

УДК 618.3-06:[616.6-022]-085.281

## Особенности применения антимикробных препаратов при беременности

Р.Я. Чилова<sup>1</sup>, А.И. Ищенко<sup>1</sup>, В.В. Рафальский<sup>2</sup><sup>1</sup> Клиника акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва, Россия<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

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 и фетотоксическое. Первичную информацию о безопасности АМП для плода получают, исходя из строения молекулы препарата, в исследованиях с использованием культуры тканей и в экспериментах на животных. Основной объем данных собирают в ходе клинических исследований и при проведении разных типов эпидемиологических исследований (типа «случай-контроль»;

проспективные когортные исследования). Наиболее распространенными в мире критериями, определяющими возможность применения ЛС при беременности, являются рекомендации, разработанные FDA. В Австралии и Швеции существуют классификации, более детально характеризующие категории препаратов. В целом, 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.

**Ключевые слова:** антимикробные препараты, беременность, эмбриотоксичность, тератогенность.

### The Use of Antimicrobials in Pregnancy

R.Ya. Tchilova<sup>1</sup>, A.I. Istchenko<sup>1</sup>, V.V. Rafalski<sup>2</sup><sup>1</sup> Obstetrics and Gynecology Clinic, Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The use of antimicrobials in pregnancy is associated with a potential risk for deleterious effect on fetus and neonate. Pregnancy may be associated with changes in pharmacokinetics because of reduced renal blood flow

and glomerular filtration, increased blood volume, changes in albumin concentrations. The above factors can lead to suboptimal dosing regimens. Antimicrobials may have the following effects: embryotoxic, teratogenic, fetotoxic. Initial safety information is obtained from analysis of chemical structure, *in vitro* and animal studies. The main data are collected in clinical and observational stu-

Контактный адрес:

Владимир Витальевич Рафальский  
raf@antibiotic.ru

dies. The most widely used criteria for determination of possibility of drugs use in pregnancy are FDA recommendations. In Australia and Sweden more detailed classifications are in use. In general, the majority of antimicrobials are relatively safe for fetus. It could be explained by the absence of specific target in mammalian cells. In addition,

antimicrobials are usually administered by relatively short courses compare to other drugs. At the same time the duration of exposure is one of the crucial factors in the development of teratogenic effect.

**Key words:** antimicrobials, pregnancy, embriotoxicity, teratogenecity.

## Введение

Применение любых лекарственных средств (ЛС), в том числе и *антимикробных препаратов* (АМП), у беременных связано с рядом особенностей, одной из главных является наличие потенциального риска неблагоприятного воздействия ЛС на плод или новорожденного. В последние годы вопросы медицинской этики, связанные с назначением ЛС у беременных, становятся все более актуальными и затрагивают не только врачей, но и общество в целом. Установлено, что около 5% дефектов развития плода обусловлены применением лекарственной терапии во время беременности [1].

АМП относятся к лекарственным средствам, наиболее часто используемым во время беременности. Проведенные в Европе фармакоэпидемиологические исследования показывают, что средняя частота назначения АМП у беременных составляет 12,3% [2]. За исключением топических, которые не абсорбируются с места введения, любые АМП, применяемые у беременных, в разной степени проникают через трансплацентарный барьер и в кровоток плода, что обуславливает необходимость в каждом случае взвешивать потенциальные пользу и вред как для матери, так и для плода при назначении того или иного АМП.

## Особенности фармакокинетики АМП у беременных

Особенности назначения АМП у беременных, помимо требований безопасности, могут быть связаны с некоторыми физиологическими изменениями у беременных, влияющими прежде всего на фармакокинетику препарата (табл. 1).

Структурные изменения в почках при беременности обуславливают дилатацию приносящей и выносящей артериол с увеличением на 50% почечного кровотока. В такой же степени повышается и клубочковая фильтрация. Подобные изменения могут приводить к повышению скорости элиминации АМП, выделяемых через почки, например, ампициллина, клиндамицина, аминогликозидов, нитрофурантоина, цефалоспоринов [4]. Кроме того, для беременности характерна задержка натрия и воды, причем ретенция натрия составляет около 900 ммоль, а задержка воды – 6–8 л. Примерно  $\frac{2}{3}$  задержанных воды и натрия распределяются в организме матери. Объем внутриклеточной и внеклеточной жидкости увеличивается на 40–50% к 20-й неделе гестации, что может изменять концентрацию АМП. При изучении фармакокинетики ампициллина у беременных установлено, что концентрации этого АМП в сыворотке на 50% ниже вследствие увеличения объема распределения и почечного клиренса [5].

Таблица 1. Физиологические изменения при беременности и их влияние на фармакокинетику ЛС [3, 4]

Физиологические изменения	Фармакокинетический эффект	Клиническое значение
Увеличение массы тела	Увеличение объема распределения ЛС	Снижение концентрации ЛС в крови и тканях
Задержка натрия и воды	Тот же	То же
Снижение уровня альбумина сыворотки	Увеличение несвязанной фракции ЛС	Ускорение распределения и выведения ЛС
Усиление печеночного метаболизма	Ускорение метаболизма ЛС	Незначительное влияние
Угнетение печеночного метаболизма	Замедление метаболизма ЛС	Незначительное влияние
Ускорение почечного кровотока	Ускорение клиренса ЛС	Снижение концентрации ЛС в крови и тканях
Усиление гломерулярной фильтрации	Ускорение почечной экскреции	То же

С учетом описанных особенностей можно предположить, что беременные получают субоптимальные дозы АМП. В связи с этим нужно помнить о необходимости в ряде случаев корректировать дозу ЛС, а с другой стороны, необходимо особенно тщательно контролировать схему назначения препарата (кратность, связь с приемом пищи), которые могут повлиять на его фармакокинетику.

В течение беременности происходит снижение уровня альбумина, что в ряде случаев может быть важно, поскольку переход препарата через плаценту определяется только его свободной фракцией. Например, ампициллин, который имеет один из самых низких показателей связывания с белками плазмы, накапливается в крови плода и амниотической жидкости в высокой концентрации, в то время как цефтриаксон, свободная фракция которого относительно невысокая, хуже проникает через плаценту и создает низкие концентрации в крови плода [4, 5].

Степень проникновения ЛС через плаценту зависит от его концентрации в плазме, молекулярной массы, пространственной конфигурации, растворимости, степени диссоциации, способности связываться с белками плазмы, проницаемости плаценты. Большинство АМП имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрациями препарата у матери [6]. Установлено, что метронидазол, хлорамфеникол и гентамицин хорошо проникают через плаценту, а пенициллины и цефалоспорины относительно пло-

хо, хотя и могут создать в тканях плода терапевтические концентрации. Промежуточное место по степени проникновения через плаценту занимают амикацин, клиндамицин и эритромицин [7].

### Источники данных о безопасности ЛС для плода

Отдельного обсуждения требует вопрос об источниках данных по безопасности применения ЛС в целом и АМП в частности у беременных (табл. 2). В первую очередь, необходимо отметить, что основной объем подобной информации собирается не до, а после выхода антибиотика на фармацевтический рынок, тогда как данные о других аспектах безопасности ЛС собираются преимущественно в ходе клинических испытаний до его регистрации [8].

Особенности химического строения молекулы ЛС и анализ характеристик препаратов, сходных по строению, не позволяют надежно прогнозировать наличие или отсутствие потенциального тератогенного действия [9]. Исследования *in vitro* в принципе позволяют в определенной степени оценить тератогенный потенциал ЛС, однако данные, полученные в ходе подобных экспериментов, не могут служить надежным источником информации и требуют последующей проверки. Например, *in vitro* было установлено, что метронидазол взаимодействует с бактериальной ДНК, что послужило поводом для предположения возможности его взаимодействия с ДНК человека и ограничить использование этого препарата у беременных. Однако клинические данные, полученные в крупных обсервационных иссле-

Таблица 2. Основные источники информации о безопасности ЛС у беременных ([8], адаптирована)

Тип исследования	Преимущества	Недостатки
Исследования <i>in vitro</i> и на животных	Позволяют получить ориентировочные данные по безопасности у человека	Перенос данных на человеческую популяцию ограничен
Описания отдельных случаев	Могут быть полезны для выявления тератогенных эффектов ЛС, применяемых в клинической практике	Информация, приводимая в подобных исследованиях, в значительной мере выявлена случайно и может носить субъективный характер
Исследования типа «случай–контроль»	Позволяют относительно быстро собрать и проанализировать информацию; недорогие; позволяют выявить редкие эффекты	Несут ретроспективный характер, описывают только одно нежелательное явление
Проспективные когортные исследования	Проспективная оценка исходов и вмешательств позволяет оценить относительно редкие виды лекарственной терапии; возможность распространения результатов на определенную популяцию	Относительно дорогие, требуют достаточно продолжительного времени для выполнения; возможно снижение статистической мощности вследствие выбытия пациентов из исследования
Рандомизированные сравнительные исследования	Исследования, в наименьшей степени подверженные систематической ошибке	По этическим соображениям редко применимы для изучения тератогенного риска

дованиях, не подтвердили этих опасений [10]. При использовании данных, полученных только *in vitro*, возможен и противоположный вариант, когда при изучении механизма действия антибиотика трудно предположить потенциальный тератогенный эффект, использование препарата в клинике позволяет выявить подобное действие [6].

Еще одним методом непрямого получения информации о безопасности ЛС являются исследования на животных (*in vivo*). Однако перенос данных, полученных на животных, возможен с несколькими ограничениями. Во-первых, в исследованиях *in vivo* используются более высокие дозы препарата, по сравнению со среднетерапевтическими у человека. Этот факт может искажать реальные данные и приводить к переоценке тератогенного потенциала ЛС, так как известно, что для его проявления доза имеет решающее значение. Например, в исследованиях на крысах установлено, что высокие дозы сульфаниламидов приводят к повышению частоты аномалий развития у плода [11], но широкий клинический опыт использования этой группы антибактериальных препаратов в середине прошлого века не подтвердил этих данных [6]. Во-вторых, существуют серьезные отличия в метаболизме лекарственных средств, их фармакокинетики при применении у разных видов лабораторных животных и человека [6]. В определенной мере подобные различия нивелируются при использовании нескольких видов млекопитающих для оценки безопасности ЛС [12].

Традиционно одним из наиболее объективных источников информации о безопасности ЛС являются клинические исследования. Однако их проведение у беременных ограничено в силу этических и юридических причин. Беременные традиционно исключаются из клинических исследований, проводящихся до регистрации препарата (I–III фазы), а инструкции по применению, как правило, содержат информацию о том, что безопасность препарата для плода не установлена [6, 9]. В ряде случаев возможно участие беременных в специально спланированных клинических исследованиях зарегистрированных препаратов для выявления потенциальных нежелательных эффектов на плод. В этом случае назначение АМП должно быть безусловно показано беременным, например, назначение антибиотика при острой пневмонии или ангине [2], а сбор данных о безопасности для плода носит вторичный характер. Исследования такого типа можно отнести к проспективным когортным исследованиям.

Проспективные когортные исследования по праву считаются одними из самых информативных и объективных источников данных о безопасности ЛС у беременных. В подобных исследованиях про-

водится наблюдение за двумя или более группами (когортами) пациентов, различающихся по препаратам, которые получают пациенты. Приведем примеры наиболее интересных исследований, данные из которых используются в настоящей публикации. Одним из самых ранних и в то же время самых крупных исследований подобного типа является The National Collaborative Perinatal Project (NCPP), выполненный в США в период 1959–1974 гг. Исследование проводилось при поддержке Конгресса США. В ходе наблюдения собиралась информация о перинатальной смертности, врожденных аномалиях, неврологических и других нарушениях. Кроме данных о ЛС, назначаемых беременным, анализировались семейный анамнез, сведения о социальном статусе. В течение 5 лет в исследование было включено 50282 женщины на всей территории США [13, 14]. Данные, полученные в ходе этого наблюдения, анализируются и в настоящее время, являясь ценным источником информации для акушеров и гинекологов, в том числе и для определения влияния ЛС на плод.

Еще одной крупной программой, реализованной в Северной Америке, является The Motherisk Program, исследовательская и образовательная программа, функционирующая в Канаде на базе детского госпиталя в Торонто с 1985 г. ([www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)). В ходе выполнения программы фиксируются случаи назначения тех или иных ЛС во время беременности с последующим анализом влияния на плод.

Частным случаем когортных исследований являются государственные программы, позволяющие документировать все случаи лекарственных назначений, а также случаи самостоятельного приема ЛС у беременных в масштабах страны. В последующем появляется возможность сопоставлять прием лекарственного препарата во время беременности и эпизоды рождения детей с аномалиями развития [15]. Такая система, например, реализована в Швеции – Swedish Medical Birth Registry [16]. Очевидно, что такой подход в полной мере возможно реализовать только в странах с высокоразвитой системой здравоохранения, предусматривающей значительные финансовые расходы на поддержание подобных программ.

Эффективным способом изучения тератогенного действия лекарственных препаратов являются исследования типа «случай–контроль». Их отличительной чертой является отслеживание случаев врожденных аномалий или других неблагоприятных эффектов на плод с последующим анализом возможных причин, в том числе и лекарственной терапии. Эта группа, в которой имели место подоб-

ные события (группа «случай»), сравнивается с группой, в которой данного эффекта не было (группа «контроль»). Примером может быть Baltimore-Washington Infant Study, посвященное изучению распространенности и факторов риска врожденной сердечно-сосудистой патологии. В ходе этого исследования, наряду со многими другими параметрами, анализировалась фармакотерапия, проводимая у беременных. Это исследование позволило выявить повышенный риск развития коарктации аорты у детей в случае приема в течение беременности нитрофурантоина [17]. Заслуживает внимания одна из самых масштабных программ по мониторингу тератогенных эффектов, построенная по типу исследования «случай–контроль» – Венгерская программа по надзору за врожденными аномалиями (НСССА), которая функционирует с 1980 года [18]. На 1996 г. база данных этого проекта включала сведения о назначении лекарственных препаратов 38151 беременной, дети которых родились без аномалий развития, и о 22865 случаях рождения детей с аномалиями развития.

**Классификация степеней риска неблагоприятного воздействия на плод**

Наиболее распространенными в мире ориентирами, определяющими возможность применения ЛС при беременности, являются рекомендации, разработанные Управлением США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA – Food and Drug Administration). Согласно этим рекомендациям, все ЛС делятся на 5 категорий – А, В, С, D и X (табл. 3). В Австралии и Швеции помимо указанных категорий, лекарственные препараты подразделяются еще и на группы, соответствующие определенной степени риска (табл. 4) [19, 20]. Австралийская и шведская классификации во многом сходны, особенно в части более детального анализа категории В и несколько отличаются от классификации, используемой в США. Несмотря на более

жесткие требования, в классификации FDA некоторые препараты попадают в категорию безопасных для применения у беременных женщин, в то время как в Австралии и Швеции они зачислены в категорию более опасных препаратов с точки зрения риска для плода [21]. По мнению отдельных авторов, такие расхождения связаны с тем, что в американской классификации учтен только фактор риска, но не доза препарата [22].

**Основные виды неблагоприятного действия ЛС на плод**

В силу быстрого клеточного деления и процессов дифференцировки плод в большей степени, чем организм взрослого человека или ребенка, подвержен неблагоприятному воздействию окружающей среды. Воздействие веществ, не причиняющих вреда взрослому организму, может вызывать развитие тяжелых поражений у плода. Организм человека в начальном периоде развития проходит 3 этапа: период бласто- и эмбриогенеза; фетальный период; период новорожденности. Поэтому лекарства, применяемые беременной женщиной, могут вызвать 3 варианта воздействия на будущего ребенка, в зависимости от периода, в который они принимаются: эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое [23].

Эмбриотоксическое воздействие ЛС может возникнуть в первые 2–3 нед после оплодотворения и заключается в отрицательном влиянии на зиготу и бластоцисту, находящиеся в просвете фаллопиевых труб или в полости матки. Этот период еще называют периодом «все или ничего», так как внешнее воздействие в этот период либо вызывает гибель бластоцисты, либо ее развитие продолжается [24].

О тератогенном воздействии ЛС говорят, если оно развивается с 3-й до 10–12-й недели развития плода. Под тератогенным подразумевают воздействие, приводящее к нарушению развития органов или систем органов у плода и проявляющееся ана-

Таблица 3. Классификация антибиотиков по категориям безопасности при применении у беременных (FDA, США)

Категория по FDA	Антибиотики
А	Нет
В	Пенициллины, аминопенициллины, аминопенициллины + ингибиторы β-лактамаз, цефалоспорины, меропенем, азтреонам, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин, сульфаниламиды
С	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем
D	Тетрациклин, аминогликозиды (кроме гентамицина)
X	Нет



Таблица 4. Категории безопасности ЛС при применении у беременных (классификации FDA и Австралийского Комитета по оценке лекарственных препаратов [19, 20, 93, 94])

Категория	Австралия	Швеция	США (FDA)
A	Назначение лекарственных препаратов большому количеству женщин репродуктивного возраста не сопровождается достоверным повышением частоты пороков развития или любых других прямых или не прямых эффектов на плод	Лекарства, которые принимали большое количество беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на репродуктивную функцию, увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего действия на плод	Контролируемые исследования у женщин не выявили риска для плода
B	Назначение лекарственных препаратов ограниченному количеству женщин репродуктивного возраста не сопровождается достоверным повышением частоты пороков развития или любых других прямых или не прямых эффектов на плод	Лекарства, которые принимали только небольшое число беременных и женщин детородного возраста, не влияли на увеличение частоты аномалий, не оказывали прямого или косвенного повреждающего действия на плод. Ограничен опыт изучения эффектов препаратов у женщин.	В опытах на животных не выявлено неблагоприятного влияния на плод, а клинические исследования не проводились. Либо в опытах на животных выявлен риск тератогенного действия, который не подтвержден при проведении клинических исследований
B1	Исследования на животных не выявили достоверного увеличения риска неблагоприятного воздействия на плод	Исследования на животных не выявили увеличения частоты повреждений плода или каких-либо других нарушений репродуктивной функции	
B2	В исследованиях на животных с недостаточным высоким методическим качеством не выявлено достоверного увеличения риска неблагоприятного воздействия на плод	Результаты исследований на животных незначительны, доказательств повреждающего действия на плод или каких-либо других нарушений репродуктивной функции не получено	
B3	Исследования на животных выявили повышенную частоту неблагоприятного воздействия на плод, однако значимость таких воздействий для человека не установлена	В исследованиях на животных выявлено увеличение частоты поражений плода или других нарушений репродуктивной функции, однако не определена клиническая значимость полученных результатов	
C	Препараты, которые вследствие своих фармакологических эффектов оказывают или могут оказывать неблагоприятный эффект (за исключением пороков развития) на плод или новорожденного ребенка. Эффект может быть обратимый	ЛС, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной тератогенных эффектов. В опытах на животных показано увеличение проявлений повреждений плода или других нарушений репродуктивной функции	Опыты на животных выявляют повышенный риск неблагоприятного воздействия на плод. Клинические исследования не проводились либо отсутствуют данные об опытах на животных и клинических исследованиях
D	Препараты, которые повышают или предположительно повышают частоту аномалий развития или неблагоприятных нарушений в развитии плода	ЛС, которые повышают (или имеется подозрение на это) частоту возникновения аномалий или неблагоприятных нарушений развития плода. В эту категорию входят препараты с первичной тератогенной активностью, которые оказывают прямое или косвенное повреждающее влияние на плод	Существует доказательство неблагоприятного влияния препарата на плод, но возможная польза от приема препарата может перевесить риск неблагоприятного воздействия на плод
X	Препараты, которые обуславливают риск развития неблагоприятного поражения плода и которые не могут применяться у беременных или при вероятности забеременеть		Существует доказательство неблагоприятного влияния препарата на плод и риск неблагоприятного воздействия на плод перевешивает возможную пользу от приема препарата

томическими аномалиями или нарушением их функции. Вариант порока зависит от срока беременности. Наиболее опасный период для развития «больших» пороков развития – 3–10-я неделя внутриутробного развития. Вероятность развития порока зависит не только от назначаемого беременной женщине ЛС, но и от ее возраста (вероятность возрастает, если беременная моложе 17 или старше 35 лет), состояния здоровья, функционирования органов выделения, дозы ЛС, длительности его назначения, генетической предрасположенности к развитию того или иного порока. На поздних сроках беременности органы плода в основном сформированы, поэтому ЛС уже не могут вызвать больших анатомических дефектов. Повреждение может проявиться в недоношенности, повреждении тканей, заторможенной или нарушенной функции органа или поведенческой реакции [12].

Фетотоксическое действие является следствием чрезмерно выраженного, характерного для данного лекарства, воздействия на плод (чаще в последние недели беременности) или специфической для препарата нежелательной реакции. Например, аминогликозидные антибиотики могут проявить ототоксическое действие.

### Использование антимикробной терапии при инфекционных заболеваниях у плода

Необходимость назначения антимикробных препаратов может возникнуть даже в случае отсутствия инфекционных заболеваний у матери или когда заболевание у матери протекает бессимптомно и не требует фармакологического вмешательства. Такие клинические ситуации складываются в случае развития инфекционных заболеваний плода или высокого риска их возникновения.

Быстрый прогресс в последние 20 лет в области пренатальной диагностики явился стимулом для развития нового направления в медицине на стыке акушерства и клинической фармакологии - феталь-

ной фармакотерапии. Данное направление изучает возможность применения фармакотерапии для лечения или профилактики заболеваний у плода. В настоящее время определен круг инфекционной патологии плода, при которой эффективно назначение антимикробных препаратов (табл. 5) [91]. Примером подобного подхода является профилактика и терапия токсоплазмоза у плода. Основой терапии является применение спирамицина, который накапливается в плаценте в концентрации, в 5 раз превышающей концентрацию в крови [92], что позволяет достичь эрадикации инфекции.

### Особенности применения отдельных АМП при беременности

**β-лактамы.** Пенициллины – одна из самых старых групп антибактериальных препаратов, применяемых с 40-х годов прошлого столетия. Соответственно информация по безопасности пенициллинов у беременных накапливается уже более 50 лет [25]. Установлено, что уровень пенициллинов в крови ниже, а их почечный клиренс выше во время беременности по сравнению с небеременными женщинами [26]. Пенициллины проникают через плаценту за счет диффузии. Введение пенициллинов с высокой степенью связывания с белками плазмы (оксациллин) может приводить к созданию более низких концентраций в тканях плода и амниотической жидкости, напротив – использование антибиотиков, плохо связывающихся с белками плазмы, позволяет создавать высокие концентрации [27].

В ходе исследования NСРР было зафиксировано 3546 случаев назначения пенициллина в I триместре беременности. Повышения риска развития неблагоприятного воздействия на плод найдено не было [13]. В связи с тем, что амоксициллин является одним из самых назначаемых антибиотиков в мире, группой исследователей из Дании было проведено популяционное исследование, специально для изучения влияния этого АМП на плод. В ходе

Таблица 5. Состояния, при которых антибиотикотерапия направлена на лечение инфекционных заболеваний у плода

Инфекции у плода	Препарат	Тип исследований, доказывающих эффективность применения
Вызванные стрептококками группы В	Пенициллин	Метаанализ [83]
ВИЧ-инфекция	Зидовудин, ингибиторы протеазы ВИЧ	Рандомизированное контролируемое исследование, метаанализ [84, 85]
Листериоз	Ампициллин	Когортное исследование [86]
Сифилис	Пенициллин	Контролируемое исследование [87]
Токсоплазмоз	Спирамицин	Контролируемое исследование [88, 89]
Герпес опоясывающий	Ацикловир	Проспективное когортное исследование [90]

исследования фиксировали массу тела новорожденных, частоту преждевременных родов, самопроизвольных аборт, врожденных пороков развития, а также уровень перинатальной смертности [28]. В исследование были включены впервые родившие женщины (всего 401 случай), которые во время беременности получали амоксициллин. Контрольная группа состояла из 10237 женщин, которые в течение 3 мес до беременности и на всем ее протяжении не принимали никаких ЛС. Оказалось, что средняя масса тела новорожденных от матерей, получавших амоксициллин, оказалась на 57 г больше, чем у рожденных от матерей контрольной группы. Исследование не обнаружило достоверного увеличения риска неблагоприятного исхода беременности при применении амоксициллина.

Накоплен опыт по применению во время беременности клавулановой кислоты. При назначении ампициллина в комбинации с клавулановой кислотой 80 беременным не отмечалось никакого повышения частоты аномалий развития или других неблагоприятных воздействий на плод [29]. В другом исследовании при обследовании 556 детей, матери которых получали клавулановую кислоту в I триместре беременности, не выявлено повышенного риска развития врожденных дефектов [27]. Особый интерес представляет проспективное исследование, проведенное в Израиле, которое было спланировано специально для выяснения наличия или отсутствия тератогенного влияния клавулановой кислоты. С этой целью проводили сравнение между двумя группами: в первую включали беременных, получавших терапию амоксициллином, во вторую – амоксициллином в комбинации с клавулановой кислотой. В ходе исследования регистрировали частоту развития аномалий развития, а также перинатальную смертность, частоту спонтанных и медицинских абортов, гестационный возраст при рождении, массу тела новорожденного, ряд параметров жизнедеятельности плода. В исследование было включено по 191 беременной в каждую группу. Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами [2].

Концентрация цефалоспоринов в сыворотке крови беременных ниже, чем у небеременных женщин, получающих эквивалентные дозы этих антимикробных препаратов. Изменения фармакокинетики цефалоспоринов обусловлены, в основном, сокращением периода полувыведения и повышением объема распределения. Цефалоспорины способны проникать через плаценту [27]. В исследовании Medicaid проводился анализ данных о состоянии 5000 новорожденных, матери которых получали в течение I триместра беременности терапию цефало-

споридами. Оказалось, что частота развития аномалий разная для разных цефалоспоринов. Она максимальная в случае применения цефтриаксона (6,7%) и цефаклора (5,6%) и минимальная при использовании цефуросима (2,1%). В то же время частота спонтанного возникновения аналогичных аномалий составляла 1–3%. Необходимо отметить, что исследование носило несравнительный характер, что не позволяет провести количественное сравнение с расчетом статистических параметров [30]. В менее репрезентативном исследовании, в которое было включено 308 беременных, не было выявлено достоверного возрастания риска неблагоприятных последствий для плода при назначении цефалоспоринов [31].

Отдельно изучалась безопасность цефуросима. В проспективном когортном исследовании анализировали исходы 212 беременностей, из которых 106 беременных получали в I триместре цефуросим, а 106 составили группу сравнения. Оказалось, что использование цефуросима не приводит к увеличению частоты развития аномалий развития, а также не повышает риск рождения недоношенного или нежизнеспособного ребенка [32].

У беременных женщин практически в два раза увеличивается объем распределения имипенема и скорость его элиминации по сравнению с небеременными женщинами, за счет этого пиковая концентрация препарата в плазме снижается почти в 2,5 раза [33]. Эти изменения требуют коррекции дозы препарата у беременных. Имипенем относится к классу С по классификации FDA в связи с наличием данных о тератогенном действии у животных, исследования у человека не проводились. Меропенем относится к классу В.

Из числа применяемых  $\beta$ -лактамов антибиотиков в настоящее время отсутствуют данные о безопасности тикарциллина при беременности [30].

**Макролиды.** В экспериментальных исследованиях показано, что макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин) плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в кровотоке плода, составляющие соответственно 3,0, 4,3 и 2,6% от концентрации в крови матери. Кларитромицин достигает 6,1% от концентрации в крови матери [17].

Одна из самых больших баз данных по безопасности макролидов (эритромицин, спирамицин, рокситромицин, олеандомицин, джозамицин) создана при анализе результатов исследования HCCSCA [34]. Для изученных макролидов не было выявлено статистически значимого повышения частоты встречаемости аномалий развития при их использовании у беременных. В то же время использова-



ние олеандомицина, в отличие от других макролидов, обуславливает в 3 раза более высокий риск рождения незрелого плода [35].

В рамках другого исследования – Collaborative Perinatal Project был накоплен опыт применения эритромицина или эритромицина эстолата во время беременности в 230 случаях. Не было зафиксировано ни одного случая развития врожденных дефектов [14]. В то же время имеются публикации [36], согласно которым не рекомендуется применять эритромицина эстолат вследствие высокой частоты (10%) развития гепатита у беременных при назначении препарата во II триместре беременности.

При применении программы изучения врожденных дефектов сердечно-сосудистой системы в Швеции было установлено, что прием беременными макролидов, особенно эритромицина, связан с достоверно повышенным риском возникновения дефектов сердечно-сосудистой системы у плода: отношение шансов 1,79 и 1,91 соответственно. По мнению исследователей, обнаруженные факты объясняются не столько влиянием антибиотиков, сколько вирусных инфекций, по поводу которых часто назначались макролиды [16].

В исследовании Motherisk зарегистрировано 157 исходов беременностей, в ходе которых беременные получали кларитромицин, причем в 122 случаях препарат назначали в I триместр. Частоту аномалий развития сравнивали с аналогичными данными контрольной группы (не получавшими лекарственных препаратов). Достоверных различий между группами не выявлено (2,3 и 1,4%). Однако была зафиксирована достоверно более высокая частота спонтанных аборт (14%) в группе беременных, получавших кларитромицин, по сравнению с контролем (7%) [37].

Безопасность для плода азитромицина была изучена в когортном исследовании. При сравнении исходов беременностей у женщин, получавших и не получавших этот препарат в I триместре, оказалось, что не было выявлено аномалий плода, однако зафиксирован случай эктопической беременности в группе беременных, получавших азитромицин [38]. Необходимо отметить, что азитромицин при терапии хламидийной инфекции у беременных в 5 раз реже вызывает нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ по сравнению с эритромицином при их одинаковой эффективности [39].

Хотя проспективные сравнительные исследования по изучению безопасности спирамицина у беременных не проводились, спирамицин является препаратом выбора для терапии токсоплазмоза у беременных. В мире накоплен достаточно большой

опыт применения препарата, свидетельствующий о его безопасности для плода [40].

**Аминогликозиды.** Уровень аминогликозидов в сыворотке крови у беременных ниже, чем у небеременных женщин, при использовании эквивалентных доз, что обусловлено, в первую очередь, более быстрой элиминацией антибиотиков этой группы [27]. Концентрация аминогликозидов в крови плода ниже, чем в крови матери.

В целом, при изучении возможных тератогенных эффектов аминогликозидов в исследовании НСССА не было выявлено повышенной частоты аномалий развития, а наибольшую токсичность проявили канамицин и стрептомицин [41].

В исследовании NCPP было проведено наблюдение за исходами 355 беременностей, в ходе которых были зафиксированы случаи назначения стрептомицина, причем в 135 случаях препарат назначался в I триместр беременности. Не было выявлено повышения частоты врожденных аномалий по сравнению с таковой в популяции не получавших стрептомицин [13]. В наблюдении за 1619 беременными, получающими терапию по поводу туберкулеза, включавшую стрептомицин, также не было выявлено тератогенного действия препарата: частота аномалий развития составила 2,3% у пациенток, получавших стрептомицин, по сравнению с 2,5% в группе беременных, не получавших этот антибиотик [42]. Однако зафиксировано несколько случаев потери слуха детьми, родившимися от матерей, получавших стрептомицин во время беременности [43, 44]. Кроме того, при наблюдении 13 детей, родившихся от матерей, получавших во время беременности стрептомицин, оказалось, что у 40% в той или иной степени отмечаются нарушения в аудиограмме [45].

Показано, что гентамицин может вызывать поражение почек у новорожденных, рожденных от матерей, получавших этот препарат в течение беременности [46]. В доступной литературе нет данных о тератогенном действии гентамицина.

Случаи применения неомицина, так же как и стрептомицина, регистрировались в исследовании NCPP, всего изучено 30 подобных случаев. Не было зарегистрировано неблагоприятных исходов беременности [13]. В литературе не описано случаев тератогенного или эмбриотоксического действия амикацина при применении его у беременных. Несмотря на отсутствие данных о тератогенном действии канамицина, описаны случаи ототоксического действия антибиотика на плод при применении его в течение беременности в высоких [47] и среднетерапевтических дозировках [30]. В среднем частота снижения слуха у новорожденных при использовании канамицина у беременных составила 2,3% [30].

Не зафиксированы случаи ототоксического или нефротоксического действия тобрамицина на плод, однако существует некоторая настороженность в отношении его возможного тератогенного действия. В Мичиганском исследовании был проанализирован 81 случай применения тобрамицина у беременных, при этом у 3,7% новорожденных были зафиксированы аномалии развития [30]. В другом исследовании применение тобрамицина во время II и III триместров беременности не сопровождалось повышением частоты аномалий развития плода [48].

Считается, что при выборе аминогликозидов для терапии беременных необходимо отдавать предпочтение гентамицину в связи с гораздо большим опытом применения его у этой категории пациенток. Гентамицин рекомендуется использовать у беременных 1 раз в сутки [49].

**Фторхинолоны.** В настоящее время назначение фторхинолонов беременным противопоказано. Основанием для этого послужили данные исследований, полученных при применении фторхинолонов у неполовозрелых млекопитающих – крыс, щенков некоторых пород собак, морских свинок, кроликов и обезьян. Установлено, что фторхинолоны в дозах, превышающих среднетерапевтические для человека в 7 раз, оказывают хондротоксический эффект, в частности развитие необратимых эрозий и трещин синовиальных поверхностей суставов [50–53]. Впоследствии эти данные были экстраполированы на человека, в связи с чем в большинстве стран использование фторхинолонов у беременных и детей запрещено.

Однако ретроспективный анализ использования фторхинолонов у детей и беременных, а также многочисленных клинических исследований не подтверждают наличие необратимой хондротоксичности при применении у людей [54]. Очевидно вопрос о возможности использования фторхинолонов у детей и беременных остается открытым и выходит за рамки этой статьи. Большинство специалистов и официальные руководства не рекомендуют применять данную группу препаратов и рекомендуют отдавать предпочтение альтернативным антибиотикам [41].

**Линкозамиды.** Установлено, что клиндамицин проникает через плаценту и достигает концентрации в пуповинной крови, составляющей 50% от концентрации в крови матери. Фармакокинетика клиндамицина при беременности практически не изменяется [27].

В исследовании Medicaid были зафиксированы исходы 647 назначений клиндамицина беременным в течение I триместра беременности. Частота выявления аномалий развития статистически не отлича-

лась от популяции в целом (4,8 и 4,3% соответственно) [30]. В другом исследовании, которое было выполнено как двойное слепое проспективное рандомизированное, 104 женщины получали лечение клиндамицином в дозе 450 мг в сутки в течение 6 нед во время II и III триместра гестации. Не было выявлено достоверного нарастания частоты аномалий развития по сравнению с плацебо (3,9 и 4,4% соответственно) [27]. Также не выявило неблагоприятных эффектов на плод исследование НСС-SCA [55]. Данные о безопасности системного применения линкомицина у беременных крайне ограничены. Опубликованные единичные исследования не выявили повышенного риска развития врожденных аномалий [56].

**Тетрациклины.** Тетрациклины легко проникают через плаценту и прочно связываются с развивающейся костной тканью и зачатками зубов, образуя хелатные соединения с кальцием. Подобные соединения имеют типичную желтовато-коричневую окраску. Кроме того, при назначении тетрациклинов может развиваться гипоплазия эмали, угнетение роста костей и нарушение их структуры. Дисколорация зубов обычно имеет место при использовании тетрациклинов во II и III триместре беременности, после 24 нед гестации, тогда как поражение костной ткани характерно при назначении препаратов этой группы недоношенным [27]. Среди антибиотиков группы тетрациклинов риск развития дисколорации зубной ткани минимальный при использовании доксициклина [57].

Доказательств наличия других типов эмбриотоксического действия тетрациклинов в больших популяционных исследованиях получено не было, либо данные были противоречивы. В исследовании NCPP под наблюдением находилась 341 беременная женщина, получившая во время I триместра гестации тетрациклин. Было выявлено статистически достоверное повышение частоты развития врожденных аномалий развития [13]. В исследовании НССССА выявлено 56 случаев развития дефектов развития у детей, родившихся от матерей, принимавших во время беременности доксициклин. При сравнении этих случаев с популяцией женщин, не получавших доксициклин, выявляются достоверные различия в частоте аномалий развития при приеме доксициклина: отношение шансов – 1,6 (доверительный интервал 1,1–2,3) [58]. Более детальный анализ медицинской документации позволил выявить высокую частоту назначения тетрациклина во время 2-го месяца гестации у беременных в случае выявления дефектов развития нервной трубки, расщелины неба, множественных дефектов органов, включая комбинации дефектов нервной

трубки и недоразвития сердечно-сосудистой системы. В Венгрии использование тетрациклина при беременности рассматривается как признак оставившейся беременности [59].

В исследовании Medicaid были отслежены отделенные результаты 1004 случаев назначения тетрациклина, 1795 – доксициклина и 181 – миноциклина беременным женщинам. Не было выявлено статистически достоверного повышения частоты аномалий развития [30].

У детей, родившихся от матерей, получавших во время беременности окситетрациклин, достоверно более часто развивались комбинированные дефекты развития нервной трубки и аномалии развития сердечно-сосудистой системы: отношение шансов – 12,9 (доверительный интервал 3,8–44,3) [60].

**Рифампицин.** Исследования на животных выявили отличия в действии рифампицина на плод различных млекопитающих. Так, при испытании на кроликах рифампицин показал хорошие результаты, однако эмбриотоксичность проявилась у крыс и мышей. В то же время не было выявлено нежелательного действия на плод при назначении препарата женщинам. Считается, что рифампицин не обладает тератогенными эффектами [61]. В одном из исследований при анализе возможных тератогенных эффектов рифампицина установлено, что он вызывает развитие врожденных аномалий не чаще, чем в контрольной группе [62]. В другом исследовании, включавшем 84 беременных, уровень аномалий развития при приеме рифампицина не превышал аналогичный уровень в популяции в целом [63]. Таким образом, вероятность тератогенного действия рифампицина довольно низка, что позволяет использовать его при беременности [41].

**Сульфаниламиды.** Сульфаниламиды легко проникают через плаценту в течение всего периода гестации [64], достигая концентрации, равной 50–90% от концентрации в крови матери. Сывороточные концентрации сульфаниламидов у беременных и небеременных женщин практически не отличаются [27].

В больших популяционных исследованиях, проведенных в конце 60-х – начале 70-х гг. прошлого столетия, не выявлено тератогенного действия на плод у сульфаниламидов (включая ко-тримоксазол) [13, 65, 66]. В более поздних работах установлено, что у детей, родившихся от матерей, принимавших в ходе беременности ингибиторы дигидрофолатредуктазы, например, триметоприм, был достоверно выше риск развития дефектов сердечно-сосудистой системы. В целом отношение шансов развития сердечно-сосудистых дефектов составило 2,2 (95% доверительный интервал – 1,4–3,5), расщелины неба – 2,5 (1,5–4,2) и дефектов мочевыводящей систе-

мы – 2,5 (1,2–5,0) [67]. Данные, свидетельствующие о повышении риска отдельных видов аномалий развития, в частности дефектов развития сердечно-сосудистой системы в 2–3 раза, были подтверждены в более поздних исследованиях [27].

При назначении сульфаниламидов на поздних сроках беременности возможно развитие токсического действия на плод в результате нарушения метаболизма билирубина и, возможно, ядерной желтухи. Тяжелая желтуха у новорожденных может развиваться вследствие приема матерью сульфаниламидов во время родов, кроме того, описано развитие острой гемолитической анемии у плода при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [68, 69].

**Нитрофураны.** В настоящее время накоплено достаточно много данных по безопасности нитрофурантоина у беременных, полученных как в отдельных исследованиях, так и в результате их метаанализа [70–73]. По данным шведских ученых, назначение беременным нитрофурантоина приводит к достоверному повышению риска развития дефектов сердечно-сосудистой системы у плода: отношение шансов – 1,68 [16]. Аналогичные данные были получены в Балтиморско-Вашингтонском исследовании, в ходе которого установлена связь между приемом нитрофурантоина беременными с последующим возникновением коарктации аорты у новорожденных [18].

В исследовании Medicaid проанализированы исходы 1292 случаев назначения нитрофурантоина в I триместре беременности. Частота развития «больших» аномалий развития составила 4%, что сравнимо со спонтанным уровнем развития аномалий в популяции [70]. В другом ретроспективном исследовании, при котором были изучены исходы 91 случая назначения нитрофурантоина в разные сроки беременности, также не было выявлено достоверного увеличения частоты врожденных аномалий [71].

В проспективном исследовании результатов антибиотикотерапии пиелонефрита у беременных 200 женщин получали терапию нитрофурантоином. В ходе исследования не было обнаружено повышения частоты аномалий развития или неблагоприятного влияния на плод [72]. Метаанализ 4 исследований применения нитрофурантоина у беременных также не выявил достоверного повышения частоты врожденных дефектов [73].

В то же время, нитрофурантоин может быть причиной гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и у пациентов с дефицитом глутатиона. В силу возрастного дефицита глутатиона в эритроцитах новорожденных в некоторых руководствах не рекомен-

дуются использовать нитрофурантоин на поздних сроках беременности [74].

В исследовании NCPP не было зафиксировано увеличение частоты врожденных дефектов при использовании у беременных другого нитрофурана – фуразолидона [13, 30].

**Метронидазол.** Данные о безопасности использования метронидазола у беременных носят противоречивый характер [75]. С одной стороны, выявлено карциногенное действие метронидазола у крыс и других грызунов, с другой стороны, 40-летний опыт применения в клинике не выявил подобных эффектов у человека [76]. Эти факты, а также данные некоторых ранних исследований типа «случай–контроль», которые выявили достоверное повышение частоты возникновения врожденных дефектов при использовании метронидазола у беременных, послужили основой рекомендаций о запрещении использования этого препарата во время беременности [77].

Однако в более поздних эпидемиологических исследованиях не было выявлено достоверного повышения риска возникновения аномалий развития или любых других нежелательных воздействий на плод. Например, в исследовании Medicaid проанализировано 1387 случаев назначения метронидазола беременным [78], а также в упоминавшемся ранее венгерском исследовании HCCSCA при анализе 1706 случаев использования метронидазола у беременных [79].

В двух метаанализах, объединяющих данные 7 и 5 исследований соответственно, не выявлено доказательств неблагоприятного воздействия метронидазола на плод: отношение шансов развития врожденной аномалии у ребенка, родившегося от матери, принимавшей метронидазол, по сравнению с контрольной группой составило 0,93 (95% доверительный интервал – 0,073–1,18) [80, 81].

**Другие группы антибактериальных препаратов.** В настоящее время накоплено ограниченное количество информации об использовании ванкомицина у беременных. Опубликовано несколько случаев рождения здоровых детей от матерей, полу-

чавших во время беременности ванкомицин [82].

Отсутствуют сведения, подтверждающие негативное влияние линезолида на развитие плода, хотя некоторые исследователи указывают на эмбриотоксичность линезолида при назначении некоторым лабораторным млекопитающим [41].

В большом обсервационном исследовании, выполненном в 1980–1996 гг. в Венгрии, было установлено, что у пациенток, дети которых родились без признаков врожденных аномалий ( $n=38151$ ), хлорамфеникол назначали в 0,13% случаев, а в группе пациенток, у которых рождались дети с теми или иными дефектами ( $n=22865$ ) – в 0,23% случаев. Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами.

### Заключение

Анализ литературы, посвященной применению АМП при беременности, позволяет сформулировать ряд особенностей, характерных только для этой группы ЛС.

1. АМП обладают относительно высокой безопасностью в отношении плода, 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.

2. В ряде случаев своевременное назначение АМП для терапии отдельных инфекций может приводить к снижению риска неблагоприятного воздействия на плод. Это объясняется наличием нежелательного влияния многих инфекций на плод, таких, например, как токсоплазмоз, инфекции, вызванные разными типами вируса герпеса, сифилис и др.

3. Физиологические изменения при беременности могут существенно влиять на фармакокинетику АМП, обуславливая, в первую очередь, уменьшение концентрации препаратов в крови и тканях, что может служить причиной снижения их эффективности и повышения безопасности.

### Литература

1. Rao J.M., Arulappu R. Drug use in pregnancy. How to avoid problems. *Drugs* 1981; 22:409-14.
2. De Vigan C., De Walle H.E., Cordier S. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. Occupational exposures and congenital anomalies. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:977–82.

2. Korzeniowski O.M. Antibacterial agents in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:639-51.
4. Chow A.W., Jewesson P.J. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 1985; 7:287-313.
5. Philipson A. Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:297-309.
6. Weller T.M.A., Rees E.N. Antibacterial use in Pregnancy. *Drug Safety* 2000; 22:335-8.



7. Zhang Y., Zhang Q., Xu Z. Tissue and body fluid distribution of antibacterial agents in pregnant and lactating women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1997; 32:288-92.
8. Irl C., Hasford J. Assessing the Safety of Drugs in Pregnancy: The Role of Prospective Cohort Studies. *Drug Safety* 2000; 22:169-77.
9. Mitchell A.A. Systematic Identification of drugs that cause birth defects - A New Opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349:2556-9.
10. Robbie M.O., Sweet R.L. Metronidazole use in obstetrics and gynecology: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:865-81.
11. Kato T., Kitagawa S. Production of congenital abnormalities in the fetuses of rats and mice with various sulphonamides. *Congenit Abnormal* 1973; 13:7-15.
12. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338:1128-37.
13. Heinonen O.P., Sloane D., Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton (MA): Publishing Sciences Group, 1977. p.435.
14. Hardy J.B. The Collaborative Perinatal Project: lessons and legacy. *Ann Epidemiol* 2003; 13:303-11.
15. Kennedy D.L., Uhl K., Kweder S.L. Pregnancy Exposure Registries. *Drug Safety* 2004; 27:215-28.
16. Kallen B.A.J., Olausson P.O. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003; 17:255-61.
17. Ferencz C., Correa-Villasenor A., Loffredo C.A., Wilson P.D. Genetics and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981-1989. *Perspect Ped Cardiol* 5. New York: Futura Publishing Comp., Inc.; 1997.
18. Witt A., Sommer E.M., Cichna M., Postlbauer K., Widhalm A., Gregor H. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:816-9.
19. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in Pregnancy. An Australian Categorization of Risk, 1992.
20. PASS. Classification of medical products for use during pregnancy and lactation. The Swedish system. Stockholm: LINFO, Drug Information Ltd. 1993
21. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. М: «Когито-Центр»; 2004.
22. Addis A., Sharabi S., Bonati M. Risk classifications systems for drugs use during pregnancy. *Drug Safety* 2000; 23:245-53.
23. Olsen J., Czeizel A., Sorensen H.T., Nielsen G.L., de Jong van den Berg L.T., Irgens L.M., et al. How do we best detect toxic effects of drugs taken during pregnancy? A EuroMap paper. *Drug Saf* 2002; 25:21-32.
24. Polifka J.E., Friedman J.M. Clinical teratology: identifying teratogenic risks in humans. *Clin Genet* 1999; 56:409-20.
25. Hutter A., Parks J. The transmission of penicillin through the placenta: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 49:663-5.
26. Heikkila A.M., Erkkola R.U. The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81:919-21.
27. Niebyl J.R. Antibiotics and Other Anti-infective Agents in Pregnancy and Lactation. *Am J Perinatol* 2003; 20:405-14.
28. Jepsen P., Skriver M.V., Floyd A., Lipworth L., Schonheyder H.C., Sorensen H.T. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:216-21.
29. Pedler S.J., Bint A.J. Comparative study of amoxicillin/clavulanic acid and cephalexin in the treatment of bacteruria during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:508-10
30. Einarson A., Shuhaiber S., Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs* 2001; 3:803-16.
31. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1289-96.
32. Berkovitch M., Segal-Socher I., Greenberg R., Bulkowshstein M., Arnon J., Merlob P., Or-Noy A. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:161-5.
33. Heikkila A., Renkonen O.V., Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2652-5.
34. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13:531-6.
35. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:234-7
36. McCormack W.M., George H., Donner A. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12:630-5.
37. Einarson A., Phillips E., Mawji F., D'Alimonte D., Schick B., Addis A., et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15:523-5.
38. Bush M.R., Rosa L. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydia infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:61-3.
39. Adair C.D., Gunter M., Stovall T.G., McElroy G., Veille J.C., Ernest J.M. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 91:165-8.
40. Desmots G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 50:1110-6.
41. Rosental M. How safe is that antimicrobial you are writing for the female patient? *Infectious disease news*. September 2003.
42. Marynowski A., Sianozecka E. Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated because of tuberculosis. *Ginekol Pol* 1972; 43:713-5.



43. Leroux M. Existe-t-il une surdite congenitale acquise due a la streptomycine? *Ann Otolaryngol* 1950; 67:194-6.
44. Robinson G.C., Cambon K.G. Hearing loss in infants of mothers treated with streptomycin during pregnancy. *N Engl J Med* 1964; 281:949-51.
45. Conway N., Birt B.D. Streptomycin in pregnancy: effect on the fetal ear. *BMJ* 1965; II:260-3.
46. Chan K.W., Ng W.L. Gentamycin nephropathy in the neonate. *Pathology* 1985; 17:514-5.
47. Jones H.C. Intrauterine ototoxicity: a case report and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1973; 65:201-3.
48. Bourget P., Fernandez H., Delouis C. Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women: safety and efficacy of a once-daily dose regimen. *J Clin Pharm Ther* 1991; 16:167-76.
49. Mitra A.G., Whitten K., Laurent S.L., Anderson W.E. A randomized, prospective study comparing once-daily gentamicin versus thrice-daily gentamicin in the treatment of puerperal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:786-92.
50. Stahlmann R., Merker H.J., Hinz N., Chahoud I., Webb J., Heger W., Neubert D. Ofloxacin in juvenile non-human primates and rats. Arthropathia and drug plasma concentrations. *Arch Toxicol* 1990; 64:193-204.
51. Stahlmann R., Forster C., Shakibaei M., Vormann J., Gunther T., Merker H.J. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2013-8.
52. Kato M., Onodera T. Morphological investigation of cavity formation in articular cartilage induced by ofloxacin in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1988; 11:110-9.
53. Gough A.W., Kasali O.B., Sigler R.E., Baragi V. Quinolone arthropathy-acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol* 1992; 20:436-49.
54. Loebstein R., Addis A., Ho E., Andreou R., Sage S., Donnenfeld A.E., et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a Multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agent Chem* 1998; 42:1336-9.
55. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H. T., Olsen J. A teratological study of lincosamides. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:579-580.
56. Mickal A., Panzer J.D. The safety of lincomycin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:1071-4.
57. Forti G., Benincori C. Doxycycline in the teeth. *Lancet* 1969; I (7598):782
58. Czeizel A.E., Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997; 89:524-8.
59. Czeizel A.E. Analysis of medical indications for induced abortions. *Orvosi Hetilap* 1983; 124:1297-302.
60. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:27-33.
61. Warkany J. Antituberculous drugs. *Teratology* 1979; 20:133-8.
62. Steen J.S.M., Stainton-Ellis D.M. Rifampin in pregnancy. *Lancet* 1977; II:604-5.
63. Jentgens H. Antituberkulose chemotherapie und sshwanger-shaftsabburch. *Prax Pneumol* 1973; 27:479-88.
64. Reid D.W.J., Caillie G., Kaufman N.R. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. *Can Med Assoc J* 1975; 1112:67-72S.
65. Williams J.D., Condie A.P., Brumfitt W. The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulfamethoxazole and trimethoprim. *Postgrad Med J* 1969; 45(Suppl.):71-6.
66. Ochoa A.G. Trimethoprim and sulfamethoxazole in pregnancy. *JAMA* 1971; 217:1244.
67. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M. Folic acid antagonists during pregnancy and the risks for birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-14.
68. Kantor H.I., Sutherland D.A., Leonard J.T. Effect on bilirubin metabolism in the newborn of sulfisoxazole administration to the mother. *Obstet Gynecol* 1961; 17:494-500.
69. Perkins R.P. Fetal hydrops and stillbirth in a male glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient fetus possibly due to maternal ingestion of sulfisoxazole. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:379-81.
70. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. p.135-151.
71. Hailey F.J., Fort H., Williams J.C. Foetal safety of nitrofurantoin macrocrystals therapy during pregnancy: a retrospective analysis. *J Int Med Res* 1983; 11:364-9.
72. Lenke R.R., Van Dorsten J.P., Schifrin B.S. Pyelonephritis in pregnancy: a prospective randomised trial to prevent recurrent disease evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin and close surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:953-7.
73. Ben D.S., Einarson T., Nullman I., et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester: a meta-analysis. *Clin Fundament Pharmacol* 1995; 9:503-7.
74. Powell R.D., deGowin R.L., Alving A.S. Nitrofurantoin-induced hemolysis. *J Lab Clin Med* 1963; 62:1002-3.
75. Finegold S.M. Metronidazole. *Ann Intern Med* 1980; 93:585-7.
76. Beard C.M., Noller K.L., O'Fallon W.M. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 301:519-22.
77. Cantu J.M., Garcia-Cruz D. Midline facial defect as a teratogenic effect of metronidazole. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; 18:85-8.
78. Piper J.M., Mitchel E.F., Ray W.A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 1993; 82:348-52.
79. Czeizel A.E., Rockenbauer M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105:322-7.
80. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O., et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:525-9.
81. Caro-Paton T., Carvajal A., Martin Amas L.H. Is metronidazole teratogenic: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:179-82.

82. MacCulloch D. Vancomycin in pregnancy. *NZ Med J* 1981; 93:93-4.
83. Smaill F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonisation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 4. Oxford: Update Software, 2004.
84. Conear E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
85. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type a - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.
86. Nolla-Salas J., Bosch J., Gasser I., et al. Perinatal Listeriosis: a population-based multicenter study in Barcelona, Spain (1990-1996). *Am J Perinatol* 1998; 15:461-7.
87. Alexander J.M., Sheffield J.S., Sanchez P.J. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93:5-8.
88. Daffos F., Forestier F., Capella-Pavelovsky M. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318:271-5.
89. Foulon W., Villena I., Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:410-5.
90. Enders G., Miller E., Cradock-Watson I., et al. Consequences of Varicella exposure and Herpes-zoster in pregnancy: a prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343:1548-51.
91. Koren G., Klinger G., Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs* 2002; 62:757-73.
92. Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scand J Infect Dis* 1992; 84:23-31.
93. Australian Drug Evaluation Committee. *Medicines in pregnancy*. 3rd ed. Canberra: Australian Government Publishing Service; 1996.
94. Bartlett J.G. *Pocket book of infectious disease therapy*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.