

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ: СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗА/РИСК

Е.А. Ушкалова, М.Ю. Хубиева
Москва

Рассматриваются вопросы безопасности применения антибиотиков при беременности. Отмечается, что, по данным международных исследований, их принимают от 17 до 50 % беременных женщин. В то же время, согласно современным представлениям, следует избегать назначения антибактериальных препаратов беременным женщинам, а при необходимости их применения тщательно взвешивать соотношение польза/риск. Отмечается, что наиболее изученными препаратами при беременности являются пенициллины и цефалоспорины.

Влияние лекарственных средств (ЛС) на течение и исходы беременности является одной из наиболее актуальных и плохо изученных проблем современной медицины. Между тем результаты как зарубежных, так и российских фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что какие-либо ЛС во время беременности принимают подавляющее большинство женщин. Так, в многоцентровом ретроспективном исследовании (543 беременных женщин из 18 консультаций 6 городов России) показано, что все они без исключения получали в период гестации хотя бы одно ЛС [1]. При исключении витаминно-минеральных и железосодержащих препаратов оказалось, что только 8 (1,5 %) женщин не принимали никаких других ЛС. Среднее число препаратов в пересчете на 1 женщину составило $11,0 \pm 5,3$ (от 1 до 26), причем 72 % женщин принимали в I триместре беременности $3,2 \pm 1,9$ ЛС (от 1 до 16). В целом в этом исследовании установлено, что женщинам назначали 256 ЛС из 52 групп

по классификации АТС. Осложнения гестационного периода, включая анемию, угрозу прерывания беременности, гестоз и фетоплацентарную недостаточность, наблюдались в 94,3 % случаев.

К числу широко применяемых во время беременности ЛС относятся антибактериальные препараты (АБП). По данным международных исследований, их принимают от 17 до 50 % женщин [2]. По данным вышеприведенного российского исследования, антибиотики системного действия принимали 21,5 % женщин, местного действия – 50,3 % [1].

О безопасности антибиотиков, как и других лекарств, при беременности известно очень мало. В силу этических причин рандомизированные исследования с участием беременных проводятся крайне редко, а в широкой практике врачи, назначая лекарства, не прослеживают исходы беременности. Основным источником информации о безопасности АБП у людей являются данные эпидемиологических исследований. В одном из них при анализе данных

около 25 тыс. детей и их матерей выявлена ассоциация между применением АБП во время беременности и риском развития аллергических заболеваний у новорожденных. Риск развития бронхиальной астмы, сенной лихорадки и экземы у детей, матери которых во время беременности принимали АБП, был выше, чем в контрольной группе, на 68, 56 и 17 % соответственно. Результаты не зависели от класса антибиотика и триместра беременности, в котором они применялись, однако была выявлена небольшая зависимость от дозы АБП, особенно в отношении риска развития бронхиальной астмы [3].

В совместном исследовании российских и украинских ученых, результаты которого были доложены на XI Российском национальном конгрессе “Человек и лекарство”, получены данные, согласно которым интенсивная терапия антибиотиками в период зачатия и в начале I триместра ассоциируется с повышенным риском трисомии у новорожденных по 21 хромосоме, наблюдающейся при синдроме Дауна. Несмотря

Таблица 1. Категории риска в классификации Food and Drug Administration (FDA)

Категория риска	Определение
A	В контролируемых исследованиях у женщин не выявлен риск для плода в I триместре (и нет доказательств риска в других триместрах). Возможность повреждающего действия на плод представляется маловероятной
B	Изучение репродукции на животных не выявило риск для плода, а контролируемые исследования у беременных женщин не проводились; или нежелательные эффекты (помимо снижения фертильности) были показаны в экспериментах на животных, но их результаты не подтвердились в контролируемых исследованиях у женщин в I триместре беременности (и нет доказательств риска в других триместрах)
C	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, однако потенциальная польза ЛС для беременной может оправдать его использование; или исследования на животных и адекватные хорошо контролируемые исследования у беременных женщин не проводились
D	Имеются доказательства риска для плода человека, однако польза применения у беременных женщин может превышать риск (например, если ЛС необходимо в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором более безопасные препараты не могут быть использованы или неэффективны)
X	Исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения ЛС у людей. Риск применения у беременных женщин превышает любую возможную пользу. ЛС противопоказаны беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть

на то что эти данные требуют дальнейшего подтверждения, к применению антибиотиков во время беременности следует относиться крайне осторожно, а при истинной необходимости их применения – выбирать АБП с наилучшим соотношением эффективности/безопасность как для матери, так и для плода.

К сожалению, в России в отличие от многих других стран нет классификации категорий безопасности лекарственных средств при беременности. В инструкции по медицинскому применению практически всех АБП содержится одинаковое предостережение “Применять при беременности только в том случае, когда польза для матери превышает риск для плода”, которое не позволяет сравнить степень риска применения разных антибиотиков у беременных. По-видимому, этот фактор играет немаловажную роль в неправильном выборе АБП в период беременности, что, по данным фармакоэпидемиологических исследований, является наиболее распространенной ошибкой фармакотерапии в России [1, 4].

В связи с назревшей необходимостью оценить и сравнить безопасность ЛС у беременных во многих публикациях стали использовать классификацию FDA США. Согласно ей, все ЛС в соответствии с имеющейся информацией о безопасности подразделяют на 5 групп (табл. 1). При появлении новой информации место ЛС в этой классификации может меняться.

Для облегчения запоминания на практике обычно используют упрощенную классификацию FDA:

- А – отсутствие риска;
- В (“best” – лучшие) – нет доказательств риска;
- С (“caution” – осторожность) – риск не исключен;
- D (“dangerous” – опасные) – риск доказан;
- Х – противопоказаны при беременности.

Распределение АБП в соответствии с классификацией FDA представлено в табл. 2.

Классификация FDA учитывает прежде всего риск развития врожденных уродств при применении ЛС в I триместре беременности, однако некоторые АБП могут быть опасны и при приме-

нении в поздние сроки, особенно перед родами (табл. 3). Помимо препаратов, указанных в табл. 3, по данным недавно опубликованного мета-анализа, женщинам с повышенным риском преждевременных родов следует с осторожностью назначать в поздние сроки беременности метронидазол [5].

В последние годы проведено несколько достаточно больших исследований, преимущественно ретроспективных, посвященных влиянию АБП на течение и исходы беременности. Согласно результатам одной из последних работ, касающихся выбора антибиотиков у беременных, представленной в 2008 г. Naas A. и Maschmeyer G., β-лактамы должны рассматриваться как наиболее эффективные и безопасные АБП [7]. Анализ всех доступных данных по безопасности антибиотиков при беременности, выполненный в 2003 г. в США, подтвердил безопасность пенициллинов (амоксциллина, ампициллина, феноксиметилпенициллина) [6]. Наиболее изученным и оптимальным препаратом с точки зрения безопасности у беременных является бензилпенициллин, но т. к. частота развития аллергических реакций при использовании пенициллинов у беременных достигает 10 %, специалисты должны обратить внимание на цефалоспорины первых двух поколений (цефазолин, цефуросим, цефокситин), которые по классифика-

ции FDA также относятся к группе В [7]. Эти положения оформлены в виде клинических рекомендаций в третьем издании Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother [19]. Немаловажно также, что применение бензилпенициллина в ряде случаев ограничено высоким уровнем антибиотикорезистентности, наблюдающейся во многих регионах.

Заслуживают внимание рекомендации CDC по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза у беременных, согласно которым цефокситин (в России зарегистрирован под торговым наименованием Анаэроцеф производства АБОЛмед) является препаратом выбора при необходимости парентеральной терапии. Помимо высокой активности в отношении энтеробактерий и анаэробов цефокситин эффективен в плане эрадикации гонококков, в т. ч. устойчивых к пенициллинам и фторхинолонам [21].

В группе аминогликозидов при применении на ранних сроках беременности наибольшую токсичность проявляли канамицин и стрептомицин. При использовании этих препаратов описаны случаи врожденной глухоты. Также в упомянутом выше американском исследовании [6] подтверждены данные о неблагоприятном влиянии тетрациклинов на плод: у детей, матери которых получали препараты этой группы в период беременности, наблю-

Таблица 2. Распределение АБП по категориям риска при беременности

Категория риска	Препараты
А	–
В	Пенициллины, цефалоспорины, меропенем, монобактамы, макролиды, клиндамицин, ванкомицин, спектиномицин, фосфомидин, нитрофураны, полимиксины, метронидазол
С	Имипенем/циластатин, кларитромицин, фторхинолоны, гентамицин, линезолид, рифампицин, хлорамфеникол, триметоприм, ко-тримоксазол, сульфаниламиды
Д	Аминогликозиды (кроме гентамицина), тетрациклины
Х	–

Таблица 3. Потенциальные осложнения при применении АБП перед родами

Препараты	Потенциальные осложнения
Сульфаниламиды, ко-тримоксазол	Анемия, желтуха, поражения почек, гемолитическая анемия при дефиците Г-6-ФДГ
Нитрофураны	Гемолитическая анемия при дефиците Г-6-ФДГ или дефиците глутатиона эритроцитов, инфекции верхних дыхательных путей
Рифампицин	Риск кровотечений
Хлорамфеникол	“Серый” синдром, угнетение костного мозга
Налидиксовая кислота	Гемолитическая анемия при дефиците Г-6-ФДГ, повышение внутричерепного давления

Примечание. Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.



СУЛЬПЕРАЦЕФ®
цефоперазон/сульбактам



ЦЕФАМАБОЛ®
цефамандол



ЦЕФОПЕРАБОЛ®
цефоперазон



НАЦЕФ®
цефазолин



АНАЭРОЦЕФ®
цефокситин



МЕРОПЕНАБОЛ®
меропенем



ЦЕФАБОЛ®
цефотаксим



МАКСИЦЕФ®
цефепим



ВИЦЕФ®
цефтазидим



ЦЕФТРИАБОЛ®
цефтриаксон



ЦЕФУРАБОЛ®
цефуруксим

Производство антибиотиков по стандартам GMP



УРОФОСФАБОЛ®
фосфомицин

Безопасные
и эффективные
антибиотики
для лечения
инфекций
во время
беременности

ABOLMED

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Центральный офис:
127055, Москва, ул. Лесная, 57, стр. 4
Тел.: (495) 660-91-10/11, (800) 200-33-77

Производство:
630071, г. Новосибирск, ул. Дукача, д. 4
Тел./факс (383) 334-09-80

дались дисколорация эмали зубов, пороки развития и гепатотоксические реакции. Не выявлено нежелательного действия рифампицина на плод при его назначении 20 беременным женщинам. Аналогичные данные получены и в отношении азитромицина, который применяли для лечения цервицита у 26 беременных женщин. Не найдено сведений по негативному влиянию линезолида на развитие плода человека несмотря на то, что в ряде исследований было продемонстрировано его эмбриотоксическое действие у разных видов лабораторных животных. Подтверждена безопасность ванкомицина, однако опыт его применения у беременных достаточно мал. По имеющейся информации, применение фторхинолонов у женщин в период гестации представляется достаточно безопасным, однако на основании данных экспериментальных исследований по возможности развития эмбриопатии специалисты рекомендуют избегать назначения препаратов этой группы беременным женщинам [6].

Результаты другого анализа, проведенного FDA и включавшего инструкции по применению ЛС, данные информационных служб о тератогенных эффектах и 124 реферируемых источника медицинской литературы, позволили авторам подразделить АБП на 3 группы:

1. Без тератогенного потенциала – бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин.
2. С маловероятным тератогенным потенциалом – амоксициллин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, доксициклин, левофлоксацин и рифампицин.
3. С неопределенным тератогенным потенциалом – клиндамицин, гентамицин и ванкомицин [8].

В этом же анализе показано, что в период беременности наблюдаются значительные изменения фармакокинетики пенициллинов, фторхинолонов и гентамицина, что может потребовать увеличения их дозы или уменьшения интервалов между их введениями.

В последние годы также проведено несколько исследований по изучению отдельных АБП при беременности. В частности, в датском популяционном исследовании с участием 461 жен-

щины, получавшей амоксициллин, и 10 237 женщин контрольной группы в очередной раз подтверждена безопасность данного антибиотика [9]. В другом сравнительном исследовании с участием 2 групп женщин (по 191 в каждой), получавших в I триместре беременности амоксициллин или амоксициллин/клавуланат, продемонстрирована безопасность амоксициллина/клавуланата: частота врожденных аномалий у новорожденных была одинаковой в обеих группах [10]. Результаты этого исследования очень обнадеживающие, т. к. в настоящее время в связи с ростом уровня резистентности у возбудителей широко распространенных инфекций к амоксициллину амоксициллин/клавуланат начинает занимать важное место в терапии акушерско-гинекологических инфекций. В недавно опубликованном исследовании ORACLE II с участием детей 3298 матерей, получавших во время беременности эритромицин или амоксициллин/клавуланат, показано отсутствие негативного влияния обоих антибиотиков на дальнейшее физическое и психическое развитие детей [11].

Макролид эритромицин (за исключением эритромицина эстолата, вызывающего поражение печени у матери) наряду с пенициллинами и цефалоспорином широко применяется у беременных. Безопасность эритромицина, входящего во многие руководства по лечению беременных, казалось бы, подтверждена многолетним опытом его применения. Однако при анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости были получены неожиданные результаты, указывающие на повышение риска врожденных пороков сердца (скорректированное отношение шансов 1,24 против 1,02 для пенициллина) и пилорического стеноза при его применении на ранних сроках беременности (отношение рисков – 3,0) [12]. В то же время в исследовании типа случай–контроль, проведенном в Венгрии, не выявлено тератогенных эффектов при использовании в I триместре беременности ряда других макролидных антибиотиков – спирамицина, рокситромицина, олеандомицина и джозамицина [13].

Достаточно безопасным в период гестации представляется и азитромицин. В мета-анализе 8 рандомизированных

клинических исследований с участием 587 беременных женщин показано, что однократная доза азитромицина при инфекции, вызванной *S. trachomatis*, не уступает по эффективности курсу эритромицина, но переносится лучше. [14]. На основании результатов этого мета-анализа FDA разрешило применение однократной дозы азитромицина для лечения хламидиоза у беременных. В европейских рекомендациях по лечению инфекций, передающихся половым путем, препаратом выбора среди макролидов при хламидийной инфекции у беременных является джозамицин, а азитромицин относится к альтернативным средствам [15]. В России джозамицин рекомендован для лечения хламидийной инфекции у беременных женщин после 16–20-й недели гестации [16].

Еще в одном целенаправленном исследовании (3 группы женщин по 123 в каждой) безопасность азитромицина у беременных сравнивали с таковой других антибиотиков, считающихся нетератогенными (эритромицином, амоксициллином, кларитромицином, клиндамицином) и назначаемых по тем же показаниям, а также с “нетератогенными” препаратами безрецептурного отпуска. В группе азитромицина 71,6 % женщин получали его в I триместре. Частота больших врожденных аномалий достоверно не отличалась в трех группах и составила при применении азитромицина 3,4 %, “нетератогенных” антибиотиков – 2,3 %, других “нетератогенных” ЛС – 3,4 % [17].

Применение ряда других антибиотиков из группы макролидов, в частности кларитромицина, мидекамицина и рокситромицина, при беременности не рекомендуется. В многоцентровом (5 центров) исследовании с участием 157 женщин, получавших кларитромицин или другие “нетератогенные” антибиотики (122 – в I триместре), не выявлено различий между группами по частоте больших и малых пороков развития (2,3 против 1,4 % и 5,4 против 4,9 % соответственно), однако частота спонтанных аборт в группе кларитромицина была достоверно выше – 14 против 7 % ($p = 0,04$) [18].

Для лечения токсоплазмоза у беременных разрешено с осторожностью применять спирамицин.

Фосфомицин, как и большинство β -лактамов, также отнесен к категории риска В у беременных. На сегодняшний день это один из наиболее эффективных и безопасных препаратов для лечения инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), поскольку спектр активности препарата распространяется на большинство уропатогенов, включая устойчивые к другим антибиотикам штаммы *E. coli*, а также энтерококки. При осложненных среднетяжелых и тяжелых ИМВП, особенно при безуспешности предшествующего лечения, целесообразно начать терапию с парентеральной формы фосфомицина [20].

На сегодняшний день можно сформулировать следующие принципы применения АБП во время беременности [7]:

1. По возможности избегать их назначения беременным, тщательно взвешивать соотношение польза/риск;
2. При наличии четких показаний к назначению АБП следует помнить, что:
 - наиболее хорошо изученными препаратами при беременности являются пенициллины и цефалоспорины;

- среди макролидов следует отдавать предпочтение эритромицину, азитромицину и джозамицину;
- клиндамицин, метронидазол, сульфаниламиды и хлорамфеникол можно использовать в качестве препаратов второго ряда, но на поздних сроках беременности у всех женщин следует избегать применения сульфаниламидов и хлорамфеникола;
- гликопептиды и аминогликозиды следует резервировать для лечения угрожающих жизни инфекций, рефрактерных к другим антибиотикам;
- тетрациклины можно использовать только до 12 недели беременности, т. е. до момента, когда начинается формирование зубов;
- применения фторхинолонов в период беременности следует избегать.

Необходимо также добавить, что эффективным антибиотиком для лечения ИМВП у беременных является фосфомицин. При среднетяжелых и тяжелых осложненных ИМВП фосфомицин можно вводить парентерально (в виде препарата

Урофосфабол, производимого компанией АБОЛмед).

С целью изучения влияния ЛС на течение и исходы беременности Росздравнадзор и Федеральный центр мониторинга безопасности лекарств рекомендуют медицинским работникам сообщать обо всех случаях применения лекарственных препаратов в любые сроки беременности даже в том случае, когда негативного влияния на течение и исходы гестации выявлено не было. Эта информация крайне важна для создания базы данных по безопасности ЛС при беременности. Сообщения следует оформлять в форме карты-извещения, расположенной по сайту Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (<http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1220591369.77436-18752.doc>) и направлять в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по электронной почте (ADR@regmed.ru), факсу (8 [499] 190-34-61) или обычной почте (127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, с пометкой “Для Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств”).

ЛИТЕРАТУРА

1. Стриженов Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // КМАХ. 2007. Т. 9. № 2. С. 162–75.
2. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Phar-macoepidemiol Drug Saf* 2006;15:327–37.
3. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(6):827–32.
4. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей. Диссертация докт. мед. Наук. Смоленск, 2004.
5. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of pre-term birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(1):35–44.
6. Rosental M. How safe is that antimicrobial you are writing for the female patient? *Infectious disease news*. September 2003.
7. Haas A, Maschmeyer G. Antibiotic therapy in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Mar;133(11):511–15.
8. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1120–38.
9. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, et al. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(2):216–21.
10. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(3):298–302.
11. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372(9646):1319–27.
12. Killen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20(2):209–14.
13. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(3):234–73.
14. Pitsouni E, Iavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(3):213–21.
15. European STD Guidelines. *Int J of STD AIDS* 2001;12(Suppl. 3).
16. Российское общество акушеров-гинекологов. Информационное письмо. Январь 2005 г.
17. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006;6:18.
18. Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15(9):523–25.
19. *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother* (Third Edition). Ed. by E. Albert Reece and John C. Hobbins. Blackwell Publishing Ltd, 2008.
20. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(4):279–82.
21. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6):1–78.