

УДК 618.3.06

Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования

Е.А. Стриженок, И.В. Гудков, Л.С. Страчунский

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Обобщены и представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в 6 городах Центральной России, в котором изучалась практика применения лекарственных средств (ЛС) во время беременности. Установлено, что всем из 543 включенных в исследование женщин назначалось, по крайней мере, одно ЛС во время беременности, в среднем $11 \pm 5,3$ различных наименований, включая витамины и минералы. Высокая частота лекарственной терапии отмечалась и в I триместре беременности – наиболее уязвимом этапе формирования плода, когда 72% беременных получали, в среднем, $3,2 \pm 1,9$ ЛС. Наиболее часто применялись поливитамины (92,4%), препараты железа (80,9%), спазмолитики (70,7%), местные гинекологические антимикробные препараты (АМП) (50,3%),

фолиевая кислота (48,8%), минералы (48,6%), растительные диуретики (47,7%), антиагреганты (46,2%), растительные седативные средства (43,8%), препараты, влияющие на печень и желчевыводящие пути (40,1%), сердечно-сосудистые средства (32,2%), β -миметики (27,1%), актовегин (26,2%), системные антибактериальные препараты (21,5%). В соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA), большинству беременных женщин назначались ЛС с возможным неблагоприятным действием на плод, а также ЛС с недоказанной безопасностью применения при беременности.

Ключевые слова: беременность, лекарственные средства, фармакоэпидемиология.

Use of Medications in Pregnant Women: Results of the Multi-Center Pharmacoepidemiology Study in Russia

E.A. Strizhenok, I.V. Gudkov, L.S. Strachounski

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The use of any medications during pregnancy is associated with a potential risk for deleterious effect on fetus and neonate. Many women take drugs during pregnancy however no studies were conducted to examine the extent of drug prescription to pregnant women in Russia. A retrospective study was conducted in six Russian cities among women regularly attending prenatal clinic with a late

pregnancy (>35 gestational weeks). All prescribed drugs, including vitamins and minerals with brand name, dosage, date, duration and indication were monitored throughout the whole pregnancy from the first antenatal visit to gynecologist. Information was collected from original medical records in maternal obstetric history (supplemented with prescriptions during hospital stays, if available). Drugs were coded using the ATC classification (WHO, version 2004). Among 543 women enrolled, 100% received a prescription for at least one drug during pregnancy with a mean of 11.0 ± 5.3 (range, 1 to 26) medications per

Контактный адрес:
Стриженок Елена Александровна
214019, г. Смоленск, а/я 5

women. Without vitamins, minerals, iron and iodide the average number was 6.7 ± 3.8 (range, 1 to 19) but only 8 (1.5%) women had no other drug prescriptions. High rates of drug prescription were noted in the first trimester – 72.0% of women were administered at least one drug with a mean number 3.2 ± 1.9 (range, 1 to 16) medications a prescription. The most frequently prescribed preparations were multivitamins (92.4% of women), iron (80.9%), spasmolytics (70.7%), gynecological antiinfectives/antiseptics (50.3%), folic acid (48.8%), minerals (48.6%), herbal urologicals (47.7%), antithrombotics, mainly dipyridamole (46.2%), herbal sedatives (43.8%), bile and liver drugs (40.1%). Commonly prescribed were vasopro-

tectives, mainly ascorutin (35.7%), tocolytics (27.1%), «actovegin» (26.2%), systemic antibiotics (21.5%). In accordance with the US Food and Drug Administration (FDA) risk classification system in pregnancy, most of the women were administered drugs with potentially dangerous effect on a fetus, as well as drugs with understudied safety during pregnancy. Based on the results of our study drug use during pregnancy in Russia should be continuously monitored and strictly related to an evidence based guidelines on efficacy and safety.

Key words: pregnancy, medications, pharmacoepidemiology.

Введение

Проведенные за последние несколько лет исследования в различных странах мира продемонстрировали увеличение потребления лекарств во время беременности. В одном из самых масштабных исследований, выполненном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1987–1988 гг., обнаружено, что среди 14778 беременных из 22 стран мира 86% женщин принимали, по крайней мере, одно лекарственное средство (ЛС), при среднем показателе 2,9 (от 1 до 15) используемых препаратов [1]. Эти данные согласуются и с другими недавними публикациями [2–10]. Кроме того, обычно в исследованиях не учитываются ЛС, принимаемые беременными женщинами самостоятельно, без назначения врача, а также используемые во время или накануне родов. Очевидно, что уровень потребления ЛС беременными ещё значительно выше. Таким образом, справедливо утверждение, основанное на результатах исследования ВОЗ: «Можно даже не сомневаться, что некоторые ЛС используются более широко, чем это оправдано опубликованными научными данными» [1].

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что практически любое ЛС, назначенное беременной, в той или иной степени проникает через плаценту, и многие из ЛС могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты препаратов, под которыми традиционно понимают развитие анатомических пороков у плода. Известно, что эти эффекты тесно связаны с дозой ЛС и продолжительностью воздействия, а наибольший риск приходится на 29-й – 70-й день гестационного периода, когда формируются все важнейшие органы и системы [11, 12]. Доля врождённых аномалий, вызванных ЛС, составляет до 5% (табл. 1).

ЛС могут оказывать фетотоксические эффекты и после третьего месяца беременности. Кроме того, некоторые ЛС вызывают психические, функциональные или редко проявляющиеся неблагоприятные эффекты, которые намного труднее выявить, так же как и установить причину, в виду их комплексной, многофакторной природы и, зачастую, отсроченного проявления [13, 14]. В литературе [15] описаны следующие известные к настоящему времени тератогенные и фетотоксические эффекты ЛС:

- хромосомные аномалии;
- нарушение имплантации плодного яйца;
- резорбция или выкидыш на стадии раннего эмбриогенеза;
- структурные аномалии;
- задержка внутриутробного роста;
- гибель плода;
- функциональные нарушения у новорождённого, например, глухота;
- поведенческие аномалии;
- задержка умственного развития.

Беременные женщины потенциально исключены из клинических исследований, проводящихся до регистрации препарата (I–III фаза), по этическим

Таблица 1. Причины врождённых аномалий [12]

Причины врожденных аномалий	Доля, %
Известная генетическая трансмиссия	20
Хромосомные aberrации	3–5
Факторы окружающей среды (ионизирующая радиация)	<1
Инфекции	2–3
Метаболический дисбаланс у матери	1–2
ЛС и другие внешние химические агенты	4–5
Комбинации и взаимодействия факторов	?
Неизвестные причины	65–70

соображениям, и основной объём информации о безопасности ЛС собирается только после выхода его на фармацевтический рынок. Обычно тератогенные свойства ЛС и связь между воздействием ЛС и исходом беременности обнаруживаются в ходе эпидемиологических исследований [16].

К сожалению, в настоящее время не установлен системный подход к постмаркетинговой оценке рисков и безопасности использования ЛС при беременности. Кроме того, ежегодно на фармацевтический рынок поступают сотни новых ЛС, и практически невозможно собрать адекватную информацию даже о небольшой доле этих препаратов. Так, обзор ЛС, одобренных FDA в период 1980-2000 гг., показал, что информация о тератогенном риске в 90% случаев остаётся неизвестной. Поэтому лишь немногие ЛС могут считаться безопасными при беременности [17, 18].

Несмотря на то, что так много «ненужных» ЛС используется во время беременности, существует тенденция переоценивать риск применения ЛС во время беременности и отказываться от необходимой и полностью оправданной терапии из-за страха неблагоприятных эффектов у плода. Особенно это касается лечения хронических заболеваний матери (эпилепсия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма), а также острых инфекций (преимущественно респираторных вирусных инфекций, инфекций нижних дыхательных путей, мочеполовых органов и др.), которые, в свою очередь, представляют угрозу для развития плода. Однако применение ЛС, не обладающих тератогенными свойствами, способно предотвратить тератогенные эффекты таких заболеваний матери, как сахарный диабет, грипп и другие острые инфекции, сопровождающиеся высокой лихорадкой, тем самым, доля предотвращённых врождённых аномалий превысит долю аномалий, связанных с применением тератогенных ЛС [14, 19, 20].

Система мониторинга назначений ЛС в нашей стране в настоящее время находится на этапе разработки. Поэтому многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования, безусловно, представляются крайне важными, и примером такого анализа является рассматриваемая работа.

Цель настоящего исследования – изучение практики применения ЛС во время беременности в лечебных учреждениях Центрального федерального округа России.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в дизайне многоцентрового ретроспективного одномоментного описательного исследования, которое проводилось в 2003–

2004 гг. на базе 18 женских консультаций 6 городов *Центрального федерального округа* (ЦФО) России (Москва, Калуга, Брянск, Смоленск, Орёл, Липецк).

В ходе исследования в каждом центре случайным образом отбирались и анализировались имевшиеся в наличии индивидуальные карты беременных, соответствующие критериям включения в исследование: гестационный срок ≥ 35 нед, первая явка по поводу беременности – до 16 нед, регулярное посещение женской консультации во время настоящей беременности.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная *индивидуальная регистрационная карта* (ИРК) с указанием демографических данных, гестационного срока, акушерского анамнеза, экстрагенитальных заболеваний, осложнений настоящей беременности, а также всех ЛС (включая витамины, минералы, растительные препараты), назначенных беременной с момента первого антенатального визита в женскую консультацию до включения в исследование. В ИРК регистрировались торговые названия препаратов, место назначения, пути введения, режимы дозирования, сроки начала терапии, длительность лечения, показания к применению.

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы, разработанной на основе системы управления базами данных MSAccess для Windows 2000.

Для кодирования ЛС использовалась рекомендуемая ВОЗ *Анатомическая терапевтическая химическая классификация* (АТС).

Категории безопасности ЛС присваивались в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной FDA.

Статистический анализ проводился в системе SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2 для Windows).

Результаты применения ЛС при беременности сопоставляли с российскими стандартами лечения беременных (приложения № 1 к приказам № 323 от 05.11.1998 г. «Об отраслевых стандартах объёмов акушерско-гинекологической помощи» и № 50 от 10.02.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях» Минздрава РФ), а также рекомендациями отечественных руководств [21–28]. При анализе фармакотерапии также учитывались рекомендации ВОЗ [29, 30], Американского колледжа акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) [31–35], Центров по контролю и профилактике заболеваний США [36], Рабочей группы по высокому давлению во

время беременности Национального института сердца, лёгких и крови США [37], Королевского колледжа акушеров и гинекологов Великобритании (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) [38], результаты контролируемых клинических исследований по соответствующей теме, включённые в электронные базы данных (Cochrane Library, MEDLINE PubMed, EMBASE).

Результаты исследования

В исследование были включены 543 беременные женщины в возрасте от 15 до 41 года, средний возраст – 25,2±5,1 лет. Половина из них (46,8%) были первобеременными; для большинства (76,1%) предстоящие роды были первыми. Гестационный срок на момент включения в исследование составил 35–40 нед беременности.

Соматический анамнез у большинства беременных – 404 (74,4%) был отягощён экстрагенитальными заболеваниями: сердечно-сосудистой системы (ССС) – у 42,1% (наиболее часто – вегетососудистая дистония), эндокринной системы – у 19,8% (преимущественно патология щитовидной железы), патологией мочевыводящих путей – у 14,2% (чаще всего – хронические *инфекции мочевыводящих путей* – ИМВП), желудочно-кишечного тракта – у 13,3% (в большей степени – хронический гастрит и гастродуоденит) и другими (10,6%). Общая структура экстрагенитальной патологии представлена на рис. 1.

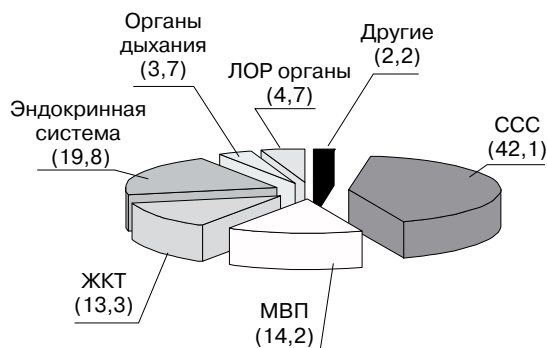


Рис. 1. Структура экстрагенитальной патологии у беременных (в %).

У 107 (19,7%) беременных в медицинской документации были указания на одну или несколько *инфекций, передающихся преимущественно половым путём* (ИППП). В их структуре чаще встречались следующие инфекции и их комбинации: уреаплазмоз – 23,4%, хламидиоз – 20,6%, микоплазмоз – 12,1%, микоплазмоз+уреаплазмоз – 8,4%,

остроконечные кондиломы – 6,5%, генитальный герпес – 5,6%, трихомониаз, хламидиоз+уреаплазмоз, хламидиоз+микоплазмоз – по 3,7%. На долю остальных ИППП (12,3%) приходились сифилис, а также реже встречавшиеся комбинации вышеуказанных инфекций.

Осложнения гестационного периода наблюдались у 512 (94,3%) беременных, что связано с высокой частотой анемии (72,7%), угрозы прерывания беременности в I–II триместре (49,9%) и в III триместре (25,4%). *Фетоплацентарная недостаточность* (ФПН) диагностировалась у 75 (13,8%), у 65 (12,0%) беременных развивался гестоз.

Среди инфекционных осложнений беременности чаще встречались ИМВП (обострение хронического или острый пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия) – у 72 (13,3%) женщин; респираторные инфекции – у 140 (25,8%), из них в 90% случаев – ОРВИ, в остальных – фарингит, синусит, бронхит, трахеит. По крайней мере, один эпизод неспецифического вульвовагинита выявлен у 247 (45,5%) беременных, среди них большую часть (60%) составляли вагиниты смешанной этиологии, вульвовагинальный кандидоз (30%), бактериальный вагиноз (7,3%).

Лекарственная терапия во время беременности проводилась у 100% пациенток. Только 8 (1,5%) женщинам назначались исключительно витамины, минералы (микроэлементы) и препараты железа. Среднее количество назначенных препаратов составило 11±5,3 различных наименований (от 1 до 26); без учёта витаминов, минералов, препаратов йода и железа – 6,7±3,8 (от 1 до 19). Большинству – 391 (72%) женщине назначалось одно или более ЛС до 13 нед беременности, в среднем 3,2±1,9 (от 1 до 11) наименований (табл. 2).

В большинстве случаев ЛС назначались внутрь (78,5%), реже – парентерально (9,9%) и местно (11,6%).

Для лечения беременных применялись 256 ЛС различных наименований из 52 АТС групп.

В соответствии с АТС-классификацией большинству беременных назначались поливитамины, препараты железа, спазмолитики; половине – местные гинекологические *антимикробные препараты* (АМП), минералы, растительные диуретики, антиагреганты, растительные седативные средства, препараты, влияющие на печень и ЖВП. Сердечно-сосудистые средства применялись у каждой третьей, β-миметики и актовегин – у каждой четвёртой, системные *антибактериальные препараты* (АБП) – в среднем у каждой пятой беременной. Общие данные о структуре назначения различных групп ЛС представлены на рис. 2.

Таблица 2. Частота и объём лекарственной терапии беременных

Показатель	Количество беременных (в %) или число ЛС
Назначение ЛС	100
Доля назначений ЛС без витаминов, минералов, железа, йода	98,5
Доля назначений ЛС в I триместре	72
Число ЛС (в среднем)	11
Число ЛС без витаминов, минералов, железа, йода (в среднем)	6,7
Число ЛС в I триместре (в среднем)	3,2



Рис. 2. Спектр (в %) ЛС разных АТС групп, назначенных беременным.

Среди показаний для назначения лекарственной терапии чаще встречались профилактика и лечение угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности, гиповитаминоза, анемии, гестоза (рис. 3). Почти половина (40,6%) всех назначений были сделаны с профилактической целью, причём наибольшее их число зарегистрировано в Калуге (50,5%, $p < 0,05$) по сравнению с остальными центрами – Липецком, Москвой, Орлом и Брянском (31,3, 34,8, 36,8% и 44,5% соответственно).

При изучении безопасности фармакотерапии использовалась классификация риска применения

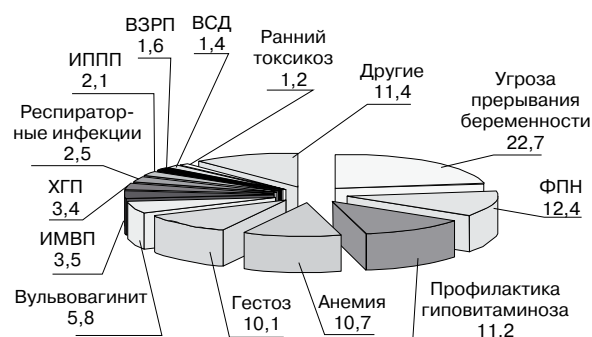


Рис. 3. Структура показаний для назначения ЛС беременным (% от всех показаний к применению).

ЛС при беременности, разработанная FDA, где все препараты распределены в различные категории безопасности от А (безопасные при беременности) до Х (противопоказанные, ввиду доказанной тератогенности).

По результатам исследования только треть (30,8%) среди всех 5971 проанализированных назначений ЛС были безопасными для беременных (категория А); 11,1% – относительно безопасны, риск для плода окончательно не установлен (категория В); 13,5% – представляют потенциальный риск для плода (категории С, D и X); 44,6% всех назначений ЛС не включены в классификацию FDA, их риск при беременности *неизвестен* (НИ) (рис. 4).

Большинство (96,1%) пациенток получали в среднем $3,5 \pm 1,7$ безопасных при беременности ЛС (категория А); тем не менее практически каждой (94,7%) женщине назначалось $5,2 \pm 3,1$ препаратов с неустановленной безопасностью (НИ), большинству (75,9%) – $1,9 \pm 1,1$ наименований ЛС с возможным риском для плода (категория С), а 6,4% – $1,0 \pm 0,2$ препаратов с доказанным риском для плода (категории D и X).

Применение поливитаминов. Как показало исследование, уровень назначения поливитаминов

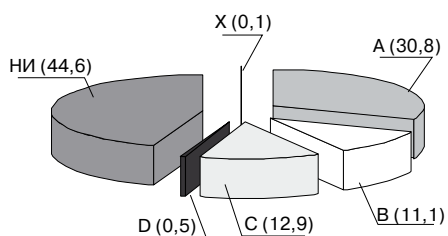


Рис. 4. Распределение назначений ЛС по категориям безопасности FDA (% от всех назначений).

очень высокий (от 82,6% в Липецке до 100% в Брянске). Более чем в 90% случаев поливитаминные препараты назначались не постоянно, а курсами, в среднем $2,0 \pm 0,9$ курса за период наблюдения беременной. Длительность одного курса варьировала в широких пределах и составила в среднем $57,2 \pm 41,4$ дней. В целом только 121 (22,3%) женщины поливитамины были назначены до 8 нед беременности включительно.

Применение фолиевой кислоты. По результатам исследования, фолиевую кислоту, хотя и назначали половине – 265 (48,8%) беременным, только 43 (7,9%) получали её в критический период (до 8 нед беременности) в адекватной дозировке. К 12-й неделе беременности частота назначения фолиевой кислоты возрастала до 20,4%.

Применение препаратов йода. Препараты йода (калия йодид) для профилактики и лечения йододефицита назначались 70 (12,9%) пациенткам, в среднем по $1,5 \pm 0,9$ (1–4) курса за беременность продолжительностью $32 \pm 12,5$ дней. Впервые препараты йода чаще назначались во II триместре ($20,8 \pm 8$ нед). Вместе с тем, только 130 (23,9%) беременных периодически получали витаминно-минеральные комплексы, содержащие 150 мкг йода.

Применение препаратов железа. Большинству – 439 (80,9%) беременным назначались препараты железа, причем только в 8% случаев профилактически. Чаще всего (58%) использовались препараты 2-валентного железа, и менее чем в половине случаев (42%) назначались современные препараты 2- или 3-валентного железа с повышенной биодоступностью и улучшенной переносимостью. Среди общего числа назначений 7,0% были сделаны в I триместре, 43,7% – во II и 49,3% – в III триместре. Продолжительность курса лечения препаратами железа в среднем составляла $21,9 \pm 9,4$ дня; среднее количество курсов в течение беременности было $1,5 \pm 0,9$.

Применение антибактериальных препаратов. Системные АБП назначали в среднем 117 (21,5%) беременным женщинам, причём самой высокой

частота их назначения была в Липецке (32,6%) и Брянске (31,3%), а самой низкой – в Смоленске (15,4%).

Структура назначения АБП несколько различалась между лечебными центрами, при этом лидирующими группами были: макролиды – у 78 (14,4%) пациенткам, пенициллины – у 41 (7,6%), нитрофураны – у 22 (4,1%) и нитроимидазолы – у 17 (3,1%). Частота применения отдельных АБП представлена в табл. 3.

Врачи Липецка и Смоленска чаще назначали эритромицин (30,4 и 5,7% беременным соответственно), Брянска и Калуги – ампициллин (12,5 и 8,9%), Орла – спирамицин (13,9%), Москвы – джозамицин (10,6%).

В большинстве случаев (86,7%) АБП назначались внутрь, в остальных – внутримышечно. Частота перорального назначения ампициллина составила 38,5%.

Основными показаниями для назначения АБП были ИППП (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сифилис) – 59,8% от всех показаний, ИМВП – 20,1%, инфекции дыхательных путей – 8,5%, инфекционные вульвовагиниты – 7,2%.

Фармакотерапия инфекций мочевыводящих путей

По данным медицинских карт, ИМВП довольно часто осложняли течение беременности: у 72 (13,3%) женщин. *Бессимптомная бактериурия* (ББ) встречалась в 27 (5,0%) случаев. Для лечения ББ растительные уроантисептики/диуретики назначались 100% беременных, системные антибиотики – только 14,8% беременных, причём в 2/27 (7,4%) случаев использовали нитрофурантоин, по 1/27 (3,7%) – нитроксолин и ампициллин. Общая продолжительность терапии ББ в среднем составила $7,1 \pm 1,6$ дней.

Острый цистит, острый (гестационный) пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита встречались в целом у 45 (8,3%) беременных. При лечении этих ИМВП системные АБП применяли у 45 (100%) пациенток. Среди АБП наиболее часто использовались пенициллины – 24/45 (40,7%), нитрофураны – 20/45 (33,9%) и нитроксолин – 12/45 (20,3%). В остальных случаях – 3/45 (5,1%) применялись цефотаксим, гентамицин и линкомицин.

Данные о частоте применения конкретных антибиотиков представлены на рис. 5.

Количество АБП на курс лечения одного эпизода ИМВП – от 1 до 2. Частота монотерапии АБП составила 77,8% (35/45) случаев, а два АБП могли использоваться как в составе комбинированной, так и последовательной антибиотикотерапии. Чаще

Таблица 3. Частота назначения АБП беременным в различных лечебных центрах

АБП	Всего (n=543)		Брянск (n=48)		Калуга (n=45)		Липецк (n=46)		Москва (n=85)		Орёл (n=144)		Смоленск (n=175)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Эритромицин	36	6,6	2	4,2	1	2,2	14	30,4	1	1,2	8	5,6	10	5,7
Ампициллин	26	4,8	6	12,5	4	8,9	–	–	3	3,5	5	3,5	8	4,6
Спирамицин	21	3,9	–	–	–	–	–	–	–	–	20	13,9	1	0,6
Метронидазол	16	2,9	1	2,1	3	6,7	7	15,2	2	2,4	2	1,4	1	0,6
Нитрофурантоин	17	2,8	2	4,2	2	4,4	3	6,5	–	–	2	1,4	8	4,6
Нитроксалин	14	2,6	2	4,2	3	6,7	1	2,2	7	8,2	–	–	1	0,6
Джозамицин	13	2,4	1	2,1	1	2,2	–	–	9	10,6	1	0,7	1	0,6
Мидекамицин	6	1,1	2	4,2	–	–	2	4,3	–	–	2	1,4	–	–
Амоксициллин	6	1,1	2	4,2	–	–	–	–	1	1,2	1	0,7	2	1,1
Фурагин	5	0,9	3	6,3	1	2,2	–	–	–	–	1	0,7	–	–
Пенициллин	4	0,7	2	4,2	–	–	1	2,2	–	–	1	0,7	–	–
Ко-амоксиклав	3	0,6	–	–	–	–	–	–	1	1,2	–	–	2	1,1
Ампиокс	1	0,2	–	–	1	2,2	–	–	–	–	–	–	–	–
Оксациллин	1	0,2	1	2,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гентамицин	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,7	–	–
Линкомицин	1	0,2	1	2,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Цефотаксим	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
Азитромицин	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
Рокситромицин	1	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,6
Орнидазол	1	0,2	–	–	–	–	–	–	1	1,2	–	–	–	–
Сульфаниламид	1	0,2	1	2,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

всего – в 4 из 10 случаев использовали комбинацию или последовательное назначение ампициллина с нитрофурантоином.

В 76,3% случаев (45/59 назначений) АБП назначали внутрь, в 23,7% (14/59) – внутримышечно (гентамицин, линкомицин, пенициллин, цефотаксим).

Продолжительность антибиотикотерапии ампициллином в среднем составила $7,2 \pm 1,6$, амоксицил-

лином – $8,8 \pm 1,5$, нитрофурантоином – $9,3 \pm 1,9$, нитроксалином – $11,6 \pm 1,8$, фурагином – $8,8 \pm 1,6$ дней.

Средняя длительность антибактериальной терапии составила $8,5 \pm 2,2$ дня. Длительность курса лечения отдельными препаратами представлена в табл. 4.

Фармакотерапия хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза

В ходе исследования обнаружено, что частота диагностированного инфицирования беременных женщин данными урогенитальными инфекциями составила 16,0% (87 больных), причём в 31,0% (27 больных) всех случаев выявлена смешанная хламидийно-мико-уреоплазменная(!) инфекция или комбинации этих инфекций с трихомонадозом, сифилисом, генитальным герпесом и папилломавирусной инфекцией. Системная АБТ ИППП, вызванных атипичными возбудителями, во время беременности назначалась 86,2% (75/87) женщинам.

В целом среди АБП для системного применения наиболее часто применялись эритромицин – у 33/80 (41,3%), спирамицин – у 21/80 (26,3%) и джозами-

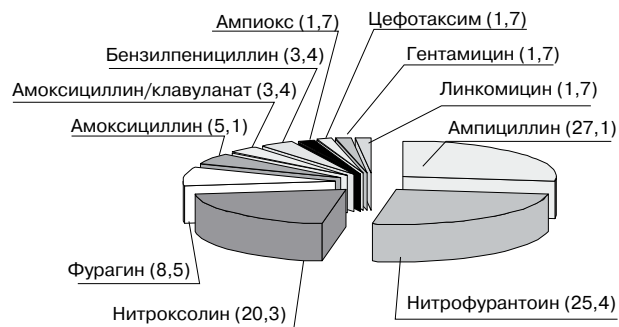


Рис. 5. Частота применения отдельных АБП у беременных с циститом и пиелонефритом (% от всех назначений АБП по этим показаниям)

Таблица 4. Длительность лечения наиболее часто применявшимися АБП

Препарат	Длительность терапии, дней			
	среднее	СО	min	max
Ампициллин	7,2	1,6	5,0	10,0
Амоксициллин	9,3	2,7	7,0	14,0
Бензилпенициллин	11,0	2,0	10,0	14,0
Амоксициллин/клавуланат	8,0	1,7	7,0	10,0
Эритромицин	9,8	2,5	7,0	14,0
Спирамицин	7,5	1,4	4,0	10,0
Мидекамицин	10,0	0,0	10,0	10,0
Джозамицин	8,9	2,1	7,0	14,0
Метронидазол	8,2	1,7	5,0	10,0
Нитрофурантоин	9,3	1,9	7,0	14,0
Нитроксолин	11,6	1,8	10,0	14,0
Фурагин	8,8	1,6	7,0	10,0

цин – у 13/80 (16,3%) больных. Реже использовались мидекамицин, азитромицин, а также метронидазол и орнидазол в качестве второго препарата для комбинированной терапии. Выбор АБП несколько различался между отдельными центрами. Врачи Липецка и Смоленска чаще всего назначали эритромицин (84,6 и 83,3% соответственно), Москвы – джозамицин (90,9%), Орла – спирамицин (66,7%). Общие данные о применении АБП для лечения данных инфекций представлены в табл. 5.

Большинству беременных – 67/75 (89,3%) был назначен один АБП, комбинированная антибиотикотерапия – 8/75 (10,7%). Чаще всего использовали комбинацию эритромицина с метронидазолом (5/8). У 2 женщин проводился повторный курс антибактериальной терапии в течение беременности.

Длительность антибиотикотерапии эритромицином в среднем составила $9,8 \pm 2,5$, спирамицином – $7,5 \pm 1,4$, джозамицином – $8,9 \pm 2,1$, мидекамицином – $10,0 \pm 0,0$, метронидазолом – $8,2 \pm 1,7$ дней.

Обсуждение результатов исследования

В России до последнего времени не проводились многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования, которые давали бы реальные представления о том, какова ситуация с лекарственной терапией при беременности и насколько повседневная врачебная практика соответствует современным отечественным и зарубежным рекомендациям.

В этой связи в 2003–2004 гг. было предпринято многоцентровое ретроспективное исследование, цель которого заключалась в изучении применения ЛС при беременности в лечебных учреждениях ЦФО России и оценке рациональности фармакотерапии с точки зрения современных рекомендаций.

Анализ результатов проведенного фармакоэпидемиологического исследования показал, что уровень назначения ЛС беременным женщинам чрезвычайно высок. Всем беременным назначалось

Таблица 5. Частота применения АБП у беременных с микоплазмозом, уреаплазмозом и хламидиозом

АБП	Всего (n=75)		Брянск (n=6)		Калуга (n=3)		Липецк (n=13)		Москва (n=11)		Орёл (n=30)		Смоленск (n=12)	
	n	%*	n	n	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Эритромицин	33	44,0	2	1	11	84,6	1	9,1	8	26,7	10	83,3		
Спирамицин	21	28,0	–	–	–	–	–	–	20	66,7	1	8,3		
Джозамицин	13	17,3	1	1	–	–	10	90,9	1	3,3	–	–		
Мидекамицин	6	8,0	2	–	2	15,4	–	–	2	6,7	–	–		
Азитромицин	1	1,3	–	–	–	–	–	–	–	–	1	8,3		
Метронидазол	5	6,7	–	–	5	38,5	–	–	–	–	–	–		
Орнидазол	1	1,3	–	–	–	–	1	9,1	–	–	–	–		

Примечание: * – % от числа беременных, которым назначалась системная антибиотикотерапия

хотя бы одно ЛС, в среднем 11 различных наименований. Только 1,5% женщин не назначалось никаких других ЛС, кроме витаминов, минералов и препаратов железа. Преобладающая часть (85,6%) назначений ЛС беременным сделана врачами женских консультаций.

Опубликованные международные исследования и исследования, проведенные в отдельно взятых странах, показывают, что ЛС получают в среднем 75–86% беременных [1–10]. Однако, по результатам некоторых исследований, частота лекарственной терапии при беременности выше средних международных показателей. Так, по результатам исследования, проведенного в 1996 г. во Франции, 99% женщин за период беременности получают, по крайней мере, одно ЛС, в среднем 13,6 наименований [2]. Результаты этого исследования широко обсуждались медицинской общественностью ввиду тревожно высокого уровня назначения ЛС беременным. По мнению авторов, это мотивировано не только культурно-специфическими особенностями Франции, которая является одной из стран в Европе с высокой долей потребления ЛС, но и большим количеством нерациональных назначений, частым назначением ЛС, которые обычно не включены в международную классификацию, например, гомеопатических средств [39, 40].

Частота использования отдельных групп препаратов при беременности в различных странах варьирует в широких пределах. Сводные данные о частоте применения различных групп ЛС, по данным международных исследований, приведены в табл. 6.

Безопасность назначаемых ЛС оценивалась в соответствии с классификацией риска применения ЛС при беременности, разработанной Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) США [41]. С точки зрения безопасности при беременности структура назначаемых ЛС вызывает, возможно, даже большую обеспокоенность, чем их количество. Выявлено широкое применение препаратов, которые никогда не подвергались серьёзным клиническим исследованиям, эффективность и безопасность этих ЛС остаются плохо изученными, отсутствуют данные о потенциальном риске при их применении во время беременности. Такие ЛС, как, например, растительные или гомеопатические, метаболические средства, и антигипоксанты, обычно не включены в международные классификации ЛС.

По данным проведенного исследования, почти половина беременных получали растительные диуретики/антисептики, седативные средства, 40,1% женщин – ЛС, влияющие на печень и ЖВП, глав-

ным образом хофитол и несколько реже эссенциале; 26,2% женщин получали актовегин, 16,8% – метионин, 20,3% – рибоксин, 16,0% – кокарбоксылазу с целью профилактики и лечения ФПН, ВЗРП, ХГП, гестоза, раннего токсикоза. Их использование одобрено и рекомендовано национальными руководствами не только в акушерстве, но и в кардиологии, неврологии и интенсивной терапии, однако эти препараты не используются в развитых странах.

Как показало исследование, уровень назначения поливитаминов очень высокий. Несмотря на существующий во многих странах стереотип обязательной витаминпрофилактики при беременности, нет доказательств её преимущества в улучшении перинатальных исходов у женщин с благоприятным соматическим статусом. Хорошо сбалансированная диета с учетом потребностей беременных женщин снижает необходимость таких препаратов [42–45].

По результатам нашего исследования, фолиевую кислоту до 8 нед беременности получали только 43 (7,9%) беременных. Применение фолиевой кислоты в составе поливитаминных комплексов в периконцепционный период способно предупредить большую часть (около 72%) дефектов нервной трубки и значительную часть пороков сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, конечностей [46].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ по йодной профилактике на этапе предгравидарной подготовки и во время беременности и учитывая, что более половины территории России являются регионами с недостатком йода, в течение всего периода беременности рекомендуется применение йодсодержащих препаратов в профилактических дозах (200 мкг в сутки) [30, 45, 47]. Однако, по результатам проведенного исследования, препараты йода (калия йодид) в целом назначались лишь 70 (12,9%) женщинам; и только 130 (23,9%) беременных периодически получали витаминно-минеральные комплексы, содержащие 150 мкг йода в сутки.

Согласно рекомендациям ВОЗ, а также учитывая высокую распространённость железодефицитной анемии у беременных во всех городах ЦФО России (70,3–77,7%), целесообразным является широкое применение препаратов железа со второй половины беременности с профилактической целью [29, 30, 48–50]. По результатам нашего исследования, большинству (80,9%) беременных назначались препараты железа, причем только в 8% случаев – профилактически. Нельзя признать обоснованной малую продолжительность курса лечения препаратами железа, которая в среднем составляла 21,9±9,4 дня, вместо рекомендованных 3 мес, что

Таблица 6. Применение ЛС у беременных по данным международных исследований (за исключением витаминов, минералов и железа)

Страна	Период, годы	Число беременных	Группа ЛС (% беременных)
22 страны	1987–1988	14778	Анальгетики (17) Антиинфекционные ЛС (17)
Норвегия, Швеция	1986–1988	1945	Антиинфекционные ЛС (15) ЛС для лечения заболеваний ДП (12) ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (11) Анальгетики (11)
Великобритания	1991–1992	14119	Анальгетики (33) Антациды (23) Антиинфекционные ЛС (8)
Дания	1991–1996	16000	Антибиотики (29) Гинекологические не антиинфекционные ЛС (13) ЛС для лечения бронхиальной астмы (7)
Италия	1995–1996	9004	ЛС для лечения угрожающего выкидыша (15) ЛС для лечения угрожающих преждевременных родов (27)
Франция	1996	1000	ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (69) Дерматологические ЛС (63) Анальгетики (62) Гинекологические не ЛС (61) ЛС для лечения заболеваний ДП (60,5) Сердечно-сосудистые ЛС (55) Антибиотики (53) Гинекологические антиинфекционные ЛС (36) Гомеопатические ЛС (18)
Финляндия	1999	43470	Антибиотики (24) Гинекологические антиинфекционные ЛС (8)
Германия	1996–2000	2676	ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (19) Гинекологические антиинфекционные ЛС (18) Гомеопатические ЛС (16) Анальгетики (15) Антибиотики (15)
США	1996–2000	152530	Системные антибиотики (40) ЛС для лечения заболеваний ДП (19) Анальгетики (14) ЛС для лечения заболеваний ЖКТ (8) Гормоны (4)
Россия	2003–2004	543	Спазмолитики (71) Местные гинекологические антимикробные средства (50) Растительные диуретики (48) Антиагреганты (46) Растительные седативные средства (44) Препараты, влияющие на печень и ЖВП (39).

Примечание: ДП – дыхательные пути, ЖВП – желчевыводящие пути.

может приводить к низкой эффективности лечения анемии.

АБП достаточно часто используются во время беременности. По данным проведенных в Европе и США исследований, этот показатель варьирует от 8 до 40% [1–10]. Так по данным нашего исследования, каждой пятой (21,5%) беременной назначались эти ЛС.

Всем беременным с пиелонефритом и 14,8% –

с бессимптомной бактериурией назначались АБП. Наиболее часто использовались аминопенициллины (40,7%), нитрофураны (33,9%) и нитроксолин (20,3%). Однако, учитывая высокую резистентность к аминопенициллинам в России, препаратами выбора у беременных являются амоксицилин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколения, которые использовались лишь в единичных случаях. Назначение нитроксолина безусловно следует

расценить как неоправданное, так как эффективность его при ИМВП не доказана, в то же время этот препарат является потенциально токсичным [26].

В настоящее время остаётся спорным вопрос о клинической значимости уреа- и микоплазмоза, в том числе и во время беременности. Кроме того, определение этих возбудителей часто затруднено [36, 51]. По данным ряда исследований, наличие в цервикальном канале уреоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*) и/или микоплазмы (*Mycoplasma hominis*) в сочетании с повышенным титром антител к данным микроорганизмам может служить маркером для выявления группы женщин с повышенным риском развития осложнений беременности (преждевременные роды, преждевременное отхождение околоплодных вод, низкий вес новорожденных) [52–54]. Другие исследования опровергают это утверждение [55, 56]. Тем не менее, практика целенаправленного скрининга беременных на генитальные микоплазмы и уреоплазмы, а также рутинное назначение АБП для пролонгирования беременности при угрозе её прерывания, являются необоснованными и экономически нецелесообразными. В то же время всех беременных необходимо тестировать (желательно во время первого пренатального визита) на генитальный хламидиоз, гонорею, трихомоноз и при их выявлении назначать антибактериальную терапию [57].

Список антибактериальных препаратов, используемых для лечения хламидиоза в период беременности, весьма ограничен. Согласно классификации FDA, эритромицин (используется семидневным курсом) и азитромицин (однократно) отнесены к категории В [32, 36, 58]. Джозамицин и медирамицин не классифицированы FDA (так как не представлены на рынке США). Однако в странах Европы и России джозамицин широко применяется для лечения хламидийных и микоплазменных инфекций в период беременности. Отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия на плод было подтверждено результатами исследований как зарубежных, так и российских ученых. Спирамицин наиболее успешно используют для лечения токсоплазмоза у беременных [32, 58]. Дополнительное назначение нитроимидазолов для лечения данных ИППП абсолютно необосновано.

В настоящее время на территории РФ ведение и лечение беременных в стационарах и амбулаторно-поликлинических учреждениях осуществляется на основании существующих Приказов Минздрава РФ № 323 от 05.11.1998 г. «Об отраслевых стандартах объёмов акушерско-гинекологической помощи» и № 50 от 10.02.2003 г. «О совершенствовании

акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях», и приложения № 1 к ним.

Однако в подавляющем большинстве случаев в стандартах лечения не представлены рекомендации по выбору конкретных препаратов, что затрудняет их использование и применение в клинической практике, когда врачу приходится делать выбор из большого числа ЛС, представленных на фармацевтическом рынке. Наряду со стандартами необходимы подробные протоколы лечения или ведения беременных, которые в отличие от стандартов, должны содержать список генерических наименований ЛС для лечения конкретной патологии в данном лечебном учреждении или регионе.

Существующие рекомендации по выбору препаратов для лечения различной патологии при беременности в отечественных руководствах не всегда основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований высокого методологического качества. Поэтому для изменения существующей клинической практики лекарственной терапии беременных, в первую очередь, необходима разработка национальных руководств, построенных на доказательных данных, позволяющих использовать наиболее эффективную тактику ведения беременных и предназначенных в первую очередь для врачей акушеров-гинекологов.

Наличие информации об эффектах ЛС во время беременности не гарантирует того, что она окажется доступной для беременных женщин и их лечащих врачей.

В нашей стране наиболее распространёнными источниками информации о безопасности ЛС у беременных для врачей служат описание препарата в справочниках лекарственных средств или инструкции производителя по его применению при беременности. Однако зачастую в них содержатся стандартные фразы: «безопасность для использования во время беременности не установлена», «применять лишь в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск», «использовать с осторожностью, особенно в I триместре» и др. [59]. Кроме того, иногда имеющаяся информация независимых источников не совпадает с рекомендациями фирмы-изготовителя.

В настоящее время в отечественном Государственном реестре лекарственных средств, в справочниках лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, в описаниях препаратов приводятся категории риска, разработанные FDA. Однако подобные классификации редко обновляются, слишком упрощены, больше акцентированы на тератогенных эффектах ЛС, чем на фетотоксиче-

ских, не учитывают дозу препарата и клинические ситуации, а большинство ЛС в них имеют лишь данные, полученные в экспериментах у животных, и относятся к категории С. Кроме того, многие ЛС (некоторые спазмолитики, местные антисептики, системные антибиотики, гормональные, метаболические средства) не используются в США, поэтому не включены в классификацию FDA. Поэтому категории риска недостаточно информативны клинически и должны использоваться в комбинации с другими источниками информации.

Традиционными источниками информации также являются рецензируемая медицинская литература, профессиональные медицинские руководства, конференции и семинары.

К сожалению, публикации в российских научных журналах в большинстве случаев поддерживаются фармацевтическими компаниями; при этом, в отличие от профессиональных медицинских зарубежных изданий, финансовая заинтересованность авторов в них не указывается.

Одним из наиболее авторитетных международных руководств, обновляемых ежегодно, и посвящённых риску применения ЛС во время беременности и лактации, является изданное в Филадельфии руководство Briggs и соавт. [58].

Практические врачи могут быть незнакомы с множеством других ценных источников информации об эффектах ЛС при беременности, в том числе доступных в Интернете. К сожалению, принимая во внимание, что большинство из них являются англоязычными, а также учитывая низкую доступность Интернета среди специалистов российского здравоохранения, их использование практически врачами ограничено.

Беременность и деторождение стали первой областью, для которой существует база данных из регулярно обновляемых систематических обзоров, выполненных на основании рандомизированных клинических исследований, под названием «Совместная база данных Кокрейна по беременности и деторождению» (Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database). Она содержит

сотни подробных обзоров по ведению беременных, профилактике и лечению различных заболеваний и осложнений гестационного периода.

Такие электронные базы данных (или веб-сайты), как REPROTOX (www.reprotox.org), Каталог тератогенных веществ и информационная система о тератогенных свойствах веществ Шепарда (Shepard's Catalog of Teratogenic Agents, and Teratogen Information System, TERIS) (www.depts.washington.edu/~terisweb/teris/), Общество по тератологии (Teratology Society) (www.teratology.org), также представляют собой регулярно обновляемые, рецензируемые источники, которые содержат исчерпывающую информацию и критически оценивают имеющиеся публикации о воздействиях ЛС при беременности.

В некоторых высокоразвитых странах (США, Канада) существуют более 20 тератологических информационных служб, предоставляющих консультирование для пациентов и работников здравоохранения в области репродуктивной токсикологии и тератологии ЛС: Organization of Teratology Information Services (www.otispregnancy.org), Motherisk Program (www.motherisk.org). Одной из самых крупных программ по мониторингу тератогенных эффектов в Европе является Венгерская программа по контролю врождённых аномалий – Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities (HCCSCA), которая функционирует с 1980 г. и содержит информацию о назначении ЛС десяткам тысяч беременных, дети которых родились без врождённых аномалий и с ними.

Очевидно, что использование ЛС во время беременности должно быть предметом регулярного мониторинга и основываться на современных руководствах, составленных в соответствии с принципами доказательной медицины. Результаты нашего исследования могут служить в качестве референтного источника для будущих проектов в области фармакоэпидемиологии при беременности и для изучения изменений лекарственной терапии у данной категории пациенток на территории Российской Федерации.

Литература

1. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (C.G.D.U.P.): Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39:185-96.
2. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Monastruc J.L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 42:1735-6.
3. Donati S., Baglio G., Spinelli A., Grandolfo M.E. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:323-8.
4. Andrade S.E., Gurwitz J.H., Davis R.L., et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:398-407.
5. Headley J., Northstone K., Simmons H., Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon longitudinal study of parents and children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:355.
6. Nordeng H., Eskild A., Nesheim B., Jacobson G. Drug use

- in pregnancy among parous Scandinavian women. *Norw J Epidemiol* 2001; 11:97-103.
7. Schirm E., Willemijn M.M., Hilde T., de Jong-van den Berg L. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114:182-8.
 8. Olesen C., Sorensen H.T., de Jong-van den Berg L., et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:686-92.
 9. Czeizel A.E. Drug exposure in pregnant women. *Lupus* 2004 13:740-5.
 10. Egen V., Hasford J. Drug utilization in pregnancy – final report of the prospective study «PEGASUS». *Pharmacoep Drug Saf* 2002; 11:29.
 11. Rubin P.C., Rutherford J.M. Drug therapy in pregnant and breastfeeding women. - *Clinical Pharmacology*. New York: Melmon & Morellis; 2000. p.1117-41.
 12. Teratology Society. Teratology Primer. Available from www.teratology.org.
 13. Powrie R.O., Kuri R. Prescribing drugs to pregnant women. *Women's Health in Primary Care* 1999; 2:547-54.
 14. Bánhidly F., Lowry R.B., Czeizel A.E. Risk and Benefit of Drug use during pregnancy. *Int J Med Sci* 2005; 2:100-6.
 15. McElhatton P.R. General principles of drug use in pregnancy. *The Pharmaceut J* 2003; 270:232-4.
 16. Reviewer Guidance Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2005: 28 p.
 17. Lagoy C.T., Joshi N., Cragan J.D., Rasmussen S. Medication use during pregnancy and lactation: An urgent call for public health action. *J of Women's Health* 2005; 14:104-9.
 18. Lo W.Y., Friedman J.M. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:465.
 19. Acs N., Bánhidly F., Puho E., Czeizel A.E. Population-based case-control study of influenza during pregnancy for congenital abnormalities. *Birth Defects Research (Part A)*. Submitted.
 20. Acs N., Bánhidly F., Puho E., Czeizel A.E. Population-based case-control study of acute infectious diseases of respiratory system for congenital abnormalities. *Obstet Gynecol*. Submitted.
 21. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н., Барашнева Ю.И. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004. 320 с.
 22. Руководство по безопасному материнству // Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. Москва: Триада X; 1998. 596 с.
 23. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: Медицинское информационное агенство; 1997. 424 с.
 24. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. М., 1999. 140 с.
 25. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002. 384 с.
 26. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных. Пособие для врачей. *Клин микробиол и антимикроб химиотер* 2004; 6:218-23.
 27. Клинико-организационное руководство для лечения женщин с гипертензией, вызванной беременностью. Комитет по здравоохранению Российско-Американской Межправительственной комиссии по экономическому и технологическому сотрудничеству. 2001. 29 с.
 28. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Медицина; 2003. 815 с.
 29. Prevention and control of deficiency anaemia in women and children. Report of the UNICEF/WHO regional consultation 1999. 119 p.
 30. World Health Organization (1997) Standards for maternal and antenatal care. Department for making pregnancy safer. WHO Reproductive Health Center. 2006. Available from URL: http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/standards/en/index.html.
 31. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Intrauterine growth restriction // *ACOG prac. bulletin* № 12. - Washington (DC): ACOG, 2000. 12 p.
 32. American College of Obstetricians and Gynecologists: Antimicrobial therapy for obstetrics patients. *ACOG educ. bulletin* № 245. Washington (DC): ACOG, 1998.
 33. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hypertension in pregnancy. *ACOG techn. bulletin* № 219. Washington (DC): ACOG, 1996.
 34. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of preterm labor. *ACOG prac. bulletin* № 43. Washington (DC): ACOG, 2003. 9 p.
 35. American College of Obstetricians and Gynecologists: Nausea and vomiting of pregnancy. *ACOG prac. bulletin* № 52. Washington (DC): ACOG, 2004.
 36. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR*. 2006; 55: № RR-11. 94 p.
 37. National Heart Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Bethesda (MD): National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). 2000. 38 p.
 38. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. *Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline* № 31. 2002. 16 p.
 39. Addis A., Magrini N., Mastroiacovo P. Drug use during pregnancy. *Lancet* 2001; 357:800.
 40. Haramburu F., Miremont G., Moore N. Good and bad drug prescribing in pregnancy. *Lancet* 2000; 356:1704.
 41. Physicians' Desk Referens, 2003. Montvale, N.J.: Medical Economics Co Inc, 2003.
 42. Alejandro A, Koren G. Multivitamin supplements for pregnant women. *Motherisk Update*. 2004. available at <http://www.motherisk.org>.

43. Czeizel, A. E., Dudas, I. and Metneki, J. Pregnancy outcomes in a randomized-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. *Arch Gynec Obstet* 1994; 255:131-9.
44. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных. *Гинекология* 2002; 4(1):7-12.
45. World Health Organization (1997) Management of low- and high-risk pregnancies. WHO Regional Office for Europe.
46. Taruscio D. Folic acid: from research to public health practice. Report of WHO Regional Office for Europe and the Instituto Superiore di Sanita. November 11-12, 2002 Rome.
47. Арбатская Н.Ю. Йод-дефицитные заболевания и беременность: профилактика, диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал* 2004; 12(13):14-6.
48. Шехтман М.М. Железододефицитная анемия и беременность. *Гинекология* 2004; 4(6):204-10.
49. Beard J.L. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1288-94.
50. Cuervo L.G., Mahomed K. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. - Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
51. Taylor-Robinson D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium*. In: Mandell GL, Bennett J.E., Dolin R. (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 2027-32.
52. Horowitz J. et al. *Ureaplasma urealyticum* cervical colonization as a marker for pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48: 15-9.
53. Abele-Horn M., Scholz M., Wolff C., Kolben M. High-density vaginal *Ureaplasma urealyticum* colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 973-8.
54. Donders G.C., Van Bulck B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 431-7.
55. Paul V.K., Gupta U., Singh M. et al. Association of genital mycoplasma colonization with low birth weight. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 109-14.
56. Povlsen K., Thorsen P., Lind I. Relationship of *Ureaplasma urealyticum* biovars to the presence or absence of bacterial vaginosis in pregnant women and to the time of delivery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:65-7.
57. Gibbs R.S., Eschenbach D.A. Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 375-80.
58. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
59. Rubin P.C. Drug treatment during pregnancy. *BMJ* 1998; 317:1503-6.