

Никонов А.П., Чилова Р.А., Остроумова М.В., Стецюк О.У., Андреева И.В.

Инфекционные заболевания и применение антимикробных препаратов во время беременности

Беременность является весьма уязвимым состоянием, предрасполагающим к заражению инфекционными заболеваниями и последующему их развитию. Инфекции, встречающиеся во время беременности, можно подразделить на инфекции, передаваемые половым путем, воспалительные заболевания органов малого таза, локализованные и генерализованные инфекционные осложнения послеродового периода, экстрагенитальные инфекции (инфекции мочевыводящих путей, дыхательных путей), нозокомиальные (в том числе катетер–ассоциированные) инфекции [1–4]. Наиболее частыми бактериальными инфекциями у беременных женщин являются инфекции нижних и верхних отделов генитального тракта, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и внебольничные респираторные инфекции [5].

Риск неблагоприятных последствий инфекций во время беременности как для матери, так и для плода и новорожденного определяет необходимость проведения эффективной антибактериальной терапии при инфекциях у беременной женщины. На сегодняшний день доступно большое количество антимикробных препаратов (АМП), которые потенциально могут использоваться для профилактики и лечения инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. Антибиотики являются одной из наиболее часто применяемых групп лекарственных средств во время беременности [6].

По данным различных исследований, частота назначения антибиотиков беременным женщинам составляет от 5,8–8% [7] до 20–30% [8–10] для препаратов системного действия. Так, по данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 2003–2004 гг. на базе 18 женских консультаций в 6 городах Центральной России, в котором на основании анализа индивидуальных карт беременных ($n=543$) изучалась практика применения лекарственных средств во время беременности, оказалось, что частота применения местных гинекологических антимикробных препаратов у беременных составила 50,3%, а системные антибактериальные средства применялись у 21,5% беременных женщин, при этом лидировали по частоте назначений макролиды (14,4%), из них эритромицин – 6,6%, спирамицин – 3,9%, джозамицин – 2,4%, мидекамицин – 1,1%, азитромицин – 0,2%, рокситромицин – 0,2% случаев, вторыми по частоте назначений были β -лактамы (7,6%) [8].

В то же время применение лекарственных средств во время беременности в целом и антибиотиков в частности является одной из наименее изученных проблем клинической фармакологии [11]. Этические нормы проведения клинических исследований не допускают включения в них беременных женщин, а также проведения крупномасштабных клинических исследований лекарственных средств во время беременности. В инструкциях по применению большинства антибиотиков указано, что применение препарата во время беременности допустимо только в том случае, если «потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода». Однако оценить это соотношение весьма сложно, не имея сведений о вероятности неблагоприятного воздействия АМП внутриутробно на плод и на состояние здоровья потомства в отдаленном периоде.

Категории безопасности лекарственных средств при беременности

Для определения потенциального риска для плода при применении лекарственных средств во время беременности используют классификации категорий риска при беременности. Наиболее известной в мире является классификация Администрации США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration), согласно которой выделяют 5 категорий риска (A, B, C, D и X) [12]. Для препаратов, отнесенных к категории «А», доказано отсутствие риска при примен

ении их во время беременности (ни один из АМП для системного применения не отнесен к этой категории). Категория «В» включает препараты, для которых не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод у животных. К категории «С» относят препараты, у которых не исключен риск неблагоприятного действия на плод (изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственных средств у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на

возможный риск). Для препаратов категории «D» доказана их способность оказывать неблагоприятное воздействие на плод у человека. Однако в некоторых случаях препараты категории «C» и даже АМП, отнесенные к категории «D», могут применяться во время беременности при отсутствии более безопасных альтернатив, если потенциальная польза превосходит предполагаемый риск. И, наконец, категория «X» включает средства, применение которых при беременности противопоказано.

Из АМП основные β -лактамы (пенициллины и цефалоспорины) и макролиды; – эритромицин и азитромицин, отнесены по классификации FDA к категории «B»; кларитромицин, гентамицин, фторхинолоны, ко-тримоксазол, рифампицин, ванкомицин, линезолид и некоторые другие – к категории «C»; большинство аминогликозидов, тетрациклины и сульфаниламиды (перед родами) – к категории «D». Для многих макролидов (джозамицина, мидекамицина, спирамицина, рокситромицина) категории FDA не определены [13]. Официальная информация о возможности применения макролидов при беременности согласно категориям FDA и типовым клинико-фармакологическим статьям Государственного реестра ЛС РФ приведена в таблице 1 [14].

Оценить возможные риски применения различных макролидов во время беременности чрезвычайно сложно. Следует еще раз подчеркнуть, что в целом существует крайне мало рандомизированных исследований и метаанализов, посвященных оценке эффективности и безопасности АМП при инфекциях различной локализации у беременных. Так, при проведении поиска в Кокрановской библиотеке (Cochrane Library, Issue 7, 2011) по ключевым словам «название препарата» (erythromycin, azithromycin, spiramycin, josamycin) и «название препарата» AND «Pregnancy» было найдено значительное количество рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, в том числе и рандомизированных контролируемых исследований, проведенных у беременных, для эритромицина, азитромицина и спирамицина, и в то же время количество исследований для джозамицина в десятки раз меньше, а исследований у беременных не найдено ни одного (табл. 2) [15].

Применение азитромицина для лечения инфекций во время беременности

Азитромицин является единственным из полусинтетических макролидов, отнесенным к категории безопасности «B» при беременности. Исследования азитромицина у животных в дозе до 200 мг/кг/сутки (примерно соответствует дозе в 2–4 раза выше стандартной суточной дозы азитромицина – 500 мг, из расчета на площадь поверхности тела) не выявили каких-либо неблагоприятных последствий в отношении репродуктивной функции и потомства [16].

Можно выделить две основные области применения азитромицина для лечения инфекций во время беременности. Во-первых, спектр активности азитромицина включает основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций – как «типичных» (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), так и «атипичных» (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella* spp.). Поэтому азитромицин может с успехом применяться для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей у беременных женщин. И, во-вторых, азитромицин представляет собой один из ключевых препаратов для лечения хламидийной инфекции во время беременности.

Уже спустя несколько лет от момента появления в клинической практике азитромицин начал широко применяться для лечения инфекций у беременных женщин. Так, по результатам 4-летнего ретроспективного исследования применения антимикробных препаратов у 17 732 беременных женщин, которые были представлены W.H. Taft и соавт. на ежегодной конференции Общества по инфекционным болезням в акушерстве и гинекологии в 2002 г., азитромицин для лечения инфекций во время беременности назначался в 8% случаев. Большинство пациенток (836 женщин) получали препарат на поздних сроках беременности, 488 пациенток – во втором триместре и 143 пациентки – в первом триместре беременности [17].

Представленные результаты отражают предпочтения врачей в отношении выбора АМП для лечения инфекций у беременных женщин. Так, согласно опросу, проведенному McGregor и соавт. в 1998 г. [18], 61% акушеров-гинекологов рассматривали азитромицин (1 г внутрь однократно) в качестве препарата выбора для лечения хламидийной инфекции во время беременности и отдавали ему предпочтение в сравнении с эритромицином. По данным исследования Sarkar и соавт., опубликованного в 2006 г., основными показаниями для назначения азитромицина беременным женщинам в Канаде были респираторные инфекции – бронхит, синусит и пневмония (82% случаев) и только у 18% женщин он применялся для терапии инфекций полового тракта [19].

В большинстве исследований азитромицина при лечении инфекций у беременных женщин изучалась не только эффективность и переносимость данного препарата беременными женщинами, но и безопасность его применения для плода и новорожденного. Описания отдельных случаев [20,21], результаты рандомизированных контролируемых [22–25] и обсервационных исследований [19,26,27] показали, что применение азитромицина во

время беременности не приводит к повышению частоты неблагоприятных исходов беременности и не связано с возникновением каких-либо специфических пороков развития у ребенка, при этом частота врожденных аномалий развития не превышала ожидаемого уровня в популяции (1–3%) [19].

В ретроспективном когортном исследовании, выполненном L. Rahangdale и соавт. [26], изучалась безопасность применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных женщин в отношении исходов беременности как для матери, так и для новорожденных. Азитромицин применялся у 178 беременных женщин, амоксициллин и эритромицин – у 22 и у 32 пациенток соответственно. Частота возникновения инфекционных осложнений у матери (хориоамнионит и эндометрит), преждевременных родов и инфекций у новорожденного (конъюнктивит, легочные инфекции) в сравниваемых группах достоверно не отличалась. У новорожденных (n=221), матери которых принимали азитромицин во время беременности, масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар и частота врожденных аномалий развития достоверно не отличались от таковых у детей (n=52), матери которых получали эритромицин или амоксициллин.

На сегодняшний день проспективным исследованием безопасности применения азитромицина во время беременности, выполненном в рамках Канадской программы оценки риска неблагоприятных воздействий (химических факторов, алкоголя, курения, лекарственных средств, радиации, инфекционных агентов) во время беременности – Motherisk Program – было проведено сравнение частоты врожденных аномалий развития у новорожденных и других неблагоприятных исходов беременности (спонтанных аборт и аборт по медицинским показаниям) в трех группах сравнения [19].

Первую группу (n=123) составили пациентки с инфекциями, принимавшие азитромицин во время беременности; вторую (n=123) – пациентки с аналогичными инфекциями, принимавшие другие антибиотики (эритромицин, амоксициллин, клиндамицин, кларитромицин), а третью (n=123) – беременные женщины, которые не имели симптомов инфекций и не получали антимикробных препаратов. В группе пациенток, принимавших азитромицин во время беременности, 88 (72%) получали его в первом триместре, 23 (19%) – во втором и 12 (9%) – в третьем триместре беременности. При анализе данных не было выявлено значимых различий по частоте возникновения серьезных врожденных аномалий в трех сравниваемых группах (3,4, 2,3 и 3,4% соответственно). Несмотря на то, что число пациенток, включенных в данное исследование, было небольшим, проспективный характер наблюдения и использование контрольных групп существенно повышают доказательную ценность его результатов.

Отражением мирового признания безопасности использования азитромицина при беременности является его указание в качестве препарата выбора в лечении хламидийной инфекции у беременных в «Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемых половым путем Центров по контролю и профилактике заболеваний США» (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, Centers for Disease Control and Prevention – CDC, 2010 г.) [28] и Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis* (European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections, 2010 г.) [29] (табл. 3).

Таблица 3. Современные международные рекомендации по выбору АМП для терапии хламидийной инфекции во время беременности	
Рекомендации по лечению заболеваний, передаваемых половым путем, Центров по контролю и профилактике заболеваний США (2010 г.) [28]	Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> (2010 г.) [29]
Основные режимы лечения (препараты выбора)	
Азитромицин 1 г внутрь однократно или Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней	Азитромицин 1 г внутрь однократно
Альтернативные препараты	
Эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или Эритромицин по 250 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней или Эритромицина этилсукцинат по 800 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или Эритромицина этилсукцинат по 400 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней	Амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней Эритромицин не рекомендуется

Литература

1. Moodley P., Sturm A. W. Sexually transmitted infections, adverse pregnancy outcome and neonatal infection. *Semin. Neonatol.* 2000; 5: 255–69.
2. Parratt J.R., Hay D.P. Sexually transmitted infections. *Current Obstetrics & Gynecology.* 2003; 13: 224–31.
3. MacLean A.B. Urinary tract infection in pregnancy. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2001; 17: 273–7.
4. Ogura J.M., Francois K.E., Perlow J.H., Elliott J.P. Complications associated with peripherally inserted central catheter use during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188: 1223–5.

5. Чилова Р.Я., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Особенности применения антимикробных препаратов при беременности. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2005; 7(1): 77–89.
6. Andrade S.E., Gurwitz J.H., Davis R.L., et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 398–407.
7. Headley J., Northstone K., Simmons H., Golding J.; ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 60 (5), 355–61.
8. Стриженов Е.А., Гудков И.В., Стречунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.* 2007; 9(2):162–75
9. Villanueva L.A., Martinez Ayala H., Garcia Lara E. Drug consumption during pregnancy. *Ginecol. Obstet. Mex.* 1998, 66, 423–7.
10. Olesen C., Steffensen F.H., Nielsen G.L., et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55 (2), 139–44.
11. Ушкалова Е.А. Лекарственные средства и беременность. *Фарматека*, 2003, 2 (65). Available from: <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=392&mid=1085056570&magid=34&full=1>.
12. U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy labeling. *FDA Drug Bull.*, 1979, 9, 23–4 (Level III).
13. Жаркова Л.П., Ушкалова Е.А., Карпов О.И. Применение антиинфекционных препаратов при беременности и кормлении грудью. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., ред. Смоленск: МАКМАХ, 2007, 423–34.*
14. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Типовые клинико–фармакологические статьи. <http://www.regmed.ru/search.asp>.
15. Cochrane Library, Issue 7, 2011. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cochrane_search_fs.html?newSearch=true.
16. Physicians Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004, 2684.
17. DeMott K. Azithromycin commonly used in pregnancy. *International Medical News Group*. 2002. Available from: http://findarticles.com/p/articles/mi_m0CYD/is_20_37/ai_93531959?tag=artBody;col1.
18. McGregor J.A., Hager W.D., Gibbs R.S., et al. Assessment of Office–Based Care of Sexually Transmitted Diseases and Vaginitis and Antibiotic Decision–Making by Obstetrician–Gynecologists. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 1998, 6, 247–251.
19. Sarkar M., Woodland C.C., Koren G., et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth.*, 2006, 6, 18.
20. Ogasawara K.K., Goodwin T.M. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. *J. Matern. Fetal. Med.*, 1999, 8 (1), 12–16.
21. Choi E.K., Pai H. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27 (6), 1538–9.
22. Simunic V., Vrcic H., Culig J., et al. Single dose of azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease in infertile and pregnant women. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, abstr. 2.21.*
23. Jacobson G.F., Autry A.M., Kirby R.S., et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, 184, 1352–4.
24. Adair C.D., Gunter M., Stovall T.G., et al. *Chlamydia* in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 91, 165–8.
25. Edwards M.S., Newman R.B., Carter S.G., et al. Randomized clinical trial of azithromycin vs erythromycin for the treatment of *Chlamydia cervicitis* in pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 1997, 4, 333–7.
26. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M., et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex. Transm. Dis.*, 2006, 33, 106–10.
27. Wilton L.V., Pearce G.L., Martin R.M., et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998, 105 (8), 882–9.
28. Workowski K.A., Berman S.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR–12): 1–10.
29. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A., et al. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J STD AIDS.* 2010; 21(11): 729–37.
30. Farhat C.K., Calvalho L.H.F.R., Chung S.S., et al. Toxoplasmosis II. *J Pediatr* 1981; 51: 344–7.
31. Gratzl R., Sodeck G., Platzer P., e.a. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:12–6.
32. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med.* 1974; 50: 1110–6.

33. Carter AO, Frank JW. Congenital toxoplasmosis: epidemiological features and control. *Can Med Assoc J.* 1986; 135: 618–23.
34. Desmonts G, Daffos F, Forrestier F, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet.* 1985; I: 500–4.
35. Fedele L., Acaia B., Marchini M., et al. Treatment of *Chlamydia trachomatis* endometritis with josamycin. *J Chemother.* 1989; 1 (4 Suppl): 911–2.
36. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H.T. A case–control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79 (3): 234–7.
37. Charles P., Stumpf P., Buffet P., et al. Two unusual glandular presentations of tick–borne tularemia. *Med Mal Infect.* 2008; 8 (3): 159–61.
38. Khrianin A.A., Reshetnikov O.V. Is it safe to use josamycin in the obstetrics practice in Russia? *Antibiot Khimioter.* 2007; 52 (7–8): 32–6.
39. See H., Lachenaud J., Alberti C., et al. Outcome of very preterm infants with *Mycoplasma/Ureaplasma* airway colonization treated with josamycin. *Acta Paediatr.* 2010; 99(4): 625–6.
40. Решетников О.В., Хрянин А.А. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). *Русский медицинский журнал.* 2008; 16 (1): 23–7. Available from: http://www.rmj.ru/articles_5770.htm
41. Soltz–Szots J., Schneider S., Niebauer B., et al. Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients. *Z Hautkr.* 1989; 64(2): 129–31.
42. Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Ивашков Е.А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном. *Росс. журн. кож. вен. болез.*, 2002, 6, 67–70.
43. Берлев И.В., Тестова Г.В. Лечение урогенитального хламидиоза у беременных. *Инфекции в хирургии.* 2003, 1: 4.
44. Джозамицин. Регистр лекарственных средств России® (РЛС®), 2009 г. http://www.rlsnet.ru/mnn_dzhosamitsin.html.
45. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» 2011 г. Вильпрафен. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/wilprafen.htm
46. Kallen B.A.J., Otterblad Olausson P., Danielsson B.R. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod. Toxicol.*, 2005, 20, 209–14.
47. Volberg W.A., Koci B.J., Su W., et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether–a–go–go–related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, 302 (1), 320–7.
48. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.Y., et al. A population–based case–control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod. Toxicol.*, 1999, 13 (6), 531–6.
49. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения ЛРС–004203/08 «Азитрокс» капсулы 500 мг.
50. Изменения в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Азитрокс» капсулы 500 мг ОАО «Фармстандарт–лекарства» Россия от 18.11.2011.