



# ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И У ПОЖИЛЫХ

Применение антимикробных препаратов (АМП), у беременных связано с потенциальным риском неблагоприятного воздействия на плод или новорожденного. Физиологические изменения при беременности могут приводить к изменению фармакокинетики АМП за счет изменения почечного кровотока, клубочковой фильтрации, изменения объема циркулирующей крови, концентрации альбумина, что часто ведет к субоптимальному дозированию АМП.



# АМП могут вызвать 3 варианта воздействия на плод:

- эмбриотоксическое
- тератогенное
- фетотоксическое.



АМП обладают относительно высокой безопасностью по отношению к плоду, что обусловлено особенностями действия АМП: их активность направлена прежде всего на бактериальные клетки, а не на клетки макроорганизма; кроме того, АМП назначаются, как правило, более короткими курсами, чем другие группы ЛС, а фактор длительности экспозиции играет решающую роль в развитии тератогенных эффектов.



Во время беременности высокая концентрация препарата увеличивает риск тератогенного и токсического действия на плод. С другой стороны, лечение субтерапевтическими дозами может не дать лечебного эффекта. Поэтому изучение фармакокинетики препаратов во время беременности необходимо для эффективной терапии гнойно-воспалительных заболеваний у беременных и внутриутробной инфекции плода.



Для фармакокинетических измерений используют следующие основные показатели:

1. Период полуэлиминации (полужизни) ( $T_{1/2}$ , ч/мин) — время понижения концентрации препарата в плазме крови на 50 %, что соответствует времени элиминации из организма половины введенной дозы.
2. Объем распределения в организме ( $V$ , мл/л) — степень захвата препарата тканями из плазмы (сыворотки) крови.
3. Общий клиренс ( $CL$ , мл/мин, л/г) — скорость очищения организма от лекарства.
4. Почечный клиренс ( $CL_{\text{поч.}}$ , мл/мин, л/г) — скорость очищения организма от лекарства путем экскреции почками.

В организме женщин во время беременности происходит ряд физиологических изменений: увеличивается объем жидкостей тела, усиливается сердечная деятельность, повышается выделительная функция почек за счет увеличения клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Отмечается уменьшение тонуса и подвижности желудочно-кишечного тракта под влиянием смещения увеличенной матки, повышается печеночный метаболизм, изменяются и некоторые другие обменные процессы. В течение беременности значительно уменьшается концентрация протеинов в крови преимущественно за счет снижения альбуминовой фракции. Все это оказывает существенное влияние на фармакокинетику антибактериальных веществ у беременных, воздействуя на процессы адсорбции, распределения в крови и органах, элиминации из организма (табл. 1). Наиболее существенным в фармакокинетике антибактериальных препаратов в организме беременных является их переход через плаценту от матери к плоду.

**Таблица 1. Влияние физиологических изменений, возникающих во время беременности, на фармакокинетику antimicrobных препаратов**

Физиологическое изменение во время беременности	Кинетика препаратов	Терапевтическое значение
Увеличение объема внутрисосудистой и тканевой жидкости	Увеличение объема распространения, уменьшение концентрации в сыворотке крови	Возможно возникновение необходимости в повышении дозы и/или уменьшении интервалов между введениями препаратов
Уменьшение содержания белков в плазме крови	Увеличение распределения ткань/плазма	-
Увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации	Увеличение почечного клиренса	-
Уменьшение подвижности кишечника	Уменьшение скорости всасывания препарата из желудочно-кишечного тракта	-
Повышение проницаемости плаценты при увеличении срока беременности	Увеличение транспортной диффузии (увеличение концентрации в крови и органах плода, в амниотической жидкости, уменьшение концентрации в сыворотке крови матери)	Нарушение адсорбции при пероральном применении препарата



Во время беременности уменьшается адсорбция антибиотиков из желудочно-кишечного тракта. Это происходит вследствие увеличения времени эвакуации содержимого желудка, снижения подвижности кишечника, сдавливаемого беременной маткой, релаксации гладкой мускулатуры. Замедленное прохождение антибактериальных препаратов по желудочно-кишечному тракту повышает их биодоступность и приводит к более быстрому разрушению секретами пищеварительных органов.



Таким образом, физиологические изменения, развивающиеся у беременных женщин, способствуют уменьшению концентрации антибактериальных веществ в крови и органах по сравнению с небеременными; более всего это проявляется в III триместре беременности. Индивидуальные особенности организма, а также свойства препарата оказывают выраженное воздействие на особенности фармакокинетики антибиотиков во время беременности.

Различают две группы антибактериальных препаратов:

1-я группа — препараты, уровень которых в крови беременных женщин заметно снижается (на 10–15 %); в эту группу входит большинство антибиотиков, применяемых в лечебной практике (ампициллин, метициллин, цефалексин, цефалотин, гентамицин, канамицин, тобро- и сизомицин, эритромицин, а также нитрофураны);

2-я группа — препараты, уровень которых в крови беременных женщин не изменяется; к ним относятся цефалоридин, клиндамицин, левомецетин, метронидазол, триметаприм.

**Таблица 2. Действие антибактериальных препаратов на плод**

<b>Препарат и возможность его применения</b>	<b>Действие на плод</b>
Безопасно: пенициллины	Отсутствует
Цефалоспорины	-
Эритромицин (основание)	-
С осторожностью: аминогликозиды	Ототоксичность, нефротоксичность
Имипенем	Не изучено
Азтреонам	-
Азитромицин	-
Спирамицин	-
Ванкомицин	-
Метронидазол	Запрещено в I триместре, в остальные сроки применять с осторожностью
Нитрофураны	Не изучено
Сульфаниламиды	Возможно развитие желтухи вследствие вытеснения билирубина из связи с альбуминами плазмы крови
Противопоказано: тетрациклины	Нарушение развития зубных зачатков, роста костей
Хлорамфеникол	Возможно развитие «грей-синдрома», угнетение костного мозга
Фторхинолоны	Риск нарушения хрящевой ткани суставов, мало изучено
Клиндамицин	Возможна кумуляция в печени плода
Линкомицин	-

Препараты	Применение при беременности. Комментарии.	Применение при грудном вскармливании. Комментарии.
Пенициллины	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь.
Цефалоспорины	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно кандидоз, кожная сыпь. .

Карбапенемы	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над риском. Есть данные о тератогенном действии	Не рекомендуется
Монобактамы	С осторожностью	С осторожностью
Макролиды Азитромицин	Возможно применение при хламидийной инфекции у беременных.	С осторожностью. Нет данных о проникновении в грудное молоко.
Джозамицин и Кларитромицин	Не рекомендуется. Есть данные об эмбриотоксическом действии	Не рекомендуется. Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях.

<b>Аминогликозиды</b> <b>Канамицин, гентамицин</b> <b>и другие</b>	<b>Применяются по</b> <b>жизненным показаниям.</b> <b>Высокий риск</b> <b>ототоксичности.</b>	<b>С осторожностью.</b> <b>Проникают в грудное</b> <b>молоко в низких</b> <b>концентрациях.</b>
<b>Тетрациклины</b>	Не рекомендуются. Накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности.	Не рекомендуются. Проникают в грудное молоко. Возможно нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, влияние на кишечную микрофлору, кандидоз.
<b>Хинолоны</b> <b>Фторхинолоны</b>	Не применяются	Не применяются. Налидиксовая кислота проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможно развитие гемолитической анемии с желтухой, повышение внутричерепного давления

<b>Сульфаниламиды</b>	<b>С осторожностью.</b> При назначении в I триместре возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек.	<b>С осторожностью.</b> Проникают в грудное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. Гемолитическая анемия.
Гликопептиды Ванкомицин	Применяется по жизненным показаниям. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных.	Применяется по жизненным показаниям. Проникает в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка.
Противогрибковые препараты	С осторожностью.	С осторожностью. Нет данных о проникновении в грудное молоко.
Противовирусные препараты	Системное применение возможно, если потенциальная польза превалирует над риском.	С осторожностью. Проникает в грудное молоко.



- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению АМП до 5 мес беременности;
- — в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.



# Побочное действие

- аллергические реакции (кожные реакции: зуд, дерматит, в единичных случаях — так называемый анафилактический шок), изменения в общем и биохимическом анализах крови, боли в животе, тошнота, снижение аппетита, неспецифическая диарея (понос). Однако в каждой из групп антибиотиков могут встречаться побочные эффекты, характерные только для ее представителей.



Так, категорически не следует применять во время беременности без крайне острой необходимости такие широко используемые препараты, как аминогликозиды (ГЕНТАМИЦИН, АМИКАЦИН и подобные) из-за токсического действия на слуховой нерв ребенка на ранних сроках беременности.

Применение сульфаниламидов (СУЛЬФАДИМЕТОКСИН и т.п.) в первом триместре беременности приводит к множественным порокам и аномалиям развития, ведет к поражению кроветворной системы.

Использование тетрациклинов (ТЕТРАЦИКЛИН, ДОКСИЦИКЛИН) ведет к необратимому поражению эмали зубов, токсическому влиянию на печень и порокам развития плода (замедление роста костей).

Вопрос относительно использования фторхинолонов (в наших поликлиниках и стационарах широко назначается ЦИПРОФЛОКСАЦИН) у беременных благодаря многочисленным данным на сегодня решен окончательно: специалисты запрещают применять данную группу препаратов из-за формирования тяжелых дефектов костной ткани у плода.

# Применение АМП у пожилых

- Высокая частота инфекционной патологии у пожилых людей, наряду с неблагоприятным ее прогнозом, оправдывает широкое использование у них АМП. Последние являются одними из наиболее часто назначаемых (около 40%) ЛС в специализированных отделениях длительного пребывания пожилых пациентов. Вместе с тем, назначение АМП в старших возрастных группах не всегда клинически оправдано.



Принятие решения о назначении АМП людям пожилого возраста требует обязательного учета особенностей данного возрастного контингента:

возрастные морфофункциональные изменения различных органов и тканей;

полиморбидность (наличие двух и более заболеваний);

хроническое течение многих заболеваний;

медикаментозная терапия, требующая применения (нередко длительного) нескольких препаратов

(вынужденная полипрагмазия);

особенности клинических проявлений инфекции;

более частые и тяжелые лекарственные осложнения;

особенности психосоциального статуса.



Ориентировочное определение этиологии инфекции является важнейшим критерием в выборе АМП. Это обусловлено необходимостью как можно более раннего начала терапии, что связано с высоким риском быстрого прогрессирования инфекционного воспаления, развития осложнений, частой декомпенсации сопутствующей патологии, неблагоприятного прогноза заболевания. Так, например, летальность в первые 30 сут у пациентов старше 65 лет с тяжелой пневмонией, у которых антибактериальная терапия была начата в первые 8 ч с момента поступления, была значительно ниже, по сравнению с пациентами, которым АМП применялся в более поздние сроки.

Клинические проявления инфекции у пожилых пациентов могут быть атипичными, неспецифичными или вообще отсутствовать. Одной из особенностей клинических проявлений гериатрической инфекции является частое отсутствие лихорадки, наличие когнитивных нарушений, внезапно наступающая спутанность сознания, слабая выраженность локальной симптоматики инфекции. Нередко клинические симптомы инфекции у пожилых, в частности при инфекциях МВП, вообще отсутствуют.

Фармакокинетические свойства АМП у пожилых могут изменяться, вследствие сопутствующих заболеваний с наличием функциональных нарушений почек и печени. Наряду с манифестной патологией (ХПН, нарушение функции печени и др.) следует также учитывать возрастные изменения почек и печени, влияющие на метаболизм и элиминацию АМП. Известно, что с возрастом происходит снижение показателей клубочковой фильтрации, что следует учитывать при назначении АМП, выводящихся почками. При выборе АМП у пожилых пациентов с сопутствующей ХПН предпочтительнее назначение ЛС, метаболизирующихся в печени (макролиды, метронидазол) или имеющих двойной путь элиминации (цефоперазон). Для АМП с почечным путем выведения необходимо уменьшать дозу пропорционально снижению клубочковой фильтрации.

Фармакокинетическое взаимодействие АМП с другими ЛС приобретает особое значение у пожилых людей, получающих несколько препаратов по поводу часто имеющейся у них сопутствующей патологии (препараты кальция, железа, НПВС, теofilлин и др.). Например, всасывание фторхинолонов может нарушаться у пожилых пациентов, получающих в связи с сопутствующей патологией препараты железа, алюминия, магния, кальция.

Комплаентность фармакотерапии. У людей пожилого и старческого возраста предпочтительнее применение АМП, назначаемых 1-2 раза в сутки. Особенно это актуально для инъекционных препаратов, поскольку обеспечивает не только удобный режим дозирования, но и снижает риск постинъекционных осложнений (флебиты, гематомы). Одно- или двухкратный прием АМП внутрь способствует большей комплаентности пожилых пациентов, у которых вследствие нарушения памяти, зрения и отсутствия, нередко, постороннего контроля, возникают проблемы в соблюдении предписанного режима приема.





Резистентность к АМП у пожилых людей встречается чаще, чем у молодых. Этому способствует полиморбидность пожилых, более частая предшествующая антибактериальная терапия, особенно у пациентов с неоднократными инфекционными обострениями ХОБЛ или рецидивирующей инфекции МВП и, наконец, проживание в домах-интернатах. Широкое и часто необоснованное использование АМП способствует формированию резистентности не только к "старым", но и к относительно недавно появившимся препаратам, например к фторхинолонам. Поэтому при выборе АМП для эмпирической терапии следует учитывать локальную эпидемиологию антибиотикорезистентности, сложившуюся в регионе, стационаре, отделении.

Безопасность АМП имеет особое значение у пожилых пациентов в связи с сопутствующими, нередко множественными, заболеваниями. Так, у людей старческого возраста чаще регистрируются нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов, нефротоксический эффект высоких доз цефалоспоринов, а назначение котримоксазола сопряжено с более высоким риском нейтропении. Целесообразно уменьшение дозы АМП у пациентов с выраженным снижением массы тела, особенно у женщин. При назначении АМП, экскретируемых почками, необходима коррекция дозы с учетом клиренса креатинина, который снижается после 30 лет жизни ежегодно на 1 мл/мин. Следует с осторожностью назначать пожилым или по возможности избегать применения аминогликозидов, амфотерицина В, ванкомицина. С целью обеспечения большей безопасности, более предпочтительно назначение АМП внутрь или своевременное переключение с парентерального пути введения на пероральный (ступенчатая терапия).

Критериями для перехода с парентерального пути введения на пероральный АМП следует считать нормальные показатели температуры тела при 2-кратном измерении за последние 16 ч, тенденцию к нормализации числа лейкоцитов, субъективное улучшение самочувствия, отсутствие признаков нарушения всасывания. Оптимальными сроками перехода с парентеральной на пероральную терапию являются 48-72 ч. Обычно переходят на пероральную форму того же АМП, однако возможно применение препарата, близкого по спектру активности к парентеральному АМП. Например, если парентерально вводился ампициллин, внутрь назначается амоксициллин. Для обеспечения высокой комплаентности следует отдавать предпочтение АМП с хорошей биодоступностью и удобным режимом дозирования (1-2 раза в сутки). Таким требованиям могут отвечать современные фторхинолоны, в частности левофлоксацин. В настоящее время имеются многочисленные данные о высокой клинической и микробиологической эффективности левофлоксацина в рамках ступенчатой терапии, сопоставимой с цефтриаксоном и превосходящей комбинацию - цефтриаксон или цефуроксим аксетил в сочетании с эритромицином или доксициклином при лечении тяжелой внебольничной пневмонии.

Стоимость АМП при прочих равных условиях имеет немаловажное значение для пожилых людей. Вместе с тем, оценивая их финансовые возможности, врач должен отдавать себе отчет в том, что нередко применение более дешевого ЛС, может приводить к недостаточному эффекту, затяжному течению, развитию осложнений и, в конечном счете, лечение оказывается более дорогим. В конечном итоге самым дорогим АМП является тот, который не оказывает эффекта.



**Спасибо за  
внимание!**

