

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Фармацевтичний факультет
Кафедра клінічної фармакології та фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

на тему: “ Фармацевтическая опека как составляющая менеджмента риска применения антибактериальных лекарственных средств у беременных ”

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 8601Ф

226 Фармація, промислова фармація

Освітньої програми «Фармація»

Сехаїт Имад

Керівник к.мед.н., доцент, Половинка В.О.

Рецензент: доцент кафедри
аптечної

та промислової технології ліків,
к.мед.н., доцент Шумейко М.В.

Київ – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

	СОДЕРЖАНИЕ.....	2
	ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
	ВСТУПЛЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1	ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ.....	7
1.1	Фармацевтическая опека беременных. Характеристика физиологических изменений организма при беременности, их влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств.....	8
1.2	Риск-польза антибактериальной фармакотерапии при беременности.....	11
1.3	Безопасность и эффективность применения антибиотикотерапии при беременности.....	15
РАЗДЕЛ 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	19
2.1	Клиническая характеристика инфекционных заболеваний беременных в пренатальном периоде.....	19
2.2	Клинический контроль рисков при беременности.....	19
2.3	Анкетирование.....	20
2.4	Методы анкетирования.....	22
2.5	Метод обработки полученных результатов.....	24
РАЗДЕЛ 3	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	26
3.1	Анализ рисков развития инфекционного заболевания у беременных.....	26
3.2	Результаты анкетирования.....	31
3.3	Актуальность проблемы и риск развития антибиотикорезистентности.....	43
3.4	Оптимизация антимикробной терапии с учетом фармакодинамических и фармакокинетических параметров при беременности.....	47
3.5	Дифференциальный подход к эмпирической терапии бактериальных инфекций.....	49
	ВЫВОДЫ.....	53
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	54
	ДОПОЛНЕНИЯ.....	62

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АБ – антибиотик;
- АБП – антибактериальные препараты;
- АБР – антибиотикорезистентность;
- ВООЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ЕМА - Европейское агентство по лекарствам;
- ЛС - лекарственное средство
- МВП – мочевыводящие пути;
- ОЦК – объем циркулирующей крови;
- ЦНС – центральная нервная система;
- ФД – фармакодинамика;
- ФК – фармакокинетика;
- FDA – Food and Drug Administration (федеральная служба по контролю за лекарствами и продуктами питания);

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Инфекционные заболевания представляют серьезную угрозу для беременных и плода. Профилактика, предупреждение и лечение инфекционных заболеваний с возможными последствиями для беременных пациенток имеет определенные трудности, ведь выбор медикаментозной фармакотерапии ограничен в связи с учетом воздействия на плод и организм матери. Для обеспечения безопасной фармакотерапии при беременности чрезвычайно важным является рациональное и безопасное применение антибиотиков [75].

Назначение антибиотиков при инфекционных заболеваниях в разные сроки беременности требует выбора препаратов, обладающих не только доказанной эффективностью, но и высоко безопасных как для пациентки, так и для плода.

Невозможность проведения крупномасштабных проспективных клинических исследований у беременных приводит к практически полному отсутствию информации о безопасности большинства антибактериальных препаратов. Риск неблагоприятных последствий инфекционного процесса в организме беременной, и отсутствие надлежащей информации о возможности проведения рациональной антибиотикотерапии ставит перед врачом и провизором задачу поиска идеального антибиотика, у которого польза значительно преобладает над риском [75].

В специализированной медицинской литературе наведены некоторые данные о безопасности антибиотикотерапии с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств с учетом физиологических изменений в органах и системах на разных сроках беременности. Однако, такие данные не всегда обосновано представлены в инструкциях для медицинского применения антибиотиков. Поэтому, исследования на основании анализа литературы дают возможность изучить и выявить категории безопасности антибактериальной фармакотерапии при беременности.

Цель работы. Анализ последствий антимикробной терапии при инфекционных заболеваниях беременной и плода и совершить фармацевтическую опеку при выборе наиболее безопасных групп антибиотиков для формирования позиций гарантированного эффективного и надежного лечения инфекционных заболеваний.

Задание:

Для достижения поставленной цели были сформированы следующие задания:

1. Проанализировать факторы риска возникновения осложнений и аспекты безопасности применения лекарственных средств при инфекционных заболеваниях для беременных и плода.
2. Провести анализ безопасных антибактериальных препаратов.
3. Изучить возможные риски и пользу применения антибиотиков на разных сроках беременности.

Объект исследования:

Антибактериальные препараты для беременных.

Предмет исследования:

Последствия и возможные пути предупреждения нежелательных последствий применения антибактериальных препаратов в период беременности.

Методы исследования:

- Аналитические, общеклинические, клинико-лабораторные.

Научная новизна.

В работе установлены факторы риска назначения антибактериальных препаратов беременным при инфекционных заболеваниях. Проанализированы рекомендации по применению основных групп антибиотиков на разных сроках беременности.

Апробация результатов.

По результатам проведенного исследования опубликованы тезисы на следующих конференции:

VIII Международная научно-практическая конференция «SCIENTIFIC PROGRESS: INNOVATIONS, ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS», 1-3 мая 2023 года, в г. Мюнхен, Германия.

Практическое значение полученных результатов.

Полученные результаты анализа рисков последствий медикаментозной антибактериальной терапии у беременных позволяют увеличить эффективность фармацевтической опеки, предотвращение нежелательных побочных реакций, а также профилактику осложнений у данного контингента пациенток.

ФАРМАКОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ

Основной целью профессиональной деятельности фармацевтов современности являются повышение количества и качества производимых и реализуемых на рынке антибактериальных лекарственных средств. Однако обеспечение их эффективности и безопасности может, без преуменьшения, считаться моей главной задачей, обеспечивающей каждому пациенту должное качество фармацевтической опеки.

Женщины на разных стадиях беременности — это активные потребители без рецептурных ЛС. К нашему сожалению, информация о нежелательном тератогенном и мутагенном, а также эмбриотоксическом действии препаратов, в текущий момент времени, по нашему мнению, является недостаточным, поэтому единственным гарантированным способом избежать возможного неблагоприятного действия лекарства, как на плод, так и на саму пациентку является предупреждение неоправданного использования ЛС. Поэтому, комплексная программа взаимодействия провизора и беременной начинается с момента отпуска из аптеки антибактериального препарата до момента полного прекращения фармакотерапии.

Антибиотикотерапия беременных часто повышает риск резистентности инфекций и возникновения многочисленных долгосрочных, часто неблагоприятных последствий для здоровья ребенка. Такие препараты способны нарушать материнскую бактериальную колонизацию — микробиом, что может вызвать длительные патологические процессы в перинатальной жизни плода. Не секрет, что эмбриогенез и первый триместр беременности, когда формируются основные системы человека, считают наиважнейшими. А риск побочных действий у беременных выше и последствия опасны.

На фармацевта и фармацевтическую опеку в соответствии со стратегией ВООЗ полагаются обязательства консультанта врача и беременной пациентки при решении вопросов касательно фармакокинетических, фармакодинамических, химических, биофармацевтических и других

характеристик лекарственных средств [2]. Поэтому, проведение фармацевтической опеки, которая на современном этапе развития фармации и медицины необходима любому пациенту, принимающему лекарственную терапию, а особенно беременным женщинам, так как риск развития побочного действия у беременных значительно выше и последствия значительно опаснее [3].

Главной задачей при ведении всего периода беременности становится соблюдение принципов мониторинга эффективности и безопасности применения антибактериальных лекарственных средств в соответствии с данными их клинико-фармацевтических характеристик и с учетом субъективных признаков и объективных клинических, лабораторных и инструментальных критериев обследования пациентки.

1.1 Фармацевтическая опека беременных. Характеристика физиологических изменений организма при беременности, их влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств

Увеличение популяции патогенных микроорганизмов, устойчивых к антимикробным методам лечения стало новой глобальной проблемой здравоохранения, что угрожает эффективному лечению инфекционных заболеваний. Согласно статистике, 35 тыс. европейцев, в том числе беременных женщин и новорожденных, ежегодно умирают от инфекций, устойчивых к антибиотикам. Устойчивость бактерий к антимикробным препаратам ложится огромным бременем на системы здравоохранения и общество, ежегодные расходы, связанные с расходами на здравоохранение и потерей производительности, оцениваются примерно в 1,5 млрд евро в ЕС [1, 5].

Борьба с угрозой устойчивости к противомикробным препаратам, особенно стойкости к антибиотикам, являются приоритетной задачей для Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и всей

европейской сети регулирования лекарственных средств. В медицине ЕМА сосредотачивается на содействии разумному использованию антимикробных методов лечения, поддержке разработки новых антибиотиков и поощрению новых терапевтических вариантов с минимальным риском как для общественного здоровья, так и для беременных на любом сроке.

Достижения фармации в разработке и производстве высокоэффективных лекарственных средств (ЛС) позволяют с оптимизмом ожидать новых открытий в области противомикробной терапии. Несмотря на уровень прогресса, фармакотерапия ЛС продолжает оставаться одним из наиболее сложных и до конца не изученных разделов медицинской науки. Даже в самых тяжелых случаях усилия медиков должны быть направлены на облегчение состояния, предупреждение, по возможности, страдания и болевых ощущений, особенно у беременных. Основные принципы индивидуального или персонализированного подхода к противомикробному, антибактериальному лечению беременных пациенток на любом сроке состоят из 4-х позиций или «4П»:

1. Предиктивность – прогнозирование возможного инфекционного заболевания.
2. Профилактика – не дать инфекционному заболеванию проявиться.
3. Персонализация – индивидуальный подбор схемы антибактериального лечения.
4. Партисипативность – беременная пациентка сама участвует в профилактике и лечении инфекционного заболевания [4, 6, 7].

Беременность начинается с момента зачатия и длится около 40 недель. С первого дня, женский организм перестраивается, готовясь к деторождению. Во время трансформации наблюдается активное участие всех тканей. Каждая система у беременной подстраивается к новому состоянию по индивидуальной схеме; к изменениям, которые могут приводить к смене фармакокинетики ЛС в организме, особенно когда беременность имеет патологии, к ним относят [8, 9]:

- увеличение внутрисосудистого объема жидкости (ОЦК);
- увеличение скорости клубочковой фильтрации;
- снижение уровня белков плазмы крови, что приводит к увеличению концентрации несвязанных с белками крови ЛС и увеличению концентрации клиренса. Препарат, несвязанный с белками крови – фармакологически активен и его фармакологическое действие увеличивается, что может спровоцировать развитие токсических эффектов;
- истончение плаценты (патология – плацентарной недостаточности), увеличение трансплацентарной диффузной способности, в результате чего повышается способность проникновения ЛС через плаценту и оказывать неблагоприятное воздействие на плод;
- снижение двигательной активности ЖКТ, сопровождающееся задержкой абсорбции (всасывания), распределения и экскреции ЛС при приеме внутрь;
- ускорение биотрансформации препаратов и их активных метаболитов в печени, что может приводить к ослаблению фармакодинамического эффекта и уменьшению продолжительности действия ЛС.

При фармакотерапии беременных нужно понимать, ЛС способны повлиять на многие процессы от созревания половых клеток, до имплантации плодного яйца и не только [10, 11].

Известны условные пять периодов, критического воздействия на эмбрион: период до зачатия; от первого до одиннадцатого дня с момента зачатия; с одиннадцатого дня по двадцать первый день; с двадцать второго и до девятой неделе; и далее до родов [12, 13, 31].

В пред зачаточный срок, при приеме ЛС как женщиной, так и мужчиной не планирующих беременность, могут сформироваться условия весьма рискованные для будущего эмбриона и плода. 31 по 81 день после последней менструации прием препаратов способен привести к тератогенному эффекту.

После девятой недели вследствие действия тератогенных факторов обычно возникают нарушения метаболизма и постнатальных функций, включая поведенческие расстройства.

Во втором триместре тератогенный препарат способен привести к нарушению развития и функций спинного и головного мозга.

Фармакотерапия ЛС, прописанными врачами в поздний период беременности, может вызвать проблемы во время родов или сразу после них; в результате может наступить смерть новорожденного, поскольку использование медикаментов часто вызывает дыхательную недостаточность у ребенка. Особенно это опасно для недоношенных младенцев, поскольку их легкие, центральная и периферическая нервная системы еще недостаточно развиты [14, 15].

1.2 Риск-польза антибактериальной фармакотерапии при беременности.

Использование антибиотиков беременными повышает риск проявления побочных эффектов у ребёнка. Особенно если применение антибиотиков является самостоятельным решением пациентки. Применение, контролируемое антибиотических препаратов обусловленная патологией матери, наследование которой очень вероятно у ребёнка является серьёзным испытанием для знаний и опыта врача ведущего пациента.

Следует учитывать, что более 50% внутриутробных инфекций могут быть переданы ребёнку не только во время вынашивания, но и в период родовой деятельности. Около 18-20% таких инфицированных приводят к перинатальной смерти [1, 4, 30]. Каждая из инфекций приносит более высокие риски на ранних сроках беременности. Однако заболевание инфекционного характера возникающие на поздних этапах беременности также могут привести к утрате различных сенсорных функций у ребёнка [17, 29,44-46].

Наиболее опасно некорректная антибиотикотерапия считается в третьем триместре беременности. В этот период влияние противомикробной

терапии на материнский микробиом очень весомо. Поэтому назначение терапии беременным должно производиться с высшей степени внимательностью [28, 50-52].

Прогрессивное повышение резистентности микроорганизмов к имеющимся химиотерапевтическим противомикробным препаратам, медицинская «необразованность» населения обуславливают рост проблемы противостояния любым инфекционным процессам [16, 21-26, 30].

Приказом Минздрава Украины от 9 августа 2022 г. № 1437 утверждены Стандарты медицинской помощи «Нормальная беременность». Стандарты медицинской помощи разработаны на основе клинической установки «Нормальная беременность», которая основывается на принципах доказательной медицины с учетом современных международных рекомендаций, отраженных в клинических установках, а именно [18, 27, 39, 40, 45, 52].

WHO recommendations on antenatal care for positive pregnancy experience. (Рекомендации Всемирной организации здравоохранения, World Health Organization), 2016;

Департамент здравоохранения. Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care (Учреждение Департамента здравоохранения Правительства Австралии, Australian Government Department of Health), 2020;

Ultrasound Section for ultrasound screening in uncomplicated pregnancy. Practice guidelines of Polish Society of Gynecologists and Obstetricians (Практическое руководство сообщества гинекологов и акушеров Польши), 2020.

Значительно опасны для будущей мамы не только острые бактериальные заболеваний основных органов и систем, но и в первую очередь опасны урогенитальные инфекции путей, которые скоро станут родовыми. Такие инфекции могут вызывать дисплазию тканей приводить к травмированию родовых путей. В таблице 1.1 приведенные примеры антибиотиков, назначаемых при беременности.

Талица 1.1

Данные о наиболее распространенных группах антибиотиков и их возможном влиянии на плод.

Группа	Примеры	Прием антибиотиков во время беременности
1	2	3
Пеницилины	Ампициллин, Амоксициллин, метицилин, оксацилин	Многие антибиотики пенициллинового ряда считаются безопасными при беременности, например, Ампициллин и Амоксициллин. Однако некоторые не рекомендуется применять без крайней необходимости. Например, бензин пенициллин может способствовать возникновению у ребёнка тяжёлых аллергических реакций.
Цефалоспорины	Цефазолин, цефуроксим, цефокситин, цефотаксим	Большинство препаратов из группы цефалоспоринов считаются относительно безопасными, но применяются в том ситуациях, если возможная польза для матери будет демонстрировать превышение над рисками для плода.
Карбопены	Меропенем, биапенем, эртапенем, фаропенем	Применяются с осторожностью. Многие антибиотики группы считаются в целом безопасными для применения
Макролиды	Эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин	В основном, считается безопасными для применения при беременности
Тетрациклины	Хлортетрациклин, доксициклин, гликоциклин, тетрациклин	Противопоказаны при беременности. Обладают тератогенным действием - способны вызвать нарушения
Аминогликозиды	Стрептомицин, гентамицин, амикацин, изепамицин	Противопоказаны при беременности

1	2	3
Гликапептидные антибиотики	Ванкомицин, тейкопланин, телаванцин, рамопланин	Применяются с осторожностью. Для большинства антибиотиков группы нет точных подтверждений
Линкозамиды	Линкомицин, клиндамицин	Клиндамицин считается безопасным при беременности, а применение линкомицина не рекомендовано
Фторхинолоны	Офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин	Противопоказания при беременности. Проходят через плаценту в высоких концентрациях и проникают в костную и хрящевую ткань плода, чем могут вызвать отклонения в развитии опорно-двигательного аппарата

Многие антибиотики запрещены к применению в период беременности, что связано с их тератогенным действием. Некоторые из групп недостаточно изучены и в текущий момент проходят лабораторные и клинические испытания, для дополнительного информирования практикующих врачей ведущих беременных пациентов [19, 47-49].

При возможности, врач, ведущая беременность рекомендуют остановить приём любых ЛС в полном объёме, кроме жизненно необходимых. Такие требования касаются не только матери, но и отца.

Как раньше упоминалось наибольший риск составляет приём ЛС в первом триместре. Плод не имеет собственных факторов защиты, полностью полагаясь на материнский организм. Существует ограниченный арсенал антибиотиков, назначение которых возможно начиная со второго триместра. Такие препараты должны обладать свойствами не позволяющие проникать через фетоплацентарный барьер [53-55].

Существует целый ряд нозологий, при которых применение антибиотиков во время беременности рекомендовано:

- Острые заболевания дыхательных путей: пневмония, тяжелые формы бронхита и ангины.

- Острые кишечные инфекции.
- Тяжелые повреждения кожи: большие ожоги, травмы, гнойные раны.
- Системные воспалительные реакции, сепсис.
- Пиелонефрит, холецистит и некоторые другие опасные заболевания мочевыводящей и пищеварительной систем.
- Тяжелые инфекции, передаваемые человеку от животных: болезнь Лайма (клещевой боррелиоз), бруцеллез.

Антибиотики назначают беременным женщинам во втором и третьем триместре беременности (до родов), чтобы предотвратить развитие бактерий во влагалище и шейке матки, также могут повлиять на протекание беременности. Инфекционные заболевания женских репродуктивной системы, могут спровоцировать развитие патологических состояний как у матери, так и у ребенка, и привести к преждевременным родам [60, 61].

Назначаемая во втором и третьем триместре антибиотики наиболее часто применяются для предотвращения развития патогенной микрофлоры во влагалище и шейки матки. Однако они способны привести к не желаемому эффекту во время протекания беременности как у матери, так и у ребёнка, а также спровоцировать преждевременные роды [20, 60,61].

В литературе описан рандомизированный опрос 4 300 женщин в третьем триместре беременности [40,41]. Было выявлено что применение антибиотиков не снижало, а часто увеличивало риск преждевременных родов. Не играла значительные роли была ли беременность первой или повторной. Частота послеродовых эндометритов была снижена в целом, а также клиническом испытании с учётом пациенток из группы риска, у которых предыдущие роды были преждевременными. Такая ситуация никак не влияла на заболеваемость новорождённых. Таким образом показания к общему применению антибиотиков у женщин в третьем триместре беременности не было выявлено.

1.3 Безопасность и эффективность применения антибиотикотерапии при беременности

В менеджменте риска принято рассматривать несколько этапов. Первый этап заключается в выявлении риска и вероятности его наступления. Второй этап посвящён разработке стратегии целью которой является снизить наступление риска и минимизировать последствия. Третий этап характеризуется подбором методов и инструментов управления определёнными рисками. Такой менеджмент является снижением количества вероятных рисков и минимизации их последствий, а также выбором приоритетности тех или иных действий с использованием существующих и доступных мер контроля и система оценки осуществлённых мер.

В таблице А.1 представлена информация о возможности применения различных противомикробных препаратов во время беременности.

При необходимости лечения беременных женщин, у которых были диагностированы различные инфекционные заболевания, всегда должно быть учтено, что такая терапия окажет влияние не только на пациентку, но и на ещё не рождённого человека. В современных условиях выявление различных патологий, возникших в результате терапии, всё ещё остаётся затруднительным в секции отсутствия возможности полностью индивидуального подхода к терапии. Поэтому необходимо учитывать высочайшую важность роли профилактики заболеваний, прежде всего передающихся половым путём [32,38].

Анализ многолетних практик применения антибиотических препаратов у беременных показал, что отдалённые результаты применения антибиотической терапии являются одним из бичей современности. Анализ данных, полученных от педиатра, наблюдающего детей 7 лет, чьи матери во время беременности применяли антибиотики широкого спектра более часто страдали от церебрального паралича. Наиболее высокие риски были при одновременном применении таких препаратов как эритромицин и амоксилав.

Также амоксиклав мог привести к повышению риска некротического энтероколита [62, 63].

Результаты многочисленных и многолетних исследований и наблюдений способствовали формированию основных положений антибиотикотерапии у беременных [45, 52, 64, 65]. Однако, к сожалению, такая практика не смогла помочь пациенткам и их детям в период применения обозначенных препаратов, так как подобная информация ранее не было.

Первое из положений антибиотикотерапии у беременных указывает, что терапию следует назначать только по жизненным показаниям. Второе положение рекомендует избегать назначения антибиотических препаратов в первом триместре беременности. Третье положение рекомендует назначать антибиотические препараты с безопасным фармакологическим профилем. Это обозначает что необходимо избирать препарат, для которого известен весь спектр возможных побочных эффект, в частности, влияние на плод и беременную пациентку. Четвёртое положение указывает на приоритетность использования одного антибиотика для предотвращения взаимодействий. Пятое положение рекомендуют использовать антибиотик в наименьшей эффективной дозе. Шестое положение утверждает постулат о не назначении без рецептурных ЛС совместно с антибиотическими, основанное на возможности различных видов взаимодействия активных фармацевтических ингредиентов как до, так и во время применения [71-74].

Названные шесть пунктов обеспечивают надлежащую фармацевтическую опеку у беременных. Однако исключают прямую роль фармацевта в выборе ЛС ограничивая его возможности на уровне проверки взаимодействия как фармацевтического, так и фармакологического типов, при рассмотрении обращения врача в виде рецепта. Однако роль фармацевта не столь мала, так как только фармацевтические специалисты способны в полной мере учитывать все виды фармацевтических взаимодействий (физического, физико-химического и химического) не только активных компонентов

фармацевтического назначения, но и вспомогательных, что часто недоступно для врачей [66-70].

РАЗДЕЛ 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование материалов данной работы требовало как стандартных, так и специальных, часто, модернизированных методов в связи со специфичностью анализируемых данных.

2.1. Клиническая характеристика инфекционных заболеваний беременных в пренатальном периоде.

В ходе исследования было проанализировано 320 историй болезни инфекционных заболеваний беременных и было отобрано для детального анализа 54 истории болезни.

Средний возраст пациенток составлял $27,7 \pm 9,7$ лет, среди них было 203 (27,8%) женщины $33,1 \pm 2,2$ лет. Согласно статистике, в Европе женщины рожают впервые в возрасте 28 ± 3 лет, а в Украине – 25 ± 3 . Нормальная физиологическая беременность и рождение здорового ребенка – возможно у 85%, но важно отдавать себе отчет, какие проблемы могут возникнуть и принять необходимые меры. К сожалению, случаи невынашиваемости беременности в Украине участились за 2022-2023 года и превышают 25 %.

Согласно полученным аналитическим исследованиям из всех зарегистрированных случаев беременности по состоянию на 2023 год самопроизвольное прерывание беременности происходит не только от инфицирования женщины, а и от осложнений, возникших при бактериальном заражении [3, 7, 8, 61]. Такие данные также были среди исследованных, однако в связи с не зависящими от антибактериальной терапии проблемами мы ими пренебрегли.

2.2. Клинический контроль рисков при беременности.

В проанализированных историях болезней исследованы следующие показатели: микробиологические исследования мочи, крови, кала, биологических жидкостей (посев на микоплазму и уреаплазму с чувствительностью на антибиотики, диагностика урогенитальной патогенной

флоры с диагностикой на чувствительность к антибиотикам, выявление носительства патогенного стафилококка, стрептококка группы В, грибов рода *Candidum*, возбудителя дифтерии, токсоплазмоза, хламидиоза); уровень АД, результаты УЗИ матки, почек и других органов брюшной полости, электрокардиографии и эхокардиографии, показатели креатинина, уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), мочевого. Определены наиболее распространенные сопутствующие беременности патологии на разных сроках. Проанализированы комбинации противомикробной фармакотерапии и способы модификации образа жизни пациенток.

Внутриутробный осмотр плода и диагностика матери на различных сроках беременности является обязательным комплексом процедур, способствующих оценке состояние плода. Мониторинг включает использование ультразвуковой диагностики и биохимический анализы. Графики ультразвуковой диагностики полностью связаны с триместрами. Классические сроки беременности отсчитываются с первого дня последней менструации. Скрининг на 11-13 неделе позволяет оценить протекание беременности, выявить её сроки. Диагностика в этот период позволяет определить риски выкидыша, а также определяет вероятность задержки роста и развития плода и некоторые другие показатели. Параллельно с ультразвуковой диагностикой в этот период в обязательном порядке проводится биохимический анализ крови.

На основании ультразвуковой диагностики в период 17-19 недель будущего ребёнка можно определить сформулированный ли сформированы ли все органы и системы. Диагностика на этом этапе позволяет оценить правильность формирования, а также позволяет выявить факторы способные повлиять на отторжение плода и развитие у него патологии.

Ультразвуковой мониторинг в третьем триместре беременности является необходимым для определения роста веса и положения плода. Данные скрининга позволяют установить дату родов, а также способ

родоразрешения. Параллельно с ультразвуковой диагностикой проводится доплерометрия, а также биохимический анализ крови.

2.3 Анкетирование

Методом исследования беременных женщин с инфекционными заболеваниями, требующих антибиотикотерапии было анкетирование. При анализе анкетного опроса «фармацевты-врачи–беременные на разных сроках пациентки» был сформирован алгоритм проводимого обследования, которые представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 - Алгоритм анкетирования

Для реализации поставленных целей и задач исследования использованы следующие общенаучные методы исследования:

1. библиосемантический – для анализа литературных источников и интернет-ресурсов по проблематике антибиотикотерапии;

2. социологические (опрос) – для определения мнения респондентов о применении антибактериальных ЛС различных групп при беременности;

3. вариационная статистика – для обработки результатов анкетирования;

4. графические – для представления материала и систематизации результатов исследований.

2.4 Методы анкетирования.

Этап 1. Опросник для 489 беременных пациенток с бактериальными инфекционными заболеваниями, которые находятся в Марокко (г. Сеттат) и включали в себя 6 вопросов, Рисунок 2.2

1- Вы принимаете какой-либо антибиотик?	Да Нет
2- Какая форма выпуска антибиотика?	Таблетки Сироп Порошок для растворения
3- Вам прописали этот антибиотик?	Да Нет
4- Как часто Вы принимаете антибиотик?	3 раза в день 1 раз в день 1 раз в 2 дня
5- Вы знаете какие побочные эффекты могут вызвать антибиотики?	Да Нет
6- Когда вы принимаете антибиотики, у вас появляются симптомы, такие как	Диспепсия (тошнота) Кандидоз (молочница) Аллергические реакции Понос

Рисунок 2.2 - Анкета для пациентов

Этап 2. Проведение анкетирования 56 врачей в больницы в Марокко, включало в себя 7 вопросов (рис.2.3)

1-Ваша специальность?	Терапевт Невролог Гинеколог Инфекционист Другое
2- Ваш стаж работы:	До 5 лет 6-10 лет 11-15 лет 16-20 лет Более 20 лет
3- По вашему опыту, кто больше всего страдает от бактериальной инфекции?	Беременные женщины Небеременные женщины
4- Возраст беременных пациенток с подтвержденной бактериальной инфекцией?	Меньше 25 лет Между 25-35 лет Более 35 лет
5- Вы решили прописать антибиотик. Во-первых, вы назначаете	Бета-лактамы антибиотики Макролиды Другие
6- Каковы ваши критерии выбора при назначении антибиотика?	Подтвержденная бактериальная инфекция, требующая срочного лечения Триместр беременности Группа антибиотика Запрос пациента
7- При ведении всего периода беременности у Ваших пациенток на разных сроках беременности были причины для дополнительных консультаций при выявлении бактериальной инфекции?	Да Нет

Рисунок 2.3 - Анкетирование врачей

Этап 3. Для исследования использования антибиотиков (для беременных) проведено анкетирование 90 сотрудников аптечной сети включало в себя 7 вопросов (рис. 2.4)

1- Были ли у вас когда-нибудь беременные клиентки, ищущие антибиотики?	Да Нет
2- В этом случае женщина (родственник беременной) пришел за советом?	Да Нет
3- Беременная (или родственник) знает какой антибиотик ей требуется?	Да Нет
4- Беременная клиентка просит продать пенициллин/цефалоспорин/макролид и упаковку стимулирующего иммунитет средства с поливитаминами. - Я не задаю вопросов, я отпускаю продукт.	Да Нет
5- Есть у вас беременные клиентки, которые часто возвращаются за покупкой антибиотика? Как часто?	Менее одного раза в месяц Более одного раза в месяц Раз в две недели Каждую неделю Несколько раз в неделю
6- Эти антибиотики были назначены врачом?	Да Нет
7- Эти антибиотики были рекомендованы фармацевтом?	Да Нет

Рисунок 2.4 - Анкета для фармацевтов аптеки

2.5 Метод обработки полученных результатов

Для построения диаграмм и графиков в разделах данной работы нами проводились расчеты. Наиболее часто данные, получаемые в исследованиях, обрабатывались методами фармацевтической статистики. Проводились расчеты среднеарифметического значения согласно формулы 2.1, без учета одного наивысшего и одного наименьшего значения. Необходимость

игнорирования наивысшего и наименьшего показателя давало более четкую картину при построении графика. При расчетах проводился отдельный суммированный расчет для самостоятельных участников тестирования и для групповых. Однако результаты отдельных тестируемых рассчитывались суммарно, также без учета максимального и минимального значений.

$$\bar{x} = \frac{\frac{a_1 + a_2 + \dots + a_n - (a_{\max} + a_{\min})}{n-2} + \frac{b_1 + b_2 + \dots + b_m - (b_{\max} + b_{\min})}{m-2}}{2}$$

2.1

где: \bar{x} - среднестатистическое значение;

a_1, a_2 и a_n – обрабатываемые значения одномоментно тестируемых;

b_1, b_2 и b_m – обрабатываемые значения тестируемых параллельно;

a_{\max}, b_{\max} – не учитываемые максимальные значения;

a_{\min}, b_{\min} – не учитываемые минимальные значения;

$n = m$ – число значений выборки.

РАЗДЕЛ 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ рисков развития инфекционного заболевания при беременности

В результате проведенного ретроспективного анализа результатов диагностики и антибиотикотерапии беременных пациенток с различными бактериальными инфекциями, находящихся на лечении и сохранении беременности в клинических больницах Марокко, а именно в регионах Фес - Мекнес, Марракеш - Сафи и Касабланка – Сеттат за период с 2021 по 2022 год.

За указанный период были обследованы и пролечены 397 пациенток на разных сроках беременности в возрасте от 18 до 43 лет. Инфекции различной локализации и степени тяжести требующие назначения антибиотиков выявлено у 168 женщин. Все бактериальные инфекции были подтверждены основными клинико-лабораторными и функциональными параметрами (микробиологическим исследованием с посевом на специальные среды, микроскопическим исследованием). Анализ мочи беременных помог установить, что у 71 (42,3%) имела место симптоматическая бактериурия, а у 41 (24%) – бессимптомная. При анализе историй болезни беременных с бактериурией отмечались дизурические симптомы: боль при мочеиспускании, жжение, гипертермия, а в моче – лейкоцитурия. Бактериологический анализ мочи, околоплодных вод, риноцитограмма показали значительное видовое разнообразие микроорганизмов.

В ходе проведенных анализов, было выявлено, что наиболее часто в моче беременных выявляется *E. Coli* - 36 (21,4%). Бактериологический посев из носа выявил: *Stafilococcus epidermicus*, *Stafilococcus aureus*, *Stafilococcus pneumonia* – 67 (39,9%); *Streptococcus* – 56 (33,3%). В околоплодных водах преобладали грамположительные коки, а именно – *Stafilococcus haemoliticus* 23 (13,7%). *Enterococcus faecalis* -25 (14,9%). Во влагалище – *Candida albicans* – 7 (4,2%). В урогенитальных путях – *Mycoplasma hominis* – 6 (3,6%), *Ureaplasma* – 12 (7,1%). В мокроте - *Haemoliticus influenza*, *Streptococcus pneumonia* – 39 (23,2%).

Полученные результаты исследований бактериальной флоры в клинике Марокко совпадают с данными многих, проведенных ранее исследованиями. Результаты различных исследований указывают, что кишечная палочка самая частая внебольничная инфекция мочевыводящей системы, а у беременных может процент доходит до 80.

В клиниках Марокко среди причин перинатальных потерь ведущее место занимает внутриутробное инфицирование плода и, как следствие, патология плода и новорожденного. В регионах Фес-Мекнес, Мараккеш-Сафи и Касабланка-Саттат частота ранней неонатальной заболеваемости та смертности варьирует от 5,3 до 27,4%, а мертворожденность достигает 16,8%. Врожденная инфекционная патология в 36-39% случаев – причина перинатальной смертности. Частота внутриутробного инфицирования составляет около 10% всех беременностей. Клинически выраженные формы внутритрубной инфекции выявляют у 0,5-1% при условии родов, наступивших в срок и 3,5-16% регистрируют в случае преждевременных родов. Своевременная диагностика, профилактика и лечение дают возможность значительно снизить показатели перинатальных потерь, улучшить результаты протекания беременности и сохранить здоровье женщины и ребенка [15, 21, 22].

В регионах Фес-Мекнес, Мараккеш-Сафи и Касабланка-Саттат изучение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводятся диско-диффузионным методом на средах Мюллер-Хынтонна (BioMerieux, Франция). Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили согласно рекомендациям EUCAST-2019 года. Контроль качества сред и дисков проводили с использованием эталонного штамма E.Coli.

Для терапии инфекционных заболеваний у беременных, согласно рекомендациям клиницистов регионов, Фес-Мекнес, Мараккеш-Сафи и Касабланка-Саттат чаще всего назначают именно антибиотики широкого спектра воздействия, поскольку чаще всего имеет место смешанная инфекция. Кроме того, подобные препараты рекомендованы профилактически после

операционного вмешательства при родоразрешении. В клиниках Марокко частота назначения антибиотиков для системного применения составляет от 5,8–8,0 до 28,7%.

По риску применения в период беременности макролиды относятся к следующим категориям: эритромицин, азитромицин – категория В; кларитромицин – С. Для других макролидов (джозамицин, спирамицин, мидекамицин, рокситромицин) нет категории FDA. Эритромицин – наиболее изученный препарат группы макролидов, поскольку применяется около 60 лет, в течение 50 лет включен в международные рекомендации по антимикробной терапии у женщин с беременностью. Кларитромицин – категория С и не рекомендован для применения на любых сроках беременности. Причиной этому послужила тератогенность кларитромицина установленная при исследованиях у животных, выявивших высокие частоты аномалий ССС, задержку внутриутробного роста, а также расщепление неба.

Цефалоспорины 4-го поколения дают нам широкий спектр антимикробной активности среди цефалоспориновых антибиотиков. Выявляют высокую активность по отношению к бета-лактамазам. Карбепенемы рекомендовано назначать в качестве монотерапии, либо в комбинации с другими группами антибиотиков при тяжелых интраабдоминальных инфекциях.

У беременных и при вскармливании грудью существенной проблемой применения антибиотиков является лечение различных видов хирургической инфекции – интраабдоминальной, урологической, раневой, ЦНС, сепсиса. Наиболее частыми причинами применения антибиотиков у при беременности и лактации являются послеоперационная раневая инфекция (кесарево сечение) и острый мастит. В США послеоперационная раневая инфекция составляет в среднем 3,2% (от 2,7% у женщин с низким риском до 7,5% у пациенток высокого риска), в Великобритании этот показатель достигает 9,6%, а у 0,6 % случаев возникает потребность в повторной госпитализации. Вызывается она смешанной флорой, где предшествует кишечная палочка и другие

грамотрицательные возбудители, а также *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, анаэробы (в том числе бактериоиды) и *Gardnerella vaginalis*. При наличии инфекции средней тяжести рекомендуется применять внутрь препараты пенициллинового ряда (амоксциллин/клавуланат), а при аллергии – клиндамицин, иногда добавляют метронидазол. При наличии флегмона принимают решение о соответствующем хирургическом лечении (раскрытие и дренирование). Тяжелые состояния требуют парентерального введения вышеупомянутых препаратов в большей дозе, иногда добавляют гентамицин при постоянном мониторинге с последующим скорейшим переходом на пероральный путь введения (нормализация температуры, разрешение флегмоны). Согласно современному консенсусу, основанному на метаанализе 86 исследований с привлечением 13 тысяч женщин, для профилактики раневой инфекции рекомендовано однократное введение антибиотика в разрез кожи, что значительно уменьшает риск ее возникновения в послеоперационном периоде (ср. 0,39; 95% ДИ 0,32). –0,48). Препаратами выбора являются цефалоспорины I-II поколения (цефуроксим), которые вводят за 15-60 мин до разреза кожи, двойную дозу применяют только у пациенток с избыточным весом (индекс массы тела >35,0 кг/м²) [8].

Еще одним заболеванием является острый мастит, обычно возникающий в первые 6 недель грудного вскармливания. При легких формах назначают пероральные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) или клиндамицин (при наличии аллергии к пенициллинам) с постоянным сцеживанием молока и кормлением невражденной железой. При тяжелых формах применяют хирургическое лечение и антибиотики, которые принимают парентерально (вышеупомянутые, в высшей дозе, иногда добавляют гентамицин) в течение 48-72 ч, тогда схему лечения корректируют согласно полученным результатам микробиологического исследования. При улучшении клинической картины переходят к применению препаратов внутрь (если возможно, как можно быстрее) с последующим восстановлением грудного вскармливания.

На фармакокинетику препарата у беременной влияют следующие факторы: увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК); увеличение скорости клубочковой фильтрации; снижение уровня белков плазмы крови, что приводит к снижению связи препарата с белками крови и увеличению концентрации клиренса; патология плаценты, увеличение трансплацентарной диффузной способности при истончении плаценты, в результате чего повышается способность проникновения лекарства через плаценту; снижение двигательной активности ЖКТ, что сопровождается задержкой абсорбции лекарств при приеме внутрь; ускорение биотрансформации препаратов в печени [42, 43, 46].

В многочисленных клиниках Марокко в период наблюдения беременности существуют обязательные анализы и обследования. Многочисленные обследования помогают выявить патологическое состояние на раннем этапе. Врач интерпретирует результаты лабораторных анализов и назначает дополнительные обследования, так как специфические антитела помогут выявить инфекцию в организме женщины. Если в крови присутствует только IgM, а отсутствует IgG это свидетельствует о наличии инфекции в острой фазе. Наличие двух иммуноглобулинов можно говорить об остром или хроническом инфекционном процессе.

Ультразвуковое исследование поможет определить и визуализировать признаки задержки развития плода, определить количество околоплодных вод, изменения в строении органов плода, несоответствие размеров и объемов. Амниоцентез – это инвазивная процедура, выполняемая по показаниям. Диагностика состоит в проведении (под УЗИ контролем) прокола плодного пузыря и исследовании околоплодных вод. Анализ проводят с 10-й недели беременности. Кордоцентез – выполняют для определения уровня антител или инфекционного агента в пуповинной крови. Внутриутробная инфекция является основной причиной нарушения беременности и развития врожденных пороков плода. Инфекции приводят к нарушению состояния здоровья не только матери, но и ребенка [1, 2, 7].

Поэтому, важно осознавать риски инфицирования и своевременно при наличии патологических симптомов провести обследования и разработать индивидуальную, соответствующую сроку беременности схему медикаментозной терапии с оценением критерия польза/риск в каждом конкретном случае.

3.2 Результаты анкетирования

Результаты проведенного скрининга имели различные особенности, характерные типу группы опрашиваемых. Количество анкетированных мы считали репрезентативным.

1 этап

Из 489 пациентов 302 женщины возрастом до 25 лет (61,6%), 109 женщин возраста от 25 до 35 (22,3%) и у 78 возраст более 35 лет (15,95%). Среди этих пациенток, принимают антибиотики 113 (23,10%) и не принимает 376 (76,89%) (рис. 3.1).

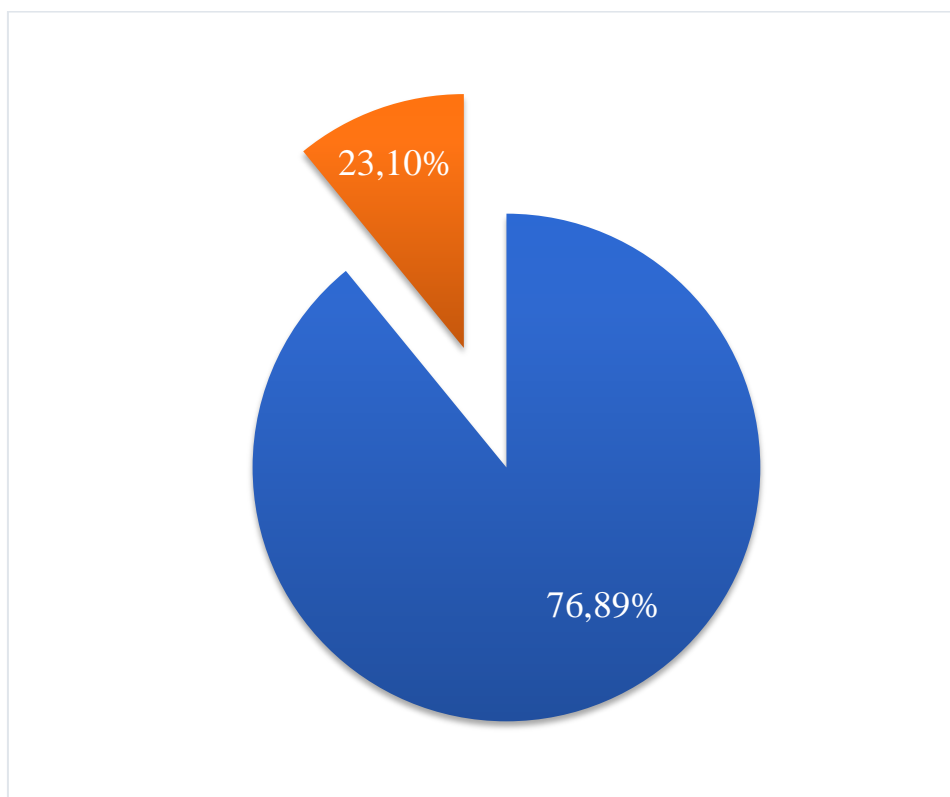


Рисунок 3.1 – Анкетирование пациентов

На диаграмме синий сектор представляет 76,89% женщин, которые не применяли антибиотики во время беременности, а красный сектор — это 23,10% женщин, прошедших курс антибиотикотерапии во время беременности в разные ее сроки. Диаграмма ясно показывает, что большинство беременных (76,89%) не принимали антибиотики.

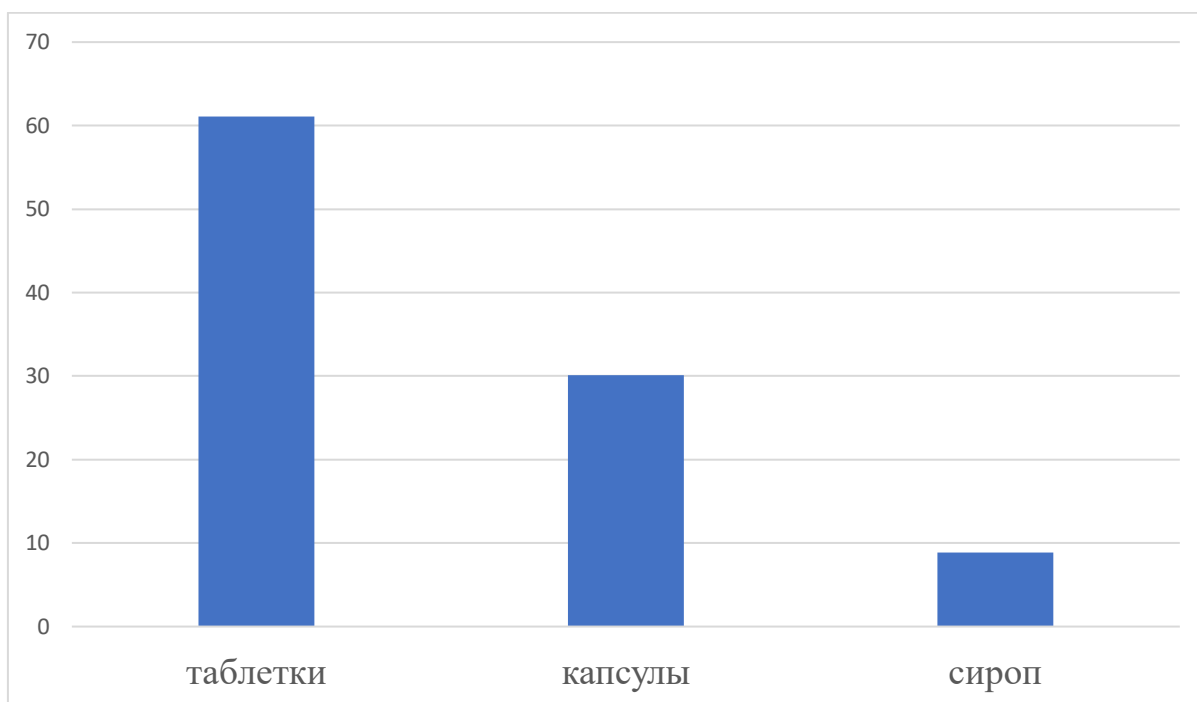


Рисунок 3.2 - Распределение по лекарственным формам антибиотиков

Данная информация позволяет проанализировать график (рис.3.2) следующим образом:

- 61,06 % пациенток принимали антибиотик в таблетках, - из 113 пациентов с бактериальной инфекцией, примерно 69 беременных принимали таблетированные лекарственные препараты.

- 30,09% пациентов принимали антибиотик в капсулах, - из 113 пациентов с бактериальной инфекцией, примерно 34 беременных использовали лекарственную форму - капсулы.

- 8,85% пациенток использовали антибиотик в виде сиропа, - из 113 пациенток с бактериальной инфекцией, 10 проантекированных беременных использовали сироп для перорального применения.

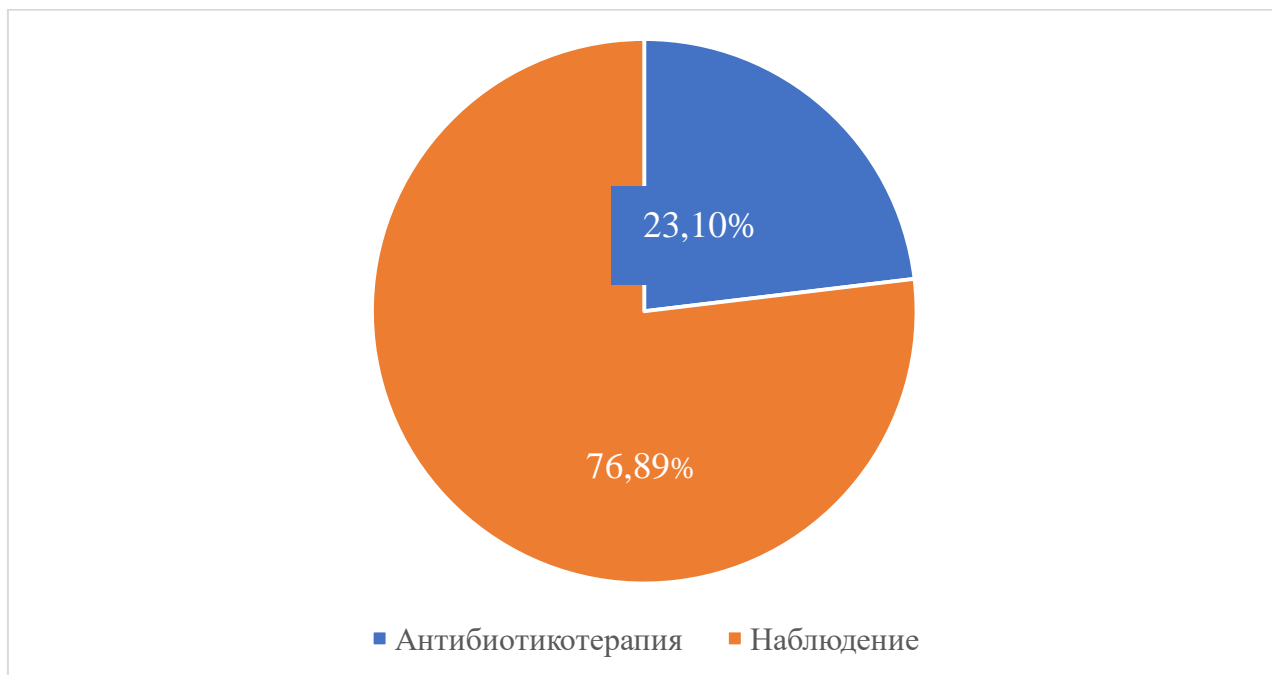


Рисунок 3.3 - Назначение антибактериальной терапии

Диагностированные у наблюдаемых в стационарах гинекологических отделениях бактериальные инфекции распределили наблюдаемых на 2 категории (рис. 3.3). 113 (23,10%) беременным назначили антибактериальную терапию, а 376 (76,89%) бактериальная инфекция не угрожала жизни беременной и плоду, поэтому врачи антибиотики не назначили.

Данный график показывает информацию о распределении беременных на категорию пациенток, которым назначения антибиотикотерапии было обусловлено тяжелым инфекционным заболеванием.

В группе из 489 беременных:

- 113 (23,10%) пациенткам были прописаны антибиотики врачом.
- 84 (17,18%) пациенток сами использовали антибиотики без предписания врача, о чем врачи узнавали непосредственно при или после родоразрешения. По графику на рисунке 3.4 можно сделать вывод, что большинство пациенток получили лекарственное лечение от врача, но также есть группа беременных, которые сами использовали антибиотики без предписания и рекомендаций врача. Это может быть связано с тем, что

некоторые лекарства могут быть доступны без рецепта, также это может быть связано с нежеланием обращаться к врачу или с ограниченной доступностью медицинской помощи в некоторых регионах, иногда, из-за недоверия врачам. Однако важно отметить, что использование лекарств без консультации врача может быть опасным как для беременной, так и для плода и не рекомендуется.

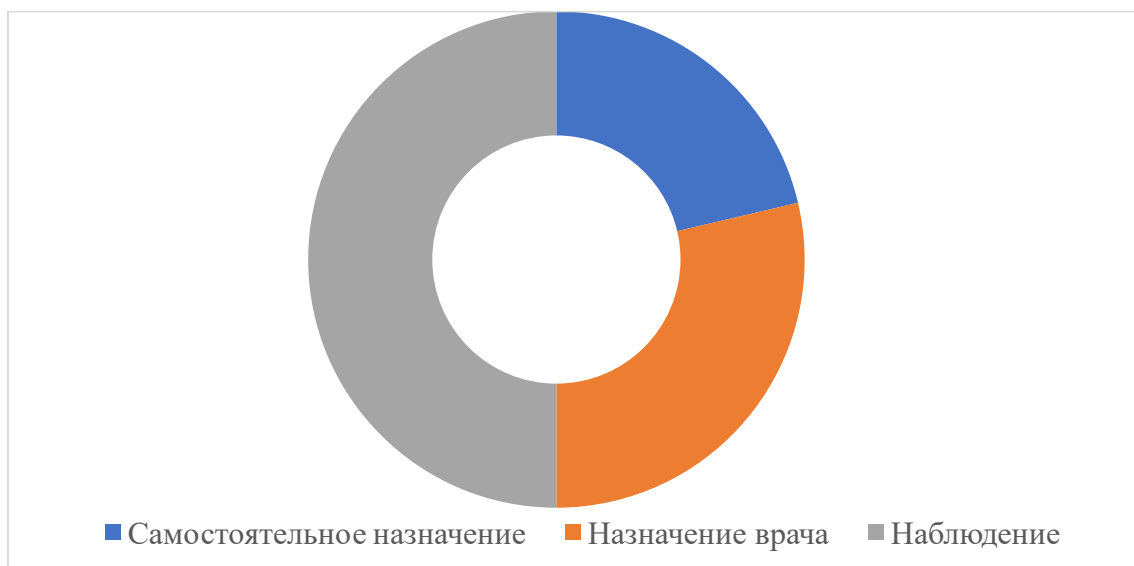


Рисунок 3.4. – Особенности назначения антибиотиков

Частота приема назначенных препаратов пациентами отображена в графике на рисунке 3.5.

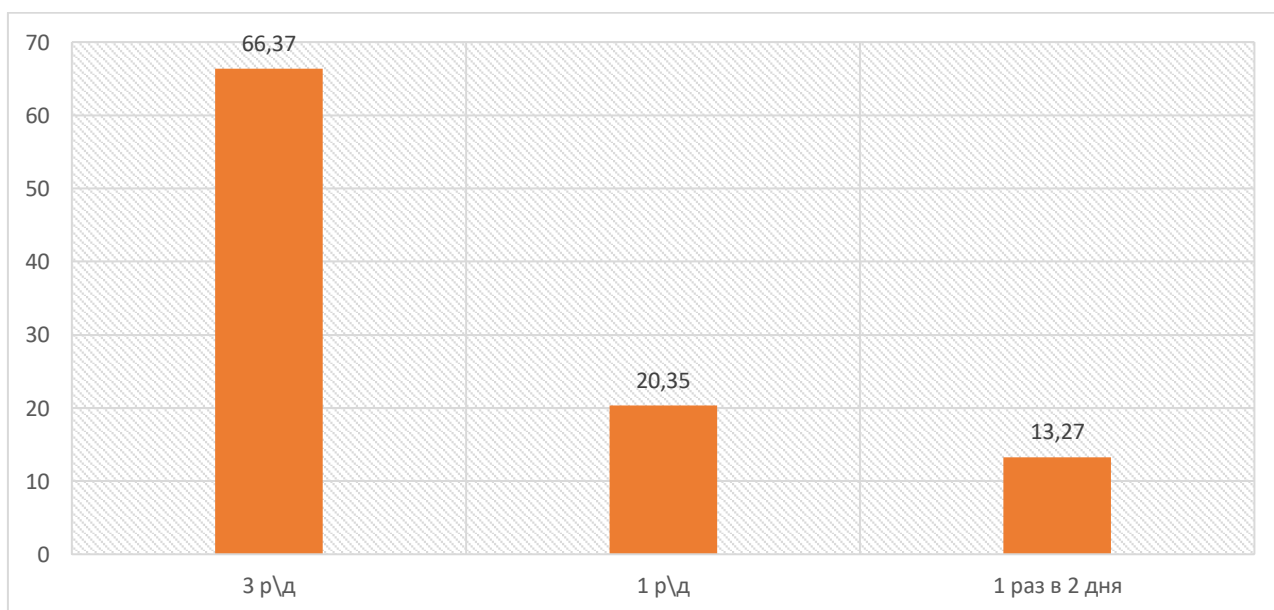


Рисунок 3.5 – Частота приема по назначению врача

Из данного графика (рис. 3.5) можно сделать выводы о частоте приема антибиотиков пациентками, назначенных врачами:

- Три раза в день: 75 пациентов (66,37%)
- Раз в день: 23 пациентов (20,35%)
- Раз в два дня: 15 пациентов (13,27%)

Часто приёма пациентками антибиотиков зависит от их назначенного врачом противомикробного препарата в зависимости от заболевания.

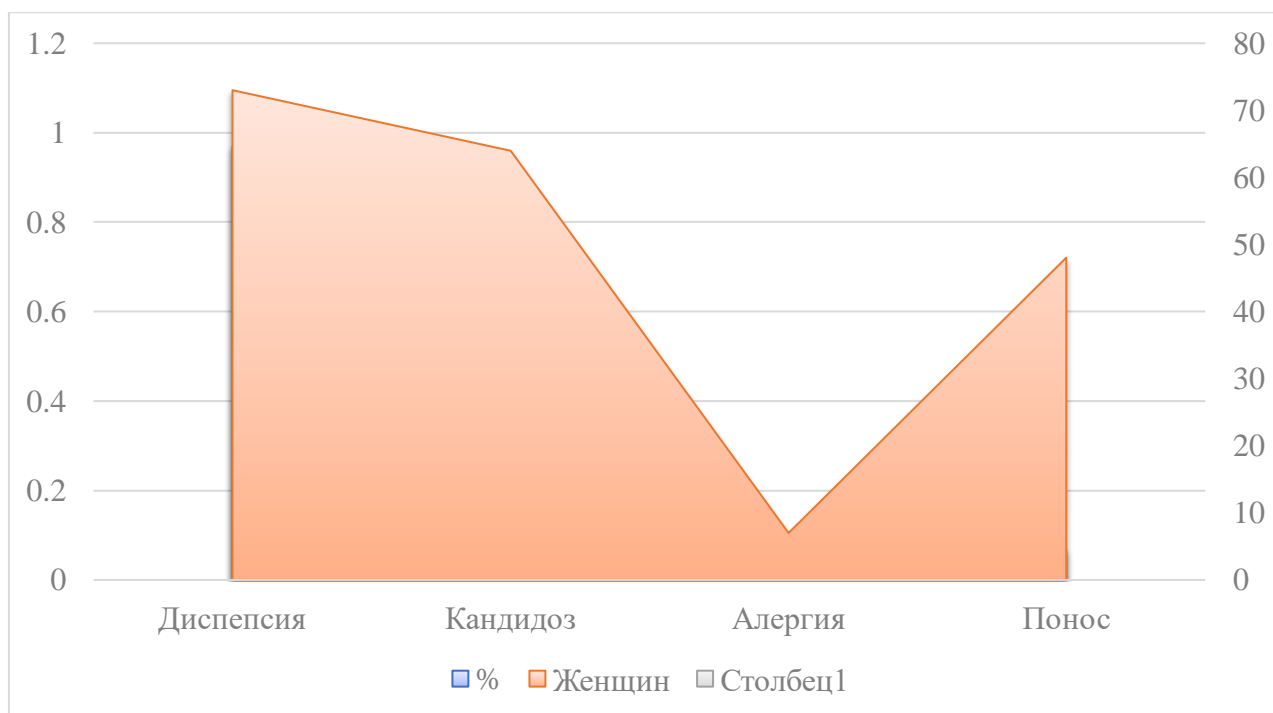


Рисунок 3.6 – Выявленные побочные эффекты

Из графика на рисунке 3.6 можно сделать выводы о том, какие распространенные побочные реакции возникают у пациенток при приеме антибиотиков много пациенток имеют проблемы с запорами:

- Диспепсия: 73 пациенток (64,60%)
- Кандидоз (молочница): 64 пациенток (56,63%)
- Аллергические реакции: 7 пациенток (6,19%)
- Понос: 48 пациенток (42,48%)

У большинства пациенток (64,60%) при приеме антибиотиков развивались диспепсические расстройства (тошнота, боль в животе, метеоризм). Также часто развивался кандидоз (56,63%). Всем пациенткам было рекомендовано обратиться к врачу за рекомендациями по лечению и

дополнительной диагностике. Врач может рекомендовать изменения в диете и образе жизни, прописать пробиотические и витаминные препараты.

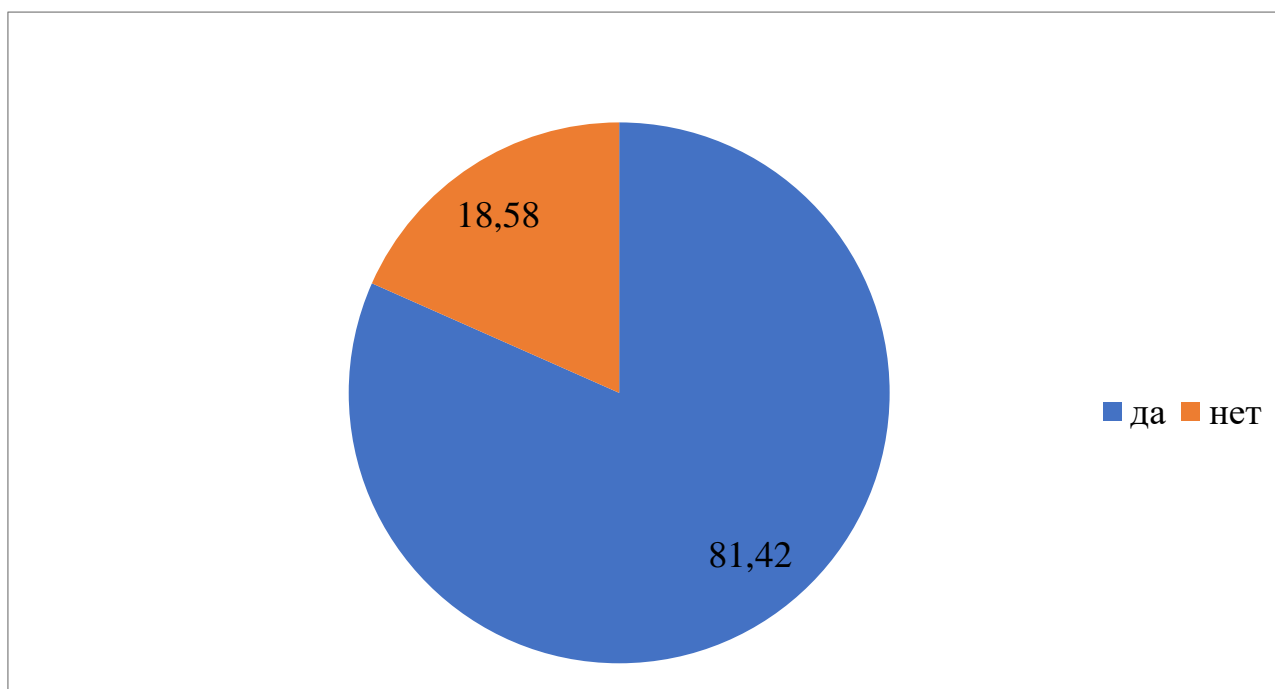


Рисунок 3.7 – Информированность пациенток о возможных побочных реакциях

Про возможное развитие побочных реакций при применении антибиотиков не было известно у 21 (18,58%), а 92 (81,42%) беременные имели представления о нежелательных эффектах антибактериальной терапии.

2 этап

Анализ анкет 56 врачей разных специальностей, к которым обратились по поводу лечения инфекционных заболеваний при беременности в разные сроки.

Исходя из данных графика на рисунке 3.8, можно сделать следующие выводы, что большинство специалистов, к которым обратились беременные с жалобами на инфекционное заболевание это инфекционисты (68,75%). Остальные специалисты, к которым обращались за консультацией беременные, включают в себя терапевтов (7,5%), неврологов (11,25%) и гинекологов (12,5%). К врачам-инфекционистам беременные имели более

высокое доверие при инфекционных заболеваниях, что объясняется их специализацией в данной области медицины.

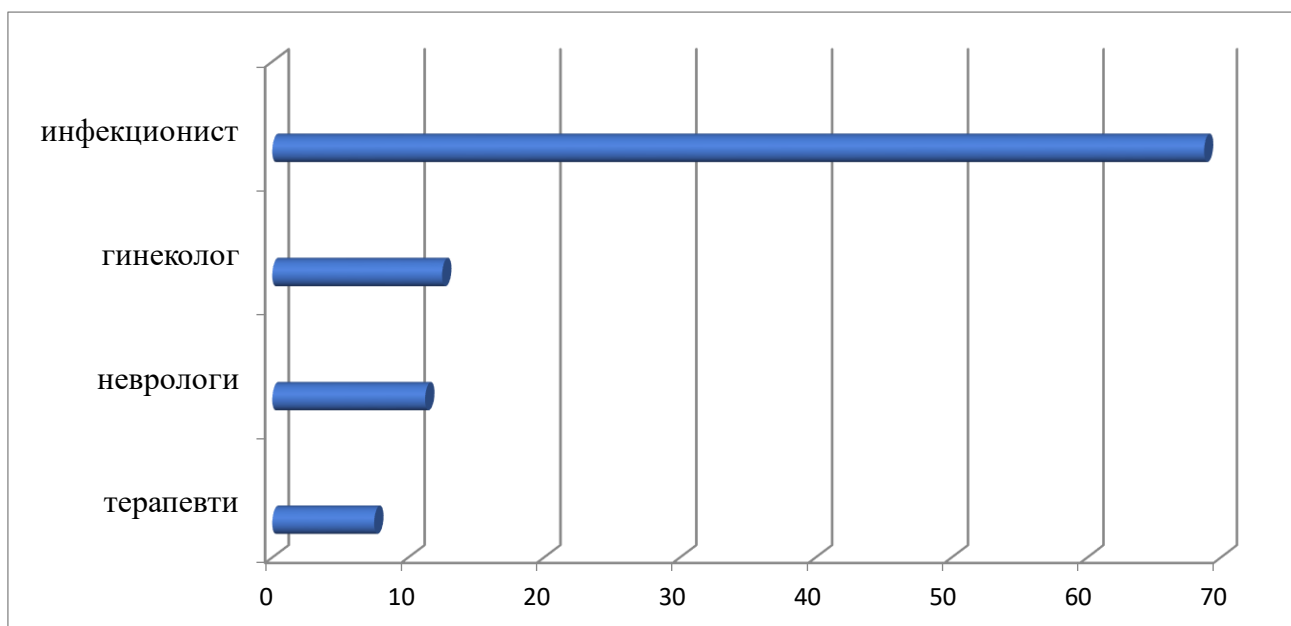


Рисунок 3.8 – Доверие к врачам-специалистам

Данные на графике рисунка 3.9 показывают распределение 56 врачей по количеству лет опыта работы. Из графика видно, что наибольшее количество врачей (37,5%) имеют опыт работы в интервале от 6 до 10 лет. Второй по величине процент врачей (22,5%) имеют опыт работы от 11 до 15 лет. На третьем месте по величине процента (18,75%) расположены врачи, имеющие стаж работы от 16 до 20 лет. Наименьшее количество врачей (11,25%) имеют опыт работы до 5 лет, а 10% врачей имеют опыт работы более 20 лет.

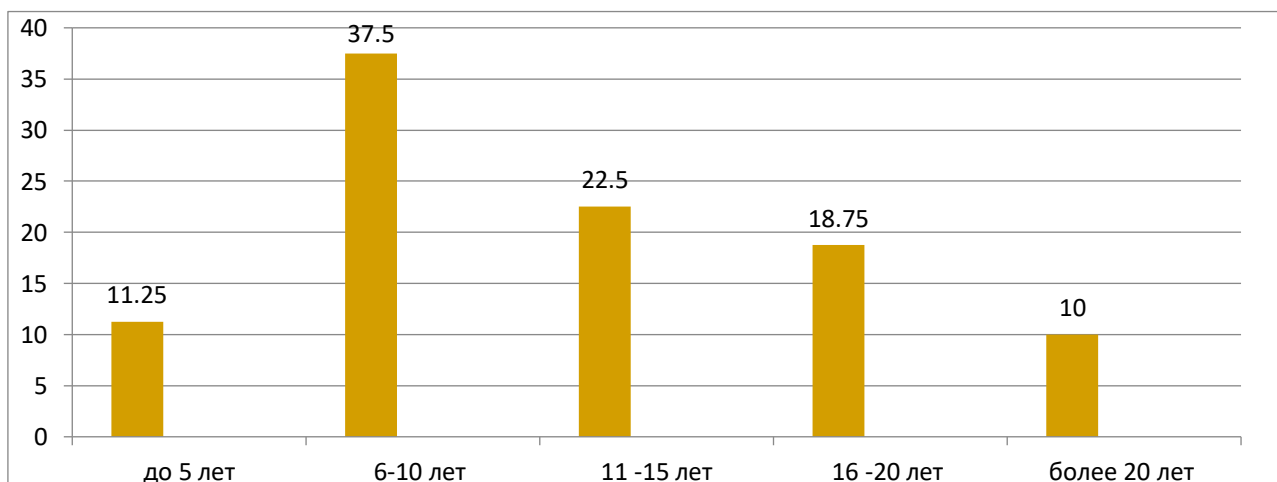


Рисунок 3.9 – Длительность практики у специалиста-врача

На основании данных графика на рисунке 3.10 можно сделать вывод, что большинство врачей согласны с тем, что беременные женщины с инфекционными заболеваниями реже обращаются к специалистам, чем небеременные. В графике указано, что 45 или 80,35% врачей диагностировали инфекционное заболевание у небеременных женщин, а только 11 или 19,64% врачей диагностировали инфекционный процесс у беременных.

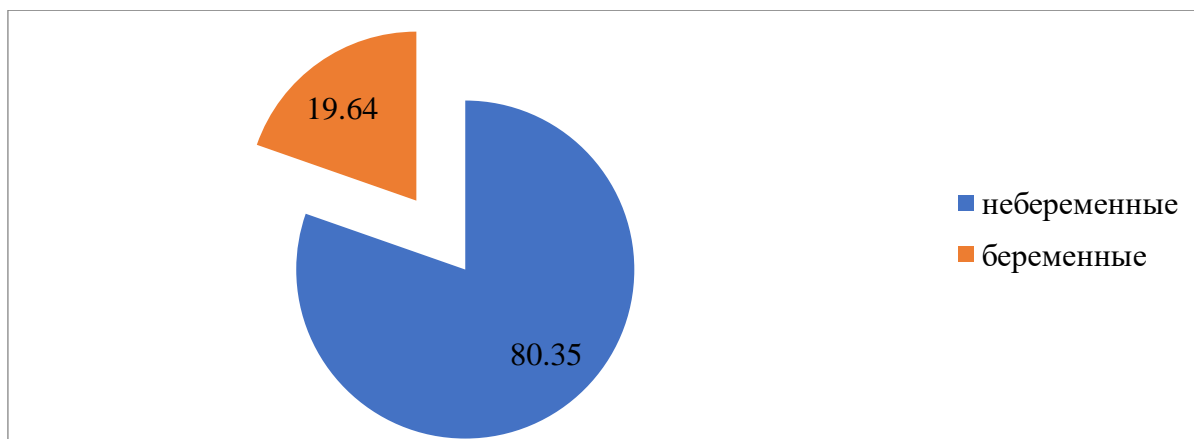


Рисунок 3.10 – Частота обращений по мнению врача

На основании предоставленных данных (рис. 3.11) можно сделать вывод о том, что большинство беременных пациенток, принимающих антибиотик, назначенные врачами находятся в возрастной группе менее 25 лет (61,60%). Возможно, это связано с отсутствием достаточного опыта и малообразованностью, включая отсутствие физической активности и уровня стресса от первой беременности. в этой возрастной группе.

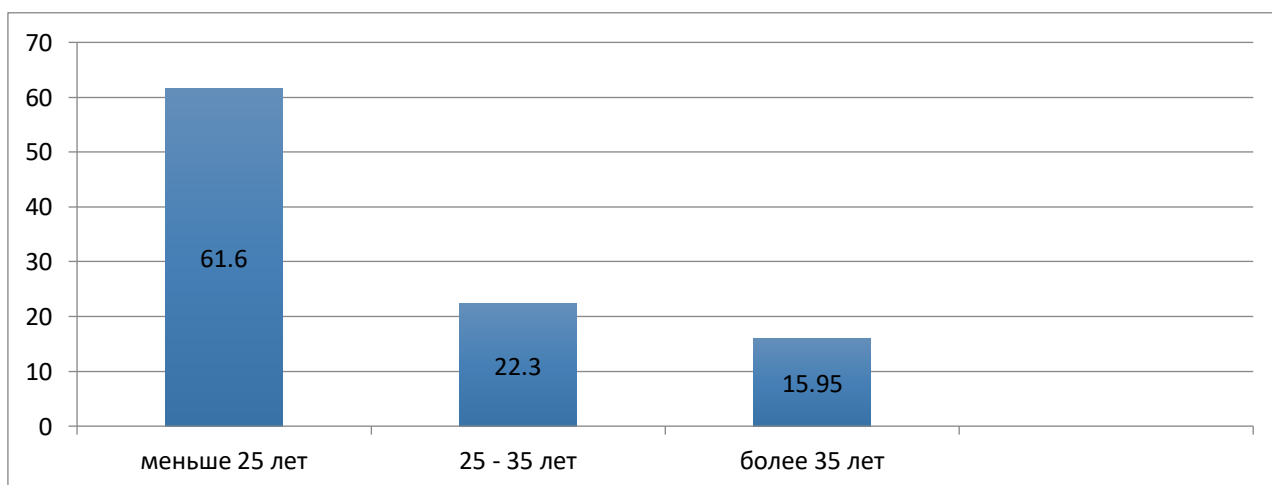


Рисунок 3.11 – Возраст пациенток при обращении к врачам

Также можно заметить, что менее четверти пациенток (22,30%) находятся в возрасте 25-35 лет. Это может быть связано с некоторыми уже возникшими хроническими заболеваниями и низким уровнем жизни и возрастными изменениями, которые могут повлиять на иммунитет.

Относительно небольшая часть пациентов (15,95%) находится в возрасте более 35 лет. Возможно, в этой возрастной группе женщин уже сформировались понятия о строгом контроле всех возможных возрастных рисках и приобретенный опыт дает возможность рационально и бережно относиться к себе и плоду.

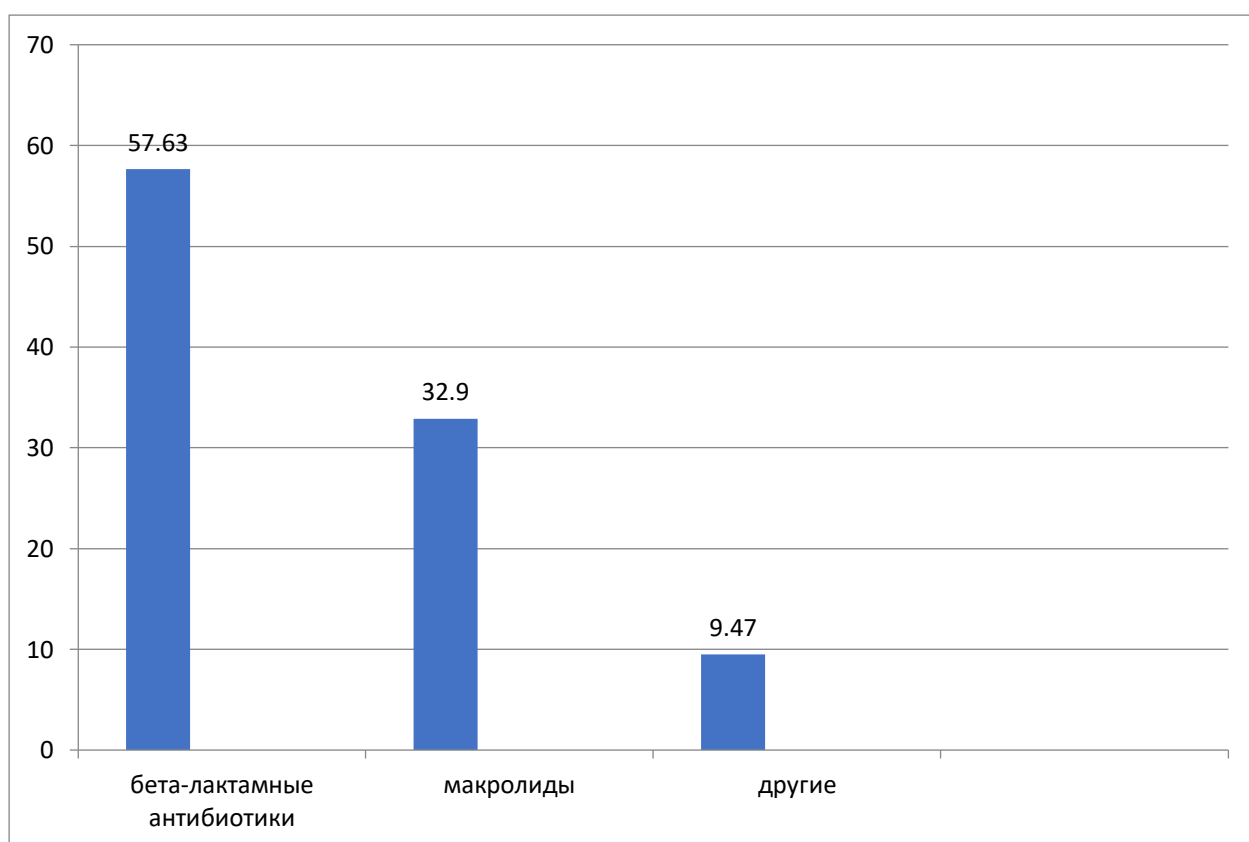


Рисунок 3.12 - Анализа выбора группы антибиотика 56 врачами

При назначении антибиотика врачи в большинстве случаев отдавали предпочтение назначению (рис.3.12) бета-лактамы группы (57,63%) антибиотиков и макролидам (32,90%). А 9,47% назначений антибиотиков были из других групп, с повышенным фактором риска.

Представленный на рисунке 3.13 график отображает процентное распределение критериев выбора при назначении антибиотика беременной пациентке. Анкетированы были 56 врачей.

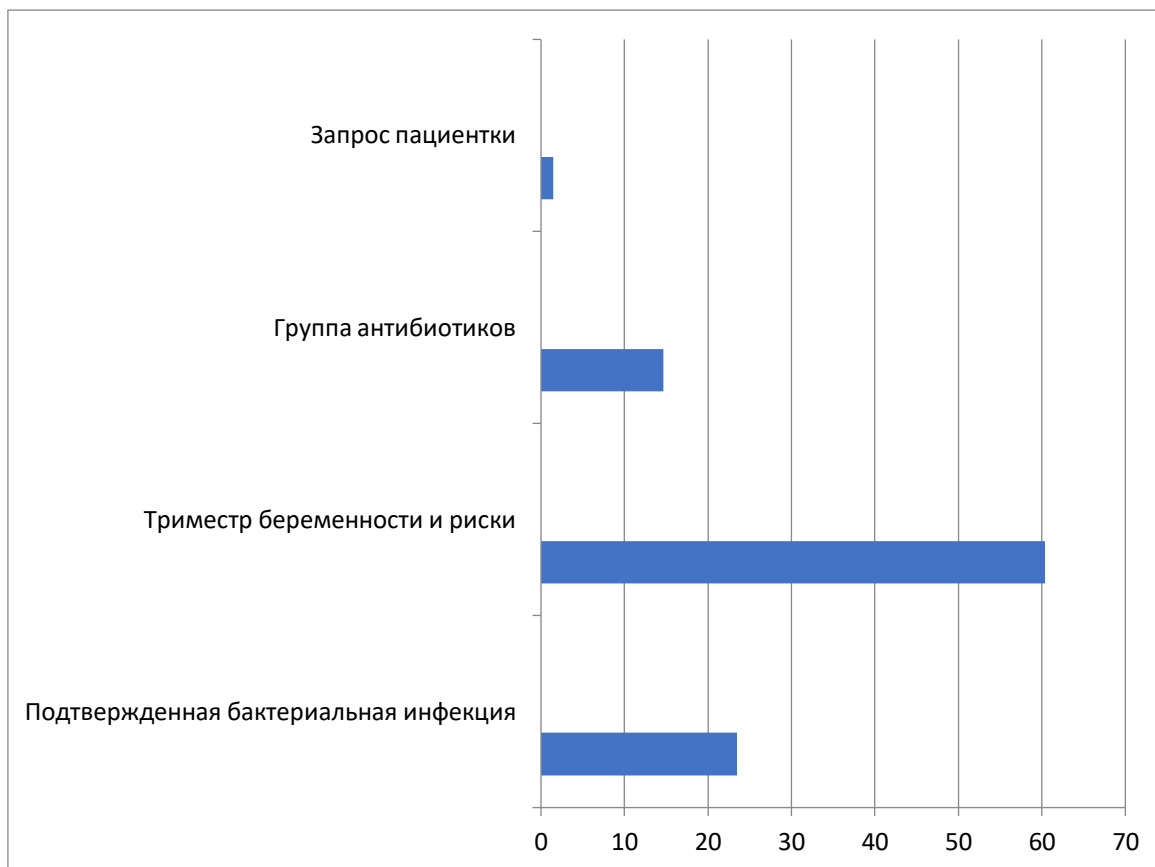


Рисунок 3.13 - Распределение критериев выбора при назначении антибиотика

Из графика можно сделать вывод, что наиболее распространенным критерием выбора антибиотика является риски, касающиеся триместра беременности (60,40%), подтвержденная лабораторно бактериальная инфекция, требующая назначения лекарств (23,45%) и рецептурная привычка врачей – определенная группа антибиотиков (14,67). Запрос пациентки является самым редко используемым критерием выбора, который применяется всего 1,48% врачей. В целом, можно сделать вывод, что большинство врачей при назначении антибиотиков опираются на риски для плода каждого триместра беременности и наличие тяжелого инфекционного процесса, а не на запрос пациентки.

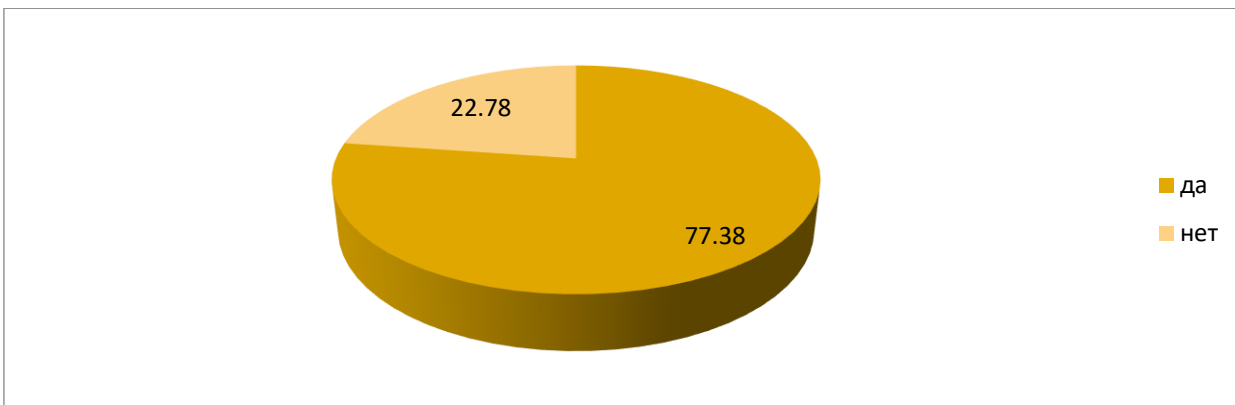


Рисунок 3.14 – Рекомендации для консультаций врачей-специалистов

Анализ диаграммы (рис.3.14) указывает на то, что из 80 врачей сказали, что запор является направленным поводом для консультации для взрослых (77,38%), и вторичной причиной консультации (22,78%).

3 этап. Анкетирование фармацевтов аптеки

Данные графика на рисунке 3.15 представляет собой информацию о том, сколько из 90 фармацевтов продали антибиотик беременным пациенткам, ищущим противомикробное средство, и сколько были приобретены пациентами, которые не искали антибиотика. Из графика видно, что 77 из 90 лекарственных средств были приобретены пациентами, ищущими препараты, не относящиеся к группе антибиотиков. Это составляет 85,55% от общего числа лекарственных средств, приобретенных для беременных.

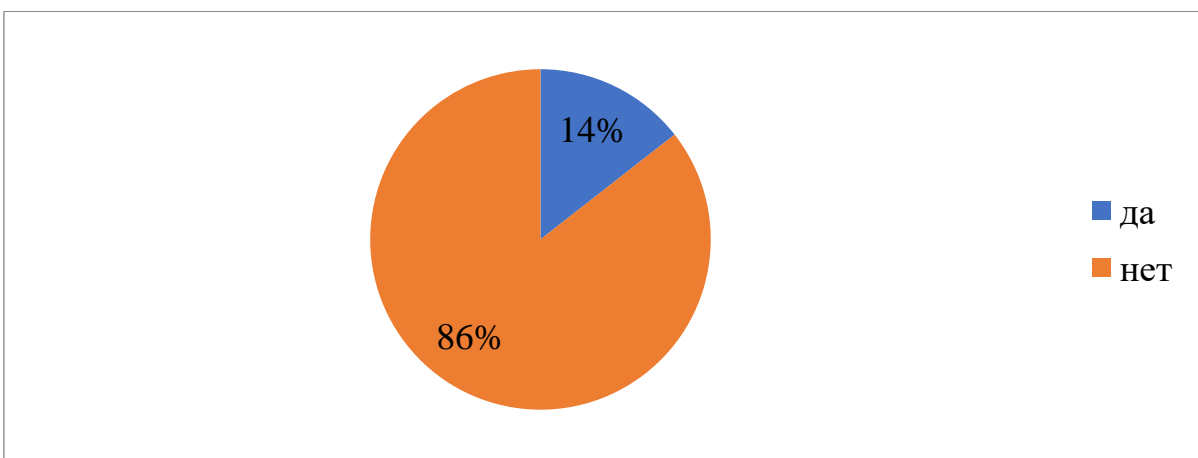


Рисунок 3.15 - Продажи

Оставшиеся 13 антибиотиков были приобретены пациентами для лечения инфекционного заболевания. Это составляет только 14,44% от общего числа.

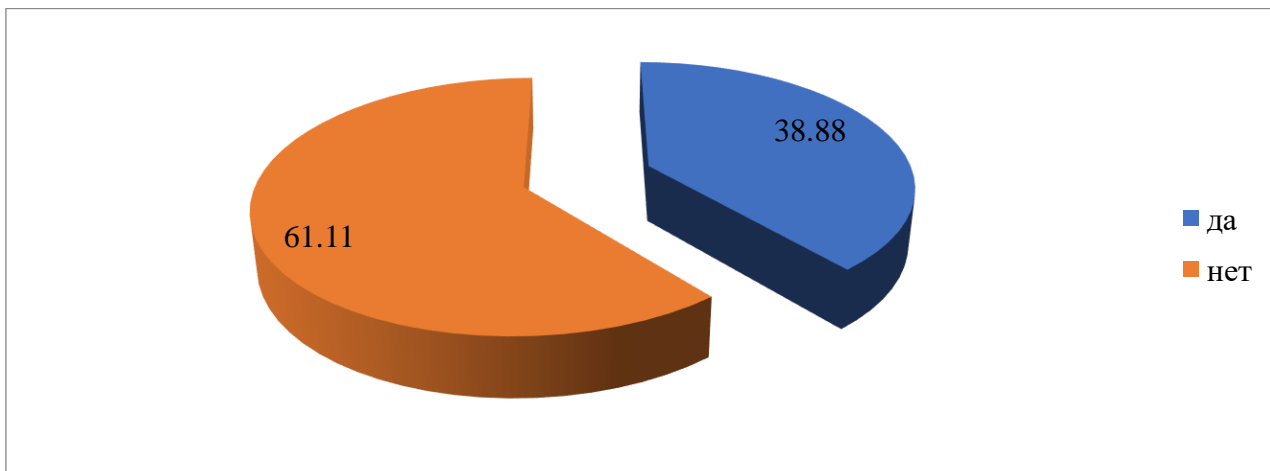


Рисунок 3.16 – Консультирование фармацевтами

На диаграмме (рис.3.16) показано, что большинство фармацевтов (61,11%) проконсультировали покупателей, которые не ориентировались в названии и назначении большинства лекарственных средств, которые приобрели в аптеке, в то время как меньшинство (38,88%) встретили пациентов, которые знают какое средство им нужно, получив своевременную рекомендацию у врача-специалиста.

Был вопрос к 90 фармацевтам (рис.3.17), если пациент пришел целенаправленно и хочет купить амоксициллин, азитромицин, цефалексим и упаковку стимулятора иммунитета с поливитаминами.

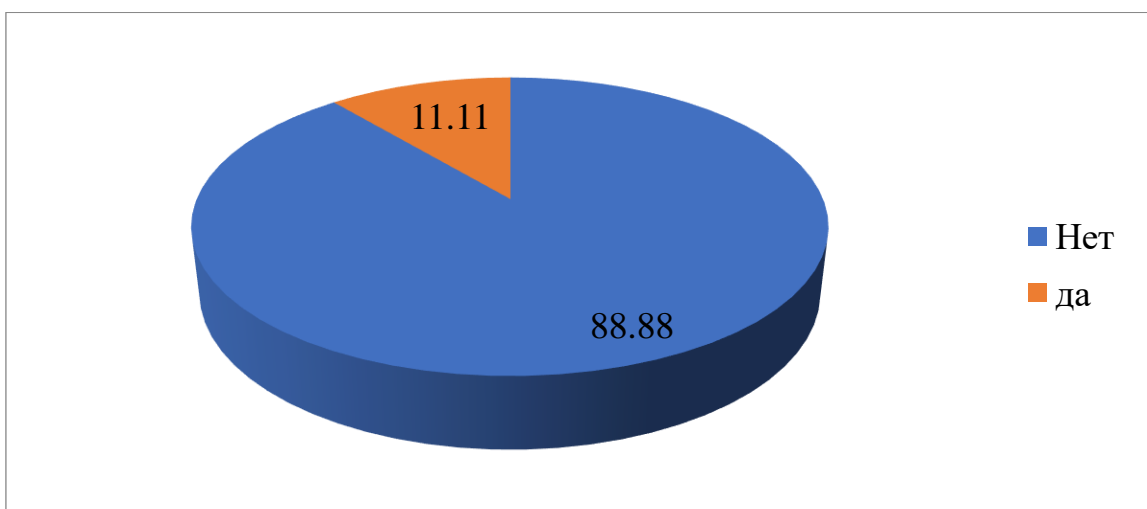


Рисунок 3.17 – Согласие отпустить препарат

Данный график можно проанализировать следующим образом: всего было опрошено 90 фармацевтов. Из них 80 (около 88,88%) сказали, что не будут отпускать ЛС, только 10 фармацевтов (около 11%) согласились продать антибиотик.

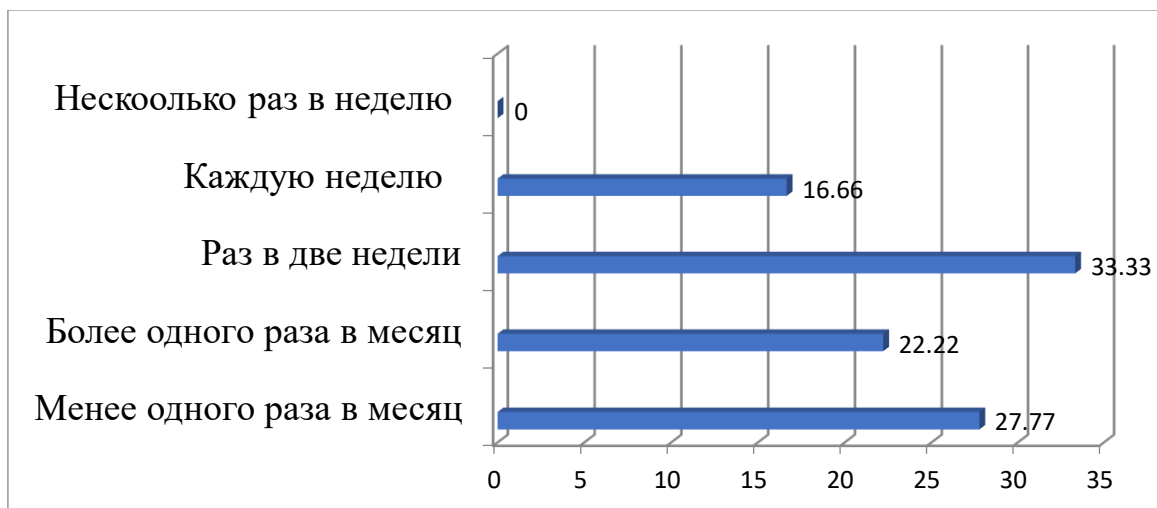


Рисунок 3.18 – Частота повторных визитов в ту же аптеку

График на рисунке 3.18 показывает частоту возвращения пациенток за приобретением лекарства у 90 фармацевтов. Всего было опрошено 90 фармацевтов, и результаты были разделены на четыре категории: менее одного раза в месяц, более одного раза в месяц, раз в неделю и каждую неделю. Согласно результатам опроса, 27,77% фармацевтов заявили, что их пациентки возвращаются за покупкой лекарственного препарата менее одного раза в месяц, 22,22% фармацевтов сообщили о возвращении пациенток более одного раза в месяц, 33,33% фармацевтов заявили, что их пациентки покупают лекарственное средство раз в неделю, а 16,66% фармацевтов заявили, что их пациенты покупают лекарства (поливитамины, стимуляторы и др) каждую неделю.

3.3 Актуальность проблемы и риск развития антибиотикорезистентности

Последствия заражения резистентными микроорганизмами довольно серьезны, что приводит к увеличению срока течения болезни, повышению смертности, длительное пребывание в больнице, ухудшение защиты

беременных пациенток от инфекции во время родоразрешения, а также повышение стоимости лечения. Соответственно антибиотикорезистентность является глобальной проблемой человечества, которой в последние годы невозможно найти решение. Сниженная чувствительность к антибиотикам (АБ) влияет на результаты пациентов практически во всех областях медицины. Несмотря на существенный прогресс в медицине, эта проблема очень актуальна и сильно недооценена, что связано с продолжением бесконтрольного назначения АБ медицинскими специалистами, привыкшими годами использовать наработанные схемы лечения, не учитывающие последствия применения антибиотикотерапии (АБТ) без показаний [1, 55-59]. И хотя благодаря АБТ спасено множество жизней, сегодня ее чрезмерное применение может иметь больше рисков, чем пользы. Так, АБТ может быть связана не только с развитием АБР, но и с клостридиальной инфекцией, анафилаксией и другими осложнениями, связанными с токсичностью антибактериальных препаратов. Данные литературы свидетельствуют, что с бесконтрольным применением АБ связаны такие последствия как побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, кожные реакции, развитие цитопении и анафилаксия. Кроме того, с учетом чрезмерного применения АБТ сегодня отмечают высокий риск потерять и остальные действующие эффективные антибактериальные препараты последнего поколения [40, 41].

Развитие АБР вызывают многие факторы, среди которых достаточно высокая приспособляемость (мутирование) микроорганизмов к действию АБ, распространение патогенных микроорганизмов от больных при прямом контакте, особенно в лечебных учреждениях, распространение в окружающей среде, использование продуктов, содержащих АБ, нерациональное применение антибактериальных препаратов, в частности при вирусных инфекциях.

Факторы, связанные с АБР:

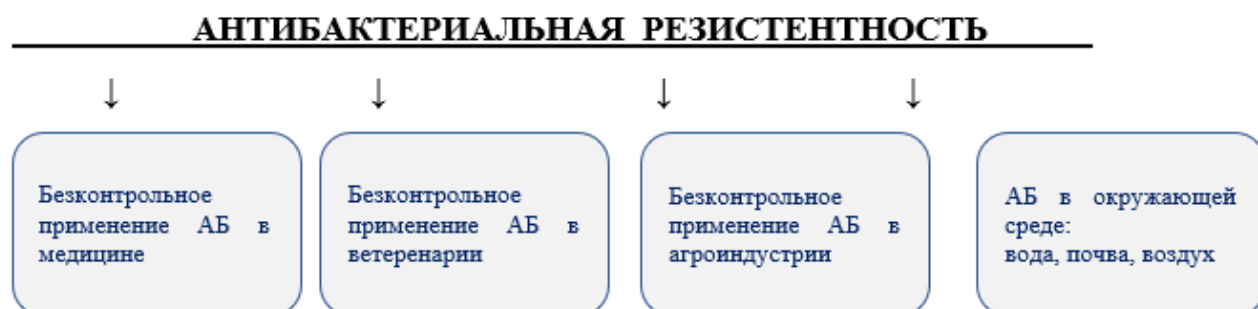
- за последние несколько десятилетий не разработана ни одна новая молекула АБ, соответственно, на фармацевтический рынок не выходили

новые лекарственные средства, а все так называемые новые АБ являются не чем иным, как видоизмененными лекарственными формами или препаратами с измененной дозировкой;

- фармацевтические компании не заинтересованы в разработке новых АБ, что связано с экономической составляющей, поскольку для изобретения новых лекарственных средств с антибактериальным действием необходимы значительные средства. Кроме того, очень быстро развивается АБР к новым препаратам, что также сводит к падению объема продаж и прибыли для фармкомпаний;

- ненадлежащий инфекционный контроль в больницах и клиниках;
- ненадлежащая гигиена и санитария;

- бесконтрольное назначение АБ – ключевая проблема АБР, в частности в сельском хозяйстве, в медицине – лечение антимикробными ЛС без соответствующих показаний, а также чрезмерное самолечение (рис. 3.20)



А также:

- Амбулаторная и стационарная медицинская помощь
- Самолечение, безрецептурный отпуск препаратов в аптеках

Рисунок 3.20 - Источники развития АБР

Согласно CDC США, АБР-штаммы ежегодно вызывают почти 3 000 000 инфекций и до 35000 смертей только в США [3, 4]. В связи с этим чрезвычайно актуально создание стратегий рационального применения АБ [5]. Сегодня многочисленное количество доказательств подтверждают эффективность

рациональной АБТ, направленной на уменьшение чрезмерного количества назначений АБ, одновременно улучшая результаты лечения.

Побочные последствия применения антибактериальных препаратов выходят за пределы АБР, и сегодня, по оценкам CDC, частота побочного действия применения АБ достигает 50% всех обращений за медицинской помощью [7]. Клостридиальная инфекция является еще одним потенциальным следствием чрезмерного применения АБ. Так, результаты недавнего исследования продемонстрировали, что 71% случаев клостридиальной инфекции у детей были связаны именно с предварительным применением АБТ во время амбулаторного лечения, в частности отита, риносинусита или других острых респираторных вирусных инфекций [8, 9].



Рисунок 3.21 - Основные проблемы стационарного звена медицинской помощи

Современные мировые данные свидетельствуют о том, что вакцинация может уменьшить тяжесть АБР, в частности путем предотвращения развития инфекционных заболеваний, лечение которых предполагает назначение АБ [14]. Сегодня вакцинация является наиболее эффективным и безопасным

средством профилактики тяжелых инфекций — предотвращает потенциально смертельные заболевания и спасает по меньшей мере 3 млн жизней ежегодно.

Несмотря на то, что за последние 10 лет сфера контроля за рациональным назначением АБТ достигла значительных успехов, до сих пор остаются значительные пробелы в знаниях клиницистов, что связано с проблемами организации оказания медицинской помощи и разработки локальных протоколов.

3.4 Оптимизация антимикробной терапии с учетом фармакодинамических и фармакокинетических параметров при беременности

Оптимизация антибактериальной терапии требует знаний фармакокинетики и фармакодинамики данных препаратов. Основные формы свойств антибиотиков реализуются в типе воздействия на бактерию, последствия же воздействия на организм пациента, в частности, на беременную женщину, фактически, есть неизбежным следствием проявления токсичности каждого препарата и, по нашему мнению, должны быть минимизированы. По результатам кинетических процессов таких, как распределение, биотрансформация, всасывание, диффузия бактериального инфекционного процесса формируется определённая концентрация антибактериального вещества способное меняться с течением времени. Соотношение фармакокинетических и фармакодинамических показателей антибиотика — это соотношение концентрации и лекарств к ожидаемому эффекту также определяющий ожидаемый и неблагоприятный эффекты

Среди факторов, по нашему мнению, определяющим отказ для применения антибиотиков у беременных является их токсичность способность накапливать способность накапливаться в костной ткани и некоторые другие свойства. Среди историй болезней, проанализированных нами как ретроспективной версии, мы можем отнести целый ряд случаев. К таким проблемным антибиотикам мы можем отнести тетрациклин, доксициклин,

рокситромицин, кларитромицин. Также серьёзное отклонение в развитии плода вплоть до мутации могут вызывать такие препараты как диоксидин, ципрофлоксацин и некоторые другие. На суставы новорождённого патологическим образом, часто, влияло использование нолицина и ципролета. В ряде случаев некогда популярный препарат бисептол вызывал задержку внутриутробного развития. Фурагин и фурамаг, а также левомецетин в отдельных случаях вызывали нарушение развития костного мозга плода, а также опосредованно нарушение кроветворения.

Среди проанализированных историй болезни были выявлены некоторые группы пациентов, имевших бессимптомные бактериурии. С целью предотвращения восходящих инфекций, а также купирования неблагоприятных последствий беременности, связанных с пиелонефритом, врачи назначали антибиотикотерапию характеризовавшуюся высокоэффективностью. В то же время отдельные антибиотики проявляли тератогенный эффект. Выявление таких фактов приводило к полному исключению таких препаратов из терапии. Среди таких антибиотиков можно выделить стрептомицин, а также в отдельных случаях подобные эффекты наблюдались при использовании тетрациклина. Ранее выявление побочных эффектов позволяло специалистам формировать благоприятный прогноз в лечении, а также сохранить здоровье плода.

Следует понимать, что их выбор зависит от степени возможных рисков для здоровья мамы и малыша. Отдельные виды заболевания, к сожалению, не дают возможности выбора и использование антибиотиков имеющих широкий спектр побочных эффектов является единственным путем к извлечению беременной. В то же время необходимо учитывать, что параллельно с использованием необходимо осуществлять комплекс мер, способствующих снижению формирования патологических состояний и максимально снижающих объём побочных эффектов так как для матери, так и для ребёнка.

3.5 Дифференциальный подход к эмпирической терапии бактериальных инфекций

Во всем мире в общей популяции беременных наблюдается рост частоты инфекционных осложнений, а в структуре материнской смертности они занимают одно из ведущих мест. Согласно данным В.В. Абрамченко только 10-20% беременных не принимают лекарства, а 40-60% - прибегают к их применению в I триместре беременности [41].

По данным Р.В. Bookstaver и соавт. (2015), приблизительно каждая четвертая беременная женщина в процессе беременности использует антибактериальные препараты, среди которых более 80% являются рецептурные препараты антибиотиков. Последствия от применения таких препаратов зависит от длительности использования, а также типа препарата. Так, кратковременный приём мог вызвать отдельные врождённые аномалии, проявление которых может считаться не критичным, так как они в значительной степени не ухудшали качество жизни новорожденных. Однако со временем, в отдельных случаях наблюдались и более серьёзные последствия: ярко выраженные изменения микробиома кишечника, бронхиальная астма, атопический дерматит и прочее значительно изменявшие качество жизни ребенка. Проблемой, связанной с применением антибиотических препаратов, часто является малоинформированность врачей о существующих побочных эффектах, связанная с ограничением доступа к закрытым данным о безопасности применения и побочных эффектах, вызываемых препаратами что связано с нежеланием компаний правообладателей интеллектуальной собственности данных препаратов делиться подобными данными. А также, в отдельных случаях, с недобросовестностью специалистов ведущих беременность, либо отсутствие у них желания взаимодействовать с фармацевтами, часто обладающими более полной информацией относительно препаратов, что обосновывается постоянным обновлением открытых для фармацевтов информационных источников. Также информация, получаемая фармацевтами и врачами, может

быть ограничена консультантами отдельных компаний, которые не всегда на бесплатной основе проводят активную экспансию по внедрению продуктов собственного производства в практику. Такая экспансия приводила к активному использованию таких групп антибиотиков как беталактамь, ванкомицин, метронидазол, клиндамицин и т.п., часто считавшиеся безопасными, а также эффективными в условиях беременности. Исследованные нами истории болезни не дали нам однозначного вывода о применении таковых препаратов.

Наиболее частыми причинами назначения антибиотиков беременными в лактационном периоде являются послеоперационная раневая инфекция (кесарево сечение) и острый мастит. В США послеоперационная раневая инфекция составляет в среднем 3,2% (от 2,7% у женщин с низким риском до 7,5% у пациенток высокого риска), в Великобритании этот показатель достигает 9,6%, а у 0,6 % случаев возникает потребность в повторной госпитализации. Вызывается она смешанной флорой, где предшествует кишечная палочка и другие грамотрицательные возбудители, а также *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, анаэробы (в том числе бактериоиды) и *Gardnerella vaginalis*. При наличии инфекции средней тяжести рекомендуется применять внутрь препараты пенициллинового ряда (амоксциллин/клавуланат), а при аллергии – клиндамицин, иногда добавляют метронидазол. Согласно современному консенсусу, основанному на метаанализе 86 исследований с привлечением 13 тысяч женщин, для профилактики раневой инфекции рекомендовано однократное введение антибиотика в разрез кожи, что значительно уменьшает риск ее возникновения в послеоперационном периоде (ср. 0,39; 95% ДИ 0,32–0,48). Препаратами выбора являются цефалоспорины I-II поколения (цефуросим), которые вводят за 15-60 мин до разреза кожи, двойную дозу применяют только у пациенток с избыточным весом (индекс массы тела >35,0 кг/м²) [8].

В большинстве случаев, рассмотренных нами в историях болезни специалисты, занимавшиеся ведением беременности и назначением антибактериальных препаратов, осуществляли полный либо частичный лабораторный контроль прежде, чем назначить определённую группу антибиотиков. Однако среди истории болезни имели место и достаточно интуитивное назначение. К таким выводам мы пришли в связи с отсутствием в историях болезни информации о проведенных исследованиях. Часть историй болезни, в которых не содержалась информация о проведенных исследованиях принадлежала пациенткам, имевшим отношение к группе социально необеспеченных. Части пациентов в историях болезни имели заявление об отказе в исследованиях по разным причинам. В таких случаях специалисты вели пациенток и основывались на общепринятых схемах назначения ЛС, в ситуациях которых невозможно провести более детальные исследования. Необходимо учитывать, что врачи проводили назначение антибактериальных препаратов для системного применения (АТС J01) с целью лечения инфекционных болезней, вызванных вирусами, грибами или паразитами, что запрещено, если такие показания не предусматривались инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства или действующими отраслевыми стандартами медицинской помощи. При лечении в большинстве случаев назначения эмпирической антибиотикотерапии беременным проводилось после получения образцов биологического материала для проведения бактериологического исследования в целях идентификации бактерии возбудителя. Образцы биологического материала собрались «асептически» из всех предполагаемых или подозреваемых локусов инфекции и отправлялись в микробиологическую лабораторию.

Обоснование назначения антибиотикотерапии в случае разъяснений приводимых лечащим врачами содержало:

- 1) информацию про установленное или с высокой вероятностью подозреваемое заболевание бактериальной этиологии и критерии, учитываемые для назначения антибиотикотерапии беременным;

2) название антибактериального препарата указывается в форме международного непатентованного названия;

3) дозы, лекарственные формы, кратность и путь введения антибактериальных и прочих препаратов беременным;

4) предполагаемые продолжительности терапии при учете влияние на организм беременной и плода;

5) дата прогнозируемого (при необходимости) последующего пересмотра и/или прекращения назначенной антибиотикотерапии (чаще, через 48-72 часа).

Таким образом, на основании проведенных исследований историй болезни беременных пациенток, имевших предпосылки к назначению антибиотических препаратов, было определено, что несмотря на существенную эмпиричность в назначении таких препаратов, врачи в максимально возможных пределах, осуществляли сбор материалов способных повлиять на выбор препаратов, с наименьшими отсроченными и перманентными побочными эффектами. Что в свою очередь способствовало уменьшению количества приобретенных новорожденными патологий. А также способствовало максимально возможному, в связи с неоднозначностью результатов анализа (особенно при их отсутствии в следствии невозможности проведения) улучшения показателей качества жизни как рожениц, так и новорожденных.

Выводы.

1. Рациональная антибиотикотерапия беременных составляет сложную проблему в клинической практике. Это связано с большим количеством существующих и новейших антибактериальных препаратов, с разнообразным спектром возбудителей инфекционных заболеваний, смешанной аэробно-анаэробной инфекции, ростом частоты тяжелых форм инфекции. При наличии показаний к обязательному применению антимикробных препаратов первой линией являются бета-лактамы антибиотики, обычно безопасные и эффективные. Учитывая частоту аллергических реакций к препаратам пенициллинового ряда, цефалоспорины составляют соответствующую альтернативу и при лечении хирургических патологий и инфекций относятся к одному из первых звеньев антибиотиков, применяемых при беременности и грудном вскармливании.

2. Результаты популяционных, а также проведенных множественных эпидемиологических исследований, позволяют нам сделать собственное заключение о том, что из группы макролидов для беременных наиболее безопасным является азитромицин. Это подтверждается и проспективными клиническими микро- и макроисследованиями.

3. В результате проведенных нами собственных исследований было установлено, что при выборе противомикробной медикаментозной терапии следует учитывать все побочные эффекты и риски осложнений фармакотерапии для плода.

Литература

1. Камінський В.В. Сучасний погляд на застосування макролідів у період вагітності / В.В. Камінський, Г.Б. Бойко // Укр. Мед. Часопис. – 2012. – № 5(22). – С. 50-54.
2. Коган Б.Г. Современные принципы применения антибиотиков у беременных / Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева, Е.Н. Белокурова // Здоровье женщины. – 2011. – № 4(60). – С. 32-36
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / [В.А. Аковбян, И.В. Андреева, А.С. Анкирская и др.]; под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – [2-е изд.] – НИИАХ СГМА: 2007. – 418 с.
4. Пухлик С.М. Фармакотерапия ЛОР-заболеваний у беременных / С.М. Пухлик, О.В. Титаренко, В.В. Колесниченко // Здоров'я України, 2015. – № 3(371). – С. 54-57.
5. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy / P.V. Bookstaver, C.M. Bland, B. Griffin [et al.] // Pharmacotherapy. – 2015; 35(11): 1052-62.
6. Atladottir H.O. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study / H.O. Atladottir, T.B. Henriksen, D.E. Schendel [et al.] // Pediatrics. – 2012; 130(6): 1447-54.
7. Bacterial Infections Specific to Pregnancy / Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and the National Clinical Programme in Obstetrics and Gynaecology // CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. – 2015. – № 34: 1-30.
8. Clinical practice guideline Bacterial Infections Specific to Pregnancy / Inst. Obst. Gyn., Royal College of Physicians of Ireland and the National Clinical Programme in Obstetrics and Gynaecology. – 2015. – № 34. – 30 p.
9. Guidelines for Antimicrobial Usage 2012-2013 / S.J. Rehm, J.K. Sekeres, E. Neuner [et al.] // Cleveland Clinic. – 2012. – P. 82.

10. Haas A. Antibiotic therapy in pregnancy / A. Haas, G. Maschmeyer // Dtsch. Med. Wochenschr.– 2008; 133(11): 511-5.
11. Infections, antibiotics and Pregnancy / S. Sipos, M. Dima, C. Budisan [et al.] // TMJ.– 2011; 60 (3-4): 225-231.
12. Joergensen J.S. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology / J.S. Joergensen, L.K. Kjaer Weile, R.F. // Expert. Opin. Pharmacother.– 2014; 15(15): 2173-91.
13. Lamont R.F. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth / R.F. Lamont // Front. Immunol.– 2015; 16(6): 566.
14. Morency A.M. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth / A.M. Morency, E. Bujold // J. Obstet. Gynaecol. Can.– 2007; 29(1): 35-44.
15. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration / I. Mylonas // Arch. Gynecol. Obstet.– 2011; 283(1): 7-18.
16. Nahum G.G. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks / G.G. Nahum, K. Uhl, D.L. Kennedy // Obstet. Gynecol.– 2006; 107 (5): 1120-38.
17. Nonobstetric surgery during pregnancy. Committee Opinion № 474. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol.– 2011; 117: 420-1.
18. Norwitz E.R. Management of the pregnant patient undergoing nonobstetric surgery / E.R. Norwitz, J.S. Park, D. Snegovskikh // www.uptodate.com/management-of-the-preg.
19. Oliver R.S. Infection and antibiotics in the aetiology, prediction and prevention of preterm birth / R.S. Oliver, R.F. Lamont // J. Obstet. Gynaecol.– 2013; 33(8): 768-75.

20. Rockenbauer M. Use of antibiotics during pregnancy / M. Rockenbauer, A.E. Czeizel, J. Olsen // Eur. J Obstet Gynecol Reprod Biol.– 1998; 81(1): 1-8.
21. Інформаційна система Центру репродуктивної токсикології “Reprotox” (<http://www.reprotox.org>).
22. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Ninth edition, 2011, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 1728 pages. ISBN: 978-1-60831-708-0.
23. Тематичний номер «Хірургія, Ортопедія, Травматологія» № 4 (26), листопад 2016 р.
24. TORCH-інфекції та вагітність / С.М. Туряниця, О.О. Корчинська, Є.Є. Данканич // Режим доступу: <http://medprosvita.com.ua/torch-infekciyi-ta-vagitnist>.
25. Adams Waldorf K. M. Influence of infection during pregnancy on fetal development / K.M. Adams Waldorf, R.M. McAdams // Reproduction. 2013 Oct 1; 146 (5): R151-62.
26. Antony H.A. Antimalarial drug resistance: an overview // H.A. Antony, S.C. Parija // Trop Parasitol. 2016 Jan-Jun; 6 (1): 30-41.
27. Awareness of cytomegalovirus and risk factors for susceptibility among pregnant women, in Montreal, Canada / Wizman S., Lamarre V., Coic L. [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Mar 15; 16 (1): 54.
28. Baud D. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes / D. Baud, G. Greub // Clin Microbiol Infect. 2011 Sep; 17 (9): 1312-22.
29. Baud D. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes / D. Baud, L. Regan, G. Greub // Curr Opin Infect Dis. 2008 Feb; 21 (1): 70-6.
30. Genomic epidemiology and molecular resistance mechanisms of azithromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Canada from 1997 to 2014 / Demczuk W., Martin I., Peterson S. [et al.] // J Clin Microbiol. 2016 Mar 2. pii: JCM.03195-15. [Epub ahead of print]

31. Hampton M.M. Congenital toxoplasmosis: a review / M.M. Hampton // Neonatal Netw. 2015; 34 (5): 274-8.
32. https://en.wikipedia.org/wiki/Vertically_transmitted_infection
33. Mahande A.M. Prevalence of parasitic infections and associations with pregnancy complications and outcomes in northern Tanzania: a registry-based cross-sectional study / A.M. Mahande, M.J. Mahande // BMC Infect Dis. 2016 Feb 13; 16 (1): 78.
34. Mestas E. Congenital cytomegalovirus / E. Mestas // Adv Neonatal Care. 2016 Feb; 16 (1): 60-5.
35. Placental infection with ureaplasma species is associated with histologic chorioamnionitis and adverse outcomes in moderately preterm and late-preterm infants / Sweeney E.L., Kallapur S.G., Gisslen T. [et al.] // J Infect Dis. 2016 Apr 15; 213 (8): 1340-7.
36. Risk factors for placental malaria and associated adverse pregnancy outcomes in Rufiji, Tanzania: a hospital based cross sectional study / Ndeserua R., Juma A., Mosha D., Cholongola J. // Afr Health Sci. 2015 Sep; 15 (3): 810-8.
37. Seroprevalence and risk factors of herpes simplex virus-2 among pregnant women attending antenatal care at health facilities in Wolaita zone, Ethiopia / Anjulo A. A., Abebe T., Hailemichael F., Mihret A. // Virol J. 2016 Mar 15; 13 (1): 43.
38. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 / Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P. [et al.]. Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group // Lancet. 2016 Feb 6; 387 (10018): 587-603.
39. The incidence of congenital syphilis in the United Kingdom: February 2010 to January 2015 / Simms I., Tookey P.A., Goh B.T. [et al.] // BJOG. 2016 Mar 2. doi: 10.1111/1471-0528.13950. [Epub ahead of print]
40. Pedersen T.M., Stokholm J., Thorsen J. et al. (2017) Antibiotics in Pregnancy Increase Children's Risk of Otitis Media and Ventilation Tubes. J.Pediatr., V.183: 153–158.

41. Лікарю-практику Применение антибиотиков в период беременности и развитие осложнений у детей Гузий А.В. «Украинского медицинского журнала». 2017-04-06 . 76-89

42. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W ORACLE Collaborative Group, автори. Антибіотики широкого спектру дії при передчасному розриві плодових оболонок перед пологамі: рандомізоване дослідження ORACLE I. Група співпраці ORACLE. *Ланцет*. 2001; 357 :979–988. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

43. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W ORACLE Collaborative Group, автори. Антибіотики широкого спектру дії для спонтанних передчасних пологів: рандомізоване дослідження ORACLE II. Група співпраці ORACLE. *Ланцет*. 2001; 357 :989–994. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Kenyon S, Boulvain M. Антибіотики для передчасного передчасного розриву оболонок. *Кокранівська база даних Syst Rev*. 2000; 2 CD001058. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

45. Kenyon S, Pike K, Jones DR та ін. Наслідки в дитячому віці після призначення антибіотиків вагітним жінкам із передчасним розривом плодових оболонок: 7-річне спостереження за результатами дослідження ORACLE I. *Ланцет*. 2008 рік; 372 :1310–1318. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

46. Kenyon S, Pike K, Jones DR та ін. Наслідки в дитячому віці після призначення антибіотиків вагітним жінкам зі спонтанними передчасними пологамі: 7-річне спостереження за результатами дослідження ORACLE II. *Ланцет*. 2008 рік; 372 :1319–1327. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

47. "Інформація про продукт. Омніпен (ампіцилін)." Wyeth-Ayerst Laboratories (2002):

48. "Інформація про продукт. Поліцилін-PRB (ампіцилін-пробенецид)." Apothecon Inc

49. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J «Популяційне тератологічне дослідження лікування ампіциліном під час вагітності». *Am J Obstet Gynecol* 185 (2001): 140-7

50. Марінофф Д.Н., Чінн А. «Запобігання рецидиву хоріоамніоніту, спричиненого стрептококом групи В, у другому триместрі за допомогою періодичного профілактичного застосування ампіциліну». *Obstet Gynecol* 98 (5 Pt 2) (2001): 918-9
51. Cerner Multum, Inc. "Коротка характеристика продукту у Великобританії".
52. TGA. Адміністрація терапевтичних товарів. Австралійський комітет з оцінки лікарських засобів «Призначення ліків під час вагітності: австралійська категорія ризику вживання наркотиків під час вагітності. <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/medpreg.pdf>» (2007):
53. Campbell AC, McElnay JC, Passmore SM "Виведення ампіциліну в грудне молоко та його вплив на грудне немовля". *Br J Clin Pharmacol* 31 (1991): p230
54. Matheson I, Samseth M, Sande HA «Ампіцилін у грудному молоці під час післяпологових інфекцій». *Eur J Clin Pharmacol* 34 (1988): 657-9
55. "Інформація про продукт. Омніпен (ампіцилін)." Wyeth-Ayerst Laboratories (2002):
56. "Інформація про продукт. Поліцилін-PRB (ампіцилін-пробенецид)." Arotheson Inc
57. Комітет з ліків Американської академії педіатрії "Перехід ліків та інших хімічних речовин у жіноче молоко" *Педіатрія* 108 (2001): 776-789
58. Cerner Multum, Inc. "Коротка характеристика продукту у Великобританії". O 0
59. Національна медична бібліотека США «Toxnet. Мережа токсикологічних даних. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>» (2013):
60. Мельбурн: Therapeutic Guidelines Limited "eTG complete [онлайн] <http://online.tg.org.au/complete/desktop/tgc.htm>" (2015):

61. Errol R Norwitz, MD, PhD та James A Greenberg, MD. Antibiotics in Pregnancy: Are They Safe? Rev Obstet Gynecol. 2009 Summer; 2(3): 135-136.
62. Ampicillin. The American Society of Health-System Pharmacists.
63. Amoxicillin. The American Society of Health-System Pharmacists.
64. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. За допомогою cephalosporins під час тремтіння і в сенсі конгенітальних abnormalities: population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol. 2001 May;184(6):1289-96.
65. Meropenem Pregnancy and Breastfeeding Warnings. The American Society of Health-System Pharmacists.
66. Anat Bahat Dinur, Gideon Koren, Ilan Matok, Arnon Wiznitzer, Elia Uziel, Rafael Gorodischer та Amalia Levy. Fetal Safety of Macrolides. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul; 57 (7): 3307-3311.
67. Tetracycline Pregnancy and Breastfeeding Warnings. The American Society of Health-System Pharmacists.
68. Merck Manual: Bacteria and Antibacterial Drugs: Aminoglycosides.
69. Merck Manual: Glycopeptides and Lipoglycopeptides.
70. Clindamycin Hydrochloride. The American Society of Health-System Pharmacists.
71. Lincomycin Pregnancy and Breastfeeding Warnings. The American Society of Health-System Pharmacists.
72. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. Захист quinolones і fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. BJOG. 2018 Aug;125(9):1069-1076.
73. "Bactrim, Bactrim DS (trimethoprim/sulfamethoxazole) відображення, показники, interactions, adverse effects, і більше.
74. Кокранівський огляд 23 досліджень (3938 учасників) досліджував призначення пробіотиків, що містять одну або комбінацію таких речовин:

Bacillus spp., Bifidobacterium spp., Clostridium butyricum , Lactobacilli spp., Lactococcus spp., Leuconostoc cremoris , Saccharomyces spp. або Streptococcus sp.

75. Сехаид Имат, Половинка В.А. Фармацевтическая опека применения антибактериальных лекарственных средств у беременных. VIII Международная научно-практическая конференция «SCIENTIFIC PROGRESS: INNOVATIONS, ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS», 1-3 мая 2023 года, в г. Мюнхен, Германия

ДОПОЛНЕНИЯ

Дополнение А

Таблица А.1

Особенности применения антимикробных препаратов у беременных.

Международное непатентованное название (торговое название)	Применение при беременности
Бензилпенициллин (Пеницилин G, Пеницилин-Тева)	Ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода
Феноксиметилпенициллин (V-пеницилин, Клиацил, Мегацилин, Оспен, Пеницилин-фау)	– // –
Ампицилин (Ампик, Амбирекс, Ампицилин-Тева, Ампицилин-Дарниця, Апо-Ампи, Зетсил, Декапен, Месцилин, Пентрексил, Росцилин, Стандацилин)	– // –
Амоксицилин (Амоксил, Амоксицилин солютаб, Амофаст, В-Мокс, Граксимол, Грамокс, Ирамокс, Оспамокс, Прессмокс, Пуримокс, Флемоксин, Флемоксин солютаб, Хиконцил)	Возможно
Амоксицилин/клавуланат (Амоксиклав, А-Клав-Фармекс, Амокси-Апо-Клавулин, Амоксикомб, Амоксил, Амоксицилин+клавуланат-Кредофарм, Амоксицилин+Клавулановая кислота-Фармекс, Апо-амоксиклав, Аугментин, Бетаклав, Камокс-клав, Клавицилин, Клавам, Клавамитин, Кламокс, Медоклав, Новаклав, Панклав, Рапиклав, Рекут, Тераклав, Трифамокс, Флемоклав Солютаб)	Избегать применения, особенно в I триместре, кроме случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск. Применение в конце беременности – повышенный риск некротизирующего энтероколита у новорожденных.

Амоксицилин/сульбактам (Трифамокс ИБЛ)	После тщательной оценки соотношения польза/риск
Ампицилин/сульбактам (Амписульбин, Амписид, Ампицилин+сульбактам-Фармекс, Сулацилин, Сульбацин, Уназин)	Назначать только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.
Тикарцилин/клавуланат (Тиментин)	– // –
Пиперацилин (Пипракс, Пипрацил, Пицилин)	– // –
Пиперацилин/тазобактам (Пиперацилин-тазобактам-Тева, Тазар, Тазпен, Тазоцин)	– // –
Цефалексин – I поколение (Апо-Цефалекс, Кефексин, Кефлекс, Клорцеф, Лексин, Ново-Лексин, Орацеф, Оспексин, Пролексин, Сепексин, Сопексин, Споридекс, Торласпорин, Улекс, Фелексин, Цепорекс, Цефабене, Цефаклен, Цефадар, Цефалексин-Ратиофарм, Цефалексин-Тева, Цефф)	На животных зарегистрирован эмбриотоксический эффект, но только в дозах, токсичных для матери; назначать только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.
Цефазолин – I поколение (Анцеф, Атралцеф, Вулмизолин, Золфин, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Оризолин, Прозолин, Рефлин, Тотациф, Цезолин, Цефазолин Никомед, Цефазолин-Тева, Цефамезин, Цефаприм, Цефзолин, Цефоприд)	Противопоказан
Цефуроксим – II поколение (Аксетин, Зинацеф, Йокель, Кетоцеф, Кефурокс, Мальтисеф, Уцефаксим, Цефоген)	Назначать только после тщательного анализа соотношения польза/риск
Цефуроксим аксетил (Зиннат)	– // –

<p>Цефаклор – II поколение(Альфацет, Верцеф, Тарацеф, Цек, Цеклор, Цеклор МА, Цефаклор Стада, Цефтор)</p>	<p>– // –</p>
<p>Цефтриаксон – III покоління (Бетаспорина, Ифицеф, Цефтриаксон-КМП, Лонгацеф, Офрамекс, Роцефин, Тороцеф, Форцеф, Цефаксон, Цефатрин, Цефтриабол)</p>	<p>По жизненным показаниям</p>
<p>Цефтриаксон/сульбактам (Євроцефтаз, Сульбактомакс, Сульбацеф, Цефтазобак, Цефтриаксон плюс)</p>	<p>– // –</p>
<p>Цефотаксим – III поколение (Байотакс, Интратаксим, Кефотекс, Клафоран, Клафотаксим, Лораксим, Лифоран, Спиросин, Такс, Таксим, Такс-О-Бид, Талцеф, Цефабол, Цефантрал, Цефосин, Цефотаксим МДЖ, Цефотаксис Сандоз, Цефотаксим-Астрафарм, Цефотаксим-БХФЗ, Цефотаксим-Дарниця, Цефотаксим-Здоров'я, Цефотаксим-Кредофарм, Цефотаксим-МИП, Цефотаксим-Нортон, Цефотаксим-Фармекс, Цефотам)</p>	<p>Противопоказан</p>
<p>Цефоперазон – III поколение(Гепацеф, Дардум, Лоризон, Медоцеф, Церазон, Цефобид, Цефобоцид, Цефоперазон-Кредофарм, Цефоперазон-Нортон, Цефоперазон-Фармекс)</p>	<p>По жизненным показаниям</p>
<p>Цефоперазон/сульбактам (Гепацеф Комби, Комбицеф-Фармекс, Магтам, Празон-Здоров'я, Празон-С, Сон-С, Сульперазон, Сульцеф, Файтобакт, Цебанекс, Цесульпин, Цефазон-С, Цефоз-С, Цефоперазон плюс,</p>	<p>– // –</p>

<p>Цефоперазон+сульбактам, Цефоперазон+сульбактам- Кредофарм, Цефоперазон+сульбактам-Фармекс, Цефосульбин, Цефпирактам, Цефсул, Цефсульпин)</p>	
<p>Цефепим – IV поколение (Максипим)</p>	<p>Назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.</p>
<p>Цефпиром – IV поколение</p>	<p>Противопоказан</p>
<p>Цефтобипрол – V поколение (Зефтера)</p>	<p>По жизненным показаниям</p>
<p>Цефтаролину фосамил – V поколение (Зинфоро)</p>	<p>– // –</p>
<p>Цефтолозан/тазобактам – V поколение (Зербакса)</p>	<p>– // –</p>
<p>Азтреонам (Азактам)</p>	<p>Противопоказан</p>
<p>Имипенем/циластатин (Примаксин, Тиенам)</p>	<p>Не изучено. Назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.</p>
<p>Меропенем (Арис, Европенем, Закстер, Ифем, Карбонем, Макпенем, Медопенем, Мепенам, Мерексид, Мерио, Меромек, Меронам, Меронем, Меропенем-Кредофарм, Меросайз, Мероспен, Мерофаст, Мериоцеф, Панлактам, Роменем, Ронем, Ронем-Здоров'я, Сайронем)</p>	<p>– // –</p>
<p>Дорипенем (Дорипрекс, Дорибакс)</p>	<p>– // –</p>
<p>Амикацин (Амикин, Амикоцит, Амицин, Ликацин, Микацин, Селемицин, Фарциклин, Хемацин)</p>	<p>Противопоказан. Нефротоксичность, ототоксичность</p>

Гентамицин (Амгент, Гарамицин, Гентамисин, Гентамицин-Ратиофарм, Гентамицин-Тева, Гентина, Генцин)	– // –
Канамицин	– // –
Нетилмицин (Нетромицин, Веронетилмицин, Гуардоцин, Неттависк, Неттацин)	Противопоказан. Ототоксичность
Тобрамицин (Тобрекс, Тобримед)	Противопоказан. Ототоксичность, нефротоксичность
Спектиномицин (Кирин, Тогоплюс, Тробицин)	Назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
Азитромицин (Азакс, Азином, Азимед, Азинорт, Азитрал, Азитро, Азитрокс, Азитром, Азитромакс, Азицин, Азиаджио, Азо, Дефенз, Затрин, Зетамакс, Зиомицин, Зиромин, Зитрокс, Зитролекс, Зитролид, Зитромакс, Зомакс, Сумамед, Ормакс, Хемомицин)	Противопоказан в I триместре. Не рекомендуется во 2 и 3 триместрах, за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превышает возможный риск для плода.
Кларитромицин (Азиклар, Езеклар, Клабакс, Клабел, Кламед, Кларбакт, Кларимакс, Кларит, Кларитро Сандоз, Клацид, Клацид СР, Кларицин, Кларицит, Клафар, Клеримед, Клерон-Максфарма, Меристат-Сановель, Фри-Макс, Фромилид)	Тератогенный эффект в исследованиях на обезьянах. Не следует применять без тщательной оценки соотношения польза/риск
Мидекамицин (Макропен)	Назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
Рокситромицин (Кситроцин, Роксид, Роксид Кидтаб, Роксилид, Роксибид, Рулид)	Противопоказан

Спирамицин (Ровален, Ровамицин, Ровацид, Спирамицин Старкет-Здоровье, Старкет-Здоровье)	Можно назначать
Еритромицин (Альтроцин, Грюнамицин, Илозон, Еритромицин-Ратиофарм, Еритромицин-Тева, Ермицед, Макротусин)	Назначать только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода..
Джозамицин (Вильпрафен, Вильпрафен солютаб)	– // –
Клиндамицин (Далацин, Далацин Ц, Климицин, Клиндафер)	Только в случае крайней необходимости
Линкомицин (КМП-Линкомицин, Линкоцин, Медоглицин, Нелорен)	Только в случае четко определенной потребности
Ванкомицин (Ванко, Ванколон, Ванколед, Ванкомек, Ванкомицин-Вокате, Ванкомицин Квалимед, Ванкомицин-Тева, Ванкоцин, Ванкум, Ванмиксан, Веро-Ванкомицин, Едицин, Танкофето)	В 1-м триместре противопоказан, во 2-м и 3-м триместрах – по жизненным показаниям
Тейкопланин (Глитейк, Нортейк-Здоровье, Таргоцид, Тейко, Тейкопланин-Тева, Тейнин)	По жизненным показаниям (независимо от срока беременности), возможен ототоксический эффект у новорожденного
Линезолид (Зивокс, Лизолид В/В, Лизомак, Линезид, Линезолидин, Линелид, Линемакс)	Оценить пользу/риск
Фосфомицина трометамол (Монурал)	– // –
Фузидин-натрий (Фуцидин)	– // –
Хлорамфеникол (Левомецетин, Синтомицин)	Противопоказан
Метронидазол (Гравагин, Ефлоран, Метрид, Метрогил, Метрозол, Розамет, Трикасайд, Трихопол,	Противопоказан в 1 триместре, у 2 и 3 триместрах – по жизненным показаниям

Флагил) (для внутривенного введения, вагинальный гель)	
Тинидазол (Фазижин)	Противопоказан в 1 триместре, во 2 и 3 триместрах – оценить пользу/риск
Нитрофурантоин (Фурадонин)	Противопоказан
Фуразолидон	– // –
Фурагин (Фуразидин)	– // –
Фурамаг (Солафур, Фурагину калиева силь, Фурагин розчинний)	Не применяют
Нифуроксазид (Ентерофурил, Лекор, Нифурозид-Здоровье, Нифуроксазид Рихтер, Нифуроксазид-Вишфа)	Нет данных. Не назначают
Нитроксолин (5-Нитрокс, 5-НОК)	Противопоказан
Налидиксовая кислота (Невиграмон, Неграм)	– // –
Оксолиниевая кислота (Грамурин, Диоксацин)	– // –
Пипемидовая кислота (Палин, Пимидель, Пипегал, Пипемидин, Уропимид, Уросепт, Уротрактин)	Нет данных. Не назначают
Сульфаниламиды, в частности триметоприм/сульфаметоксазол (Бактисептол-Здоровье, Бактрим, Бебитрим детская суспензия, Бисептол, Би-септ-Фармак, Би-тол, Ко-тримоксазол, Ориприм, Суметролим, Трисептол)	Противопоказаны. Эмбриотоксичность, тератогенность
Тетрациклины, в частности доксициклин (Вибрамицин Д, Докси-М-Ратиофарм, Доксибене, Доксициклин-Дарница, Доксициклину хиклат, Юнидокс солютаб)	Противопоказаны. Нарушение развития костей и зубов, жировая дистрофия печени.

Фторхинолоны (все), в частности:
ципрофлоксацин (Алокс, Ифиципро, Мелоциприн, Ц-флокс, Ципринол, Ципро Сандоз, Ципробел, Ципробид, Ципровин, Ципрокс, Ципролет, Ципром, Ципромед, Ципронат, Ципрофарм, Цiproфлoксацин-Дарница, Цитерал, Цитровенот, Цифран, Цифран OD, Цилоксан);
офлоксацин (Заноцин, Заноцин OD, Лофлокс, Офаксин, Офло Сандоз, Офлоксацин-Дарница, Офлоксин, Офло, Флоксал, Флоксан);
норфлоксацин (Нолицин, Норбактин, Нормакс, Норфлоксацин-Здоровье, Норфлоксацин-Лугал, Ютибид);
левофлоксацин (Абифлокс, Глево, Глево В/В, Зевоцин, Золев, Л-Флокс, Л-Флокс-Фармекс, Лебел, Лево-ФК, Левобакт, Левогрин, Левокса, Левоксимед, Леволет, Левомак, Левоник, Левотор, Левофаст, Левофлокс, Левофлоксацин Стада, Левофлоксацин-Здоровье, Левофлоксацин-КР, Левофлоксацин-Кредофарм, Левофлоцин, Лeвoцин, Лeфлoк, Лeфлoцин, Лeфcан, Лoкcoф, Нoвoкc, Oфтaквикc, Пoтaнт-Сaнoвeль, Рeмeдия, Сигницеф, Таваник, Тайгерон, Таксацин, Флексид, Флоксиум, Хайлефлокс);
моксифлоксацин (Авелокс, Вигамокс, Максицин, Моксин, Моксиф, Моксифлоксацин-Кредофарм, Моксифлоксацин-Нортон, Моксифлоксацин-Фармекс, Моксифтор, Мофлокс)

Противопоказаны. Возможна артропатия

Хлорамфеникол (Левомецетин, Левомецетин-Дарница, Синтомицин)

Противопоказан. Синдром «серого плода»

Диафенилсульфон (Авлосульфон, Дапсон, DDS, Дифеназон, Думитон, Эпорал, Новофон, Сульфонмере)

Возможно только для поддерживающей терапии у больных лепрой или герпетиформным дерматитом.

Изониазид (Изониазид, Изониазид-Дарница)	Возможно с учетом соотношения польза/риск (в дозе до 10 мг/кг массы тела в сутки). Развитие миеломенингоцеле и гипоспадии, геморрагий (гиповитаминоз К), задержка психомоторного развития плода
Пиразинамид (Тизамид, Эпразин, Новамид)	В случае, когда польза для матери превышает риск для плода
Этионамид (Этид, Этомид)	Не применяют
Рифампицин (Бенемицин, Макокс, Р-Цин, Римактан, Рифампин, Тубоцин)	Противопоказан в 1-м триместре. Кровотечение, поражение печени у новорожденных
Стрептомицин	Противопоказан. Ототоксичность
Этамбутол (Экокс, Инбутол, Комбутол)	Противопоказан
ПАСК (парааминосалициловоая кислота) (ПАС, Пасконат)	— // —

Дополнение Б

Таблица Б.1

Рекомендации по назначению антибиотиков беременным

Таблица. Рекомендации по применению antimicrobных препаратов у беременных женщин и кормящих матерей			
Препараты	Категория FDA	Применение при беременности	Применение при грудном вскармливании
1	2	3	4
Антибактериальные препараты			
Пенициллины	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Цефалоспорины	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь. Не изучена безопасность цефиксима и цефтибутена
Карбапенемы			
Имипенем	C	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над риском. Есть данные о тератогенном действии у животных	Не рекомендуется
Меропенем	B	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над риском	В исключительных случаях, если потенциальная польза превалирует над риском
Монобактамы			
Азтреонам	B	С осторожностью	С осторожностью
Макролиды			
Азитромицин	B	Возможно применение при хламидийной инфекции у беременных	С осторожностью. Нет данных о проникновении в грудное молоко
Джозамицин Мидекамицин Рокситромицин	-	Безопасность не изучена	Джозамицин и мидекамицин проникают в грудное молоко в высоких концентрациях
Кларитромицин	C	Не рекомендуется. Есть данные об эмбриотоксическом действии у животных	Не рекомендуется. Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Спирамицин	-	С осторожностью	Не рекомендуется. Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Эритромицин	B	С осторожностью	С осторожностью. Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Аминогликозиды			
Амикацин Канамидин Нетилмицин Стрептомицин Тобрамицин	D	Применяются по жизненным показаниям. Высокий риск ототоксичности	С осторожностью. Проникают в грудное молоко в низких концентрациях
Гентамицин	C	Применяется по жизненным показаниям	С осторожностью. Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Неомицин	-	Не рекомендуется	Не рекомендуется
Тетрациклины	D	Не рекомендуются. Накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности	Не рекомендуются. Проникают в грудное молоко. Возможно нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсibilизация, влияние на кишечную микрофлору, кандидоз
Хинолоны	-	Не применяются	Не применяются. Проникают в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможно развитие гемолитической анемии с желтухой, повышение внутричерепного давления
Фторхинолоны	C	Не рекомендуются. Высокий риск артротоксичности	Не рекомендуются. Проникают в грудное молоко. Высокий риск артротоксичности
Гликопептиды			
Ванкомицин	C	Применяется по жизненным показаниям. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных	Применяется по жизненным показаниям. Проникает в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка
Тейкопланин	-	Не рекомендуется	Не рекомендуется. Нет объективных данных
Линкозамиды	-	Не рекомендуются. Возможна кумуляция в печени плода	Не рекомендуются. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка
Нитроимидазолы			
Метронидазол	B	Не рекомендуется в I триместре, со II триместра беременности – с осторожностью	Проникает в грудное молоко. Грудное вскармливание в период приема препарата должно быть отменено. Возобновлять грудное вскармливание следует не ранее чем через 48 ч после отмены приема препарата
Тинидазол Орнидазол	-	Не рекомендуются в I триместре, в другие периоды – если потенциальная польза превалирует над риском	Не рекомендуются. Нет объективных данных