

Анализ противoinфекционной терапии беременных на территории Приморского края

Ю.В. Феоктистова^{1,2}, Е.В. Елисева², Е.А. Поддубный^{1,2}, С.В. Воронин¹, Б.И. Гельцер^{1,2}

¹ Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства), Владивосток, Россия

² Владивостокский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного на территории Приморского края. На основании 554 историй болезни проанализированы 1119 случаев назначений противoinфекционных препаратов у беременных, получивших лечение в I триместре. Результаты исследования показали, что каждая пациентка получила в среднем $2,02 \pm 0,11$ лекарственных средств (ЛС) за весь курс лечения; наиболее часто назначались ЛС системного действия. 18,6% обратившихся принимали антибиотики самостоятельно; только у 26,4% пациенток предварительно проводилось исключение возможной беременности. Наиболее часто использовались антиби-

отики пенициллинового ряда, фторхинолоны, нитроимидазолы, цефалоспорины и макролиды. Из антибактериальных препаратов, обладающих доказанным тератогенным эффектом, использовались тетрациклины и аминогликозиды. 44,06% проанализированных назначений являлись относительно безопасными для плода (категория В FDA); 10,37% назначенных антибактериальных и противовирусных препаратов не имели сведений по безопасности использования у беременных (NR). В остальных случаях предполагался потенциальный риск для плода (категории С, D, X FDA).

Ключевые слова: беременность, антибактериальные препараты, фармакоэпидемиология.

Analysis of Anti-Infective Therapy in Pregnant Women in Primorskiy Region

Yu.V. Feoktistova^{1,2}, E.V. Eliseeva², E.A. Poddubniy^{1,2}, S.V. Voronin¹, B.I. Geltser^{1,2}

¹ «Regional clinical diagnostic center for specialized medical care», Vladivostok, Russia

² Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia

Results of retrospective pharmacoepidemiological study in Far East region of Russia within 2004–2008 are presented. 1119 cases of antibacterials administration during the first trimester of pregnancy from 554 medical records were analyzed. Results of the data analysis show that every pregnant women has received at the average 2.02 ± 0.11 medication prescriptions. Mostly often were administrated drugs with systemic effects. Only in 26.4%

of cases attempts to exclude possible pregnancy were done. In 18.6% of cases antibacterial drugs were used without doctor's prescription. Most often the following antibiotics were taken: penicillins, fluoroquinolones, imidazoles, cephalosporins and macrolides. Besides, antibiotics with teratogenic effect, such as tetracyclins and aminoglycosides were also used during pregnancy. 44.06% of analyzed prescriptions were relatively safe for a fetus (B according to FDA). 10.37% of analyzed antibacterial and antiviral drugs had no drug safety information in pregnancy (NR). In the rest of cases possible risk for a fetus was assumed.

Key words: pregnancy, antimicrobials, pharmacoepidemiology.

Контактный адрес:

Юлия Владимировна Феоктистова
690000 г. Владивосток, Приморский край
ул. Уборевича 30/37
Тел.: (4232) 544623
Факс: (4232) 438135
Эл. почта: feoktistovauv@rambler.ru

Введение

В структуре детской заболеваемости и смертности в большинстве развитых стран на лидирующие места в настоящее время выходят *врожденные пороки развития* (ВПР). Средняя частота ВПР среди плодов в популяции обычно не превышает 2% (от 0,5% до 3,2%) [1]. Считается, что для 5% всех врожденных аномалий прослеживается связь с фармакотерапией, проводимой у будущей матери [2, 3]. По мнению зарубежных авторов, предположительно 1–3% врожденных аномалий являются следствием приема беременной лекарственных тератогенов [4].

Нельзя не отметить увеличение частоты использования антибактериальных препаратов женщинами детородного возраста, что связано с главенствующей доктриной дородовой подготовки к беременности и родам. Рост использования *антибактериальных препаратов* (АБП) обосновывается не только необходимостью санации очагов инфекции перед беременностью. Безрецептурная доступность лекарственных препаратов способствует тому, что количество медикаментов, принимаемых беременными женщинами, постоянно растет. В ряде случаев зачатие наступает на фоне назначенной фармакотерапии; многие пациентки начинают лечение, не исключив возможную беременность. Поэтому в последние годы все большую остроту приобретает проблема «взаимоотношений» лекарств и развивающегося плода.

На сегодняшний день опубликованы данные нескольких отечественных и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований, которые показали, что в I триместре беременности женщина получает в среднем 1,73–3,2 *лекарственных средств* (ЛС) [3, 5–7]. В то же время не всегда представляется возможным экстраполировать данные, полученные в одних регионах, на другие территории ввиду особенностей региональной патологии и структуры назначений различных групп ЛС. Особый интерес представляют наблюдения, касающиеся назначения различных групп ЛС в «критические периоды» развития беременности.

Цель проводимого исследования заключалась в получении объективных данных о практике назначения антибактериальных препаратов беременным на территории Приморского края.

Материал и методы

Работа выполнена в форме ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2004–2008 гг. на базе ГУЗ «Краевой клинический центр специализирован-

ных видов медицинской помощи (материнства и детства)» Приморского края. Проведен анализ фармакотерапии беременных, обратившихся к врачу-клиническому фармакологу за период 2004–2008 гг., с целью получения информации по возможному отрицательному влиянию лекарственных препаратов на плод.

В ходе исследования анализировались индивидуальные карты беременных, выписки из медицинских карт стационарных больных, медицинские карты амбулаторных больных.

Критерии включения пациенток в исследование:

- возраст от 18 до 35 лет включительно;
- проживание на территории Приморского края;
- получение противомикробной терапии в I триместре беременности.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- наличие подтвержденных наследственных заболеваний;
- наблюдение по поводу привычного невынашивания беременности;
- возраст старше 36 лет.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная *индивидуальная регистрационная карта* (ИРК) с указанием демографических данных, экстрагенитальных заболеваний, гестационного срока, акушерского анамнеза, осложнений настоящей беременности, а также противомикробных препаратов, принимаемых беременной в I триместре беременности. В ИРК регистрировались торговые названия препаратов, пути введения, режимы дозирования, сроки начала терапии, длительность лечения, показания к применению, результаты исследования сывороточных маркеров патологии плода в крови беременной, данные УЗИ плода I и II уровней.

Категории безопасности ЛС присваивались в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной Администрацией по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA).

Для обработки полученных результатов разработана авторская программа формирования электронной базы данных – *Автоматизированное рабочее место* (АРМ) «Консультация беременных женщин». Использование АРМ позволяет систематизировать информацию, накопленную в отношении неблагоприятного воздействия лекарственных препаратов на плод. База данных разработана в среде СУБД Microsoft Access 2000 и предназначена для оптимизации алгоритма консультации

пациенток, обратившихся по поводу приема ЛС в разные сроки беременности. Программа состоит из 3 частей. Первая часть – собственно база данных – содержит сведения по неблагоприятному влиянию различных ЛС, собранные из различных источников (<http://www.fda.gov/>; <http://www.drugbank.ca/>; <http://www.rxlist.com/> и т.д.); вторая часть – «служебная» – позволяет добавлять и редактировать данные по тератогенности; третья – «консультативная» – предназначена для оформления результатов консультационного приема и оформления рекомендаций.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного пакета Microsoft Excel 2000.

Результаты исследования

Проанализированы 554 случая противoinфекционной терапии беременных, получивших лечение в I триместре по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе *инфекций, передающихся половым путем* (ИППП), инфекций верхних и нижних дыхательных путей, ОРВИ, туберкулеза легких, *инфекций мочевыводящих путей* (ИМВП), вирусных инфекций, хеликобак-

тер-ассоциированных заболеваний ЖКТ, гельминтозов.

Результаты нашего исследования показали, что 18,6% обратившихся женщин принимали антибиотики самостоятельно, при этом зачастую антибактериальные препараты были приобретены по рекомендациям фармацевтов и провизоров. Выявлено, что только у 26,4% женщин предварительно проводилось исключение возможной беременности (80 пациенткам проведено бимануальное исследование матки, 64 – УЗИ на ранних сроках беременности, в 2 случаях определялся хорионический гонадотропин человека).

Информация по структуре назначений противoinфекционных препаратов представлена в таблице.

Таким образом, общее количество назначенных препаратов составило 1119. В среднем каждая женщина получила $2,02 \pm 0,11$ ЛС за весь курс лечения. Наиболее часто назначались ЛС системного действия (969). Препараты местного действия были назначены в 150 случаях в составе комбинированных вагинальных суппозиторий или противогрибковых препаратов полиенового ряда, не обладающих системной биодоступностью (рис. 1).

Структура назначений противoinфекционных препаратов

Показания для проведения антибактериальной терапии	Специалист, назначивший противoinфекционную терапию								Общее число назначенных препаратов
	терапевт	педиатр	гинеколог	уролог	фтизиатр	вирусолог	провизор	самолечение	
Инфекции верхних и нижних дыхательных путей									
ОРВИ	10	1	0	0	0	0	16	33	60
Пневмония	24	0	0	0	0	0	0	0	24
Острый бронхит	20	0	0	0	0	0	5	0	25
Туберкулез легких	0	0	0	0	37	0	0	0	37
Инфекции органов малого таза									
Острый сальпингоофорит	1	1	721	0	0	0	0	0	723
Вагинальный кандидоз	0	0	16	0	0	0	0	5	21
Хламидиоз, уреаплазмоз	0	0	17	0	0	0	0	1	18
Другие ИППП	0	0	11	0	0	0	0	0	11
Вирусные инфекции									
ВИЧ	0	0	0	0	0	2	0	0	2
ВПЧ	0	0	7	0	0	0	0	0	7
ВГВ	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Герпетическая инфекция	0	0	8	0	0	0	0	6	14
Прочие причины									
ИМВП	81	0	5	16	0	0	16	41	159
Дегельминтизация	0	2	0	0	0	0	0	10	12
Эрадикация <i>H. pylori</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	5
Итого ...	141	4	785	16	37	3	37	96	1119

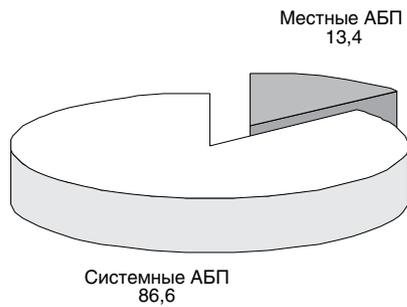


Рис. 1. Распределение препаратов местного и системного действия (в %)

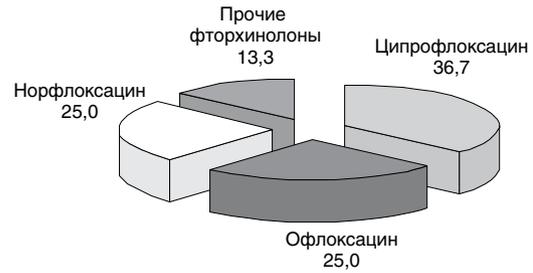


Рис. 3. Распределение назначенных фторхинолонов (в %)

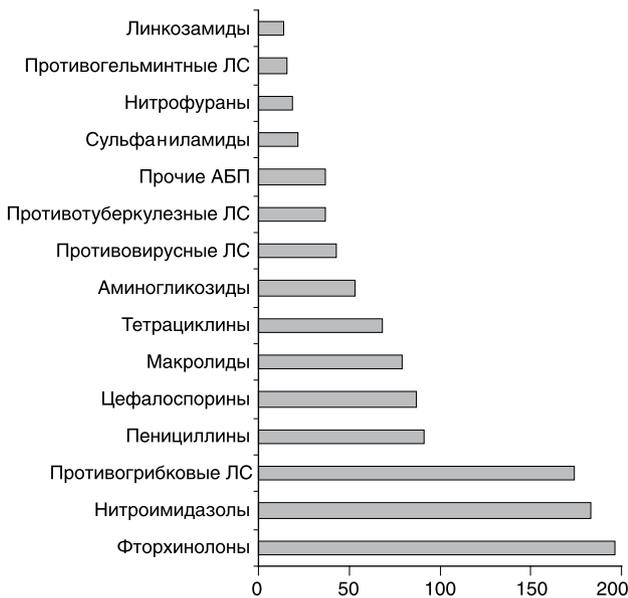


Рис. 2. Частота назначения противоинойфекционных препаратов по группам (n)

Частота использования различных групп противоинойфекционных препаратов представлена на рис. 2.

Фторхинолоны. В ходе исследования выявлено, что среди всех лекарственных назначений лидировала группа фторхинолонов, в которую вошло 196 случаев назначений (17,52% от всех назначений), наиболее «востребованными» были: ципрофлоксацин – 72 случая назначения (36,7%), норфлоксацин – 49 (25%) и офлоксацин – 49 (25%). Необходимо отметить, что для самостоятельного лечения женщины предпочитали ципрофлоксацин и норфлоксацин. Офлоксацин, как правило, назначался врачами стационаров и женских консультаций. В единичных случаях использовались левофлоксацин, ломефлоксацин, пефлоксацин и спарфлоксацин (рис. 3).

Нитроимидазолы. Частота использования препаратов данной группы составила 16,35% от всех назначений (183 случая). Наиболее часто назна-

чался метронидазол, который использовался как системно – в 126 случаях (68,9%), так и в составе комбинированных суппозиториях – 11 (6%). Тинидазол использовался у 24 женщин (13,1% в группе нитроимидазолов). Также применялись орнидазол и тернидазол (рис. 4).

Пенициллины. Антибиотики пенициллинового ряда были назначены в 91 случае (8,13% от всех назначений). Как правило, использовались аминопенициллины: амоксициллин – в 35 (38,5%) случаях, ампициллин – 21 (23,1%), в том числе ингибиторозащищенные: амоксициллин/клавуланат – в 26 (28,6%) случаях. В единичных случаях (5 и 4 соответственно) проведена антибактериальная терапия природными пенициллинами (при лечении острого сальпингофорита) и антистафилококковыми пенициллинами (рис. 5).

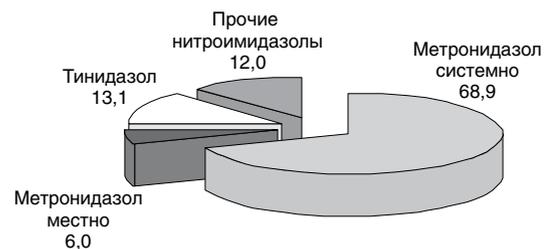


Рис. 4. Распределение назначенных нитроимидазолов (в %)

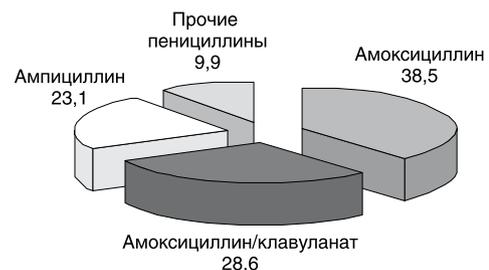


Рис. 5. Распределение назначенных пенициллинов (в %)

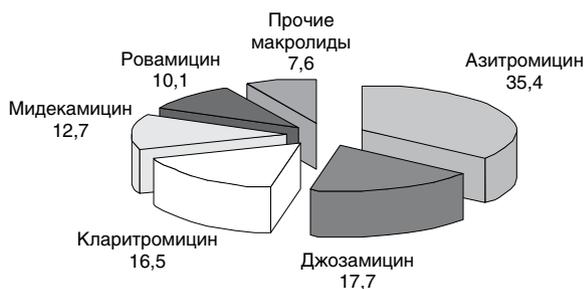


Рис. 6. Распределение назначенных макролидов (в %)

Макролиды. Группа макролидов составила 79 (7,1%) назначений в ряду антиинфекционных препаратов. Наиболее часто использовались азитромицин (28 случаев от всех назначений макролидов, или 35,4%) и джозамицин – 14 (17,7%). На долю кларитромицина, обладающего доказанным эмбриотоксическим эффектом, пришлось 13 (16,5%) назначений. Мидекамицин был использован в 10 случаях (12,7%), ровамицин – в 8 (10,1%). Имеются сообщения по единичным случаям назначений рокситромицина и эритромицина (рис. 6).

Цефалоспорины. Использовались цефалоспорины I и III поколений, что составило 87 назначений (7,77% от общего количества назначенных лекарственных средств). Наиболее востребованными оказались парентеральные препараты: цефотаксим – 33 (37,9%), цефазолин – 21 (24,1%) и цефтриаксон – 16 (18,4%), которые, как правило, использовались для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей и инфекций органов малого таза. На долю цефалоспоринов, принимаемых per os, пришлось 14 назначений: цефалексин – 7 (8%), цефиксим – 6 (6,9%), цефуроксим аксетил – 1 (1,1%) (рис. 7).

Противогрибковые препараты. Противогрибковые препараты были назначены в 174 случаях (15,55% от общего количества назначенных ЛС). В этой группе преобладали препараты местного

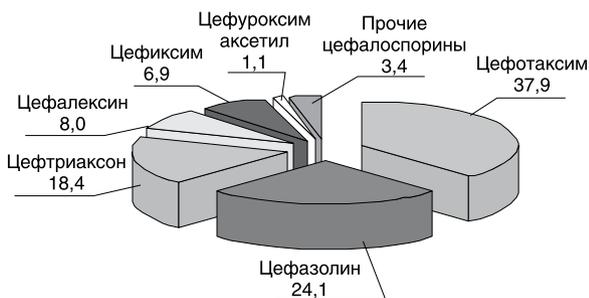


Рис. 7. Распределение назначенных цефалоспоринов (в %)

действия – 43,1%. Из полиеновых противогрибковых препаратов использовались нистатин – 28 (16,1%) и натамицин – 5 (2,9%). Из группы азолов наиболее часто назначались клотримазол – 10 (5,7%), миконазол – 27 (15,5%) и сертоконазол – 5 (2,9%).

Частота применения противогрибковых препаратов системного действия составила 87 случаев (8,97% от всех назначений системных АБП), а в группе противогрибковых препаратов распределение их выглядело следующим образом: флуконазол – 69 (39,7%), итраконазол – 10 (5,7%), кетоконазол – 8 (4,6% назначений) (рис. 8).

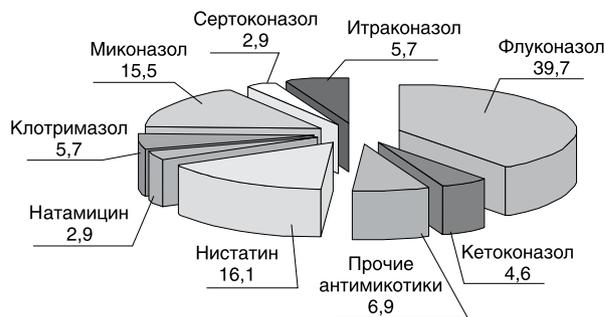


Рис. 8. Распределение назначенных противогрибковых препаратов (в %)

Надолю противотуберкулезных и противовирусных препаратов пришлось соответственно 3,31% (37) и 3,84% (43) назначений. Противотуберкулезные препараты принимались в I триместре длительно, под наблюдением фтизиатра. Наиболее часто использовались изониазид, рифампицин, пиазинамид, этамбутол. Одна пациентка получила двухмесячный курс стрептомицина.

Показаниями к назначению противовирусных препаратов являлись: острые респираторные вирусные инфекции (арбидол – 5, римантадин – 4), папилломавирусная инфекция (неовир – 3, панавир – 8, фамцикловир – 2), рецидивирующий генитальный герпес (ацикловир – 14, валацикловир – 4), ВИЧ (зидовудин – 1, ламивудин – 1), вирусный гепатит С (рибавирин – 1).

Частота назначения линкозамидов составила 1,25% (14), нитрофуранов – 1,7% (19), ко-тримоксазола – 1,97% (22), антибиотиков других групп – 3,31% (37).

Из антибактериальных препаратов, обладающих доказанным тератогенным эффектом, использовались тетрациклины (6,08% – 68 случаев назначений) и аминогликозиды (4,74% – 53 случая назначений). В большинстве случаев терапии препаратами

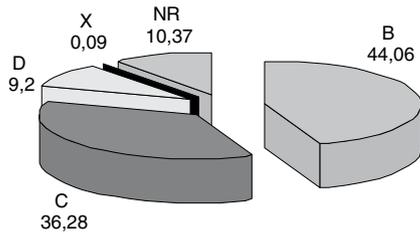


Рис. 9. Распределение по категориям FDA всех назначенных ЛС (в %)

группы тетрациклинов использовался доксициклин (60) в суточной дозе не менее 200 мг, курсами не менее 10 дней. Аминогликозиды использовались как местно (28) в составе комбинированных суппозиторий, так и системно (25). Следует отметить, что три пациентки самостоятельно назначили себе гентамицин при ОРВИ.

Безопасность назначаемых ЛС оценивалась в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной FDA [8–10].

Только 171 (30,87%) женщина получила в I триместре беременности относительно безопасную для плода фармакотерапию.

По результатам исследования 493 (44,06%) назначения являлись относительно безопасными

для плода (категория В). В остальных случаях предполагался потенциальный риск для плода: категория С – 406 (36,28%), D – 103 (9,20%), X – 1 (0,09%). Кроме того, 116 (10,37%) антибактериальных и противовирусных препаратов не имели сведений по безопасности использования у беременных (NR) (рис 9, 10).

Заключение

Возрастающее потребление лекарственных средств становится рутинной практикой. Частые врачебные вмешательства (к которым можно отнести и фармакотерапию) в течение беременности могут быть обусловлены, в том числе, наличием хронической патологии, возникновением инфекционных осложнений, необходимостью экстренного операционного вмешательства и т.д. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о неуклонном росте количества назначений лекарственных средств женщинам во время беременности; фармакотерапию получают до 60–93% пациенток [2, 3, 6, 10]. Среди всех лекарственных назначений антибактериальные препараты занимают весьма значительную часть. Согласно данным фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в России, Северной Европе, США, Северной Индии, частота назначения антибиотиков составляет от 3,71 до 40% всех эпизодов лекарственной

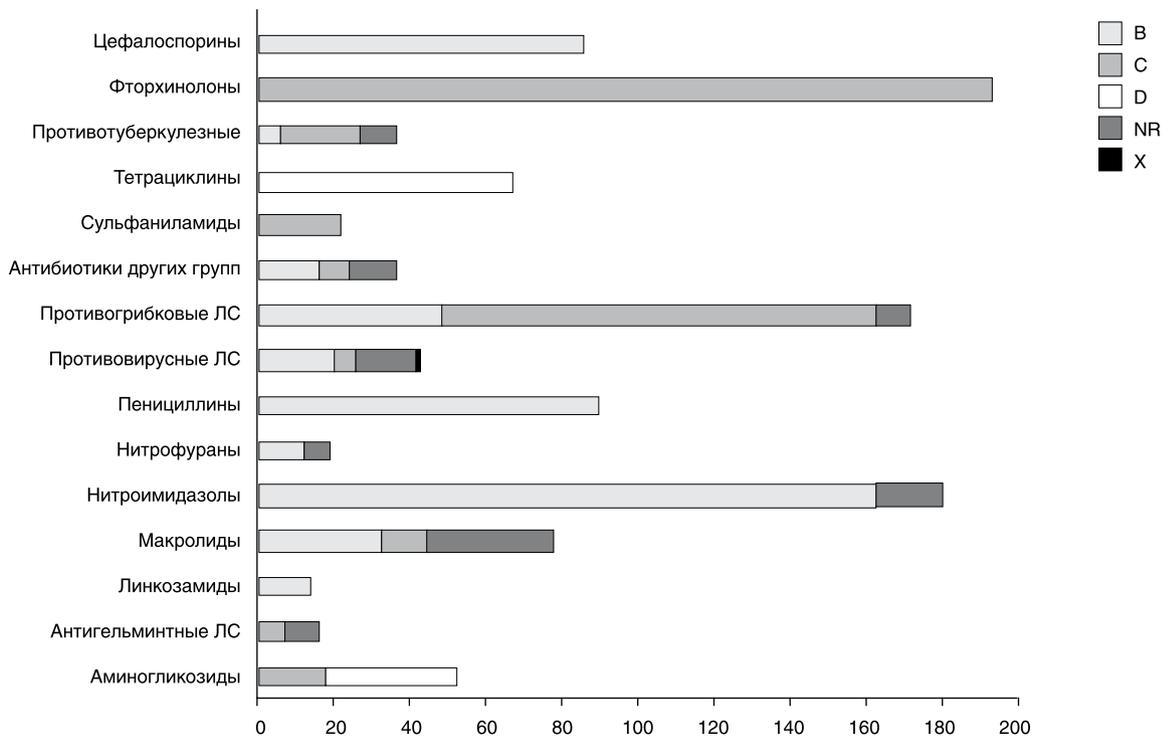


Рис. 10. Распределение назначенных ЛС (n) по степени отрицательного влияния на плод (категории FDA) для каждой группы противоинойфекционных препаратов

терапии [3, 5, 6, 11] у беременных. По результатам ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в нескольких городах России, системные антибактериальные препараты назначаются при беременности каждой пятой пациентке [3]. Проведенное нами в 2004–2007 гг. фармакоэпидемиологическое исследование терапии беременных на территории Приморского края показало, что более половины назначений (60,1%) лекарственных средств пришлось именно на антибактериальные препараты [7], что побудило нас провести дополнительный анализ. Его результаты свидетельствуют о не вполне благополучной ситуации, связанной с практикой назначения антибиотиков беременным. Несмотря на то что к основным принципам фармакотерапии беременных относятся не только клиническая эффективность, но и доказанная безопасность, в I триместре иногда непреднамеренно без предварительного исключения возможной беременности применяются антибактериальные препараты, обладающие потенциальным риском для плода (категории C, D, X по классификации FDA – 45,47%) [11].

Полученные результаты говорят также о необходимости дальнейшего развития образовательных программ по безопасности фармакотерапии у беременных и женщин детородного возраста для врачей различного профиля. В то же время, учитывая высокий процент самолечения, в дополнительной информации по данному разделу нуждаются провизоры и фармацевты, которым необходимо уделять особое внимание отпуску антибактериальных, противогрибковых и противовирусных лекарственных

средств в аптеках. Необходимо проведение просветительной работы среди населения. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать предварительное исключение возможной беременности и использование надежной контрацепции на весь период терапии ЛС с возможным тератогенным эффектом, а в случае непреднамеренного приема ЛС на ранних сроках беременности – обращение за консультацией к специалисту.

При наблюдении в ЛПУ в группе беременных следует выделять женщин с повышенным риском по рождению ребенка с ВПР вследствие приема ЛС. Для расчета степени риска по ВПР необходимо рекомендовать таким пациенткам обязательную консультацию генетика и клинического фармаколога, прохождение УЗИ плода в рекомендованные генетиком сроки. У женщин группы риска по рождению ребенка с ВПР вследствие приема ЛС следует проводить мониторинг течения беременности, а в случае выявления у плода или ребенка ВПР – направлять в медико-генетическую консультацию и на консультацию врача-клинического фармаколога для регистрации ВПР и оформления карты нежелательной реакции на лекарственный препарат. Необходимо также длительное наблюдение за детьми, рожденными матерями данной группы риска, ввиду возможности поздних проявлений ВПР, фетопатий.

Совместная работа акушеров-гинекологов, клинических фармакологов и генетиков, несомненно, позволит повысить безопасность использования ЛС в такой жизненно важной области, как фармакотерапия у беременных.

Литература

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека. Спб.: «Н-Л»; 2007. с.288.
2. Архипов В.А., Валеев Р.Ш., Махмутходжаев А.Ш. и др. Под ред. А.Г. Чучалина. Заболевания легких при беременности. М: «Атмосфера»; 2002.
3. Стриженов Е.А., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2007; 9(2):162-75.
4. Scheinfeld N.S., Davis A. Teratology and Drug Use During Pregnancy. 2004. Available at URL <http://www.emedicine.com/med/topic3242.htm>.
5. Rashmi Sharma, Bhuvneshvar Kapoor, Ujala Verma. Drug utilization pattern during pregnancy in North India. Indian J Med Sci 2006; 60:277-87.
6. Nordeng H., Eskild A., Nesheim B.-I., Jacobsen G. Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women. Norweg J Epidemiol 2001; 11:97-103.
7. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2008; 2:12-9.
8. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
9. Merck & Co., Inc. Drug Use During Pregnancy. The Merck Manual-Home Edition. 2007 May. Available from URL: <http://www.merck.com/mmhe/print/sec22/ch259/ch259a.html>.
10. Durisova A., Magulova L. Drug use – problem in pregnancy. Bratisl Lek Listy 2004; 105:123-4.
11. Ершов Г.В., Смоленов И.В., Чернавин А.В., Байман Ю.С. Фармакоэпидемиологическое исследование «Рациональная антибактериальная терапия (АБТ) инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у беременных женщин». Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2001; 3 (Прил. 1):14.