

## Вопросы безопасности фармакотерапии инфекций дыхательных путей у беременных

1 – ГУЗ "Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)": 690000, Владивосток, ул. Уборевича, 30 / 37;  
2 – ГОУ ВПО "Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава": 690000, Владивосток, ул. Острякова, 2

*Yu. N. Feoktistova, E. E. Eliseyeva, E. A. Poddubny, S. V. Voronin, B. I. Geltster*

## Safety issues of pharmacotherapy of respiratory infections in pregnancy

### Summary

Results of a retrospective pharmacoepidemiological study conducted in the Primorsky region were summarized. Three hundred and seventy five cases of respiratory infections in pregnant women were analyzed. Prevalently, pharmacological treatment was used during the organogenesis. Each woman used  $3.84 \pm 0.31$  drugs in average. Antimicrobials (34.63 %), non-steroid anti-inflammatory drugs (20.64 %), decongestants (5.4 %), H1-histamine blockers (7.96 %), cough suppressants (1.87 %), mucolytic agents (7.76 %), bronchodilators (1.2 %), glucocorticosteroids (0.97 %), antiseptic agents (4.53%) were administered. Only 37.39 % of the drugs administered were safe for fetus (of FDA categories A and B).

**Key words:** respiratory infections, pregnancy, pharmacotherapy, safety.

### Резюме

Обобщены и представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного на территории Приморского края. Проанализированы 375 случаев фармакотерапии инфекций дыхательных путей у беременных. Наиболее часто лекарственные препараты назначались в период органогенеза. В среднем на каждую беременную пришлось  $3,84 \pm 0,31$  назначения. Применялись противоинфекционные препараты (34,68 %), нестероидные противовоспалительные средства (20,64 %), деконгестанты (5,4 %), H1-гистаминоблокаторы (7,96 %), противокашлевые препараты (1,87 %), муколитики (7,76 %), бронходилататоры (1,1 %), глюкокортикостероиды (0,97 %), местные антисептики (4,53 %). Только 37,39 % назначенных лекарственных средств являлись относительно безопасными для плода (категории А, В).

**Ключевые слова:** инфекции дыхательных путей, беременность, фармакотерапия, безопасность.

Инфекционные заболевания дыхательных путей у беременных представляют собой серьезную медицинскую проблему для здоровья и жизни не только будущей матери, но и плода. Наиболее распространенными считаются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп. Доля осложнений при этих заболеваниях, особенно в период эпидемий, достигает 20–30 % [1]. Из легочных осложнений наиболее часто встречаются трахеобронхит, вирусно-бактериальная пневмония, из внелегочных – бактериальный ринит, синусит, отит. По данным зарубежных авторов, заболеваемость пневмонией среди беременных в США составляет в среднем 0,12–0,13 %, что сопоставимо с аналогичным показателем в общей популяции [2]. На территории РФ на пике эпидемии гриппа А / H1N1 / 09 и сезонного гриппа заболели 14,1–18 % от всех состоящих на диспансерном учете беременных женщин, что существенно превысило аналогичные показатели в других группах населения (среди детей, подростков, взрослых в целом) [3, 4]. Согласно опубликованным данным, у 12,1 % беременных грипп А / H1N1 / 09 и сезонный грипп протекали с осложнениями, у 4,9 % – развились среднетяжелые и тяжелые вирусно-бактериальные пневмонии [3, 4].

Важнейшей проблемой инфекций дыхательных путей в период беременности является безопасность фармакотерапии. Зачастую женщина начинает принимать лекарственные средства до того, как узнает о беременности. Нередко фармакотерапия проводит-

ся без консультации врача. Для многих препаратов отсутствуют данные, касающиеся безопасности для плода.

Целью исследования стало изучение практики применения лекарственных средств у беременных с инфекционными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей.

### Материалы и методы

Работа выполнена в форме ретроспективного описательного исследования, которое проводилось в 2004–2010 гг. на базе ГУЗ "Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)" Приморского края (Владивосток). Методом сплошной выборки проведен анализ фармакотерапии беременных, консультированных врачом клиническим фармакологом по вопросу возможного отрицательного влияния лекарственных средств на плод. В исследовании участвовали женщины, получившие в период беременности фармакотерапию по поводу инфекции верхних и нижних дыхательных путей. В ходе работы анализировались предоставленные на консультативный прием индивидуальные карты беременных, выписки из медицинских карт стационарных больных, медицинские карты амбулаторных больных.

Категории безопасности присваивались препаратам в соответствии с классификацией риска их применения при беременности, разработанной Управлением

по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA). Комбинированные препараты оценивались по компонентам, входящим в их состав.

Для обработки полученных результатов разработана авторская программа формирования электронной базы данных "Автоматизированное рабочее место "Консультация беременных женщин". База данных создана в среде *Microsoft Access 2000* и предназначена для оптимизации алгоритма консультации пациентов, обратившихся по поводу приема лекарственных средств в разные сроки беременности.

## Результаты

В исследование были включены 375 беременных пациенток, получивших фармакотерапию по поводу инфекций дыхательных путей (рис. 1). Средний возраст женщин составил  $27,29 \pm 0,57$  года.

116 женщин (30,93 %) с неосложненными формами ОРВИ получали фармакотерапию по рекомендациям фармацевтов и провизоров либо принимали себе препараты самостоятельно. Большая часть лекарственных назначений пришлось на первые 5 нед. органогенеза – у 299 (79,7 %) пациенток. 6 женщин во II триместре перенесли грипп (в 2 случаях – осложненный пневмонией) или ОРВИ, 18 пациенток (4,8 %) постоянно принимали препараты по поводу туберкулеза легких. Остальные получили фармакотерапию в период с 6 по 12 нед. беременности. Общее количество назначенных лекарственных препаратов составило 1 444 – в среднем  $3,84 \pm 0,31$  лекарственного средства за весь период лечения. Наиболее часто использовались противoinфекционные препараты (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противотуберкулезные).

В ходе исследования выявлено, что в вышеуказанной группе преобладали антибактериальные препараты – 27,77 %. Антибактериальная терапия была проведена 270 женщинам (в т. ч. 140 беременным с ОРВИ). В среднем каждая пациентка получила  $1,48 \pm 0,11$  курса антибиотиков (рис. 2).

**Пенициллины.** Как правило, использовались аминопенициллины: амоксициллин (35 случаев), ампициллин (21), амоксициллин / клавуланат (27), ампициллин / сульбактам (2). В единичных случаях при лечении внебольничной пневмонии и бронхита была проведена антибактериальная терапия природными пенициллинами (5) и антистафилококковыми (4) пенициллинами.

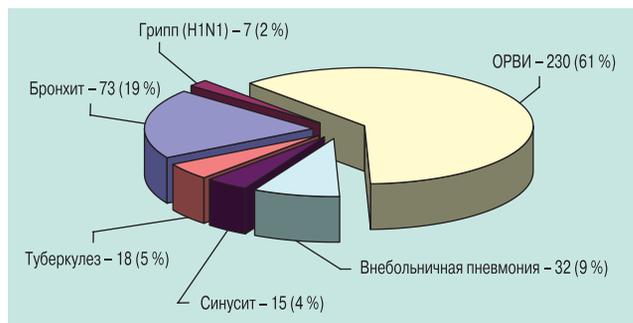


Рис. 1. Структура заболеваний дыхательных путей

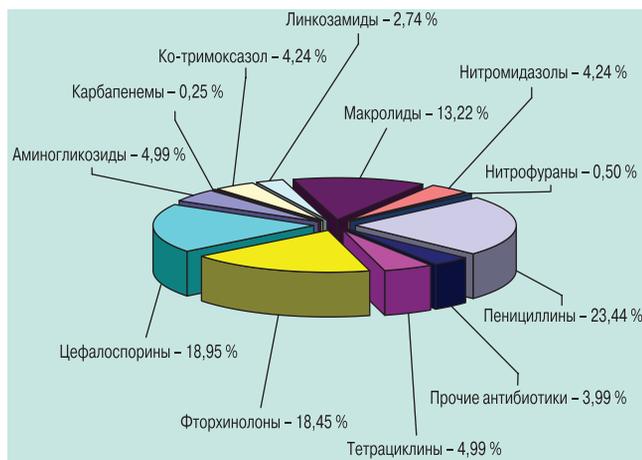


Рис. 2. Структура назначенных антибактериальных ЛС

**Цефалоспорины.** Наиболее востребованными оказались: цефотаксим (34 случая), цефтриаксон (15), цефазолин (14). Реже назначались пероральные цефалоспорины: цефалексин (7), цефиксим (5), цефуроксим ацетил (1).

**Фторхинолоны.** В целом наиболее востребованным оказался ципрофлоксацин (58 случаев назначения), который зачастую использовался женщинами самостоятельно при ОРВИ. В единичных случаях применялись левофлоксацин (4), пефлоксацин (3), офлоксацин (3), ломефлоксацин (2), моксифлоксацин (2), спарфлоксацин (2), назначенные врачами стационаров.

**Макролиды.** Как правило, назначались азитромицин (22 случая), мидекамицин (9) или спирамицин (8). На долю кларитромицина, обладающего доказанным эмбриотоксическим эффектом, пришлось 6 случаев назначений, эритромицина – 3, джозамицина – 4, рокситромицина – 1.

Линкозамиды (линкомицин) применены в 11 случаях, нитрофураны (фурадонин) – в 2. Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом (бисептол) и нитроимидазолы (метронидазол) назначались в каждой группе в 17 случаях, антибиотики других групп – в 12.

Тетрациклам и аминогликозидам II–III поколения соответствовало по 20 случаев назначений. Аминогликозиды использовались как местно (у 3 женщин), так и системно (у 17). Три пациентки самостоятельно применяли гентамицин при ОРВИ.

Противотуберкулезные препараты (3,81 %) продолжительными курсами, под наблюдением фтизиатра принимали 18 пациенток (4,8 %). Использовались изониазид (17), рифампицин (12), этамбутол (10), пиразинамид (9), фтивазид (2), протионамид (1), аминосалициловая кислота (1), циклосерин (1). 2 женщины получили курсы аминогликозидов I поколения.

Противовирусные препараты (2,2 %) принимали 29 пациенток (7,73 %). Наиболее часто назначались арбидол (17) и римантадин (11). 3 женщины принимали осельтамивир по поводу лабораторно подтвержденных случаев высокопатогенного гриппа А (H1N1).

Противогрибковые препараты (0,9 %) были назначены с целью профилактики грибковой инфекции 13 больным (3,47 %). Частота применения

препаратов системного действия (азолы) – 10 случаев, местного (полиены) – 3 случая.

**Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).** Как показало исследование, НПВС (20,64 %) применялись у 172 женщин (45,87 %) с целью купирования гипертермического синдрома, головной боли. В среднем каждая беременная получила  $1,73 \pm 0,15$  препарата. Наиболее часто использовались: парацетамол (в т. ч. в составе комбинированных "противопростудных" препаратов), ацетилсалициловая кислота (в суточной дозе 0,375–1,5 г) и метамизол (рис. 3).

**Деконгестанты.** Деконгестанты (5,4 %) были назначены 70 женщинам (18,67 %). Из препаратов системного действия наиболее широко применялся фенилэфрин (у 60 пациенток) в составе комбинированных противопростудных лекарственных средств. Из местных деконгестантов использовались нафазолин (2 случая), ксилометазолин (6), оксиметазолин (2), тиамингоптан (4). Отмечены единичные случаи использования эфедрина и псевдоэфедрина в составе противопростудных препаратов производства КНР.

**Антигистаминные препараты.** H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторы (7,96 %) принимали 95 женщин (25,3 %). Наиболее часто с целью купирования гипертермического синдрома использовались препараты I поколения, которые либо входили в состав комбинированных "противопростудных" препаратов, либо были назначены в комбинации с метамизолом и папаверином. Среди антигистаминных лекарственных средств I поколения преобладали фенирамин (49 случаев) и хлорфенамин (19), реже использовались дифенгидрамин (14), клемастин (6), хлоропирамин (4), мебгидролин (2), хифенадин (1). Препараты II поколения, как правило, назначались врачами с целью профилактики аллергических реакций на фоне проводимой антибактериальной терапии. Из антигистаминных лекарственных средств II–III поколений назначались лоратадин (9 случаев), цетиризин (5), дезлоратадин (3), диметиндена малеат (2), фексофенадин (1).

**Противокашлевые препараты.** Лекарственные средства данной группы (1,87 %) были назначены 20 пациенткам (5,3 %). В данной группе наиболее часто использовались препараты с кодеином (17 больных). Также назначались средства, содержащие глауцин (3 случая), декстрометорфан (2), преноксидиазин (2) и экстракт термопсиса ланцетовидного (3).

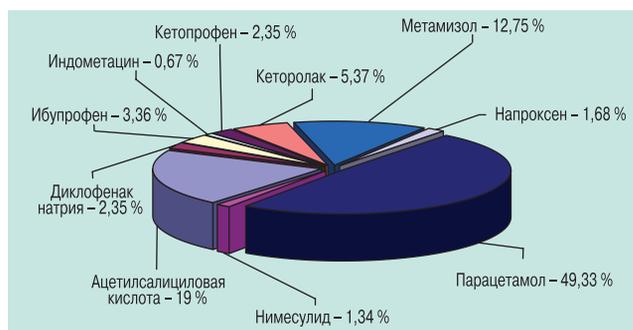


Рис. 3. Структура назначенных НПВС

**Отхаркивающие препараты.** Отхаркивающие лекарственные средства (7,76 %) были назначены 75 беременным (20,0 %). В среднем каждая женщина получила  $1,47 \pm 0,17$  наименования. Наиболее широко назначались бромгексин (33), амброксол (32), ацетилцистеин (11) и гвайфенезин (12) курсами  $\geq 10$  дней. В единичных случаях использовались секретолитические препараты растительного происхождения (19), терпингидрат (2), натрия гидрокарбонат (3).

**Бронходилататоры.** Препараты данной группы (1,1 %) были назначены 13 пациенткам (3,47 %) при наличии бронхообструктивного синдрома. Применялись  $\beta_2$ -адреномиметики (сальбутамол – 10, фенотерол – 1), ксантины (аминофиллин – 3), M-холинноблокаторы (ипратропиум – 2).

**Глюкокортикостероиды (ГКС)** применялись у 13 женщин (3,5 %) и составили 0,97 % назначений. Топические ГКС использовались у 6 женщин с синуситом, системные ГКС – у 8 пациенток с бронхообструктивным синдромом.

**Местные антисептики.** При лечении ОРВИ 4,53 % пациенток в качестве вспомогательных средств получали местные антисептики (1,8 %). Указанные препараты были условно разделены на 3 группы: местные антисептики монокомпонентные (хлоргексидин – 4, бензидамина гидрохлорид (Тантум верде) – 1, гексэтидин (Гексорал) – 1, серебра нитрат – 1, ацетиламинонитропропоксибензен (Фалиминт) – 1), местные антисептики в комбинации с другими препаратами (ментол – 8, хлорбутанол гидрат – 2, амилметакрезол – 2, бензалкония хлорид – 1) и лекарственные средства растительного происхождения, обладающие местным антисептическим эффектом (мяты перечной масло – 3, шалфейное – 1, эвкалиптовое масло – 1).

**К прочим препаратам** (17,87 %) были отнесены витамины и минералы (102), общетонизирующие средства и адаптогены (52), спазмолитики (27), иммуномодуляторы (22), лекарственные средства растительного происхождения (13), средства, снижающие кислотность желудка (4), гепатопротекторы (4), ферменты (3), гомеопатические средства (2), пробиотики (2), энтеросорбенты (2), антиоксиданты и антигипоксанты (1), биоактивные добавки (1). В условиях стационара назначались плазмозамещающие растворы (7), средства, влияющие на центральную нервную систему (6), антидоты (3), кардиометаболические (3), гепарины (2), антиферментные препараты (1), диуретики (1).

## Обсуждение

Анализ результатов исследования показал высокий уровень назначения препаратов беременным женщинам с инфекциями дыхательных путей. Выявлена высокая частота случаев самолечения. Этому, несомненно, способствовала потребительская доступность практически любых лекарственных средств на территории России, заинтересованность сотрудников аптек в продаже медикаментов. Большую обеспокоенность вызывала структура назначенных средств.

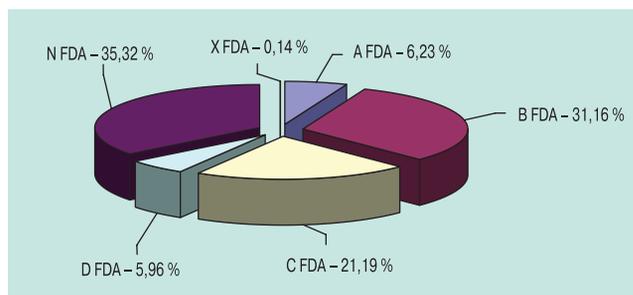


Рис. 4. Распределение ЛС по степени отрицательного влияния на плод (FDA)

Безопасность проводимой фармакотерапии оценивалась согласно рекомендациям, разработанным Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) США [5–7]. В соответствии с данными рекомендациями все препараты делятся на 5 категорий: А, В, С, D и Х.

Категория А – контролируемые исследования у женщин не выявили риска для плода.

Категория В – в опытах на животных неблагоприятного действия на плод не выявлено, однако 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.

- Категория С – изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, но адекватные и строго контролируемые исследования у беременных женщин не проводились.
- Категория D – лекарства, вызывающие врожденные аномалии или необратимые повреждения плода или подозреваемые в данном отношении.
- Категория Х – исследования на животных или на людях выявили нарушения развития плода, и / или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения препарата у людей.

Средства с неустановленной безопасностью принято относить к категории N [8].

Только 37,39 % назначенных препаратов являлись относительно безопасными для плода, относясь к категориям А и В (рис. 4). Наиболее широко применялись препараты с неустановленной безопасностью (категория N). Некоторые из них (растительные, гомеопатические, метаболические средства, антигипоксанты, иммуномодуляторы) относились к лекарственным средствам с недоказанной эффективностью. В 27,29 % использовались препараты, обладающие риском тератогенного или эмбриотоксического эффектов для плода (категории С, D, Х).

## Заключение

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость поддерживать мониторинг безопасности фармакотерапии у беременных на административном уровне. Должны быть разработаны стандарты

и алгоритмы терапии, основанные на современных руководствах и составленные в соответствии с принципами доказательной медицины. Совместная работа пульмонологов, лор-врачей и клинических фармакологов позволит повысить безопасность использования препаратов в такой ответственной области, как фармакотерапия беременных, и снизить частоту рождения детей с врожденными пороками развития и фетопатиями, возникшими вследствие использования лекарственных средств.

## Литература

1. Соколова М.Ю. Профилактика острой аденовирусной инфекции у беременных. *Consilium Medicum*; 2005, 11 (5). URL: [http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/05\\_05/333.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/05_05/333.shtml) (дата обращения: 02.10.2010).
2. Архипов В.В., Цой А.Н. Пневмонии у беременных. В кн.: Чучалин А.Г., Краснопольский В.И., Фассахов Р.С. (ред.). Заболевания легких при беременности. М.: Атмосфера; 2002. 21–28.
3. Белокриницкая Т.Е., Юркова Т.Е., Пархоменко Ю.В. и др. Интенсивная терапия тяжелых осложненных форм гриппа А (H1N1) и сезонного гриппа у беременных. *Здравоохранение (Москва)*; 2010; 1: 39–47.
4. Белокриницкая Т.Е., Пархоменко Ю.В., Шаповалов К.Г. и др. Принципы интенсивной терапии и акушерской тактики беременных с тяжелыми формами гриппа А (H1N1) и сезонного гриппа. *Журн. акуш. и жен. бол.* 2009; 6: 3–9.
5. Чилова Р.Я., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Особенности применения антимикробных препаратов при беременности. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 9 (2): 77–91.
6. Ушкалова Е.А. Проблемы безопасности лекарственных средств во время беременности. *Трудный пациент* 2005; 2: 4–6. URL: [http://www.t-pacient.ru/archive/n2-2005/n2-2005\\_1.html](http://www.t-pacient.ru/archive/n2-2005/n2-2005_1.html) (дата обращения: 02.10.2010).
7. Code of Federal Regulations [Электронный ресурс] Title 21, Volume 4 (дата обновления: 01.04.2010). URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.57> (дата обращения: 02.10.2010).
8. FDA Pregnancy Categories [Электронный ресурс]. URL: <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html> (дата обращения: 02.10.2010).

## Информация об авторах

Феоктистова Юлия Владимировна – к. м. н., старший клинический фармаколог ГУЗ "Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства), ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава; тел.: (4232) 54-46-23; e-mail: feoktistovauv@rambler.ru

Елисеева Екатерина Валерьевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава; тел.: 8-914-707-01-08; e-mail: yeliseeff@rbcm.ru

Поддубный Евгений Александрович – к. м. н., врач клинический фармаколог ГУЗ "Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)", ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава; тел.: (4232) 99-70-04; e-mail: evgeny\_brain@rambler.ru

Воронин Сергей Владимирович – к. м. н., зав. краевой медико-генетической консультацией, кандидат медицинских наук; тел.: (4232) 42-84-92; e-mail: kkcomd@mail.primorye.ru

Гельцер Борис Израйлевич – д. м. н., член-корр. РАМН, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава; тел.: (4232) 42-07-05; e-mail: kkcomd@mail.primorye.ru

Поступила 17.01.11

© Коллектив авторов, 2011

УДК 618.3-06:616.98-085.28