

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ПРЕПАРАТОВ, БЕЗОПАСНОСТИ И ОЦЕНКИ РИСКА ДЛЯ ПЛОДА

Мурадова Райила Рустамовна

ORCID ID: 0000-0001-9202-0479

Ассистент кафедры клинической фармакологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Гельминтозы остаются широко распространённой патологией у женщин репродуктивного возраста, а их сочетание с беременностью ставит клинициста перед необходимостью взвешивать риск нелеченой инвазии и риск лекарственного воздействия на плод. В статье проведена клинико-фармакологическая оценка антигельминтных средств с учётом физиологических изменений фармакокинетики при беременности, данных о тератогенности и результатов мета-анализа Кокрейновского сотрудничества. Показано, что применение бензимидазолов и празиквантела после первого триместра не сопровождается ростом неблагоприятных исходов, тогда как доказательства пользы массовой дегельминтизации ограничены умеренным снижением риска материнской анемии. Обоснованы принципы выбора препарата, сроков лечения и оценки индивидуального риска.

Ключевые слова: гельминтозы; беременность; албендазол; празиквантел; ивермектин; безопасность плода; дегельминтизация; оценка риска.

RATIONAL ANTHELMINTIC PHARMACOTHERAPY IN PREGNANCY: DRUG SELECTION, SAFETY AND ASSESSMENT OF FETAL RISK

Muradova Rayila Rustamovna — Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Helminth infections remain highly prevalent among women of reproductive age, and their coincidence with pregnancy obliges the clinician to weigh the risk of untreated infection against the risk of fetal drug exposure. This article provides a clinical pharmacological assessment of anthelmintic agents, taking into account pregnancy-related pharmacokinetic changes, teratogenicity data and the results of a Cochrane meta-analysis. Use of benzimidazoles and praziquantel after the first trimester is shown not to be associated with an increase in adverse outcomes, whereas the evidence of benefit from mass deworming is limited to a moderate reduction in the risk of maternal anaemia. Principles of drug choice, timing of treatment and individual risk assessment are substantiated.

Keywords: helminthiasis; pregnancy; albendazole; praziquantel; ivermectin; fetal safety; deworming; risk assessment.

ВВЕДЕНИЕ

Гельминтозы, передающиеся через почву, относятся к числу наиболее распространённых инфекционных заболеваний человека и сохраняют статус «великих забытых тропических болезней», поражая преимущественно население стран с низким и средним уровнем дохода [1]. Особую клиническую значимость они приобретают у беременных: анкилостомидоз является самостоятельным фактором железодефицитной анемии, а её тяжесть коррелирует с интенсивностью инвазии [2]. Шистосомоз у беременных ассоциирован с анемией, задержкой роста плода и неблагоприятными перинатальными исходами [3].

Клиническая дилемма состоит в том, что назначение любого препарата беременной требует сопоставления двух рисков — риска нелеченой инвазии и риска воздействия на плод. При этом беременные традиционно исключаются из регистрационных исследований, вследствие чего данные о безопасности накапливаются постмаркетингово и носят преимущественно наблюдательный характер. Цель работы — систематизировать современные данные об эффективности и безопасности антигельминтных средств при беременности и обосновать алгоритм выбора препарата и сроков лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в формате аналитического обзора. Поиск проводился в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library и Scopus по ключевым словам «anthelmintic pregnancy», «albendazole pregnancy safety», «praziquantel pregnancy», «ivermectin pregnancy», «deworming pregnancy outcomes». Приоритет отдавался систематическим обзорам, рандомизированным контролируемым исследованиям и руководствам Всемирной организации здравоохранения.

Фармакокинетические особенности беременности оценивались по данным систематических обзоров [4, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические особенности беременности

Физиологические изменения при беременности систематически меняют экспозицию лекарственных средств. Увеличение объема циркулирующей плазмы и общего объема распределения снижает пиковые концентрации гидрофильных препаратов; падение концентрации альбумина повышает свободную, фармакологически активную фракцию; рост скорости клубочковой фильтрации примерно на 50% ускоряет элиминацию препаратов с почечным путём выведения. Активность изоферментов цитохрома P450 изменяется разнонаправленно: активность CYP3A4 и CYP2D6 возрастает, тогда как активность CYP1A2 снижается [4, 5]. Для антигельминтных средств практическое значение имеют два следствия: возможное снижение системной экспозиции препаратов, метаболизируемых CYP3A4 (празиквантел), и необходимость учитывать, что низкая биодоступность ряда средств одновременно ограничивает и эффективность, и трансплацентарный перенос.

Сравнительная характеристика препаратов

Ключевым параметром безопасности при беременности является системная биодоступность: препараты, практически не всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта, создают минимальную экспозицию плода. Сводная характеристика основных средств представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-фармакологическая характеристика антигельминтных средств при беременности

Препарат	Фармакокинетика	Данные о безопасности при беременности	Практическая позиция
Албендазол	Низкая биодоступность; метаболизируется до активного албендазола сульфоксида; проникает через плаценту	Тератогенность у грызунов при высоких дозах; в клинических исследованиях и мета-анализе роста врождённых аномалий не выявлено [6, 7]	Не применять в I триместре; после 12 недель допустим однократно 400 мг по показаниям и в рамках программ ВОЗ [8]
Мебендазол	Очень низкая системная абсорбция (менее 10%)	Наблюдательные данные не показали увеличения частоты пороков развития при применении после I триместра	Альтернатива албендазолу; однократно 500 мг после 12 недель
Празиквантел	Хорошо всасывается, интенсивно метаболизируется CYP3A4; проникает через плаценту	В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не выявлено влияния на массу тела при рождении при сопоставимой частоте нежелательных явлений [9]	Препарат выбора при шистосомозе, в том числе у беременных и кормящих [10]
Ивермектин	Хорошо всасывается; субстрат Р-гликопротеина, ограничивающего проникновение через барьеры	Систематический обзор и мета-анализ: данных недостаточно для заключения о безопасности [11]	Рутинно не применять; при программах массового лечения беременных исключать
Пирантела памоат	Практически не всасывается из кишечника	Системная экспозиция плода минимальна; данные ограничены, но настораживающих сигналов нет	Возможный вариант при энтеробиозе и аскаридозе, когда лечение нельзя отложить
Левамизол	Всасывается; иммуномодулирующая активность	Данные о применении при беременности крайне ограничены	Применение не рекомендуется
Никлозамид	Практически не	Системного действия не	Может рассматриваться

	всасывается	оказывает; данные ограничены	при цестодозах при невозможности отсрочить лечение
--	-------------	------------------------------	--

Доказательства пользы: результаты мета-анализа

Безопасность вмешательства сама по себе не является основанием для его проведения — необходима доказанная польза. Кокрейновский обзор, объединивший шесть рандомизированных исследований с участием 7873 беременных из стран с низким и средним уровнем дохода, оценил эффект однократной дозы антигельминтных средств во II триместре [7]. Результаты по основным исходам представлены на диаграмме 1.

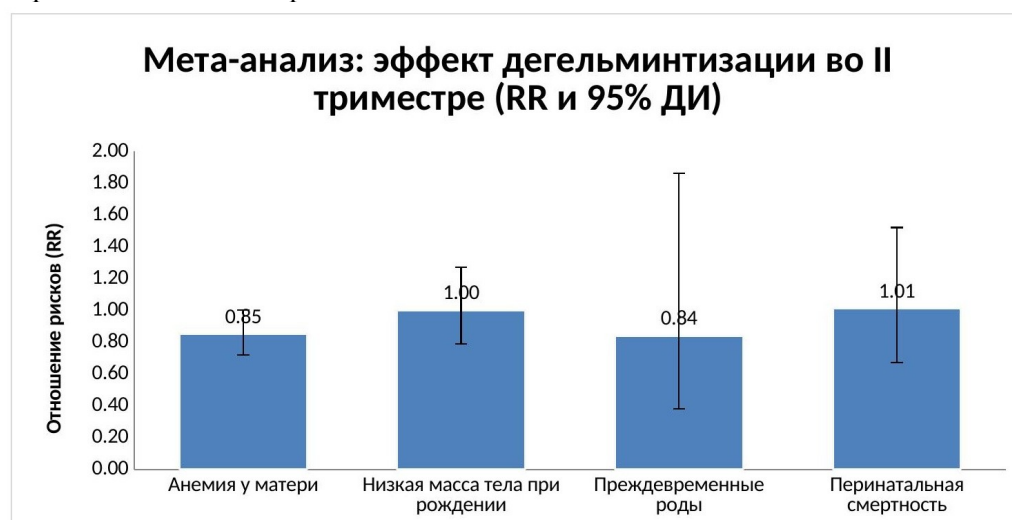


Диаграмма 1. Влияние однократной дозы антигельминтных средств во II триместре беременности на клинические исходы: отношение рисков и 95% доверительные интервалы.

Единственным исходом с признаками улучшения оказалась материнская анемия: отношение рисков 0,85 (95% ДИ 0,72–1,00; 5 исследований, 5745 участниц), что соответствует снижению риска примерно на 15% при низкой определённости доказательств. Влияния на низкую массу тела при рождении (RR 1,00; 95% ДИ 0,79–1,27), преждевременные роды (RR 0,84; 95% ДИ 0,38–1,86) и перинатальную смертность (RR 1,01; 95% ДИ 0,67–1,52) не установлено. Эти данные согласуются с результатами крупного факторного исследования в Уганде, где ни албендазол, ни празиквантел не влияли на частоту анемии при родоразрешении и на среднюю массу тела новорождённого, хотя польза албендазола прослеживалась у женщин с умеренной и тяжёлой анкилостомидозной инвазией [12].

Практический вывод состоит в дифференциации двух задач. Массовая профилактическая дегельминтизация всех беременных в эндемичных районах даёт умеренный эффект, реализующийся преимущественно через коррекцию анемии; индивидуальное же лечение подтверждённой инвазии с клинической симптоматикой имеет самостоятельные показания. Следует также учитывать данные о том, что дегельминтизация в период беременности может влиять на иммунный ответ ребёнка в раннем возрасте [13], что требует дальнейшего изучения.

Оценка риска для плода и выбор сроков лечения

Определяющим фактором риска является срок гестации. Первый триместр — период органогенеза, когда воздействие тератогена сопряжено с наибольшей вероятностью структурных аномалий; именно поэтому все антигельминтные средства с системной абсорбцией в этом периоде не назначаются, за исключением угрожающих жизни состояний. Начиная со второго триместра риск структурных пороков резко снижается, что отражено в рекомендациях ВОЗ по профилактической химиотерапии, допускающих однократное применение албендазола или мебендазола у беременных после первого триместра в районах с высокой распространённостью инвазий [8].

Второй фактор — эффективность выбранного режима. Мета-анализ показал, что однократная доза бензимидазолов обеспечивает высокую частоту излечения при аскаридозе, умеренную — при анкилостомидозе и низкую — при трихоцефалёзе [14]. Это означает, что при трихоцефалёзе однократное лечение у беременной часто оказывается неэффективным, и решение о повторных курсах должно приниматься с учётом клинической необходимости. Третий фактор — интенсивность инвазии: при лёгкой бессимптомной инвазии лечение обоснованно отложить до послеродового периода, тогда как при тяжёлой инвазии с анемией отсрочка сама по себе является риском.

Практические рекомендации

Алгоритм ведения может быть сведён к нескольким положениям. Диагноз должен быть подтверждён паразитологически до начала лечения, за исключением программ массовой профилактической химиотерапии. В первом триместре системная антигельминтная терапия не проводится; при необходимости используются невсасывающиеся средства и немедикаментозные меры. Со второго триместра допустимо однократное применение албендазола 400 мг или мебендазола 500 мг; при шистосомозе празиквантел применяется независимо от триместра при наличии клинических показаний. Ивермектин у беременных не назначается. Обязательными компонентами ведения остаются коррекция железодефицитной анемии, санитарно-гигиеническое просвещение и одновременное обследование членов семьи, без которого высока вероятность реинвазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональная антигельминтная терапия при беременности строится на трёх принципах: подтверждении диагноза, выборе препарата с минимальной системной экспозицией плода и переносе лечения за пределы первого триместра. Имеющиеся доказательства свидетельствуют, что применение бензимидазолов и празиквантела после первого триместра не сопровождается ростом частоты врождённых аномалий и неблагоприятных перинатальных исходов, тогда как польза массовой дегельминтизации ограничивается умеренным снижением риска материнской анемии при низкой определённости доказательств. Ивермектин остаётся препаратом с недостаточно охарактеризованным профилем безопасности и у беременных не применяется. Решение в каждом случае должно приниматься индивидуально, исходя из вида и интенсивности инвазии, срока гестации и клинической симптоматики, а не по формальному факту выявления гельминта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hotez, P. J., Brindley, P. J., Bethony, J. M., King, C. H., Pearce, E. J., & Jacobson, J. (2008). Helminth infections: The great neglected tropical diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 118(4), 1311–1321. <https://doi.org/10.1172/JCI34261>
2. Brooker, S., Hotez, P. J., & Bundy, D. A. P. (2008). Hookworm-related anaemia among pregnant women: A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2(9), e291. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000291>
3. Friedman, J. F., Mital, P., Kanzaria, H. K., Olds, G. R., & Kurtis, J. D. (2007). Schistosomiasis and pregnancy. *Trends in Parasitology*, 23(4), 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2007.02.006>
4. Anderson, G. D. (2005). Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(10), 989–1008. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544100-00001>
5. Pariente, G., Leibson, T., Carls, A., Adams-Webber, T., Ito, S., & Koren, G. (2016). Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: A systematic review. *PLOS Medicine*, 13(11), e1002160. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002160>
6. Bradley, M., & Horton, J. (2001). Assessing the risk of benzimidazole therapy during pregnancy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(1), 72–73. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(01\)90338-4](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(01)90338-4)
7. Salam, R. A., Cousens, S., Welch, V., Gaffey, M., Middleton, P., Makrides, M., Zhang, L., & Bhutta, Z. A. (2021). Effect of mass deworming with antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(5), CD005547. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005547.pub4>
8. World Health Organization. (2017). Guideline: Preventive chemotherapy to control soil-transmitted helminth infections in at-risk population groups. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550116>
9. Olveda, R. M., Acosta, L. P., Tallo, V., Baltazar, P. I., Lesiguez, J. L. S., Estanislao, G. G., Ayaso, E. B., Monterde, D. B. S., Ida, A., Watson, N., McDonald, E. A., Wu, H. W., Kurtis, J. D., & Friedman, J. F. (2016). Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(2), 199–208. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00345-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00345-X)
10. World Health Organization. (2022). WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041608>
11. Nicolas, P., Maia, M. F., Bassat, Q., Kobylinski, K. C., Monteiro, W., Rabinovich, N. R., Menéndez, C., Bardají, A., & Chaccour, C. (2020). Safety of oral ivermectin during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 8(1), e92–e100. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30453-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30453-X)

12. Ndibazza, J., Muhangi, L., Akishule, D., Kiggundu, M., Ameke, C., Oweka, J., Kizindo, R., Duong, T., Kleinschmidt, I., Muwanga, M., & Elliott, A. M. (2010). Effects of deworming during pregnancy on maternal and perinatal outcomes in Entebbe, Uganda: A randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 50(4), 531–540. <https://doi.org/10.1086/649924>
13. Webb, E. L., Mawa, P. A., Ndibazza, J., Kizito, D., Namatovu, A., Kyosiimire-Lugemwa, J., Nanteza, B., Nampijja, M., Muhangi, L., Woodburn, P. W., Akurut, H., Mpairwe, H., Akello, M., Lyadda, N., Bukusuba, J., Kihembo, M., Kizza, M., Kizindo, R., Nabulime, J., ... Elliott, A. M. (2011). Effect of single-dose anthelmintic treatment during pregnancy on an infant's response to immunisation and on susceptibility to infectious diseases in infancy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 377(9759), 52–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61457-2)
14. Keiser, J., & Utzinger, J. (2008). Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 299(16), 1937–1948. <https://doi.org/10.1001/jama.299.16.1937>