средств (ЛС) на основании изучения инструкций к применению, зарегистрированных на территории Республики Беларусь или Российской Федерации (в случае отсутствия регистрации в Республике Беларусь).

На предложенный в анкете вопрос: «Какие антибактериальные препараты Вы назначаете для лечения пиелонефрита в период беременности?» ответили 560 (90,5% всех опрошенных) врачей. Из них 141 (25,2%) указал, что самостоятельно антибиотики при данном заболевании не назначают и прибегают к помощи консультанта-специалиста. В дальнейшем проанализированы ответы 419 врачей, которые в анкетах указали конкретные антибактериальные препараты.

Специалисты чаще всего выбирали пенициллины (АТХ-код – J01C) – 373 (89%) врача, цефалоспорины (J01D) – 323 (77%) врача и макролиды (J01F) – 173 (41,2%) врача. В пределах этих групп предпочтение отдавалось следующим препаратам. Из группы пенициллинов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензил-

пенициллин – все перечисленные ЛС относятся к категории «В». Из группы цефалоспоринов: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим – все перечисленные препараты относятся к категории «В». Из группы макролидов названы ЛС, относящиеся к категории «В»: эритромицин, азитромицин, и препараты без категории, безопасность действия которых на плод не установлена и разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин (рекомендован для лечения токсоплазмоза в I триместре беременности), джозамицин – в инструкции указано применять с осторожностью (рекомендован для лечения хламидийной инфекции в I триместре беременности), а также относящийся к категории «С» кларитромицин.

152 варианта назначений ЛС (14,8% из 1021 ответов) относились к категории «С», «D» либо не имели категории и не рекомендованы производителем для применения у беременных. 85 (20,3%) врачей выбрали для лечения пиелонефрита нитроксилин (J01XX, категория «С»). АБП – производные хинолона (J01M – категория «С») выбрали 39 (9,3%) врачей: офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, пefлоксацин. Аминогликозиды (J01G) выбрали 12 (2,8%) опрошенных: гентамицин (категория «С»), амикацин (категория «D») и просто «аминогликозиды» без уточнений (J01). Антибактериальные препараты группы линкозамидов (J01A) выбрали 8 (1,9%) врачей: клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в некоторых источниках – категория «В»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена). В единичных случаях (менее 10 опрошенных специалистов) предлагались препараты растительного происхождения «Канефрон» (G04BX, комбинированный препарат, безопасность действия на плод не установлена) и цистон (G04BX, комбинированный препарат, безопасность действия на плод не установлена), а также фуразидин (J01XE, безопасность действия на плод не установлена).

На основании бактериологических исследований мочи, как при бессимптомной бактериурии, так и в случае развития острого пиелонефрита, установлено, что наиболее частой причиной инфекции у беременных является *E.coli* [1–3].

С учетом эффективности в отношении основных уропатогенов, данных резистентности и безопасности определены основные группы антибиотиков, рекомендованные для лечения острого пиелонефрита в период беременности. В I триместре беременности, т.е. в период органогенеза, для предотвращения повреждающего влияния на эм-

брион применяются только малотоксичные природные и полусинтетические пенициллины, которые подавляют рост многих гр(-) и гр(+) бактерий. Во II и III триместрах беременности, т.е. когда закончен органогенез плода и начинает функционировать плацента, выполняющая барьерную функцию по отношению к некоторым антибактериальным и противовоспалительным препаратам, спектр антибиотиков может быть расширен: природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, макролиды.

Согласно Рекомендациям Европейской и Американской урологических ассоциаций, для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей у беременных возможно применение аминопенициллинов, цефалоспоринов II–III поколения, фосфомицина [4, 5]. Российские руководства по антиинфекционной химиотерапии препаратами выбора при остром пиелонефрите у беременных рекомендует цефалоспорины II–III поколения, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин [6, 7]. Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин) обладают слабой активностью в отношении *E.coli*.

В Клинических протоколах наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2012 г. №1182) в качестве антибиотиков для лечения ИМП в акушерстве рекомендованы: защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам), макролиды (азитромицин, джозамицин, эритромицин), полусинтетические пенициллины (ампициллин, амоксициллин, оксациллин), фосфомицина трометамол, цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефиксим) [8].

На вопрос о выборе антибактериального препарата для лечения инфекций дыхательных путей ответили 552 врача. Наибольшее количество врачей выбрали препараты трех групп: пенициллины (J01C) – 425 (77%) врачей, цефалоспорины (J01D) – 298 (54%) врачей и макролиды (J01F) – 264 (47,8%) врача. В пределах этих групп опрошенные специалисты отдали предпочтение следующим препаратам. Из группы пенициллинов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин – все перечисленные ЛС относятся к категории «В». Из группы цефалоспоринов: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим – все перечислен-

ные препараты относятся к категории «В». Из группы макролидов названы ЛС, относящиеся к категории «В»: эритромицин, азитромицин и препараты без категории, безопасность действия которых на плод не установлена, а также разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин, джозамицин и относящийся к категории «С» кларитромицин.

Среди опрошенных 45 (8,2%) врачей указали для лечения заболеваний дыхательных путей ЛС, относящиеся к категории «С», «D», либо не имеющие категории, не рекомендованные производителем для применения у беременных. Аминогликозиды выбрали 14 (2,5%) опрошенных: гентамицин (категория «С»), амикацин (категория «D»), стрептомицин (категория «D»).

Антибактериальные препараты – производные хинолона выбрали 32 (5,8%) врача: офлоксацин (категория «С»), норфлоксацин (категория «С»), ципрофлоксацин (категория «С»), пефлоксацин (категория «С»).

Антибактериальные препараты группы линкозамидов выбрали 8 (1,4%) врачей: клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в других источниках – категория «В»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена). Использовать сульфаниламидные препараты (категория «С») предложили 7 (1,3%) врачей: ко-тримоксазол, сульфален, сульфадимидин.

По данным эпидемиологических исследований, основными возбудителями бронхолегочных заболеваний являются: *S.pneumoniae* в 30,5% случаев, *M.pneumoniae* – 12,5%, *C.pneumoniae* – 12,5%, *L.pneumophila* – 4,8%, *H.influenzae* – 4,5%, Семейство *Enterobacteriaceae* – 3,0%, *S.aureus* – 0,5%, другие возбудители – 2,0%, возбудители не обнаруживаются в 39,5% случаев [9].

В последние годы отмечается рост резистентности *S.pneumoniae* к антибактериальным средствам во многих странах. Устойчивость *S.pneumoniae* к пенициллину обычно ассоциируется с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклином, ко-тримоксазолу; с сохранением чувствительности к цефалоспорином III–IV поколений, карбапенемам, респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин) [10].

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) характеризуются низкой природной антипневмококковой активностью. Респираторные фторхинолоны характеризуются более высокой природной активностью против *S.pneumoniae*, клинически значимой резистентности пневмококка к ним не установлено.

В последнее время во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости *S.pneumoniae* к макролидам. Препараты данной группы являются основными в терапии инфекций, вызываемых *S.pneumoniae*, а также при наличии гиперчувствительности к β -лактамам. Между 14- и 15-членными макролидами (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин) отмечается полная перекрестная резистентность, при этом часть пневмококков может сохранять чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкозамидам [10].

Отмечается очень высокий уровень устойчивости *S.pneumoniae* к тетрациклинам (27–36%) и ко-тримоксазолу (22–32%). Антибиотики группы аминогликозидов не активны в отношении *S.pneumoniae* [10].

M.pneumoniae, *S.pneumoniae* и *L.pneumophila* высокочувствительны к макролидам, которые активно проникают в клетку. Развития резистентности к ним до настоящего времени не описано. *H.influenzae* чувствительна к макролидам II поколения (кларитромицину, рокситромицину, особенно азитромицину). По активности в отношении золотистого стафилококка (*S.aureus*) макролиды уступают ингибиторзащищенным аминопенициллинам, цефалоспорином I, II и IV поколений, карбапенемам, аминогликозидам, гликопептидным антибиотикам и оксазолидинонам (линезолиду). Метициллин-резистентные штаммы стафилококка устойчивы ко всем макролидам.

Среди предложенных врачами антибактериальных препаратов для лечения инфекций дыхательных путей в период беременности преобладали пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Из группы пенициллинов чаще использовались амоксициллин клавуланат, амоксициллин, из цефалоспоринов – цефазолин, цефотаксим, из макролидов – спирамицин, эритромицин, джозамицин. Заслуживает внимания использование цефазолина (148 врачей, 26,9%) как препарата выбора среди цефалоспоринов при бронхолегочных заболеваниях, а также назначение потенциально опасных в период беременности (категория «С») препаратов – фторхинолонов и аминогликозидов.

На вопрос: «Какие лекарственные препараты вы применяете у беременных при урогенитальных инфекциях?» ответили 557 врачей. Наибольшее число врачей – 397 (71,3%) – выбрали антибактериальные препараты группы макролидов, относящиеся к категории «В»: эритромицин и азитромицин; и препараты без категории, безопасность действия которых на плод не установлена и разрешенные к применению у беременных в определенных ситуациях: спирамицин, джозамицин, а также относящийся к категории «С» кларитромицин.

Группу пенициллинов (категория «В») указали 196 (35,2%) специалистов: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин, ампициллин, бензилпенициллин. Группу цефалоспоринов (категория «В») выбрали 156 (28%) врачей: цефазолин, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, цефепим.

Метронидазол (категория «В») указали 168 (30,2%) опрошенных. Препараты, относящиеся к группам аминогликозидов и производным хинолона, запрещенные или ограниченные к применению у беременных, выбрали 46 (8,3%) специалистов: гентамицин (категория «С»), амикацин (категория «D»), стрептомицин (категория «D»), офлоксацин (категория «С»), норфлоксацин (категория «С»), ципрофлоксацин (категория «С»), пефлоксацин (категория «С»). В единичных случаях были предложены фуразидин (J01XE, безопасность действия на плод не установлена), клиндамицин (безопасность действия на плод не установлена, в других источниках – категория «В»), линкомицин (безопасность действия на плод не установлена).

Значительный риск отрицательного влияния микоплазменной и хламидийной инфекции во время гестационного процесса, как для матери, так и для плода и новорожденного, подтверждает необходимость проведения рациональной антибактериальной терапии у беременной женщины. Наиболее частыми возбудителями урогенитальных заболеваний у беременных женщин являются: *Mycoplasma hominis* (17–20%), *Ureaplasma urealyticum* (25–30%), *Chlamydia trachomatis* (2–40%), *Streptococcus Group B* (5–35%), *Candida spp.* (70%), *Chlamydia trachomatis*+*Neisseria gonorrhoeae* (33,7%), *Mycoplasma hominis*+*Ureaplasma urealyticum*+*Chlamydia trachomatis* (19,1%), *Chlamydia trachomatis*+*Gardinerella vaginalis* (9,9%).

В настоящее время существует целый ряд официальных консенсусов, которые регламентируют лечение инфекций, передаваемых половым путем, и, в частности, хламидийной инфекции [11–14]. В качестве основной схемы лечения хламидиоза на фоне беременности является азитромицин, эритромицин переведен в разряд альтернативных.

Макролиды обладают относительно низкой способностью проникать через плаценту. Показатель прохождения через плаценту эритромицина составляет 5–20%, спирамицина – 13,4%, при этом концентрация препарата в плаценте в 5 раз превышает его концентрацию в сыворотке крови плода. В амниотической жидкости концентрации препаратов низкие.

Среди известных на сегодняшний день макролидов только у эритромицина и спирамицина в инструкциях фирм-изготовителей заявлено о без-

опасности применения препаратов при беременности. При этом эритромицин рекомендуют применять для лечения хламидийной инфекции во второй половине беременности, а назначение спирамицина показано у беременных женщин для снижения риска передачи токсоплазмоза к плоду. Как показали клинические наблюдения, отмечается снижение риска передачи инфекции с 25 до 8% при использовании препарата в первом триместре беременности, с 54 до 19% – во втором триместре беременности и с 65 до 44% – в третьем триместре, однако препарат не влияет на тяжесть токсоплазмоза у уже инфицированного плода. Терапевтического действия у спирамицина не выявлено. Препарат признан безопасным для беременной женщины, плода и новорожденного.

Применение джозамицина во время беременности не оказывает отрицательного воздействия на течение беременности и развитие плода, но использовать джозамицин у беременных женщин следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Фармакоэпидемиологические исследования отражают реальную практику и приверженность в назначении определенных препаратов в лечении установленных диагнозов, в частности, в период беременности. На основании полученных результатов существует возможность коррекции врачебных фармакологических подходов и проведения обучающих семинаров, касающихся сложившихся подходов в лечении беременных женщин.

Литература

1. Nowicki B., Sledzinska A., Samet A. [et al.]. Pathogenesis of gestational urinary tract infection: urinary obstruction versus immune adaptation and microbial virulence // BJOG. – 2011. – №118. – P.109-112.
2. Sarita Yadav, Sunita Siwach, Shikha Goel [et al.]. Prevalence of asymptomatic urinary tract infections in pregnancy in rural area. // Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci. – 2014. – Vol.3(3). – P.159-160.
3. Бут-Гусаим Л.С., Нечипоренко А.Н., Гуденис О.А. [и др.]. Бессимптомная бактериурия у беременных: результаты раннего выявления и лечения. Актуальные вопросы инфектологии. Сборник статей республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры инфекционных болезней. – Гродно, 2012. – С.36-38.
4. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. [et al.]. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology. 2009. – P.1-110.
5. Урологические инфекции. Европейская ассоциация урологов. 2011. Под редакцией Л.А.Синяковой. – Режим доступа: http://www.uroweb.org/gls/pdf/russian/11_UrologicalInfections.pdf. – Дата доступа: 02.08.2014.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/106-109.shtml>. – Дата доступа: 22.06.2014.
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2 под редакцией В.И.Кулакова. Научно-практическое издание. – 542 с.
8. Клинический протокол наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии (приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2012 г. №1182, 231 стр.).
9. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. А.Г.Чучалина, А.И.Синопольникова – М.: Атмосфера, 2005.
10. Kozlov R.S., Sivaja O.V., Stratchounski L.S. 7-years monitoring of resistance of clinical S.pneumoniae in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus). Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2005 Dec 15-19; Washington DC, USA.
11. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO, 2001.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2006. MMWR 2006; 55 (№RR-11).
13. European Guideline for the Management of Sexually Transmitted Infections. International Journal of STD & AIDS 2003; 12 (Suppl.3).
14. Клинические рекомендации “Акушерство и гинекология” (под ред. В.И.Кулакова). – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. – 539 с.

ANTIBACTERIAL MEDICINES IN PRACTICE OF TREATING PREGNANT WOMEN (BASED ON THE RESULTS OF PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY)

¹I.S.Romanova, ¹I.N.Kozhanova,
¹L.N.Gavrilenko, ²M.M.Sachek

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

The pharmacoepidemiological study reflects the actual prescribing practices and common approaches to the treatment of certain diseases in pregnancy. During pregnancy, the frequency of prescribing antimicrobials is from 10 to 20%. The article presents the practice of prescribing antibiotics for the treatment of pyelonephritis, urogenital infections, respiratory tract infections based on the results of the first Belarusian pharmacoepidemiological study “Medicines and Pregnancy”.