

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Под редакцией
профессора Е.В. Ших



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Глава 1. Клинико-фармакологические особенности фармакотерапии во время беременности (<i>Ших Е.В.</i>)	6
Глава 2. Антибактериальные средства (<i>Лазарева Н.Б.</i>)	16
Глава 3. Антисептики в лечении вагинальных инфекций у беременных (<i>Ших Е.В.</i>)	46
Глава 4. Антигипертензивные препараты (<i>Остроумова О.Д., Ших Е.В., Ермолаева А.С.</i>)	54
Глава 5. Антигистаминные лекарственные средства (<i>Ермолаева А.С.</i>)	71
Глава 6. Гестагены (<i>Ших Е.В.</i>)	86
Глава 7. Препараты железа (<i>Ших Е.В.</i>)	113
Глава 8. Препараты магния (<i>Ших Е.В., Сереброва С.Ю., Еременко Н.Н.</i>)	142
Глава 9. Фолаты (<i>Махова А.А.</i>)	162
Глава 10. Фитотерапия (<i>Ших Е.В., Реброва Е.В.</i>)	184
Предметный указатель	204

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Ших Евгения Валерьевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Лазарева Наталья Борисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Остроумова Ольга Дмитриевна — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Сереброва Светлана Юрьевна — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ермолаева Анна Саввична — канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Еременко Наталья Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Махова Анна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ряброва Екатерина Владиславовна — канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

▲	— торговое название лекарственного средства
Ⓢ	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
⊗	— лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек
5-МТГФ	— 5-метилтетрагидрофолат
АД	— артериальное давление
АГ	— артериальная гипертензия
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГПК	— гидроксид полимальтозный комплекс
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНТ	— дефект нервной трубки
ЖДА	— железодефицитная анемия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ЛС	— лекарственное средство
МНН	— международное непатентованное название
МТГФР	— 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза
ОР	— относительный риск
ОШ	— отношение шансов
ПЭ	— преэклампсия
РНК	— рибонуклеиновая кислота
САД	— систолическое артериальное давление
СМАД	— суточное мониторирование артериального давления
ФНО	— фактор некроза опухоли
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
FDA	— Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
NK	— натуральные киллеры
PIBF	— прогестерон-индуцируемый блокирующий фактор

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Серьезное внимание использованию лекарственных средств (ЛС) при беременности начали уделять в 60-х гг. XX в., когда разразилась «талидомидовая» трагедия. Талидомид[®], широко рекомендовавшийся в качестве успокаивающего и снотворного средства беременным женщинам, стал причиной рождения более 10 тыс. детей с тяжелыми врожденными уродствами. Причинно-следственная связь между применением талидомида[®] и его тератогенным эффектом была выявлена лишь через несколько лет после появления препарата на мировом фармацевтическом рынке [1].

В 1960 г. Frances Kelsey была принята на работу Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Одним из первых ее заданий была заявка на разрешение продажи в США препарата талидомид[®] (под торговой маркой Кевадон), поданная фармацевтической компанией Richardson-Merrell. Препарат позиционировался в качестве транквилизатора и болеутоляющего средства для беременных женщин. Несмотря на то что применение препарата уже было одобрено в Канаде и более чем в 20 европейских и африканских странах, Келси выразила обеспокоенность в связи с данными, свидетельствующими о наличии опасных побочных эффектов у больных, принимавших препарат повторно. Испытывая серьезное давление со стороны компании, она оттягивала одобрение препарата и указывала на необходимость дальнейших клинических исследований, в результате чего талидомид[®] не поступил на рынок США. В ноябре 1961 г. начали появляться сообщения из Германии и Соединенного Королевства о том, что матери, которые принимали талидомид[®] во время беременности, в настоящее время имеют детей с тяжелыми врожденными дефектами.

За блокирование распространения талидомида[®] в США президент Джон Ф. Кеннеди наградил Келси премией за Выдающуюся Гражданскую службу, она стала второй женщиной, получившей эту награду [2].

Широкое использование ЛС при лечении беременных — объективная реальность, связанная с ухудшением здоровья женщин детородного возраста и увеличением среднего возраста первородящих. Сложность проблемы безопасности применения ЛС для лечения беременных во многом определяет то, что ЛС могут воздействовать как на процессы формирования и функционирования половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс беременности (оплодотворение, имплантация, эмбриогенез, фетогенез). Несмотря на то что ни одно ЛС не внедряют в практику без экспериментальной доклинической оценки его тератогенности, не менее 3% всех врожденных пороков развития связано с приемом ЛС [3].

С точки зрения потенциальной опасности воздействия на эмбрион и/или плод выделяют пять периодов [4]:

- предшествующий зачатию;
- с момента зачатия до 11-го дня;
- с 11-го дня до 3-й недели (органогенез);
- с 4-й по 9-ю неделю;
- с 9-й недели до родов.

В экспериментальных работах показано, что нарушение развития эмбриона или его смерть возможны, когда токсические вещества, включая ЛС, принимаются незадолго до зачатия, причем не только женщиной, но и мужчиной. Особенно опасны в этом отношении кумулирующие препараты, продолжающие циркулировать в организме матери в период органогенеза. Например, описаны врожденные уродства у детей, матери которых завершили курс лечения ретиноидами до зачатия [1, 5].

Второй период, наступающий сразу после зачатия и продолжающийся примерно до 11-го дня беременности, характеризуется ответом зародыша на неблагоприятные воздействия по принципу «все или ничего»: он или погибает, или выживает без каких-либо повреждений. В этот период эмбрион высокоустойчив к врожденным дефектам.

Период органогенеза максимально опасен с точки зрения формирования врожденных аномалий, поэтому прием ЛС особенно нежелателен во время I триместра беременности. Считают, что период, когда ЛС могут вызывать тератогенный эффект, весьма короток — с 31-го по 81-й день после последней менструации [1, 6].

Поскольку все ЛС, принимаемые внутрь, поступают в кровотоки плода, ни одно из них не может рассматриваться в этот период как абсолютно безопасное. Между 4-й и 9-й неделями ЛС обычно не вызывают серьезных врожденных дефектов, но могут нарушать рост

и функционирование нормально сформированных органов и тканей. После 9-й недели структурные дефекты, как правило, не возникают. Возможны нарушения метаболических процессов и постнатальных функций, включая поведенческие расстройства [1, 7].

Для обозначения потенциального риска ЛС для плода в разных странах разрабатывают классификации категорий риска при беременности. Наиболее широко применяемой является классификация FDA (США).

Классификация категорий риска тератогенности лекарственных препаратов при беременности (FDA (США)).

- **Категория А** (отсутствие риска): ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода на протяжении всей беременности.
- **Категория В** («best» — лучшие) — нет доказательств риска: экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали лекарственные препараты, входящие в эту группу.
- **Категория С** («caution» — осторожность) — риск не исключен: в исследованиях на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата, контролируемых испытаний не проводилось, либо действие препарата не изучено.
- **Категория D** («dangerous» — опасные) — риск доказан: применение препаратов сопряжено с определенным риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие.
- **Категория Х** (противопоказаны при беременности) — доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их прием противопоказан до и во время беременности.

Вплоть до середины XX в. было распространено мнение, что плацента не позволяет токсичным веществам проникать к плоду. На сегодняшний день известно, что основной обмен ксенобиотиками между матерью и плодом происходит главным образом через плаценту. Плацента морфологически и функционально выполняет для плода роль органа, ответственного за транспорт, метаболизм и экскрецию ЛС (в связи с незрелостью этих систем во время внутриутробного развития плода). В ряде случаев плацента может функционировать как система детоксикации ксенобиотиков. Возможность повреждающего действия лекарственного препарата на плод в первую очередь определяется способностью проходить через плацентарный барьер.

ЛС с низкой молекулярной массой (<500 г/моль) проходят через плацентарный барьер значительно лучше, чем препараты с более

высокой молекулярной массой. Лекарства с молекулярной массой более 1000 г/моль очень редко проникают через плаценту. К их числу относятся инсулин и гепарин, применение которых при беременности практически безопасно для плода. Однако большинство лекарственных препаратов имеют низкую молекулярную массу и относительно легко поступают в организм эмбриона или плода.

Жирорастворимые ЛС значительно лучше проникают через плаценту, чем водорастворимые. Вероятность проникновения через плаценту прямо зависит от времени пребывания препарата в крови, поэтому ЛС с длительным периодом полувыведения более опасны в отношении неблагоприятного воздействия на плод, чем быстро метаболизирующиеся и короткодействующие средства. Лекарственные формы с медленным высвобождением действующего вещества потенциально имеют больше шансов на проникновение через плацентарный барьер и теоретически более опасны для плода. Однако, с другой стороны, у лекарственных форм такого рода действующее вещество высвобождается постепенно, что предохраняет от образования выраженного пика максимальной концентрации в плазме крови и делает действие препарата более мягким, что более благоприятно для организма матери.

Степень проникновения лекарств зависит от толщины плацентарной мембраны и скорости кровотока в плаценте. В целом прохождение ЛС через плаценту возрастает при увеличении срока беременности [1, 3].

К сожалению, действие большинства тератогенов было установлено сначала в результате применения лекарственного препарата в клинической практике, а не в доклинических экспериментальных исследованиях на животных. Исключение представляют только андрогены, некоторые антимиотические лекарства, вальпроат натрия и ретиноиды [8, 9, 12].

Выявление тератогенных свойств у ЛС наиболее вероятно тогда, когда вызываемые ими врожденные аномалии возникают часто, имеют ярко выраженные проявления. Гораздо сложнее обнаружить аномалии, если они возникают редко и проявляются незначительными нарушениями. В результате тератогенное действие некоторых лекарств может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время [10]. Беременные по этическим соображениям исключаются из клинических исследований, проводимых до регистрации лекарств (I–III фаза), за исключением случаев исследования ЛС, предназначенных для применения исключительно у женщин во время беременности. Таким образом, основной объем информации о безопасности ЛС поступает только

после его выхода на фармацевтический рынок. Обычно тератогенные свойства и связь между воздействием препарата и исходом беременности обнаруживают в ходе фармакоэпидемиологических проспективных когортных исследований и ретроспективных исследований по методу «случай-контроль», в некоторых странах ведутся регистры по факту применения лекарств во время беременности и регистры врожденных пороков [8, 9, 11, 12].

Основные принципы тератогенного воздействия ЛС сформулированы в прошлом веке, но являются актуальными и в настоящее время [12–14]:

- чувствительность к тератогенезу зависит от генотипа будущего ребенка и того, каким образом он взаимодействует с неблагоприятными факторами окружающей среды;
- чувствительность к тератогенным агентам изменяется в зависимости от стадии внутриутробного развития в момент воздействия неблагоприятного фактора;
- воздействие тератогенов на развивающиеся клетки и ткани специфично, инициируется определенной последовательностью нарушений развития;
- доступ неблагоприятных воздействий к развивающимся тканям зависит от природы воздействия (агента);
- существуют четыре проявления нарушения развития — смерть, порок развития, замедление роста и функциональные нарушения;
- частота и степень тяжести повреждений прямо пропорциональны дозе воздействующего тератогена, а возможные эффекты варьируют от их отсутствия до летального исхода.

Проявление нарушения развития (тератогенность/фетотоксичность) зависит от целого ряда факторов, связанных не только с характеристиками лекарственного препарата, но и с состоянием организма матери и генетическими особенностями плода (рис. 1.1).

Рассматриваются следующие фармакологические механизмы тератогенного действия лекарственных препаратов: антагонизм с фолиевой кислотой; разрушение клеток нервного валика; эндокринные нарушения; окислительный стресс; сосудистые нарушения; специфическое рецептор- или ферментопосредованное действие (нарушение функции РААС, гистондеацетилазы, циклооксигеназы, карбоангидразы, рецепторов N-метил-D-аспартата, серотонина, рецепторов гамма-аминомасляной кислоты). Также обсуждается роль в эмбриофетальном воздействии транспортеров ЛС P-gp, MRP2, BCRP [14].



Рис. 1.1. Факторы, определяющие потенциал тератогенного воздействия лекарственного средства

Особенностью фармакотерапии во время беременности является не только повышенное внимание к обеспечению безопасности плода путем исключения тератогенных и ограничения применения фетотоксических ЛС (табл. 1.1 и 1.2). Физиологические изменения в организме женщины приводят к изменениям фармакокинетических параметров, что требует повышенного внимания со стороны врача к проводимой фармакотерапии разрешенными во время беременности ЛС.

Гипоальбуминемия у беременных приводит к повышению свободной активной фракции применяемого ЛС в крови. Однако пиковые

концентрации большинства ЛС снижаются вследствие увеличения общего количества жидкости в организме (в среднем на 8 л), что оказывает влияние и на распределение ЛС. Почечный кровоток во время беременности увеличивается почти в 2 раза, скорость клубочковой фильтрации — на 70%, поэтому период полувыведения препаратов, выделяющихся преимущественно с мочой, при беременности уменьшается. Кроме того, во время беременности наблюдается тенденция к увеличению рН (>7,0), что приводит к нарушению степени ионизации ЛС и их реабсорбции в почечных канальцах.

Таблица 1.1

Лекарственные средства, обладающие высоким потенциалом тератогенного действия у животных и человека [9-11]

ЛС	Риск
Фенитоин	Врожденные аномалии, риск кровотечения у плода
Фенобарбитал	Врожденные аномалии, риск кровотечения у плода
Карбамазепин	Тератогенное действие, риск дефекта нервной трубки (ДНТ)
Вальпроевая кислота	Риск ДНТ, гепатотоксическое действие у плода, кровотечение у новорожденного
Соли лития	Риск тератогенного действия
Статины, фибраты	Врожденные аномалии плода, эмбриотоксическое действие
Варфарин	Врожденные аномалии плода, геморрагии у плода и новорожденного (даже в случаях, когда международное нормализованное отношение) находится в терапевтических пределах)
Хинолоны	Артропатия у животных
Амантадин Ганцикловир Рибавирин	Токсичны в опытах на животных
Гризеофульвин	Фетотоксическое и тератогенное действие в опытах на животных
Цитостатики	Большинство препаратов оказывает тератогенное действие в опытах на животных

Таблица 1.2

Лекарственные средства, способные влиять на рост и развитие плода [9–11]

Ингибиторы АПФ (иАПФ)	Пороки развития сердца, <i>spina bifida</i> , дефекты черепа (микроцефалия), дисплазия почек, пороки пищеварительного тракта (в I триместре), почечная недостаточность у плода или новорожденного
Ацетилсалициловая кислота	Преждевременное закрытие артериального протока у плода и развитие стойкой легочной гипертензии у новорожденного, ядерная желтуха у новорожденного
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	Преждевременное закрытие артериального протока у плода и развитие стойкой легочной гипертензии у новорожденного
Антигипертензивные препараты	Гипотиреоз у плода (при применении в чрезмерных дозах)
Анаболические стероиды, андрогены	Маскулинизация плода женского рода
Бензодиазепины	Лекарственная зависимость у плода (синдром отмены)
Барбитураты	Лекарственная зависимость у плода
β-Адреноблокаторы	При применении на протяжении всей беременности возможны задержка роста плода, гипогликемия и брадикардия у новорожденного (показано для атенолола и предполагается у других препаратов)
Тиазидные диуретики	Возможно развитие тромбоцитопении у новорожденного
Глюкокортикоиды	Возможно угнетение функции надпочечников у плода и новорожденного
Сульфаниламиды	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного; риск ядерной желтухи у новорожденного

Метаболизм лекарственных препаратов изменяется в зависимости от сроков беременности и изменений уровня стероидных гормонов, влияющих на активность ферментов печени. Так, в середине беременности, как правило, наблюдается угнетение метаболизма, обусловленное высоким уровнем прогестерона и его метаболитов. Напротив, в поздних сроках беременности возможна активация системы микросомального окисления печени вследствие повышения уровня 6-β-гидрокортизола. Особенно высокие уровни последнего наблюдаются при токсикозе беременных. Таким образом, на разных стадиях беременности метаболизм может быть

неизменным, усиленным или ослабленным, что может потребовать корректировки применяемой дозы лекарственного препарата.

Ослабление перистальтики желудка и уменьшение объема желудочной секреции приводят к замедлению всасывания ЛС при приеме внутрь и уменьшению их пиковых концентраций в крови. Давление увеличенной в размере матки на вены таза и нижнюю полую вену препятствует оттоку крови из прямой кишки, что может нарушать всасывание ЛС при ректальном пути введения.

Основные принципы фармакотерапии во время беременности.

- Наличие показаний к проведению медикаментозной терапии состояния.
- Перед назначением лекарственных препаратов необходимо проводить тщательный анализ соотношения эффективность/безопасность (в отношении как матери, так и плода).
- При необходимости применения комбинаций лекарственных препаратов необходимо проводить анализ возможности их взаимодействия между собой с оценкой возможных рисков нежелательных явлений.
- Применять минимальную эффективную дозу (которая, учитывая изменения фармакокинетики у беременных, может превышать среднетерапевтическую) на протяжении минимального времени.
- По возможности использовать формы выпуска лекарственных препаратов для местного применения с минимальной системной абсорбцией.
- При сборе медикаментозного анамнеза целенаправленно выявлять прием женщинами препаратов природного происхождения, в том числе в составе биологически активных добавок, витаминно-минеральных комплексов, других препаратов безрецептурного отпуска.
- Тщательно контролировать все изменения состояния матери и плода в период проведения медикаментозной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ушкалова Е.А. Лекарственные средства и беременность // Фарматека. 2003. № 2.
2. <http://ru.wikipedia.org/wiki>
3. Клиническая фармакология / Под редакцией В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1056 с.

4. Moore K.L., Persaud T.V.N. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1998. 183 p.
5. Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M. et al. Retinoic acid embryopathy // *N Engl J Med*. 1985. Vol. 313. P. 837–84.
6. Rubin P. Drug treatment during pregnancy // *BMJ* 1998. Vol 317. P.1503–1506
7. Drugs in pregnancy and lactation (4th edition) / Ed.: Gerald G. Biggs, Roger K. Freeman, Summer J. Yaffe. Williams & Wilkins, 1994. 975 p.
8. Shaefer C., Peters P., Miller R. C. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. Second edition. Elsevier, 2007. 875 p.
9. Шефер К., Шпильманн Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / Пер. с нем. под ред. Б.К. Романова. М.: Логосфера, 2010. 768 с.
10. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства / В кн.: Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. № 2. С. 3–20.
11. Reviewer guidance evaluating the risk of drug exposure in human pregnancies. U. S. Department of health and human services, food and drug administration, center for drug evaluation and research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2005. 28 p.
12. Иванова А.А., Михайлов А.В., Колбин А.С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса // *Педиатрическая фармакология*. 2013. Т. 10, № 1. С. 46–53.
13. Jelinek R. The contribution of new findings and ideas to the old principles of teratology // *Reprod Toxicol*. 2005. Vol. 20, № 3. P. 295–300. doi: 10.1016/j.reprotox.2005.03.011.
14. Решетько О.В., Луцевич К.А., Клименченко Н.И. Фармакологическая безопасность при беременности: принципы тератогенеза и тератогенность лекарственных средств. *Педиатрическая фармакология*. 2016.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

2.1. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ ДЕЙСТВИЕ НА ПЛОД

Одной из наиболее часто назначаемых беременным групп лекарственных препаратов являются антибиотики. Так, например, в США из пяти наиболее часто назначаемых препаратов женщинам во время беременности три — это антибиотики. Основным фактором, определяющим возможность лечебного применения антибактериальных препаратов во время беременности, является отсутствие неблагоприятного действия на плод и организм беременной [1].

Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий [2]:

- необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности (критерии FDA);
- необходимо использовать ЛС только с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению антибактериальных препаратов до 5 мес беременности;
- в процессе лечения необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Во время беременности высокая концентрация препарата увеличивает риск тератогенного и токсического действия на плод. С другой стороны, лечение субтерапевтическими дозами может не дать лечебного эффекта. Поэтому изучение фармакокинетики препаратов во время беременности необходимо для эффективной терапии гнойно-воспалительных заболеваний у беременных и внутриутробной инфекции плода [3].

В организме женщин во время беременности происходит ряд физиологических изменений: увеличивается объем жидкостей тела, усили-

вается сердечная деятельность, повышается выделительная функция почек за счет увеличения клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Отмечается уменьшение тонуса и подвижности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) под влиянием смещения увеличенной матки, повышается печеночный метаболизм, изменяются и некоторые другие обменные процессы. В течение беременности значительно уменьшается концентрация протеинов в крови, преимущественно за счет снижения альбуминовой фракции [4].

Все это оказывает существенное влияние на фармакокинетику антибактериальных веществ у беременных, воздействуя на процессы адсорбции, распределения в крови и органах, элиминации из организма. Наиболее существенным в фармакокинетики антибактериальных препаратов в организме беременных является их переход через плаценту от матери к плоду.

Во время беременности уменьшается адсорбция антибиотиков из ЖКТ. Это происходит вследствие увеличения времени эвакуации содержимого желудка, снижения подвижности кишечника, сдавливаемого беременной маткой, релаксации гладкой мускулатуры. Замедленное прохождение антибактериальных препаратов по ЖКТ повышает их биодоступность и приводит к более быстрому разрушению секретами пищеварительных органов [5].

Одним из важных факторов, влияющих на фармакокинетику антибиотиков во время беременности, является уменьшение альбуминовой фракции крови. Большинство антибиотиков связывается белками крови, при этом степень связывания различных препаратов существенно различается даже в пределах одной группы. Так, среди антибиотиков группы пенициллина величина связывания колеблется в пределах 10–15% для ампициллина, достигая 90% для диклоксациллина⁶. В группе цефалоспоринов наряду с препаратами, связывающимися белками крови на 15–20% (цефалексин), имеются антибиотики, величина связывания которых достигает 80–90% (цефазолин).

Степень связывания антибиотиков протеинами крови в значительной мере определяет их циркуляцию в организме, уровень в крови, диффузию в органы и ткани, метаболизм, скорость выведения из организма. Антибактериальной активностью и способностью к диффузии обладает лишь не связанная с протеинами фракция антибиотика. При этом имеет значение не только величина связывания, но и его характер, т.е. способность комплекса к диссоциации [6].

Существует прямая зависимость между антибактериальной активностью препарата и степенью связывания его белками: чем больше

препарата находится в связанном состоянии, тем меньше его антибактериальная активность.

Уменьшение связывания антибиотиков белками крови приводит к повышению уровня свободной фракции, которая легче диффундирует из кровеносного русла в ткани и быстрее выводится из организма. Антибиотики с высокой степенью связывания протеинами имеют больший период полувыведения, медленнее проникают в ткани и дольше там сохраняются. Так, цефазолин связывается протеинами на 90%, максимального уровня в тканях он достигает через 30–40 мин, период его полувыведения равен 2 ч. Снижение концентрации протеинов в сыворотке крови беременных приводит к меньшему связыванию антибиотиков, в результате чего создается более низкий уровень их в крови, наблюдается более быстрое выведение из организма [7].

У беременных происходит более интенсивное разрушение антибиотиков в печени. Это определяется большим накоплением в ней препаратов за счет лучшей диффузии свободной, не связанной с протеинами, фракции, а также увеличением метаболической активности печени в результате стимуляции ее энзимов прогестероном, уровень которого во время беременности повышается.

Выведение почками — основной способ элиминации антибиотиков из организма. Во время беременности выделительная функция почек повышается за счет ускорения клубочковой фильтрации почти на 60% в первые 15 нед. Возрастание диффузии свободной фракции антибиотиков в почечную ткань также ускоряет их выведение [8].

Существенное влияние на содержание антибиотиков в организме беременных оказывает их переход через плаценту к плоду. Этот фактор не играет заметной роли в ранние сроки беременности, когда масса матки невелика, а диффузия препаратов ограничена. Однако по мере увеличения срока беременности к плоду переходит возрастающее количество препарата, что и влияет на содержание антибиотиков в организме матери. Со второй половины беременности распределение лекарственных препаратов осуществляется в системе «мать—плацента—плод—амниотическая жидкость». Переход лекарственного препарата и его метаболитов из организма беременной к плоду и наоборот может происходить либо трансплацентарно, либо параплацентарно (через плодные оболочки). Существенным фактором, определяющим влияние лекарственных препаратов на плод, является их трансплацентарный переход. Чем больше степень перехода фармакологического агента через плацентарный барьер, тем больше шансов его неблагоприятного воздействия на плод. Большое значение для трансплацентарного пере-

хода лекарственных препаратов имеют: молекулярная масса лекарственного препарата, интенсивность маточно-плацентарного кровотока, морфофункциональная зрелость плаценты, способность препарата к ионизации и растворению в липидах, степень связывания с белками плазмы. Метаболизм лекарственных препаратов в плаценте человека, равно как и в печени, включает четыре основных процесса: окисление, восстановление, конъюгацию и гидролиз. В результате этих превращений в ряде случаев могут возникать промежуточные продукты обмена химического вещества, являющиеся токсичными для плода [9]. Таким образом, физиологические изменения, развивающиеся у беременных женщин, как правило, способствуют уменьшению концентрации антибактериальных веществ в крови и органах по сравнению с небеременными; более всего это проявляется в III триместре беременности. Индивидуальные особенности организма, а также свойства препарата оказывают выраженное воздействие на особенности фармакокинетики антибиотиков во время беременности [10].

Антибактериальные препараты по изменению уровня концентрации в плазме крови беременных женщин могут быть разделены на следующие группы:

- 1-я группа — препараты, уровень которых в крови беременных женщин заметно снижается (на 10–15%). В эту группу входит большинство антибиотиков, применяемых в лечебной практике (ампициллин, цефалексин, гентамицин, канамицин, тобрамицин, эритромицин, а также нитрофураны);
- 2-я группа — препараты, уровень которых в крови беременных женщин не изменяется. К ним относятся клиндамицин, хлорамфеникол (Левомецетин[®]), метронидазол, триметоприм.

Снижение уровня антибиотиков в организме беременных женщин имеет важное клиническое значение. Чаще всего концентрация препаратов в крови, особенно тех, уровень которых снижается во время беременности, превышает их минимальную бактериостатическую концентрацию для возбудителей заболевания. Однако в некоторых случаях среднетерапевтические концентрации антибиотиков при лечении инфекций у беременных могут оказаться неэффективными, в связи с чем возникает необходимость в увеличении дозы.

Без риска выраженных побочных реакций можно применять большие дозы антибиотиков, имеющих широкий диапазон между терапевтическим и токсическим действием, таких как пенициллины, цефалоспорины. Если указанный диапазон невелик, например, у аминогликозидов, препараты назначают только в среднетерапевти-

ческой дозе. Фармакокинетика антибиотиков у беременных женщин с инфекционными процессами несколько отличается от таковой у здоровых беременных. Так, у беременных, страдающих пиелонефритом, уменьшается скорость элиминации из организма цефуроксима и ампициллина.

В послеродовом периоде фармакокинетика антибиотиков существенно не изменяется. В раннем послеродовом периоде отмечается увеличение времени полувыведения некоторых антибактериальных препаратов (цефалексин, цефоперазон) по сравнению с данными исследования через 4 мес после родов; объем распределения и почечный клиренс этих антибиотиков повышаются. У рожениц антибиотики обнаруживаются в лохийях и молоке. Так, в лохийях максимальная концентрация ампициллина выявлена через 1 ч после введения, затем уровень постепенно снижается, и через 12 ч имеются лишь его следы. В молоке содержание ампициллина выше, чем в лохийях, но ниже, чем в крови.

Наиболее хорошо изучена фармакокинетика β -лактамов антибиотиков, что объясняется их более частым применением во время беременности [11].

При тяжелых поздних гестозах беременности, а также при ряде экстрагенитальных заболеваний (гипертония, сахарный диабет и др.) диффузия лекарственных препаратов значительно замедляется. Этому способствуют также дистрофические и некробиотические процессы в плаценте, сопутствующие этим заболеваниям.

Среди факторов, влияющих на мембранные свойства плаценты, определенное значение имеет гипоксическое состояние материнского организма. В эксперименте острая гипоксия сопровождается значительным повышением проницаемости плаценты для ряда антибиотиков. Хроническая гипоксия, наблюдающаяся у беременных с разными формами порока сердца и явлениями ацидоза, не оказывает существенного влияния на проницаемость плацентарного барьера для антибактериальных препаратов. Нарушения функции печени и почек, приводящие к увеличению концентрации антибиотиков в крови матери, повышают риск токсического действия препаратов на плод [12].

Несмотря на определенные различия в переходе через плаценту антибиотиков, относящихся к разным группам, в целом этот процесс имеет общие закономерности. Абсолютное количество антибиотика, переходящее к плоду, пропорционально его концентрации в крови матери. Наивысшего уровня в крови плода антибиотики достигают через 30–60 мин после создания максимальной концентрации в крови матери, затем их уровень снижается по экспоненте.

Для антибиотиков с низкой степенью связывания протеинами крови величина отношения максимальной концентрации в сыворотке крови плода к таковой у матери находится в пределах 0,3–0,9 (ампициллин, карбенициллин, клиндамицин, аминогликозиды), в то время как для антибиотиков с высокой степенью связывания белками крови (оксациллин, диклоксациллин[®] и др.) переход через плаценту ограничен и величина соотношения их содержания в крови плода и матери значительно ниже (0,1 и менее). Из этого следует, что последние теоретически более пригодны для лечения заболеваний матери. Препараты с низкой степенью связывания белками крови, т.е. хорошо проникающие через плаценту, целесообразнее использовать при внутриутробной инфекции плода [13].

Распределение препаратов в плодовой части плаценты, в крови и в органах плода определяется фетальной гемодинамикой. Так как характер гемоциркуляции у плода в различные сроки беременности изменяется, существенно меняется и распределение различных анти-микробных препаратов.

Антибиотики, прошедшие через плацентарный барьер, отчасти подвергаются метаболическим превращениям в органах и тканях плода. Печень плода обладает некоторыми метаболическими способностями взрослого органа и в небольшой степени способна инактивировать препараты. Преобладающая часть препарата выводится из организма плода почками. Вследствие незрелости систем элиминации это осуществляется значительно медленнее, чем из организма матери. В результате антибактериальные препараты могут накапливаться в тканях; при этом их уровень в сыворотке крови и тканях плода увеличивается при повторном введении антибиотиков матери. Такая возможность особенно велика, если интервалы между введениями непродолжительны для самостоятельного освобождения плода от активного препарата. Если уровень антибиотика в крови и тканях плода превышает его содержание в крови матери, возможна обратная диффузия, в результате чего устанавливается определенное равновесие между содержанием антибактериального препарата в организме матери и плода.

Слишком высокие дозы, вводимые матери, могут привести к созданию токсического уровня антибиотиков у плода, что особенно опасно для препаратов с малым диапазоном между токсическим и терапевтическим действием. Имеются заметные различия между связыванием одного и того же препарата протеинами крови плода и матери. Количество антибактериального препарата, связывающегося протеинами крови плода, существенно ниже, чем у матери. Это также

может способствовать усилению токсического действия антибиотиков на плод вследствие более полного проникновения в его органы и ткани части препарата, не связанной белком.

Содержание антибактериальных веществ в амниотической жидкости при введении их матери характеризуется рядом особенностей. Практически все антибиотики проникают в амниотическую жидкость, однако их накопление там происходит значительно медленнее и в меньшем количестве, чем в крови плода. Концентрация лекарственных препаратов в амниотической жидкости в начале беременности ниже, чем к моменту родов, когда их содержание может превышать уровень в крови плода. Это объясняется тем, что в поздние сроки беременности начинает функционировать выделительная система плода, и антибиотики попадают в амниотическую жидкость с мочой. Было показано, что через 6–8 ч после введения ампициллина и гентамицина женщинам в III триместре беременности их концентрация в амниотической жидкости превышает уровень в сыворотке крови матери. При этом однократное введение большой дозы создает в околоплодных водах более высокую концентрацию, чем продолжительная инфузия [14].

Ряд органов и систем плода, особенно ЖКТ, непосредственно сообщаются с амниотической полостью и наполняющей ее жидкостью, поэтому присутствующие в ней лекарственные вещества могут попадать обратно к плоду. Особенности циркуляции антибиотиков в амниотической жидкости следует учитывать при лечении хориоамнионита: только при живом плоде в амниотической жидкости создаются терапевтические концентрации препарата за счет выделения его в амниотическую полость с мочой плода.

Не исключается возможность параплацентарного перехода антибиотика к плоду, о чем свидетельствует наблюдавшееся в ряде случаев накопление антибиотиков в околоплодных водах в ранние сроки беременности, когда плацента обладает выраженными барьерными свойствами. Так, степень перехода цефтазидима в кровь плода во II триместре беременности была почти одинаковой со степенью его перехода в амниотическую жидкость в конце беременности (19,1 и 14,6%). Как известно, почки плода во II триместре еще не обладают функциональной зрелостью, в связи с чем относительно высокую концентрацию антибиотика в амниотической жидкости можно объяснить только его параплацентарным поступлением через плодные оболочки [15].

Антибиотики группы пенициллина. Несмотря на широкое применение пенициллина во время беременности, исследования его фармакокинетики в этот период немногочисленны. Как показали А. Heikkila и

R. Erkkoea (1994), при однократном введении 600 мг феноксиметилпенициллина группе беременных и небеременных женщин у первых период полужизни препарата был короче, объем распределения меньше, почечный и плазменный клиренс выше. Уровень антибиотика в плазме был ниже, что можно объяснить увеличением объема плазмы и жидкостей тела во время беременности.

Сравнительные исследования фармакокинетики ампициллина у беременных женщин с инфекцией нижних отделов мочевых путей и у тех же женщин вне беременности свидетельствуют о том, что уровень антибиотика во время беременности в сыворотке крови ниже на 50%. Объем распределения препарата и почечный клиренс, напротив, у беременных женщин выше, чем вне беременности. Аналогичные закономерности наблюдаются и в отношении новых пенициллинов.

Фармакокинетика пиперациллина была изучена у 8 беременных, получавших 4 г препарата внутривенно до операции кесарева сечения, и у 5 небеременных женщин, получавших ту же дозу антибиотика при гинекологических операциях. Фармакокинетические параметры свидетельствуют о более низкой концентрации пиперациллина, более широком объеме распределения и повышенной элиминации антибиотика в течение беременности.

Таким образом, концентрация практически всех антибиотиков группы пенициллина в организме беременных женщин ниже, чем вне беременности. Чтобы достичь эффективной концентрации у беременных женщин, антибиотики группы пенициллина следует вводить в дозе не ниже среднетерапевтической.

Цефалоспорины. Во время беременности отмечается уменьшение их уровня в крови и тканях. При введении 1 г цефалексина во время беременности наблюдается более медленное накопление препарата в сыворотке крови, т.е. всасывание происходит не столь активно, средний уровень в крови ниже, период полувыведения короче, а объем распределения больше, чем у небеременных. Аналогичные результаты отмечаются и для других антибиотиков этой группы. Следовательно, при лечении тяжелых инфекционных процессов у беременных цефалоспорины необходимо вводить в среднетерапевтических или максимальных дозах.

Аминогликозиды. Фармакокинетика аминогликозидов во время беременности изучена недостаточно в связи с их ограниченным применением в гестационном периоде. Имеющиеся немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что уровень гентамицина, канамицина, амикацина и тобрамицина в сыворотке крови беременных женщин

существенно ниже, чем у женщин вне беременности и у мужчин. В то же время величина периода полувыведения для гентамицина заметно не изменяется, для амикацина и тобрамицина — у беременных становится короче.

Линкозамиды. После однократного введения клиндамицина во время кесарева сечения и во время аборта его уровень в сыворотке крови такой же, как и у небеременных женщин, в то время как период полувыведения оказывается короче.

Макролиды. У беременных женщин отмечено снижение уровня эритромицина в сыворотке крови.

2.2. ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ НА ПЛОД

При лечении беременных женщин антибиотиками возникает проблема, связанная с возможностью их неблагоприятного воздействия на плод.

Различают прямое и опосредованное действие антибактериальных препаратов на плод. Выделяют следующие виды повреждения плода:

- тератогенный эффект (развитие аномалий плода);
- эмбриолетальный эффект (до- и постимплантационная гибель плода);
- эмбрио- и фетотоксический эффект (морфофункциональные нарушения отдельных клеточных систем эмбриона и плода).

Реакция эмбриона и плода на воздействие фармакологических препаратов, в том числе и антибиотиков, определяется скоростью и степенью их трансплацентарного перехода, стадией эмбриогенеза в момент введения препарата, химической структурой ЛС, а также особенностями метаболизма матери, плода и плаценты.

2.3. ПЕРЕХОД АНТИБИОТИКОВ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР

Изучение перехода антибиотиков от матери к плоду, определение их содержания в плаценте, органах плода и околоплодной жидкости необходимы для оценки потенциальной токсичности этих препаратов, возможности их лечебного использования во время беременности [16].

Основной путь — простая диффузия через плаценту. Она осуществляется вследствие разницы концентрации препарата в сыворотке крови матери и плода и определяется теми же факторами, которые регулируют диффузию лекарственных веществ через другие биоло-

гические мембраны. К ним относятся физиологические характеристики системы «мать—плацента—плод» и физико-химические свойства препаратов. Среди физиологических факторов имеют значение гемодинамические изменения в организме матери и плода, толщина и степень зрелости плаценты, уровень метаболической активности плацентарной ткани.

Скорость диффузии через плацентарный барьер прямо пропорциональна градиенту концентрации вещества в системе «мать—плод», величине поверхности плаценты и обратно пропорциональна ее толщине. Трансплацентарно лучше диффундируют препараты с низкой молекулярной массой (при ее значении более 1000 ограничивается переход лекарственных веществ), хорошо растворимые в липидах, с низкой степенью ионизации. Большое значение имеет степень связывания препарата белками крови, так как диффундирует только свободная (несвязанная) часть препарата. Поэтому антибиотики, мало связывающиеся белками крови, например ампициллин (20% связывания), проходят через плаценту лучше, чем препараты с высокой степенью связывания, например диклоксациллин[®] (90% связывания).

На степень диффузии антибиотиков через плаценту оказывает влияние срок беременности. Это обусловлено прогрессивным увеличением числа вновь образуемых ворсин хориона, увеличением поверхности плацентарной мембраны, усилением кровообращения по обе ее стороны, изменением ее толщины. В начале беременности плацентарная мембрана имеет относительно большую толщину, которая по мере развития беременности постепенно уменьшается. В последнем триместре отмечается выраженное уменьшение эпителиального слоя трофобласта.

Существенную роль играет также интенсивность материнского кровотока. Как известно, во время беременности кровоток в матке значительно возрастает. Общая площадь поперечного сечения спиральных артерий увеличивается в 30 раз. Перфузионное давление, обеспечивающее обмен в межворсинчатом пространстве, с увеличением срока беременности возрастает, что способствует лучшему трансплацентарному переходу лекарственных веществ, особенно к концу беременности.

Зависимость степени диффузии через плаценту от срока беременности отмечается для антибиотиков практически всех групп. Антибиотики группы цефалоспоринов (цефазолин, цефотаксим и др.) в значительно больших количествах переходят к плоду в III триместре беременности, чем в I и во II. Исследования, проведенные в эксперименте на белых крысах в ранние и поздние сроки беременности и в разные триместры беременности у женщин, показали, что с увеличением

гестационного срока степень перехода цефтазидима (цефалоспоринового антибиотика III поколения) к плоду увеличивается. Такие же данные получены для пенициллинов, аминогликозидов, макролидов. Изучение действия антибиотиков на плод, проведенное на эмбрионах, культивируемых *in vitro*, а также в условиях целостного организма, показали, что они не обладают тератогенным действием. Вместе с тем некоторые антибиотики могут оказывать эмбриотоксическое действие, осуществляющееся прямым и косвенным путем. Так, аминогликозиды повреждают VIII пару черепно-мозговых нервов, что влечет за собой нарушение развития органа слуха: они могут также оказывать нефротоксическое действие. Тетрациклины откладываются в костной ткани, нарушают развитие зубной ткани и рост плода; хлорамфеникол (Левомецетин[▲]) может вызвать апластическую анемию и так называемый «грей-синдром» (цианоз, желудочно-кишечные расстройства, рвота, нарушение дыхания, гипотермия, острые поражения легких). Косвенным путем антибиотики могут оказывать эмбриотоксическое действие за счет уменьшения кислородонесущей способности крови матери, индукции гипо- и гипергликемии, уменьшения проницаемости плаценты для витаминов и других питательных веществ, а также в результате нарушений, приводящих к гипотрофии плода и замедлению его развития.

Чувствительность плода к антибактериальным препаратам различна в разные стадии эмбриогенеза. Во время беременности имеются 5 принципиально важных периодов, определяющих чувствительность эмбриона, плода и новорожденного к антибактериальным препаратам: 1-й — до оплодотворения или в период имплантации; 2-й — постимплантационный период или период органогенеза, соответствующий I триместру беременности; 3-й период развития плода, соответствующий II и III триместрам беременности; 4-й период — роды; 5-й — послеродовой период и кормление грудью.

Плод наиболее чувствителен к антибиотикам в постимплантационном периоде, т.е. в I триместре беременности, когда начинается дифференциация эмбриона. Во II и III триместрах риск повреждения меньше, так как на этой стадии развития большинство органов и систем плода уже дифференцированы и менее подвержены повреждающему воздействию лекарственных веществ. Было показано, что эмбрионы предимплантационного периода развития оказались менее чувствительными к действию антибиотиков по сравнению с эмбрионами периода органогенеза и плацентации. Под влиянием тетрациклина и фузидина натрия в этот период отмечалось повышение показателей постимплан-

тационной гибели, возникновение гипотрофии плода, недоразвитие плаценты [17].

Лекарственные вещества по степени их токсического действия на плод разделены на 5 категорий (категории риска применения лекарств при беременности разработаны Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами — FDA).

По классификации FDA все антибиотики группы пенициллина, цефалоспорины, эритромицин, азитромицин, метронидазол, меропенем, нитрофураны, а также противогрибковые препараты (нистатин, амфотерицин В) относятся к категории В, тобрамицин, амикацин, канамицин, стрептомицин — к категории D. Известно, что аминогликозиды могут оказывать ото- и нефротоксическое действие на плод. При использовании гентамицина и амикацина этот эффект встречается редко (только при длительном применении больших доз препаратов).

Хлорамфеникол относится к категории С. Также к категории С относятся триметоприм, ванкомицин и фторхинолоны. Из антимикотических препаратов к этой же категории принадлежит гризеофульвин. Тетрациклин относится к категории D.

Для рационального использования антибактериальных препаратов во время беременности с учетом нежелательного действия на мать, плод и новорожденного антибиотики разделены на 3 группы (табл. 2.1).

Группа I включает антибиотики, применение которых во время беременности противопоказано. В нее входят хлорамфеникол, тетрациклин, триметоприм, т.е. вещества, оказывающие эмбриотоксическое действие. В эту же группу включены фторхинолоны, у которых в эксперименте обнаружено действие на хрящевую ткань суставов. Однако действие их на плод человека мало изучено.

К группе II относятся антибиотики, которые во время беременности следует применять с осторожностью: аминогликозиды, сульфаниламиды (в связи с возможностью желтухи), нитрофураны (в связи с возможностью гемолиза), а также ряд антибактериальных препаратов, действие которых на плод недостаточно изучено. Препараты этой группы назначают беременным только по строгим показаниям при тяжелых заболеваниях, возбудители которых устойчивы к другим антибиотикам, или в случаях, когда проводимое лечение неэффективно.

В группу III входят препараты, не оказывающие эмбриотоксического действия: пенициллины, цефалоспорины, эритромицин (основание). Эти антибиотики можно считать препаратами выбора при лечении инфекционной патологии у беременных.

Таблица 2.1

**Возможности использования антибактериальных препаратов
при беременности [2]**

Препараты	Государственный реестр лекарственных средств РФ	Классификация FDA, категория
β-Лактамы Пенициллины, цефалоспорины, ингибиторозащищенные пенициллины	Не противопоказаны	B
Макролиды Азитромицин, джозамицин, mideкамицин, спирамицин, эритромицин, рокситромицин Кларитромицин	Не противопоказаны Противопоказан	B C
Тетрациклины Тетрациклин, доксициклин	Противопоказаны	D
Хинолоны Налидиксовая, оксолиновая, пипемидовая кислоты	Противопоказаны	C
Фторхинолоны Левифлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин	Противопоказаны	C
Линкозамиды Клиндамицин, линкомицин	Не противопоказаны	B
Нитроимидазолы Метронидазол, тинидазол	Противопоказаны в I триместре беременности, в других не противопоказаны	B
Нитрофураны Нифурател Нитрофурантоин, нифуроксазид, фуразолидон, фуразидин	Не противопоказан Противопоказаны	B
Аминогликозиды Гентамицин, канамицин, амикацин	Противопоказаны	D
Сульфаниламиды Ко-тримоксазол*	Не противопоказан	C
Препараты разных групп Линезолид Нитроксолин Фосфомицин Фузидовая кислота (Фузидиевая кислота [▲]) Хлорамфеникол	Не противопоказан Не противопоказан Не противопоказан Противопоказан Противопоказан	C D B D C