

УДК 618.2-055.2:615.28

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАКОТЕРАПИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН. Часть I

Забелло О.С., Петрище Т.Л.

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

В статье рассматриваются особенности использования антимикробных лекарственных средств для системного применения в фармакотерапии беременных женщин. Они связаны в первую очередь с физиологическими и иммунологическими изменениями в организме беременной женщины, которые обуславливают особенности фармакокинетики лекарственных средств. Показано, что назначение лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний у беременных женщин должно основываться на тщательном анализе побочных эффектов и возможного нежелательного воздействия, прежде всего, на плод. Установлено, что наиболее приемлемы для фармакотерапии беременных женщин антимикробные лекарственные средства категории В и С по классификации безопасности FDA.

Ключевые слова: антимикробные лекарственные средства, инфекционные заболевания, беременные женщины, безопасность

USING PECULIARITIES OF ANTIMICROBIAL DRUGS FOR THE SYSTEMIC APPLICATION IN PHARMACOTHERAPY OF PREGNANT WOMEN. Part I

Zabello O.S., Petrishche T.L.

EE "Vitebsk State Medical University", Vitebsk, the Republic of Belarus

The article deals with using peculiarities of antimicrobial drugs for the systemic application in pharmacotherapy of pregnant women. They are associated primarily with the physiological and immunological changes in the body of a pregnant woman, which result in the particular pharmacokinetics of drugs. It is shown that prescribing the treatment for infectious diseases in pregnant women should be based on a thorough analysis of possible side effects and undesirable effects, especially on the fetus. It has been established that the most acceptable to the pharmacotherapy of pregnant women are antimicrobial drugs of category B and C according to the safety FDA classification.

Keywords: antimicrobial drugs, infectious diseases, pregnant women, safety

Актуальность. В период беременности в организме женщины происходят анатомо-физиологические изменения, способные изменить характер его реагирования на возбудителя инфекции, а также фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС). Некоторые инфекции в этот период отличаются более тяжелым течением или более высокой частотой возникновения, а также могут привести к выкидышу, гибели плода, преждевременным родам или вызвать врожденные пороки [1, 2, 3]. Рациональная антимикробная фармакотерапия беременных женщин на основе доказательной терапии и международных стандартов

является актуальной проблемой, т.к. существует возможность негативного воздействия ЛС как на организм беременной женщины, так и на внутриутробное развитие плода [4, 5].

Цель: выявить основные особенности использования антимикробных ЛС для системного применения различных групп в фармакотерапии беременных женщин

Материалы и методы: анализ литературы и интернет-публикаций за 15 лет.

Результаты.

Основным фактором, который определяет основные принципы фармакотерапии беременных женщин, являются *физиологические и иммунологические изменения* в организме женщины в период беременности. В свою очередь они определяют некоторые *особенности фармакокинетики ЛС в организме беременной женщины* [1, 5]. Во время беременности изменяются неспецифические и специфические защитные механизмы организма: увеличивается число нейтрофилов в крови, повышается фагоцитарная и бактерицидная активность полиморфных клеток и макрофагов; ослабляется клеточный и гуморальный иммунитет, увеличивается частота возникновения некоторых инфекционных заболеваний (диссеминированный листериоз, кампилобактериоз и др.); происходит реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции, может более тяжело протекать простой герпес [1, 5].

Изменения в организме беременной женщины влияют на фармакокинетику ЛС в системе «мать – плацента – плод». Патологически протекающая беременность вносит дополнительные изменения [6]. Во время беременности снижается сократительная и секреторная функции желудка. С одной стороны это приводит к замедлению всасывания плохо растворимых ЛС. В то же время всасываемость других ЛС может повышаться из-за увеличения времени их нахождения в кишечнике. Индивидуальные различия в адсорбции ЛС определяются сроком беременности, зависят от состояния сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и физико-химических свойств ЛС [1].

Увеличение объёма внеклеточной жидкости, объёма циркулирующей крови, почечного кровотока и клубочковой фильтрации, поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови. Уменьшение связывания ЛС с белками плазмы обусловлено снижением их количества (15-30 %), конкуренцией за связывание с белками между ЛС и ненасыщенными жирными кислотами, концентрация которых во время беременности значительно возрастает. Это приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС значительно повышается [8].

Во время беременности отмечают изменение активности многих печёночных ферментов, участвующих в фазах метаболизма I и II ЛС. На интенсивность печёночного метаболиз-

ма влияет также изменение гормональной регуляции, соотношения величины сердечного выброса и печёночного кровотока. В результате значительного увеличения скорости клубочковой фильтрации и снижения степени связывания с белками элиминация ЛС возрастает [9].

При назначении антимикробных ЛС беременным женщинам необходимо учитывать возможность их перехода от матери к плоду, попадание в плаценту, органы плода и амниотическую жидкость. Выделяют 2 механизма перехода: 1) трансплацентарный переход; 2) параплацентарный переход. Основной путь – это простая диффузия через плаценту, которая происходит вследствие разницы концентрации ЛС в сыворотке крови матери и плода [10]. Степень диффузии антибиотиков через плаценту зависит от срока беременности и способности ЛС связываться с белками крови (через плаценту проходят только несвязанные молекулы ЛС) [9]. Антимикробные ЛС с высокой степенью связывания с белками проходят через плаценту в ограниченном количестве и, соответственно, пригодны для лечения заболеваний у матери. К ним относятся эритромицин, оксациллин, диклоксациллин. Низкая степень связывания с белками крови характерна для ампициллина, карбенициллина, клиндамицина, аминогликозидов. Такие ЛС предпочтительны для лечения внутриутробно инфицированного плода [11]. Переход ЛС к плоду может осуществляться параплацентарно (через плодные оболочки). ЛС попадают из амниотической жидкости в легкие (аспирация) и пищеварительный тракт (заглатывание околоплодных вод) плода. Элиминация ЛС осуществляется путем выведения их в околоплодные воды, откуда ЛС путем резорбции и заглатывания вновь может попадать к плоду. При этом концентрация в организме плода может стать выше, чем в организме матери. Вследствие сниженной элиминации из организма плода более высокий уровень ЛС, вводимого матери перед родами, может наблюдаться и у новорожденного, например при применении ампициллина [12]. Обычно на ранней стадии беременности ЛС распределяются более равномерно, чем в более поздние стадии. Гидрофильные ЛС имеют больший объём распределения, а липофильные накапливаются в основном в последнем триместре беременности. Снижение белковосвязывающей способности плазмы крови беременной может оказать значительное влияние на распределение ЛС в системе «беременная-плацента-плод». Это ведёт к увеличению содержания свободной фракции ЛС и повышает риск воздействия их на плод [13].

Метаболизм ЛС у плода медленнее, чем у взрослых. Активность ферментов, участвующих в микросомальном окислении ЛС, обнаруживается в конце I триместра. Но ферменты более активны в отношении эндогенных веществ. Органами биотрансформации ксенобиотиков у плода являются надпочечники, печень, поджелудочная железа и половые железы. В

процессе метаболизма некоторые ЛС окисляются до эпоксидов, обуславливающих тератогенное действие ЛС [11]. Низкая степень функциональной зрелости почек в фетальном периоде приводит к их отличиям от функции почек взрослых людей в отношении экскреции большинства ЛС. Из-за сниженного кровотока у плода скорость фильтрации и активная канальцевая секреция не велики. ЛС, попадающие в амниотическую жидкость, могут попасть в ЖКТ плода и реабсорбироваться в кишечнике. Главный экскреторный орган для большинства продуктов обмена плода и ЛС – плацента [14].

Антимикробные ЛС могут прямо или опосредованно влиять на плод будущего ребенка. Выделяют следующие негативные эффекты воздействия ЛС на плод: тератогенный эффект (развитие аномалий плода), эмбриолетальный эффект (гибель эмбриона), эмбрио- и фетотоксический эффект (функциональные нарушения отдельных клеточных систем или органов эмбриона или плода, пороки развития – ранние фетопатии: фиброэластоз эндокарда, поликистоз, микро- и гидроцефалия) [5, 15, 16].

Во внутриутробном развитии плода выделяют несколько критических периодов, которые отличает повышенная чувствительность к воздействию тератогенных факторов, в том числе к ЛС. На *начальном периоде* внутриутробного развития (с момента оплодотворения до имплантации бластоцисты – конец 1-й, начало 2-й недели беременности) наблюдают максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС. Чаще всего это гибель зародыша. В период *эмбриогенеза* (с 16-го дня после оплодотворения и до конца 8-й недели внутриутробного развития) проявляется тератогенность и эмбриотоксичность ЛС, возможно возникновение врождённых пороков развития, гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды. В период *органогенеза* и плацентации наиболее чувствительной фазой развития являются первые 3-6 недель после оплодотворения (период закладки органов эмбриона). В период *фетогенеза* (с 9-й недели внутриутробного развития и до родов) действие ЛС могут вызывать замедление роста плода. Нельзя полностью исключить специфическое воздействие ЛС, поскольку развитие глаз, ушей, зубов, ЦНС занимает по времени значительную часть фетального периода. Воздействие ЛС во время фетального периода может оказать влияние на поведенческие реакции и психическое развитие ребёнка [13].

Особенности фармакокинетики ЛС в организме беременной женщины и их взаимодействия с плодом определяют *основные принципы фармакотерапии беременных*. Во время *первого триместра* беременности (период органогенеза) следует по возможности избегать применения любых ЛС, поскольку это сопряжено с особым риском развития тератогенных эффектов. Лечение ЛС во *втором* и *третьем триместрах* может привести к нарушениям

функций органов, психического и физического статуса новорожденного. Поэтому при необходимости использования ЛС следует использовать их в низких дозах и/или короткими курсами [17]. При назначении ЛС беременным женщинам необходимо учитывать несколько факторов: нет абсолютно безопасных ЛС для плода, независимо от формы и способа применения; потенциальная польза от применения ЛС должна превышать потенциальный риск для беременной и плода от их побочных эффектов; существует взаимосвязь между стадией беременности и действием ЛС; длительность действия ЛС у плода больше, чем в организме самой женщины из-за низкой скорости их инактивации и выведения, поэтому у плода выше риск возникновения нежелательных эффектов; некоторые ЛС могут оказывать отсроченное неблагоприятное действие на плод [33].

Для обозначения потенциальной опасности ЛС для плода в разных странах разрабатывают классификации категорий риска при беременности [3, 19]. Наиболее объективной и простой в использовании является классификация Администрации США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (U.S. Food and Drug Administration (FDA)). Согласно ей, все ЛС делятся на 5 категорий – А, В, С, D и X. К *категории А* относятся ЛС, которые, по результатам контролируемых клинических исследований, не оказывают неблагоприятного действия ЛС на плод в I триместре беременности, и отсутствуют данные о подобном риске в последующих триместрах. К *категории В* относятся ЛС, для которых изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. К *категории С* отнесены те ЛС, изучение репродукции на животных которых выявило неблагоприятное действие ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако потенциальная польза, применения этих ЛС у беременных может оправдать их использование, несмотря на возможный риск. Для ЛС *категории D* имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. Однако потенциальная польза применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск. ЛС *категории X* абсолютно противопоказаны при беременности, так как испытания на животных или клинические исследования выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. При этом риск, связанный с применением ЛС у беременных, превалирует над потенциальной пользой [20].

В Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь используется *Анатомо-Терапевтичеcко-Химическая Система Классификации с Определениями*

Суточных Доз (АТC/ДDД) [21]. Согласно этой классификации ЛС делятся на различные группы по органам или системам, в которых они действуют; и по их химическим, фармакологическим и терапевтическим свойствам. ЛС делятся на 5 уровней [21].

Классификационная система АТХ (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) наряду с единицами потребления лекарственных средств - установленными суточными дозами (ДDД - Defined Daily Doses) принята ВОЗ в качестве основы международной методологии для проведения статистических исследований в области потребления ЛС.

Классификационная система АТХ тесно связана с использованием специально разработанной единицы измерения потребления лекарственных средств – ДDД. По определению ВОЗ, ДDД является «расчетной средней поддерживающей суточной дозой лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых». ДDД не аналогична рекомендуемой суточной дозе, которая может существенно зависеть от степени тяжести и характера течения заболевания, массы тела пациента, его этнического происхождения, рекомендаций национальных руководств по медикаментозной терапии и других факторов.

Классификационная система АТХ – система разделения ЛС на группы в зависимости от их действия на определенный анатомический орган или систему, а также от их химических, фармакологических и терапевтических свойств. ЛС классифицируются по группам 5 различных уровней. 1-й уровень указывает на анатомический орган или систему органов и имеет буквенный код: Код J: Противомикробные препараты для системного использования. Каждая группа первого уровня имеет подчиненные группы второго уровня. Группы 2-го уровня имеют трехзначный буквенно-цифровой код. Группы 3-го уровня имеют четырехзначный код, группы 4-го уровня – пятизначный код. Пример: J01AA07 tetracycline - код присваивается монопрепаратам тетрациклина для системного применения [21, 22].

Согласно анализу АТC/ДDД Index 2014 [21] АТХ-классификацию антимикробных ЛС для системного применения имеет следующий вид:

АТХ J Противомикробные лекарственные средства для системного применения:

J01 Антибактериальные лекарственные средства для системного применения

- J01A Тетрациклины
- J01B Амфениколы
- J01C Бета-лактамы антибиотики – пенициллины
- J01D Другие бета-лактамы антибиотики
- J01E Сульфаниламиды и триметоприм

- *J01F Макролиды и линкозамиды*
- *J01G Аминогликозиды*
- *J01M Антибактериальные средства – производные хинолона*
- *J01X Другие антибактериальные средства*
- *J01R Комбинации антибактериальных средств*

J02 Противогрибковые лекарственные средства для системного применения

- *J02AA Противогрибковые антибиотики*
- *J02AB Производные имидазола*
- *J02AC Производные триазола*
- *J02AX Прочие противогрибковые средства для системного применения*

J04 Лекарственные средства, активные в отношении микобактерий

J04A Противотуберкулезные средства:

- *J04AA Аминосалициловая кислота и ее производные*
- *J04AB Антибиотики*
- *J04AC Производные гидразида изоникотиновой кислоты*
- *J04AD Производные тиокарбамида*
- *J04AK Прочие противотуберкулезные средства*
- *J04AM Комбинации противотуберкулезных средств*

J04BA Противоплепозные средства (в нашем исследовании не рассматривались)

J05 Противовирусные лекарственные средства для системного применения

J05A Противовирусные средства прямого действия:

- *J05AA Тиосемикарбазоны*
- *J05AB Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы*
- *J05AC Циклические амины*
- *J05AD Производные фосфоновой кислоты*
- *J05AE Ингибиторы ВИЧ-протеазы*
- *J05AF Нуклеозиды и нуклеотиды ингибиторы обратной транскриптазы*
- *J05AG Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы*
- *J05AH Ингибиторы нейраминидазы*
- *J05AR Противовирусные средства для лечения ВИЧ-инфекций, комбинации*
- *J05AX Прочие противовирусные средства*

В следующей части нашего исследования на основании анализа литературы будут рассмотрены основные особенности действия антимикробных ЛС (в соответствии с АТС/DDD Index 2014 [21]) на организм беременной женщины и на плод будущего ребенка, а также принадлежность ЛС к определенному классу безопасности в соответствии с классификацией FDA.

Список литературы

1. Занько, С.Н. Инфекционные заболевания и беременность / С.Н. Занько, В.М. Семенов, Д.М. Семенов; под ред. С.Н. Занько – М.: Мед. лит., 2006. – 304 с.
2. Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / О.В. Макаров, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко; под ред. О.В. Макарова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
3. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.who.in. – Дата доступа: 01.03.2014.
4. The Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.cochrane.org>. – Date of access: 15.03.2014.
5. Кулаков, В.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков, В.Н. Серов; под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2006. – 375 с.
6. Medicine use during Pregnancy or Breastfeeding // Drugs.com [Electronic resource]. – White Oak, 2014. – Mode of access: <http://www.drugs.com/pregnancy>. – Date of access: 15.03.2014.
7. Абрамченко, В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко, М.А. Башмакова, В.В. Корхов. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 215с.
8. Коган, Б.Г. Современные аспекты применения антибиотиков у беременных / Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева, Е.Н. Белокурова // Здоровье женщины. – 2011. – № 4. – С. 32-36.
9. Клиническая фармакология: учебник для вузов / В.Г. Кукес [и др.]; под общей редакцией В.Г. Кукеса – М.: ГЭОТАР-Медия, 2009. – 1056 с.
10. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский [и др.]; под общ. ред. Л.С. Страчунского – М.: Медицина, 2007. – 715с.
11. Назначение антибактериальных препаратов при беременности [Электронный ресурс] / Медицинский портал. – М., 2013. – Режим доступа: <http://mednurse.ru/bolezni/naznachenie-antibakterialnyh-preparatov-pri-beremennosti>. – Дата доступа: 12.06.2013.

12. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy / J.J. Gagne [et al.]. // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2008.– Vol. 64, № 11. – P. 12-26.
13. 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 Gyn.* – 2006. – Vol. 107, № 5. – P. 12–26.
14. Петерсен, Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Э. Э. Петерсен. – М.: МЕДпрессинформ, 2007. – 352 с.
15. Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / О.В. Макаров, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко; под ред. О.В. Макарова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
16. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков.– Минск: Белсэнс, 2005. – 130 с.
17. Стриженок, Е.А. Фармакоэпидемиология лекарственных средств у беременных: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.25; 14.00.01 / Е.А. Стриженок ; Волгоградский гос. мед. ун-т. – Волгоград, 2005. – 26 с.
18. Maternal genitourinary infection and risk of cerebral palsy / J.R. Mann [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2009. . – Vol. 8, № 1. – P. 5-9.
19. Касютина, О.Л. Изучение и выявление категории безопасности лекарственных препаратов, применяемых при беременности: автореф. дис. ... канд. фармац. наук:14.04.03 / О.Л. Касютина ; Пятигорская гос. фарм. академия. – М., 2013. – 24 с.
20. Drug Safety and Availability // U.S. Food and Drug Administration [Electronic resource]. – White Oak, 2014. – Mode of access: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. – Date of access : 10.04.2014.
21. Реестры УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении // УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]. – Минск, 2013. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/Refbank/default.aspx>. – Дата доступа: 15.01.2014.
22. ATC/DDD Index 2014 // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource]. – Oslo, 2014. – Mode of access: http://www.whocc.no/atc_ddd_index. – Date of access : 14.03.2014.
23. Анатомическая терапевтическая и химическая классификационная система (АТХ классификация) ВОЗ // [Электронный ресурс]. - [belmapo.by>downloads/gastroenterology/2009/atx.pdf](http://belmapo.by/downloads/gastroenterology/2009/atx.pdf).

The list of references

1. Zan'ko, S.N. Infekcionnye zabolevanija i beremennost' / S.N. Zan'ko, V.M. Semenov, D.M. Semenov; pod red. S.N. Zan'ko – M.: Med. lit., 2006. – 304 s.
2. Makarov, O.V. Infekcii v akusherstve i ginekologii / O.V. Makarov, V.A. Aleshkina, T.N. Savchenko; pod red. O.V. Makarova. – M.: MEDpress-inform, 2007. – 464 s.
3. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: www.who.in. – Data dostupa: 01.03.2014.
4. The Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.cochrane.org>. – Date of access: 15.03.2014.
5. Kulakov, V.I. Lekarstvennye sredstva, primenjaemye v akusherstve i ginekologii / V.I. Kulakov, V.N. Serov; pod red. V.I. Kulakova. – M.: GJeOTAR-Medija, 2006. – 375 s.
6. Medicine use during Pregnancy or Breastfeeding // Drugs.com [Electronic resource]. – White Oak, 2014. – Mode of access: <http://www.drugs.com/pregnancy>. – Date of access: 15.03.2014.
7. Abramchenko, V.V. Antibiotiki v akusherstve i ginekologii / V.V. Abramchenko, M.A. Bashmakova, V.V. Korhov. – SPb.: SpecLit, 2000. – 215s.
8. Kogan, B.G. Sovremennye aspekty primeneniya antibiotikov u beremennyh / B.G. Kogan, G.D. Gordeeva, E.N. Belokurova // Zdorov'e zhenshhiny. – 2011. – № 4. – S. 32-36.
9. Klinicheskaja farmakologija: uchebnik dlja vuzov / V.G. Kukes [i dr.]; pod obshej redakciej V.G. Kukesa – M.: GJeOTAR-Medija, 2009. – 1056 s.
10. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii / L.S. Strachunskij [i dr.]; pod obshh. red. L.S. Strachunskogo – M.: Medicina, 2007. – 715s.
11. Naznachenie antibakterial'nyh preparatov pri beremennosti [Jelektronnyj re-surs] / Medicinskij portal. – M., 2013. – Rezhim dostupa: <http://mednurse.ru/bolezni/naznachenie-antibakterialnyh-preparatov-pri-beremennosti>. – Data do-stupa: 12.06.2013.
12. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy / J.J. Gagne [et al.]. // Eur J Clin Pharmacol. – 2008.– Vol. 64, № 11. – P. 12-26.
13. 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 Gyn. – 2006. – Vol. 107, № 5. – P. 12–26.
14. Petersen, Je. Je. Infekcii v akusherstve i ginekologii / Je. Je. Petersen. – M.: MEDpressinform, 2007. – 352 s.

15. Makarov, O.V. Infekcii v akusherstve i ginekologii / O.V. Makarov, V.A. Aleshkina, T.N. Savchenko; pod red. O.V. Makarova. – M.: MEDpress-inform, 2007. – 464 s.
16. Klinicheskie standarty (protokoly) provedenija antiretrovirusnoj terapii VICH-infekcii. Diagnostika, lechenie i profilaktika opportunisticheskikh zabolevanij u VICH-inficirovannyh i bol'nyh SPIDom vzroslyh i podrostkov.– Minsk: Belsjens, 2005. – 130 s.
17. Strizhenok, E.A. Farmakojepidemiologija lekarstvennyh sredstv u beremennyh: avtoref. diss. kand. medic. nauk: 14.00.25; 14.00.01 / E.A. Strizhenok ; Volgogradskij gos. med. un-t. – Volgograd, 2005. – 26 s.
18. Maternal genitourinary infection and risk of cerebral palsy / J.R. Mann [et al.] // Dev. Med. Child. Neurol. – 2009. . – Vol. 8, № 1. – P. 5-9.
19. Kasjutina, O.L. Izuchenie i vyjavlenie kategorii bezopasnosti lekarstvennyh preparatov, primenjaemyh pri beremennosti: avtoref. dis. ... kand. farmac. nauk:14.04.03 / O.L. Kasjutina ; Pjatigorskaja gos. farm. akademija. – M., 2013. – 24 s.
20. Drug Safety and Availability // U.S. Food and Drug Administration [Electronic resource]. – White Oak, 2014. – Mode of access: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>. – Date of access : 10.04.2014.
21. Reestry UP Centr jekspertiz i ispytanij v zdavoohranenii // UP Centr jeks-pertiz i ispytanij v zdavoohranenii [Jelektronnyj resurs]. – Minsk, 2013. – Rezhim do-stupa: <http://www.rceth.by/Refbank/default.aspx>. – Data dostupa: 15.01.2014.
22. ATC/DDD Index 2014 // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Electronic resource]. – Oslo, 2014. – Mode of access: http://www.whocc.no/atc_ddd_index. – Date of access : 14.03.2014.
23. Anatomicheskaja terapevticheskaja i himicheskaja klassifikacionnaja sistema (ATН klassifikacija) VOZ // [Jelektronnyj resurs]- [belmapo.by>downloads/gastroenterology/2009/atx.pdf](http://belmapo.by/downloads/gastroenterology/2009/atx.pdf).

Сведения об авторах

Забелло Ольга Сергеевна - провизор-интерн, аптека № 195 г. Гомеля

Петрище Татьяна Леонидовна – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный медицинский университет»

tanya_ruslan@rambler.ru