

# Сучасний погляд на застосування макролідів у період вагітності

В.В. Камінський, Г.Б. Бойко

*Камінський В'ячеслав Володимирович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ), директор Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, заслужений лікар України, член-кореспондент Національної академії медичних наук України за спеціальністю «Акушерство та гінекологія», головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України за спеціальністю «Акушерство та гінекологія»*

*Бойко Ганна Борисівна — кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ*

## Вступ

Застосування лікарських засобів у період вагітності на сьогодні залишається одним із найменш вивчених, але дуже важливих питань клінічної фармакології. У свою чергу, антимікробні засоби займають особливе місце у клінічній практиці, оскільки призначаються дуже часто завдяки своєму безпосередньому впливу на збудника інфекції. При цьому адекватна та своєчасна терапія грає ключову роль у збереженні життя та запобіганні негативним наслідкам як для матері, так і для дитини.

За наявності показань для призначення антимікробної терапії вагітність не має служити підставою для відмови від адекватного лікування. У цій лекції розглянемо нові аспекти застосування антибактеріальних препаратів у період вагітності, а також доступні сучасні дані щодо безпеки та ефективності застосування макролідів у період вагітності (Майоров М.В., 2007; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2008; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010).

## Актуальність проблеми інфекцій у період вагітності

Вагітність сама по собі є станом, який сприяє зараженню чи загостренню інфекцій. Інфекції сечовидільних шляхів виникають доволі часто: бактеріурія, цистит, пієлонефрит за даними різних досліджень виявляють у 2–7% вагітних. Але найчастішою причиною для призначення антимікробних препаратів у період вагітності є наявність інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), зокрема хламідійної інфекції, в організмі вагітної. Хламідійна інфекція — один з основних етіологічних моментів, відповідальних за захворювання органів малого таза, хронічний перебіг яких призводить до негативного впливу на репродуктивне здоров'я та спричиняє виникнення ряду серйозних наслідків: вторинне безпліддя, невиношування, вад розвитку плода, внутрішньоутробне інфікування плода, передчасні пологи, зловідомі новоутворення шийки матки тощо (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; 2010; Никонов А.П. і соавт., 2012).

За останніми дослідженнями, проведеними в Росії у 2010 р., виявлено, що хламідійна інфекція виявляється у 5% жінок репродуктивного віку, в тому числі у кожній 20-й вагітній (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2010). Порівняно з неінфікованими у вагітних із хламідійною інфекцією достовірно підвищений ризик перинатальної патології: зменшення маси тіла новонародженого, підвищений ризик антенатальної загибелі плода, передчасні чи запізниті пологи, передчасний розрив плодових оболонок, аномалії передлежання та прикріплення плаценти, гіпоксія плода. Тяжкість ураження плода може бути пов'язана як із прямими наслідками його інфікування, так і з непрямим впливом на плід патологічних змін в організмі матері внаслідок розвитку інфекції.

Враховуючи вищезазначене можна сказати, що застосування антибіотиків для лікування при інфекціях у вагітних вимагає вибору препаратів не лише з доведеною ефективністю щодо інфекції, але й безпекою як для матері, так і для дитини (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2009; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010).

Неможливість проведення масштабних проспективних досліджень у вагітних призвело до обмеженості даних, які стосуються безпеки застосування антимікробних препаратів у цієї категорії пацієнтів (Sarkar M. et al., 2006; Lanjouw E. et al., 2010; Никонов А.П. і соавт., 2012).

Як правило, в інструкціях щодо застосування більшості антибактеріальних препаратів у період вагітності зазначено, що використання можливе лише за умови, коли «користь перевищує ризик». Але оцінити це співвідношення дуже складно за відсутності інформації про ймовірність негативних наслідків як на плід у період вагітності, так і на стан здоров'я дитини у віддалений період (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2009; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010).

## Показання до застосування антимікробних препаратів у вагітних

Антибіотики є однією з груп лікарських засобів, які найчастіше застосовують у пе-

ріод вагітності. За даними різних досліджень частота призначення антимікробних препаратів системної дії вагітним становить від 5,8–8 до 20–30%.

Антимікробні препарати вагітним призначають з метою:

1. Лікування інфекції у вагітній, причому це може бути будь-яка інфекція: від банальної інфекції дихальних або сечовидільних шляхів до ІПСШ.

2. Лікування інфекцій, які безпосередньо пов'язані з періодом вагітності (хоріоамніоніт).

3. Лікування інфекцій у вагітній для запобігання інфікуванню плода чи лікування вже наявної інфекції плода (сифіліс, токсоплазмоз).

4. Профілактика інтранатального інфікування плода (лістеріями, стрептококами).

5. Профілактика ускладнень з боку матері та новонародженого при передчасному розриві плодових оболонок та недоношеній вагітності.

6. Профілактика інфекційних ускладнень при кесарському розтині (Sarkar M. et al., 2006; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2009; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Никонов А.П. і соавт., 2012).

## Особливості антибактеріальної терапії в період вагітності

За даними досліджень останніх років, антибактеріальні препарати входять до десятки препаратів, які найбільш часто застосовують у вагітних. Частота призначення антибіотиків для системного застосування складає від 5,8–8,0 до 28,7% (Rahangdale L. et al., 2006; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2008; Никонов А.П. і соавт., 2012).

При застосуванні антибактеріальних препаратів у період вагітності необхідно керуватися такими правилами. По-перше, враховувати термін вагітності. При пневмонії чи пієлонефриті у вагітних антибактеріальне лікування слід розпочинати негайно, а, наприклад, при такій проблемі, як бактеріальний вагіноз, можна почекати

до початку II триместру вагітності. По-друге, використовувати найбільш безпечний лікарський засіб із вивченим метаболізмом. По-третє, у процесі застосування антибактеріального засобу необхідний динамічний контроль за станом вагітної і плода (Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010).

Як відомо, застосування антибактеріальних препаратів у період вагітності може призвести до ембріотоксичного, тератогенного і фетотоксичного впливу на ембріон та плід (таблиця) (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007).

Фізіологічні зміни, пов'язані з вагітністю (збільшення об'єму циркулюючої крові, поява додаткового плацентарного кола кровообігу, збільшення серцевого викиду, ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації тощо), а також патологічні зміни за наявності ускладнень вагітності можуть значною мірою вплинути на фармакодинаміку та фармакокінетику лікарського засобу. У період вагітності поступове зниження концентрації альбуміну в крові призводить до зменшення зв'язування препаратів з білками плазми крові і, як наслідок, більша частина препарату циркулює у вигляді активної речовини, здатної легко проходити через плаценту (Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2010).

Спираючись на дані, отримані в клінічних дослідженнях та більшою мірою — на дослідженнях на тваринах, а також на оцінку співвідношення користі та ризику, лікарські засоби запропоновано класифікувати за ступенем ризику для плода. Згідно з класифікацією Управління за контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration — FDA) США, виділяють 5 категорій ризику (A, B, C, D і X) (Källén B.A. et al., 2005; Sarkar M. et al., 2006; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Никонов А.П. и соавт., 2012).

Для препаратів, віднесених до **категорії А**, доведена відсутність ризику при застосуванні їх у період вагітності, АЛЕ жоден антибактеріальний препарат для системного застосування не віднесений до цієї категорії.

**Категорія В** включає препарати, для яких не виявлено ризику негативного впливу на плід у тварин, АЛЕ адекватних і контрольованих досліджень у вагітних не проведено.

До **категорії С** віднесені препарати, у яких не виключений ризик негативного впливу на плід (виявлений негативний вплив на плід у тварин, а у період вагітності такі дослідження не проводилися).

Для препаратів **категорії D** доведено негативний вплив на плід людини.

У деяких випадках препарати категорії С та навіть антимікробні препарати, що належать до категорії D можна застосовувати у період вагітності у разі відсутності більш безпечної альтернативи за умови, якщо потенційна користь перевищує прогнозований ризик.

І, нарешті, **категорія X** включає засоби, застосування яких у період вагітності заборонено.

Крім прийнятої у США класифікації FDA, існують ще декілька (Swedish Catalogue of Approved Drugs (FASS) — у Швеції, Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) — в Австралії), які дещо різняться між собою в питаннях віднесення різних лікарських засобів до певних груп. Тому на сьогодні основним способом отримання інформації щодо безпеки препарату у період вагітності є дані реєстрів народжуваності, епідеміологічні дослідження типу випадок — контроль, які також, на жаль, не завжди дозволяють отримати достовірну інформацію з цього питання. У деяких країнах Європи, наприклад Угорщині, вже понад 30 років існує Національний реєстр контролю за вродженими вадами розвитку, вільно доступний в мережі інтернет. За даними цього реєстру тератогени наволишнього середовища є причинами вроджених аномалій у 3% випадків, 1% з яких припадає на фармакологічні засоби (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; 2010; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010).

Враховуючи недостаток інформації про безпеку застосування антимікробних засобів у період вагітності, лікарі часто призначають безпечні, але малоефективні препарати, або відкладають терміни початку антибактеріального лікування, що, у свою чергу, може призвести до негативних наслідків як у матері, так і в дитини.

### Макроліди в лікуванні інфекцій у період вагітності

Протягом багатьох років при лікуванні інфекцій у вагітних препаратами вибору (з урахуванням високої ефективності, безпеки та багаторічного клінічного досвіду застосування) вважають пеніциліни та цефалоспорины. Ці препарати можна застосовувати у будь-який термін вагітності. Але в період вагітності відзначають більш низькі концентрації цих препаратів у сироватці крові, внаслідок чого

для досягнення терапевтичного ефекту необхідна підвищена доза лікарського засобу.

На сьогодні в Україні згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2007 р. № 906 «Клінічний протокол з акушерської допомоги. Перинатальні інфекції», лікування інфекцій у вагітних проводиться з 14-го тижня вагітності із застосуванням препаратів групи макролідів.

Завдяки певним особливостям фармакокінетики макроліди здатні накопичуватись у макрофагах, нейтрофілах. Також позитивним моментом є відсутність потреби у їх парентеральному введенні. Перорального застосування макролідів достатньо для досягнення досить високих терапевтичних концентрацій у крові та тканинах. Дуже важливою є імуномодулююча активність низки препаратів групи макролідів, що досягається внаслідок наявності антибіотика в фагоцитах та підвищення чутливості бактерій до фагоцитозу (Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Franco P.S. et al., 2011; Никонов А.П. и соавт., 2012).

Макролідні антибіотики становлять альтернативу вищезазначеним антибіотикам при багатьох інфекційних захворюваннях (крім інфекцій сечовивідних шляхів) у період вагітності та є препаратами вибору у пацієнток із реакцією гіперчутливості на препарати пеніцилінового ряду, а також при лікуванні захворювань, викликаних хламідіями, мікоплазмами, леїонелами.

Можна виділити дві основні ділянки застосування макролідів для лікування інфекцій у період вагітності. По-перше, спектр активності макролідів включає основних збудників респіраторних інфекцій, що дає можливість застосовувати ці лікарські засоби для лікування за наявності інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у вагітних. По-друге, активність макролідів до збудників ІПСШ (зокрема хламідіозу) також дуже висока, що дозволяє застосовувати їх при лікуванні цих інфекцій у період вагітності.

Останні 10 років препарати групи тетрацикліну та макроліди вважаються основними для лікування хламідійної інфекції, але, враховуючи те, що тетрацикліни заборонені у період вагітності й годування грудьми, саме макроліди є ключовими препаратами для лікування уrogenітального хламідіозу в період вагітності. Лікування хламідійної інфекції у вагітних становить певні складності для практикуючих лікарів, що в результаті призводить до призначення різноманітних, часто суперечливих, схем застосування антибіотиків.

Результати масштабних проспективних досліджень, проведених у Канаді у 2006 р., свідчать, що у 82% випадків причиною застосування макролідів у період вагітності є респіраторні інфекції (бронхіт, синусит, пневмонія), у 18% випадків — уrogenітальний хламідіоз (Sarkar M. et al., 2006; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; 2008; Никонов А.П. и соавт., 2012).

**Таблиця** Можливий ризик негативного впливу антимікробних засобів у вагітних

Характер впливу	Ефект впливу	Термін вагітності	Наслідки
Ембріотоксичний	Пошкоджувальна дія на зиготу та бластоцисту в просвіті маткової труби	До 3–5 тиж вагітності	Загибель ембріона Тяжкі множинні вади розвитку
Тератогенний	Порушення процесу ембріогенезу	3–8 тиж вагітності	Загибель плода Множинні аномалії розвитку плода
Фетотоксичний	Прояви токсичного впливу на плід	Пізнні терміни вагітності	Вади розвитку плода

### Механізм дії макролідів

Макролідні антибіотики є інгібіторами синтезу білка у клітинах мікроорганізмів. При дії антибіотика на популяцію мікроорганізмів зупиняється процес поділу бактеріальних клітин. Необхідна відносно тривала терапія — бактеріальні клітини спочатку втрачають здатність до поділу, а потім гинуть «від старості». Передчасне завершення терапії може призвести до рецидивів захворювання та формування антибіотикорезистентності (Майоров М.В., 2007; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; 2010). Макроліди належать до бактеріостатичних препаратів, тобто зупиняють процес поділу клітин, і тому раніше вважали, що препарати цієї групи ефективні лише при гострих інфекціях, за наявності великої кількості швидкоростучих мікроорганізмів. Але в останні роки накопичується наукова інформація про те, що макроліди другого покоління здатні діяти бактерицидно і можуть бути ефективними навіть проти штамів мікроорганізмів, які не розмножуються. Доведена висока ефективність макролідів щодо внутрішньоклітинних збудників, а також імунотропна та багатоконпонентна протизапальна дія. Так, макроліди нормалізують баланс Т-хелперів і стимулюють їх функцію, що має велике значення для регуляції синтезу прозапальних цитокінів. Активація цитокінової активності, у свою чергу, приводить до зниження реплікації збудника у клітинах хазяїна (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Franco P.S. et al., 2011).

### Основні аспекти безпеки застосування макролідів в період вагітності

За ризиком застосування в період вагітності макроліди належать до наступних категорій: еритроміцин, азитроміцин — категорія В; кларитроміцин — категорія С. Для інших макролідів (джозаміцин, спіраміцин, мідекаміцин, рокситроміцин) категорії FDA не визначені (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; 2010; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Никонов А.П. и др., 2012).

Оцінити потенційний ризик застосування макролідів в період вагітності дуже складно. Необхідно підкреслити, що загалом відомо дуже мало рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів, присвячених оцінці ефективності й безпеки антимікробних засобів при інфекціях різної локалізації у вагітних. Тому вищенаведена інформація щодо належності до певної групи (категорії FDA) відображає не стільки доказові дані з безпеки та ефективності макролідів, скільки практику застосування того чи іншого препарату в певній країні.

**Еритроміцин** — найбільш вивчений препарат групи макролідів, оскільки застосовується у клінічній практиці близько 60 років, протягом 50 років включений у міжнародні рекомендації з антимікробної терапії у вагітних. Доведено його безпеку при застосуванні в акушерській практиці, що підтверджено результатами проспективних когортних досліджень. Саме ре-

зультати подібних досліджень є найбільш об'єктивними при вивченні безпеки застосування лікарських засобів у вагітних (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2010; Никонов А.П. и соавт., 2012).

Багаторічними дослідженнями визначено, що еритроміцин лише на 3% проходить через плаценту, тому його негативний вплив на плід вважався малоімовірним. Протипоказаний при вагітності еритроміцину естолат, оскільки при застосуванні його у II триместр вагітності в 10% випадків проявлялася гепатотоксичність препарату (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; 2009). Дослідження типу випадок — контроль, проведене на основі аналізу даних Угорської системи спостереження за вродженими аномаліями розвитку, не виявили тератогенного впливу цього препарату. Але виявлений підвищений ризик виникнення аномалій серцево-судинної системи при застосуванні еритроміцину в будь-який термін вагітності. Незважаючи на масштабність дослідження (285 випадків), зареєстрована невелика кількість випадків застосування еритроміцину в ранні терміни вагітності, що, у свою чергу, не дає можливості оцінити достовірність негативного впливу еритроміцину при вагітності малого терміну (Källén B.A. et al., 2005; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Никонов А.П. и соавт., 2012).

Лише при аналізі даних Шведського медичного реєстру народжуваності за період 1995–2002 рр. (666 046 пологів) виявлено підвищений ризик виникнення дитячого церебрального паралічу, вроджених аномалій серцево-судинної системи та пілоростенозу у дітей, матері яких приймали еритроміцин на ранніх термінах вагітності. Ймовірний тератогенний вплив еритроміцину пов'язаний із його дією на специфічні калієві канали (IKr) в міокарді, які відіграють важливу роль у регуляції серцевого ритму ще до завершення процесів іннервації в серці (5–9 тиж вагітності).

Але з урахуванням неможливості проведення цілеспрямованих проспективних досліджень застосування антибактеріальних препаратів у вагітних, всі отримані результати не можуть бути розглянуті як достовірні, тому негативні наслідки, отримані у таких дослідженнях, вважаються ймовірними (Sarkar M. et al., 2006; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2008; 2010).

У дослідженнях *in vitro* показано, що серед макролідів найбільшу здатність впливати на канали IKr мають кларитроміцин, рокситроміцин, еритроміцин, джозаміцин та олеандоміцин. Подібні негативні ефекти відсутні в азитроміцину та спіраміцину.

Згідно з останнім проектом Європейських стандартів терапії уrogenітальної хламідійної інфекції (2010), еритроміцин не рекомендований для лікування уrogenітального хламідіозу (рівень доказовості I, ступінь доказовості B) поза вагітністю та в період вагітності. У запропонованих Європейських схемах лікування уrogenітального хламідіозу в період вагітності зазначено **азитроміцин** (у дозі 1,0 г одно-

разово), застосування якого дозволяє запобігти розвитку хламідійної інфекції у новонароджених у 93,3% випадків. Цей стандарт також містить рекомендації щодо застосування азитроміцину (в дозі 1,0 г одноразово чи 500 мг в 1-й день та по 250 мг — протягом ще 4 днів) при лікуванні запальних захворювань, спричинених *Mycoplasma genitalium* (Lapjouw E. et al., 2010; Workowski K.A. et al., 2010).

На сьогодні азитроміцин є одним із сучасних макролідів, для якого накопичений та проаналізований достатній обсяг інформації щодо його застосування в період вагітності, що дозволяє обґрунтовано оцінювати його безпеку та ефективність у період вагітності (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2010; Lapjouw E. et al., 2010; Workowski K.A. et al., 2010).

Азитроміцин характеризується високою проникненням у тканини та клітини. Його виняткові фармакокінетичні властивості дозволяють створювати високу внутрішньотканинну концентрацію. Концентрація препарату в слизовій оболонці цервікального каналу в 1-й день після одноразового прийому в дозі 1,0 г у 9,5, а через 5 днів — у 5,5 раза перевищує концентрацію в сироватці крові.

Науково доведено, що азалідні антибіотики, до яких належить азитроміцин, у незначній кількості проходять через плаценту. Так, лише 2,6% препарату, прийнятого вагітною, потрапляє з артеріального материнського кровотоку до плода. Цей факт, з одного боку, дає основу вважати його недостатньо ефективним при лікуванні внутрішньоутробних інфекцій, а, з іншого боку, дає можливість запобігти значному впливу препарату на плід при лікуванні інфекції у вагітної (Pitsouni E. et al., 2007; Franco P.S. et al., 2011).

Є результати досліджень, згідно з якими азитроміцин накопичується у високих концентраціях у тканинах хоріону при застосуванні на ранніх термінах вагітності (6–8 тиж). Ступінь проникнення азитроміцину через плаценту в цей термін вагітності в середньому становить 4,5% (Майоров М.В., 2007; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2010).

Перші дані про можливість застосування азитроміцину при хламідійній інфекції у вагітних з'явилися ще у 1996 р. (Майоров М.В., 2007).

М. Sarkar та співавтори (2006) на основі проспективного дослідження встановили, що застосування в період вагітності азитроміцину одноразово в дозі 1 г не підвищує ризику тератогенного впливу. Це дослідження вважається першим проспективним, проведеним саме у період вагітності з метою встановлення як терапевтичної ефективності азитроміцину щодо інфекції, так і безпеки застосування у період вагітності. Встановлено, що ризик виникнення вроджених вад розвитку після застосування азитроміцину становить 1–3% і НЕ ПЕРЕВИЩУЄ загальнопопуляційного ризику, причому 71,6% пацієнток приймали препарат в I триместр вагітності (Sarkar M. et al., 2006; Workowski K.A. et al., 2010).

У ретроспективному когортному дослідженні L. Rahangdale та співавторів (2006) вивчали безпеку застосування азитроміцину при хламідійній інфекції у вагітних з оцінкою наслідків вагітності як для матері, так і для новонародженого (порівняно з еритроміцином та амоксициліном). При цьому виявлено, що частота виникнення інфекційних ускладнень у матері (хоріоамніоніт, ендометрит), передчасних пологів та інфекцій у новонародженого (легеневі інфекції, кон'юнктивіт) у групах порівняння не відрізнялися.

Результати проведених проспективних рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що у 97–100% випадків лікування азитроміцином хламідійної інфекції у вагітних досягається як клінічний, так і мікробіологічний ефект. Практично не існує штамів хламідій, резистентних до азитроміцину (Майоров М.В., 2007; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; Pitsouni E. et al., 2007).

На сьогодні існує цілий ряд офіційних консенсусів, які регламентують лікування ІПСШ, зокрема хламідійної інфекції. Так, за одностайною думкою міжнародних експертів, рекомендованим препаратом у лікуванні хламідіозу у період вагітності є азитроміцин. При цьому необхідно наголосити, що лише азитроміцин має найвищий рівень переконливості доказів щодо безпеки застосування в акушерській практиці.

Азитроміцин — найбільш досліджений у клінічній практиці препарат групи макролідів. Кокранівська база містить 689 наукових досліджень, проведених з приводу застосування азитроміцину, з них 18 — за участю вагітних (Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010; Workowski K.A. et al., 2010).

В метааналізі E. Pitsouni та співавторів (2007), який охоплює 8 рандомізованих контрольованих досліджень, наведено дані щодо ефективності та побічних ефектів при лікуванні хламідіозу у вагітних азитроміцином, еритроміцином та амоксициліном. Виявлено, що застосування азитроміцину характеризується меншою кількістю побічних ефектів, особливо з боку шлунково-кишкового тракту, та кращою загальною переносимістю. В новій редакції рекомендацій щодо лікування ІПСШ, виданих центрами з контролю та профілактики захворювань США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention — CDC), еритроміцин виключений, а основною схемою лікування уrogenітального хламідіозу у вагітних є однократний прийом азитроміцину.

У метааналізі 12 рандомізованих контрольованих досліджень С.У. Lau, А.К. Qureshi (2002) показано, що одноразова доза азитроміцину 1,0 г зумовлює такі ж показники ерадикації *Chlamydia trachomatis*, як і тижневий курс лікування доксицикліном.

**Кларитроміцин** належить до категорії С та не рекомендований для застосування в період вагітності. Причиною цьому послужили результати досліджень тератогенності кларитроміцину у тварин, які ви-

явили підвищення частоти аномалій серцево-судинної системи, затримку росту плода, а також розщеплення піднебіння. Ступінь проникнення кларитроміцину через плаценту вищий (6,1%), ніж у інших макролідів, відповідно це може призвести до більших негативних наслідків з боку плода (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2009; Стецюк О.У., Андреева І.В., 2010).

У багатоцентровому проспективному контрольованому дослідженні, яке проводилося в рамках Канадської програми оцінки ризику негативних впливів (хімічних факторів, алкоголю, лікарських засобів тощо) (Motherisk program) проаналізовані наслідки у жінок, які приймали кларитроміцин у період вагітності порівняно з жінками, які не застосовували потенційно тератогенних засобів. В обох групах не виявлено достовірних розбіжностей у частоті виникнення вроджених аномалій розвитку, але у групі жінок, які приймали кларитроміцин, виявлена відносно вища частота самовільних викиднів (14 та 7% відповідно) (Sarkar M. et al., 2006; Хрянин А.А., Решетников О.В., 2009).

Дані щодо безпеки **рокситроміцину** при застосуванні у вагітних практично відсутні. Результати фармакокінетичних досліджень свідчать, що лише 4,3% препарату проходить через плаценту. Єдине опубліковане дослідження з приводу застосування рокситроміцину у вагітних включає аналіз 17 випадків використання цього препарату в ранні терміни вагітності порівняно зі 170 вагітними, які не застосовували тератогенних засобів. У дітей, матері яких застосовували рокситроміцин, вроджених аномалій не виявлено. Незважаючи на незначну кількість накопиченого досвіду можна з найвищою вірогідністю зазначити, що рокситроміцин не має безпосередньої тератогенної спрямованості (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2008; 2010).

Результати досліджень фармакокінетики **спіраміцину** у вагітних свідчать, що у плаценті та амніотичній рідині накопичуються високі концентрації препарату, внаслідок чого він рекомендований для лікування токсоплазмозу у вагітних з метою профілактики інфікування плода. На основі багаторічного досвіду виявлена безпека спіраміцину для плода, тому він запропонований як препарат вибору для профілактики ураження плода при токсоплазмозі у вагітних. Але проспективних рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності спіраміцину для терапії інших інфекцій у період вагітності не проводилося (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2009; Lanjou E. et al., 2010; Franco P.S. et al., 2011).

**Джозаміцин** застосовують у клінічній практиці з 1970 р., але досі немає доведеної безпеки застосування його у період вагітності та годування грудьми.

У результаті глобального пошуку у мережі інтернет щодо застосування джозаміцину у період вагітності даних рандомізованих контрольованих досліджень у цій галузі не знайдено. В інформаційних довід-

никах про лікарські засоби зазначено: «безпека джозаміцину в період вагітності не визначена», «у досліджах на мишах і крисах, проведених у період органогенезу, виявлено підвищення частоти смерті плодів та затримка росту плода». Останніми роками цей препарат рутинно застосовують при лікуванні хламідійної інфекції у вагітних у термін >14 тиж та у період годування грудьми в деяких державах пострадянського простору.

У посібнику для лікарів, затвердженому Департаментом фармацевтичної діяльності Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації, зазначено, що найбільш ефективним та зручним у застосуванні є азитроміцин, до того ж на сьогодні накопичено достатньо даних щодо безпеки препарату у вагітних. Тому азитроміцин може бути рекомендований для застосування у вагітних разом з іншими, вже досконально вивченими, препаратами групи макролідів (Хрянин А.А., Решетников О.В., 2007; Workowski K.A. et al., 2010).

## Висновки

На основі вищенаведеного можна зробити висновки про те, що в цілому макроліди є відносно безпечними препаратами для застосування в період вагітності. Водночас різні представники цієї групи антибіотиків нерівноцінні за ступенем вивченості та безпеки. Застосування антибіотикотерапії під час інфекцій у період вагітності вкрай необхідне, оскільки негативні наслідки нелікованої інфекції набагато серйозніші, ніж ймовірні наслідки дії антибіотиків.

## Список використаної літератури

- Майоров М.В.** (2007) Макролидные антибиотики в акушерстве и гинекологии. Медицинские аспекты здоровья женщины, 2(5): 7–11.
- Никонов А.П., Чилова Р.А., Остроумова М.В. и др.** (2012) Современные аспекты безопасности применения азитромицина и других макролидов во время беременности. РМЖ (Русский медицинский журнал), 1: 35–40.
- Стецюк О.У., Андреева И.В.** (2010) Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 12(1): 41–53.
- Хрянин А.А., Решетников О.В.** (2007) Безопасно ли использование джозамицина в акушерской практике в России? Антибиотики и химиотерапия, 52: 7–8.
- Хрянин А.А., Решетников О.В.** (2008) Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). РМЖ (Русский медицинский журнал), 1: 23–28.
- Хрянин А.А., Решетников О.В.** (2009) Использование макролидов в акушерстве в соответствии с принципами доказательной медицины (рациональной фармакотерапии). Гинекология, 12(5): 4–8.
- Хрянин А.А., Решетников О.В.** (2010) Применение макролидов у беременных и кормящих женщин в соответствии с принципами доказательной медицины: за и против. Антибиотики и химиотерапия, 55: 9–10.
- Franco P.S., Gomes A.O., Barbosa B.F. et al.** (2011) Azithromycin and spiramycin induce anti-inflammatory response in human trophoblastic (BeWo) cells infected by *Toxoplasma gondii* but are able to control infection. Placenta, 32(11): 838–844.

Källén B.A., Otterblad Olausson P., Danieleson B.R. (2005) Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod. Toxicol.*, 20(2): 209–214.

Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. (2010) 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int. J. STD. AIDS*, 21(11): 729–737.

Lau C.Y., Qureshi A.K. (2002) Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections:

a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex. Transm. Dis.*, 29(9): 497–502.

Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E. (2007) Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 30(3): 213–221.

Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M. et al. (2006) An observational cohort study of Chlamydia

trachomatis treatment in pregnancy. *Sex. Transm. Dis.*, 33(2): 106–110.

Sarkar M., Woodland C., Koren G., Einarson A.R. (2006) Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth*, 6: 18.

Workowski K.A., Berman S.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm. Rep.*, 59(RR–12): 1–110.

#### Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників Сумамед®

№ UA/2396/02/01, № UA/2396/03/01, № UA/2396/02/02 від 07.12.2009 р.

**Загальна характеристика.** Азитроміцину дигідрат у таблетках, вкритих плівковою оболонкою, по 0,125 та 0,5 г; у капсулах по 0,25 г. Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків – азалідів. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50S-субодиницею рибосом і запобігання транслокації пептидів за відсутності впливу на синтез полінуклеотидів. Сумамед® виявляє широкий спектр протимікробної дії. До азитроміцину чутливі аеробні грампозитивні бактерії – *Staphylococcus aureus*, метицилінчутливий *Streptococcus pneumoniae*, пеніцилінчутливий *Streptococcus pyogenes* (група А); аеробні грамнегативні бактерії – *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*; анаеробні бактерії – *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, інші бактерії – *Chlamydia trachomatis*. **Фармакокінетика.** Біодоступність після перорального прийому становить близько 37%.  $C_{max}$  у плазмі крові досягається через 2–3 год після прийому препарату. При прийомі всередину азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях встановлено, що концентрація азитроміцину в тканинах значно вища (у 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про значне зв'язування препарату з тканинами. Зв'язування з білками плазми крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12% при 0,5 мг/мл до 52% при 0,05 мг/мл у плазмі крові. Об'єм розподілу в рівноважному стані становить 31,1 л/кг маси тіла. Заключний  $T_{1/2}$  із плазми крові повністю відображає  $T_{1/2}$  із тканин протягом 2–4 днів. Близько 12% дози азитроміцину при внутрішньовенному застосуванні виводяться в незміненому вигляді з сечею протягом наступних 3 днів. Особливо висока

концентрація азитроміцину в незміненому вигляді виявлена у жовчі людини. Також у жовчі виявлені 10 метаболітів, які утворювалися за допомогою N- та O-деметилування, гідроксидування кільця дезозаміну й агликону та розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину – інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, позагоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні підерматозити; запалення органів малого таза; ІПСШ – неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*. **Застосування.** Сумамед® приймають 1 раз на добу за 1 год до або 2 год після їди (оскільки одночасний прийом з їжею знижує всмоктування азитроміцину). Ковтають не розжовуючи. У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу слід прийняти якомога раніше, а наступні – з інтервалами у 24 год. **Ниркова недостатність.** У пацієнтів із незначною дисфункцією нирок (кліренс креатиніну >40 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування. Немає досліджень застосування препарату у пацієнтів із кліренсом креатиніну <40 мл/хв, тому необхідно з обережністю застосовувати азитроміцин у них. **Печінкова недостатність.** Оскільки азитроміцин метаболізується в печінці та виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки. **Побічні ефекти.** Сумамед® добре переноситься і має низьку частоту побічних ефектів. Зрідка можлива тромбоцитопенія, агресивність, гіперактивність, тривога, запаморочення, сонливість, головний біль, порушення слуху, виражене відчуття серцебиття, аритмія, шлуночкова тахікардія, нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі, гепатит, холестатична жовтяниця, алергічні реакції, артралгія, інтерстиціальний нефрит та ін.

## Тестові запитання

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)

### 1. Основні принципи, якими необхідно керуватися при призначенні антибіотиків вагітним:

- враховувати термін вагітності та особливості патології
- використовувати максимальний курс лікування для конкретного збудника
- застосовувати максимально безпечний препарат за умов динамічного контролю стану вагітної та плода
- застосовувати за можливості бактеріостатичні препарати

### 2. Показання до застосування антибактеріальних препаратів у період вагітності:

- профілактика інтранатального інфікування та інфекційних ускладнень у післяпологовий період
- профілактика інфікування плода при підозрі на інфекцію у вагітної
- профілактика ускладнень при лікуванні вірусних інфекцій у вагітних
- лікування інфекцій у вагітних

### 3. Які найчастіші причини, з приводу яких призначають антимікробні препарати у період вагітності?

- інфекції дихальних шляхів
- ІПСШ
- бактеріальний вагіноз
- інфекції м'яких тканин та шкіри
- інфекції сечовидільної системи

### 4. Які з наведених груп антибактеріальних препаратів мають тератогенну дію та протипоказані вагітним?

- напівсинтетичні пеніциліни
- тетрацикліни
- макроліди
- фторхінолони

### 5. Ускладненнями вчасно нелікованого інфекційного процесу в організмі вагітної є:

- передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок
- хоріоамніоніт, інфікування плода
- гіпотонічні кровотечі
- аномалії передлежання та прикріплення плаценти
- аномалії пологової діяльності, вроджені вади розвитку
- пізній гестоз

### 6. Хламідійна інфекція у вагітних:

- як правило, перебігає безсимптомно і не призводить до негативних наслідків у вагітної та плода
- частіше має безсимптомний перебіг та низку акушерських і перинатальних ускладнень

### 7. Ймовірні негативні наслідки застосування еритроміцину у період вагітності:

- вроджена пневмонія
- вроджені вади серцево-судинної системи
- затримка розвитку плода
- пілоростеноз
- підвищення частоти виникнення дитячого церебрального паралічу

### 8. Особливості дії азитроміцину:

- здатність накопичуватися у тканинах у концентраціях, які набагато перевищують концентрації в сироватці крові
- відсутність утворення високих концентрацій у тканинах
- здатність утримувати стабільну концентрацію антибіотика у тканинах
- висока ефективність при лікуванні ІПСШ у вагітних

**9. Найбільш достовірні (з позицій доказової медицини) дані, за якими оцінюється безпека застосування антибактеріальних препаратів у період вагітності:**

- рандомізовані контрольовані дослідження, метааналізи
- когортні дослідження
- дослідження типу випадок — контроль

**10. Вкажіть вірне твердження щодо категорій лікарських засобів, згідно з даними FDA:**

- категорія А — препарати, при застосуванні яких не виключений ризик негативного впливу на плід (виявлено негативний вплив на плід у тварин, у період вагітності такі дослідження не проводили)
- категорія В — препарати, при застосуванні яких не виявлено ризику негативного впливу на плід у тварин, але адекватних і контрольованих досліджень у вагітних не проведено
- категорія С — засоби, застосування яких у період вагітності заборонено

- категорія D — доведено негативний вплив на плід людини

**11. Ступінь проникнення через плаценту антибіотиків групи макролідів становить:**

- 2,6% для азитроміцину
- 10% для еритроміцину
- 8–10% для спіраміцину
- 10–12% для джозаміцину

**12. Схема лікування хламідіозу у вагітних, згідно з Європейськими стандартами (2010):**

- еритроміцин протягом 7 днів
- джозаміцин протягом 14 днів
- азитроміцин одноразово в дозі 1,0 г
- спіраміцин протягом 3 днів

**13. Особливості азитроміцину:**

- є препаратом вибору для лікування хламідійної інфекції згідно з рекомендаціями CDC і Європейськими стандартами (2010)
- є препаратом вибору для лікування мікоплазменної інфекції згідно з рекомендаціями CDC і Європейськими стандартами (2010)

- є препаратом вибору у вагітних згідно з рекомендаціями CDC і Європейськими стандартами (2010)
- FDA відносить до категорії В

**14. Особливості кларитроміцину:**

- належить до категорії С
- не має безпосереднього тератогенного впливу
- викликає вроджені аномалії серцево-судинної системи, затримку розвитку плода, розщеплення піднебіння
- зумовлює високу ефективність при лікуванні токсоплазмозу у вагітних
- характеризується більшим проникненням через плаценту порівняно з іншими макролідами

**15. Особливості джозаміцину:**

- відсутній в Європейських стандартах у схемах лікування хламідійної інфекції у вагітних
- доведена його безпека при застосуванні у вагітних
- належить до категорії А
- широко застосовується при лікуванні інфекцій при терміні вагітності > 14 тиж
- у ряді країн заборонений до використання у вагітних

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, в/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

**Контактные данные:**

ФІО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

                                 область \_\_\_\_\_

                                 район \_\_\_\_\_

                                 город \_\_\_\_\_

                                 улица \_\_\_\_\_

                                 дом \_\_\_\_\_

                                 квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_