

От редакции

Уважаемые коллеги! Мы начинаем публиковать серию материалов, посвященных выбору лекарственных препаратов во время беременности. В этом номере представляем вашему вниманию статью о фармакотерапии инфекционных процессов.

С.А. Шер, А.В. Островская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Выбор антибактериальных препаратов при беременности

Контактная информация:

Шер Стелла Абельевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-15-71

Статья поступила: 02.08.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

Статья посвящена проблемам выбора лекарственных средств (ЛС) при инфекционных процессах во время беременности. Для исключения фетального риска или его минимизации требуется рациональный выбор ЛС, их оптимальная дозировка. Представлены основные группы антимикробных ЛС по степени их безопасности для плода в соответствии с классификацией Американского управления по контролю над безопасностью продуктов и лекарств (FDA). Для выбора безопасных для организма беременной женщины схем лечения антибактериальными ЛС лечащий врач должен располагать достоверной и своевременно обновляемой информацией о фетальном риске их применения. Несмотря на существование множества различных антибиотиков, рост устойчивой бактериальной флоры требует разработки и внедрения новых антимикробных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства, антимикробные препараты, антибиотики, беременность, эмбрион, плод, фетальный риск.

При выборе лекарственного средства (ЛС) во время беременности одним из важнейших принципов следует считать соблюдение безопасности эмбриона и плода. Среди общепринятых правил назначения ЛС в период беременности, направленных на исключение фетального риска, обычно называют снижение дозировки препарата до нижней границы терапевтического коридора. Однако, необходимо учитывать, что во время беременности повышается масса тела женщины, объем циркулирующей плазмы, и нередко, особенно в 3-м триместре, наблюдается ускорение выведения (повышенный кли-

ренс) ЛС, что требует, наоборот, увеличения дозировок отдельных препаратов для сохранения терапевтической эффективности. Кроме того, каждой будущей матери надо напоминать о необходимости консультироваться с доктором даже по поводу употребления безрецептурного ЛС [1].

Результаты ретроспективного исследования на большой когорте беременных и мета-анализ, проведенный зарубежными коллегами, позволили разделить фармако-терапевтические препараты по степени их фетального риска на ЛС 1 и 2-го выбора [1, 2].

S.A. Sher, A.V. Ostrovskaya

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Selection of antibacterial preparations in pregnancy

The article focuses on issues related to the selection of drugs in infection processes during pregnancy. To eliminate fetal risk or mitigate it a rational selection of drugs and their optimal dosage are required. It provides key groups of antimicrobial drugs ranked by their safety for the fetus under US FDA classification. To select treatment courses using antibacterial drugs that are safe to pregnant women, the attending physician should have reliable and up-to-date information on fetal risk posed by their application. Despite the existence of many various antibiotics, growth of sustainable bacterial flora requires the development and introduction of new antimicrobial drugs.

Key words: drugs, antimicrobial substances, antibiotics, pregnancy, embryo, fetus, fetal risk.

Приоритет имеют препараты 1-го выбора — более надежные и проверенные, используемые в течение длительного времени, безопасность которых для беременной женщины и плода доказана. Лекарственные вещества, относительно недавно вышедшие на рынок, чьи тератогенные риски менее изучены в силу отсутствия опыта применения у будущих матерей, относятся к ЛС 2-го выбора.

Если ЛС 1-го выбора по тем или иным причинам использовать нет возможности или они не дают должного эффекта, то прибегают к препаратам 2-го выбора, которые менее апробированы у беременных. Отдельно выделяют группу ЛС, применяемых только однократно или в течение не более 1–3 дней в низких дозировках [2].

Антибактериальные препараты

По данным исследований, частота назначения антимикробных препаратов беременным женщинам составляет 12,3%. Большинство антибактериальных препаратов имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрацией препарата у матери. Вопрос безопасности воздействия антибиотиков разных групп на плод исследован не окончательно. Общепринятое подразделение антимикробных препаратов по степени их безопасности для плода в соответствии с классификацией Американского управления по контролю за безопасностью продуктов и лекарств (FDA) [3] представлено в табл.

Антибиотиками выбора во время беременности являются **пенициллины**, которые наряду с цефалоспоридами, монобактамами и карбапенемами относятся к группе β -лактамов антибиотиков, обладающих бактерицидными свойствами, благодаря разрушению пептидогликана — мукопептида клеточной стенки бактерий [4].

Пенициллины в обычных терапевтических дозах не оказывают токсического воздействия на плод и наиболее безопасны для него [2]. Данные различных исследований подтверждают отсутствие тератогенных, эмбрио- и фетотоксических свойств пенициллинов [3, 5].

Пенициллины, особенно полусинтетические, проникают через плаценту, определяются в амниотической жидкости и тканях плода в терапевтической концентрации, не оказывая при этом токсического воздействия на плод. Способность пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы [6]. Единственная проблема, которая может возникнуть при лечении пенициллинами — развитие аллергических реакций у беременных [2].

Цефалоспорины, как и пенициллины, относятся к категории «В» по классификации FDA и считаются антибиотиками выбора для лечения беременных [2, 3].

В настоящее время в арсенале врачей 4 поколения цефалоспоринов, при необходимости их назначения следует выбирать те, которые давно используются в клинической практике, в частности относящиеся к 1 и 2-му поколению цефалексин и цефуроксим.

Представителем **монобактамов** является азтреонам — моноциклический β -лактамовый антибиотик, устойчивый к β -лактазам и активный в отношении узкого спектра аэробных грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas*, *Serratia* spp.), резистентных ко многим антибиотикам. У младенцев, чьи матери получали во время беременности азтреонам, не обнаружено повышенной частоты врожденных аномалий, однако, окончательно риск их развития не может быть исключен [7] в связи с ограниченностью накопленных данных.

Карбапенемы — это синтетические антибиотики из группы β -лактамов, отличающиеся структурно от пенициллинов и цефалоспоринов. Представители этой группы антимикробных препаратов проявляют высокую активность в отношении грамотрицательных возбудителей, особенно энтеробактерий, а также грамположительных микроорганизмов и анаэробов. Карбапенемы имеют более широкий спектр действия по сравнению с другими β -лактамовыми антибиотиками, в частности к ним чувствительны гонококки и штаммы *Haemophilus influenzae*, резистентные к пенициллину и ампициллину. Карбапенемы являются антибиотиками резерва, применение которых должно ограничиваться жизнеугрожающими состояниями [5, 7]. К этой группе антибиотиков относятся меропенем и имипенем. Репродуктивные риски меропенема изучены недостаточно. Его небольшой молекулярный вес (около 438) позволяет предположить, что он проникает через плаценту в фетальные ткани. Несмотря на недостаточность публикаций и опыта использования, меропенем по классификации FDA относится к категории «В», и его использование считается безопасным с 28-й нед гестационного возраста, фетальный риск в более ранний период не известен [4].

Имипенем относится к категории «С» по классификации FDA. Пересекая плаценту, он проникает в ткани плода. Экспериментальные исследования на крысах и обезьянах не выявили повышения частоты врожденных аномалий развития. Эпидемиологических исследований по изучению врожденных пороков у младенцев, матери которых получали лечение имипенемом, в литературе нет [8].

В настоящее время созданы специфические ингибиторы β -лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам), применение которых в сочетании с антибиотиками повышает устойчивость и активность последних. Сами ингибиторы β -лактамаз обладают довольно слабой антимикробной активностью, но на их основе создан ряд высокоэффективных комбинированных антибактериальных препаратов (сультамициллин, Амоксиклав, Тазоцин, Тиментин) [4, 7].

Ингибиторы β -лактамаз также, как β -лактамовые антибиотики, проникают через плаценту и определяются в высоких концентрациях в тканях плода. Свидетельства их тератогенного или фетотоксического действия не выявлены [2].

Резюмируя, следует отметить, что монобактамы, карбапенемы и ингибиторы β -лактамаз могут быть использованы во время беременности в тех случаях, когда пенициллины или цефалоспорины неэффективны.

Макролиды — антибиотики, ингибирующие синтез бактериальных протеинов и обладающие бактериостатической активностью. Основным преимуществом макролидов является их активность в отношении внутриклеточных возбудителей — микоплазм, хламидий, легионелл, а также уреоплазм, спирохет, риккетсий и др. Макролиды активны также в отношении грамположительных кокков, некоторых анаэробов [4]. Макролиды плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в системе кровообращения плода; могут применяться в качестве альтернативных средств при наличии аллергической реакции на пенициллин [2].

Эритромицин, который всегда считался безопасным и эффективным антибиотиком, остается препаратом выбора среди макролидов при назначении лечения во время беременности. Данные эпидемиологических исследований более 7000 пациенток, получавших в I триместре беременности эритромицин, выявили отсутствие ассоциации между его приемом и развитием врожден-

Таблица. Классификация антимикробных препаратов по степени их безопасности для плода

Группы антимикробных препаратов	Категории лекарственного риска по классификации FDA			
	A B	C	D	X
Пенициллины	Пенициллин G Пенициллин V Ампициллин Амоксициллин Клоксациллин Пиперациллин	–	–	–
Цефалоспорины	Цефалексин Цефазолин Цефаклор Цефуросим Цефокситин Цефоницид Цефиксим Цефтриаксон Цефотаксим Цефтазидим Цефепим	–	–	–
Монобактамы Карбапенемы Ингибиторы β-лактамазы	Азтреонам Дорипенем Эртапенем Меропенем Клавулановая кислота Сулбактам Тазобактам	Имипенем-цилистати́н	–	–
Макролиды Линкозамиды	Эритромицин Азитромицин Линкомицин Клиндамицин	Кларитромицин Диритромицин Эспирамицин Телитромицин	–	–
Хинолоны Фторхинолоны	–	Налидиксовая кислота Ципрофлоксацин Норфлоксацин Левифлоксацин Офлоксацин Моксифлоксацин	–	–
Аминогликозиды	–	Амикацин Гентамицин Тобрамицин Неомицин	Стрептомицин Канамицин	–
Тетрациклины	–	–	II и III триместры: Тетрациклин Окситетрациклин Хлортетрациклин Доксициклин Метациклин Миноциклин	–
Противотуберкулезные препараты	Этамбутол Рифабутин	Изониазид Рифампицин Рифапентин Пиразинамид Этионамид	–	–
Амфениколы Полипептидные антибиотики Оксазолидиноны	Ванкомицин Полимиксин В	Хлорамфеникол Колистин Линезолид	–	–
Сульфонамиды и триметоприм	–	Сульфадиазин Сульфадоксин Сульфаметоксазол Дапсон Триметоприм	–	–
Нитроимидазолы	Метронидазол	–	–	–
Нитрофураны	Нитрофурантоин	Фуразолидон	–	–

ных пороков. В III триместре беременности отмечается замедление всасывания эритромицина, что приводит к субтерапевтическим концентрациям препарата в плазме крови и снижению эффективности терапии [2, 9]. Не следует назначать во II и III триместрах беременности эритромицин в форме пропионового эфира (эритромицина эстолат), поскольку литературные данные свидетельствуют о повышении риска поражения печени у женщин, получавших такое лечение во 2-й половине беременности, при этом нет данных о нарушении развития плода [2].

Такие макролиды нового поколения, как кларитромицин, азитромицин, джозамицин и рокситромицин, являются препаратами 2-го выбора.

Перспективные контролируемые исследования 157 беременных женщин, получавших в I триместре структурно схожий с эритромицином кларитромицин, не выявили достоверных различий в количестве врожденных пороков у плодов, подвергшихся воздействию данного антибиотика (2,3%) по сравнению с контрольной группой (1,4%) [10]. Вместе с тем требуется определенная осторожность при применении кларитромицина, поскольку, по данным некоторых исследователей, у экспериментальных животных, в частности крыс, в ряде опытов выявлены кардио-васкулярные дефекты [9].

Использование азитромицина, как показывают результаты экспериментов на животных и клинических исследований, не ассоциировано с повышенным риском врожденных пороков, но данные о безопасности препарата в период беременности лимитированы.

Джозамицин, который используют при хламидийной инфекции у беременных, также не вызывает врожденных аномалий развития ни в лабораторных экспериментах, ни при анализе данных о лечении женщин в период гестации, однако, для абсолютной уверенности опубликованных данных еще недостаточно [3].

Спирамицин — препарат выбора в лечении токсоплазмоза в I триместре гестационного периода [2].

В группу **линкозамидов** входят природный антибиотик линкомицин и его производное — полусинтетический аналог клиндамицин. Они обладают не только бактериостатическим, но и бактерицидным действием в зависимости от концентрации в организме и чувствительности микроорганизмов. Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, некоторыми грамотрицательными и внутриклеточными микроорганизмами, а также анаэробной флорой. Клиндамицин вытесняет линкомицин из клинической практики в связи с его лучшей переносимостью, более высокой активностью и сродством к тканям [4, 7]. Хотя ни тератогенный, ни фетотоксический эффекты не описаны, клиндамицин имеет ограниченное применение у беременных из-за вызываемого им осложнения — псевдомембранозного колита, который наблюдается в 2–10% случаев лечения препаратом. Линкомицин и клиндамицин желательно применять лишь в тех случаях, когда отсутствует эффект от приема пенициллинов, цефалоспоринов или макролидов [2].

Класс хинолонов включает две основные группы: нефторированные **хинолоны** и **фторхинолоны**. В связи с быстрым развитием резистентности микробов к хинолонам (налидиксовая кислота, оксолиновая кислота) их применение достаточно ограничено, в основном инфекциями мочевыводящих путей. Фторхинолоны, синтезированные путем введения в молекулу хинолона атомов фтора, принципиально отличаются по своей структуре от хинолонов. Для фторхинолонов характерна высокая биодоступность, низкая токсичность, что позволяет широ-

ко применять их в терапии бактериальных инфекций различной этиологии [7].

Фторхинолоны нарушают метаболизм бактериальной ДНК, ингибируя ДНК-гиразу — фермент, необходимый для обмена нуклеиновых кислот бактерий. Фторхинолоны обладают высокой тропностью к хрящевой и костной тканям, особенно незрелым, с чем в частности связано их возможное негативное влияние на развитие плода, доказанное у животных [2]. Фторхинолоны проникают через плаценту и определяются в небольших концентрациях в амниотической жидкости. В umbilicalной крови их уровень ниже, чем в материнской плазме [3].

Из этой группы антибиотиков наиболее изучены ципрофлоксацин и норфлоксацин. Относительно возможного побочного фетального эффекта этих и других фторхинолонов на экспериментальных животных продемонстрировано повреждение хрящевой ткани у щенков, подвергшихся внутриутробному воздействию этих антибиотиков [1]. Однако, последующий анализ результатов использования фторхинолоновых антибиотиков у человека не выявил аналогичных проблем. Использование фторхинолонов в I триместре беременности не ассоциируется с повышенным риском врожденных аномалий или нарушений костно-мышечной системы, хотя эти исследования проводились на небольшой группе беременных (35 женщин) [11].

По данным канадской программы Motherisk, проспективное контролируемое исследование 200 беременных женщин, подвергшихся воздействию фторхинолонов, не выявило различий в количестве больших врожденных пороков в испытуемой (2,2%) и контрольной группах (2,6%) [10]. По данным С. Schaefer с соавт., фторхинолоны следует использовать лишь в случаях осложненной инфекции при резистентности к антибиотикам выбора. Среди фторхинолонов предпочтение отдается ципрофлоксацину и норфлоксацину как наиболее изученным ЛС. Использование антибиотиков этой группы в I триместре беременности не является показанием для ее прерывания, однако рекомендуется детализированное УЗИ плода [2].

Аминогликозиды — антибиотики, ингибирующие синтез протеинов грамотрицательных бактерий, обладающие бактериостатической активностью. К ним относятся амикацин, гентамицин, канамицин, фрамицетин, неомицин, нетилмицин, паромомицин, спектиномицин, стрептомицин и тобрамицин. Аминогликозиды быстро проникают через плаценту и могут накапливаться в плазме плода, в амниотической жидкости и почках. Гастроинтестинальная абсорбция минимальная. Почечная элиминация аминогликозидов у беременных женщин происходит быстрее по сравнению с другими пациентами [2].

Исследования показывают, что аминогликозиды не обладают тератогенным действием, но известна их ототоксичность. Пренатальное воздействие стрептомицина и канамицина ассоциируется с ототоксическим действием — врожденной потерей слуха, но при использовании гентамицина и тобрамицина аналогичного побочного эффекта не выявлено. В литературе описан случай потери слуха младенцем, матери которого был введен гентамицин. Считается, что наиболее чувствительными к побочным эффектам аминогликозидов является плод первых 4 мес гестации. Опыт клинического использования аминогликозидов во время беременности ограничен [12].

Экспериментальные исследования на животных выявили также нефротоксический эффект аминогликозидов, накапливающихся в почках плода. Теоретически возможен эмбрионефротоксический эффект у человека, но кли-

ническими данными он не подтверждается, хотя описан 1 случай развития гидронефроза у плода, мать которого получала лечение гентамицином и ципрофлоксацином на 4–5-й нед беременности, и 1 случай врожденной дисплазии почки после пренатального воздействия гентамицином и кортикостероидом [2, 8].

Таким образом, парентеральное введение аминогликозидов во время беременности не рекомендуется. К нему следует прибегать только при инфекциях, угрожающих жизни пациентки, когда антибиотики выбора не эффективны. При этом важно проведение мониторинга концентрации антибиотиков в плазме крови беременной и коррекция дозировки при необходимости. Если пациентке во время беременности вводились высокие дозы аминогликозидов, то необходимо проведение аудиотеста новорожденного и контроль его ренальной функции. Местное и пероральное использование аминогликозидов допустимо, поскольку их системная абсорбция минимальная [2].

Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия, обладающие бактериостатической активностью. Они связываются с 30s- и 50s-субъединицами рибосом, ингибируя синтез микробных протеинов [4].

Тетрациклины проникают через плаценту и попадают в ткани плода. Применение препаратов этой группы в I триместре не ассоциируется с повышенным риском врожденных пороков развития [9].

Образуя прочные связи с ионами кальция, тетрациклины с 16-й нед беременности накапливаются в закладке зубов плода и костных структурах, придавая коричневатый оттенок молочным зубам и ингибируя рост костной ткани [5, 9, 13]. По этой причине тетрациклины противопоказаны начиная с 15-й нед гестационного периода; в I триместре они считаются антибиотиками 2-го выбора, причем предпочтение отдается доксициклину [2, 5].

Из **противотуберкулезных антибиотиков** наиболее эффективными и активными в отношении *Mycobacterium tuberculosis* считаются рифампицин и изониазид.

Рифампицин проникает через плаценту, однако, не вызывает повышенного риска врожденных аномалий. Он является препаратом выбора при лечении туберкулеза во время беременности. Если терапия рифампицином проводится незадолго до родов, то для профилактики геморрагических осложнений назначают витамин К и матери, и новорожденному [2, 8, 14].

Изониазид высокоэффективен против многих разновидностей микобактерий для профилактики и лечения активных форм туберкулеза в течение беременности. Хотя он проникает через плаценту, но не проявляет тератогенного действия. Изониазид повышает метаболизм пиридоксина, что влечет за собой его дефицит и токсическое воздействие на ЦНС, которое устраняется комбинированной терапией изониазида с пиридоксином (витамином В₆). Кроме того, в литературе встречаются сообщения о повышении риска гепатотоксичности изониазида, поэтому рекомендуется ежемесячно контролировать функцию печени при лечении беременной женщины этим препаратом [2].

Хлорамфеникол (Левомецетин) — первый антибиотик широкого спектра действия, полученный синтетически; активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (пневмококков, менингококков, *H. influenzae*, кишечной палочки, анаэробов).

Хлорамфеникол проникает через плаценту, достигая терапевтических концентраций в тканях плода до 30–106% от уровня материнской плазмы [3]. Он относительно токсичен, но при этом нет доказательств, что этот препарат вызывает повышение частоты врожденных аномалий.

Левомецетин не должен использоваться в последние недели беременности из-за опасности развития у новорожденного агранулоцитоза и «синдрома серого ребенка», проявляющегося пепельно-серой окраской кожных покровов, рвотой, проблемами кормления, угнетением дыхания и кардиоваскулярным коллапсом, который может привести к летальному исходу. Поэтому системное лечение хлорамфениколом противопоказано на протяжении всей беременности, за исключением случаев, когда инфекционное заболевание матери угрожает ее жизни, и антибиотики выбора не эффективны [3, 9, 12].

Гликопептид **ванкомицин** используется как резервное средство при серьезных инфекциях, вызванных полирезистентными стафилококками, устойчивыми к пенициллину пневмококками, а также энтерококками [4].

В экспериментах *ex vivo* ванкомицин проникает через плаценту в незначительных количествах и не накапливается в ней. И хотя ни пороки развития, ни нефро- или ототоксичность не выявлялись, во время беременности этот антибиотик используется редко, только при инфекциях, угрожающих жизни женщины. Описан один случай, когда во время быстрого внутривенного введения ванкомицина в родах у матери наблюдалось резкое снижение артериального давления, а у новорожденного угрожающая брадикардия [9].

Несмотря на то, что тератогенное действие колистина и полимиксина В из той же группы полипептидных антибиотиков не доказано, в связи с ограниченным числом наблюдений их назначение беременным не рекомендуется [2].

Представителем нового класса антибиотиков **оксазолидинонов**, действующих преимущественно на грамположительные кокки, резистентные к пенициллину, и энтерококки, резистентные к ванкомицину, является линезолид [4]. Репродуктивные исследования, проводимые на беременных мышках и крысах, не выявили тератогенных свойств линезолида. Клинических данных о проникновении этого лекарственного вещества через плаценту нет, однако небольшой молекулярный вес (около 337) позволяет предположить возможность его проникновения к плоду. В связи с отсутствием информации, линезолид можно применять в терапии беременных женщин только при угрозе жизни, превышающей неизвестный фетальный риск [3].

Сульфонамиды практически потеряли свою эффективность в виду увеличившейся частоты резистентности бактерий [4]. Однако в ряде случаев прибегают к их назначению, преимущественно в комбинации с другими антимикробными препаратами. Так, сульфасалазин, состоящий из комбинации сульфамиридина и 5-аминосалициловой кислоты, давно испытанное во время беременности средство, которое используется как противоревматическое, применяется также в противовоспалительной терапии при язвенном колите. Сульфадиазин в сочетании с пириметином используют для лечения токсоплазмоза. Сульфален и сульфадоксин вместе с пириметином применяют для профилактики и лечения малярии. Сульфадикамид используется в офтальмологической практике в составе глазных препаратов [2].

К сульфонамидам принадлежит также препарат дапсон, который можно использовать в течение гестационного периода только в качестве поддерживающей терапии при лепре, малярии, герпетиформном дерматите Дюринга, а также в лечении туберкулеза, поскольку адекватных и строго контролируемых исследований в достаточном количестве не описано ни у экспериментальных животных, ни у человека [7]. При использовании дапсона

с пириметамином (антагонистом фолиевой кислоты) для профилактики малярии беременной следует назначать фолиевую кислоту в дозе 5 мг в сут [3].

Сульфонамиды, ингибирующие метаболизм бактерий и обладающие бактериостатическими свойствами, проникают через плаценту в ткани плода на всех стадиях гестационного периода, через 2–3 ч после введения их концентрация в пуповинной и материнской крови выравнивается, достигая в дальнейшем в организме 70–90% уровня материнской [3].

Сульфонамиды не ассоциируются с повышенной частотой врожденных аномалий, однако в последнем триместре беременности их не следует назначать (особенно препараты пролонгированного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняют билирубин и могут вызывать желтуху новорожденных [5].

Кроме того, сульфаниламиды, а также нитрофураны могут вызывать гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [5, 6].

Триметоприм назначается как альтернативное антибактериальное средство в терапии инфекций мочевыводящих путей при неэффективности пенициллинов и цефалоспоринов. Следует учесть, если лечение проводится в I триместре, то рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг ежедневно, поскольку триметоприм является антагонистом фолиевой кислоты у бактерий, и хотя он не воздействует подобным образом на энзимную систему человека, но может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребенка. Подобным эффектом обладает ко-тримоксазол. По сведениям российских исследователей, триметоприм не применяют в I триместре беременности из-за высокого эмбриотоксического действия [6], связанного, по-видимому, с нарушением метаболизма фолатов.

По мнению немецких коллег, сульфонамиды, триметоприм и ко-тримоксазол являются антибактериальными препаратами 2-го выбора при беременности при наличии соответствующих показаний. В случае необходимости применения высоких доз ко-тримоксазола в I триместре беременности для лечения пневмонии, обусловленной *Pneumocystis carinii*, у пациенток со СПИДом, назначают заместительную терапию фолиевой кислотой и УЗИ высокого разрешения для контроля нормального развития плода [9].

Женщинам репродуктивного возраста по-прежнему широко назначается **метронидазол** как представитель

нитроимидазолов, используемых при трихомониазе, амебиазе, лямблиозе, бактериальном вагините и анаэробных инфекциях. Вопросы использования этого препарата в течение беременности остаются противоречивыми. По данным российских исследователей, метронидазол не следует применять в I триместре беременности из-за высокой эмбриотоксичности [6]. По результатам канадских ученых, проведенный мета-анализ и проспективные контролируемые исследования не продемонстрировали связи между приемом метронидазола и повышенным риском врожденных пороков развития [10, 13]. Согласно рекомендациям немецких докторов, метронидазол назначается во время беременности только по строгим показаниям [2].

Нитрофурантоин и другие препараты этой группы можно использовать для длительного лечения беременных с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, когда не показаны антибиотики выбора при беременности, в частности цефалоспорины. Нитрофурантоин, согласно результатам мета-анализа, не ассоциируется с врожденными аномалиями [14]. При этом следует иметь в виду опасность развития гипербилирубинемии у недоношенных новорожденных [9].

Таким образом, для выбора безопасных схем лекарственного воздействия на организм беременной женщины, лечащий врач должен располагать достоверной и своевременно обновляемой информацией о риске применения тех или иных препаратов. Несмотря на существование множества различных антибиотиков, рост устойчивой бактериальной флоры требует разработки и внедрения новых антимикробных средств. Сталкиваясь с необходимостью их применения в гестационный период, медицинские работники испытывают обоснованные опасения в связи с отсутствием достаточного количества информации. Хочется закончить данную публикацию словами, что в любой ситуации возможен подбор оптимальной фармакотерапии, эффективной для матери и безопасной для плода. Если же по стечению обстоятельств состоялся прием потенциально тератогенного вещества, это не является поводом рекомендовать женщине прервать беременность или подвергнуться дополнительным диагностическим тестам. Рутинный ультразвуковой скрининг, проведенный опытным специалистом на аппаратуре экспертного уровня, позволит с высокой степенью достоверности исключить морфологические отклонения в развитии плода и сохранить желанную беременность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in Pregnancy. — New York—Basel, 2001. — P. 49–56.
2. Schaefer C., Peters P., Miller R.K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. — UK—USA, 2007. — 875 p.
3. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005. — 1858 p.
4. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. — М.: Контент-пресс, 2008. — 253 с.
5. Matsui D., Reider M., Bologna M. et al. Drugs and Chemicals Most Commonly Used by Pregnant Women. In: Maternal-fetal Toxicology. — USA, 2001. — P. 115–117.
6. Кукес В.Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: Клиническая фармакология. — Москва, 2008. — С. 186–209.
7. Яковлева В.П., Яковлева С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. — М.: Литтерра, 2007. — 783 с.
8. Friedman J.M., Polifka J.E. Teratogenic Effects of Drugs: a Resource for Children. — USA, 2000. — 793 p.
9. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. — Москва: Логосфера, 2010. — С. 43–44.
10. Matsui D., Knoppert D. Drugs and Chemicals most commonly used by Pregnant Women. In: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. — McGraw-Hill Companies, Inc., New York—Toronto, 2007. — С. 75–83.
11. Berkovitch M., Pastuszak A., Gazarian M. et al. Safety of new quinolones in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1994; 84: 535–538.
12. URL: <http://www.reprotox.org/Members/AgentList.aspx>
13. Nulman I., Izmaylov Y., Staroselsky A., Koren G. Teratogenic Drugs and Chemicals in Humans. In: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. — McGraw-Hill Companies, Inc., New York—Toronto, 2007. — P. 21–30.
14. Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. The Evidence-Based A-to-Z Clinician's pocket Guide. — McGraw-Hill Medical, New York—Toronto, 2007. — 336 p.