

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
Научно-методический центр Минздрава РФ
по мониторингу антибиотикорезистентности
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ИНФЕКЦИЙ
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
У БЕРЕМЕННЫХ

Пособие для врачей

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
Научно-методический центр Минздрава РФ
по мониторингу антибиотикорезистентности
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель секции по эпидемиологии,
инфекционным болезням и вирусологии
Ученого совета МЗ РФ, академик РАМН,
профессор _____ В.И. Покровский

«23» декабря 2003 г., протокол № 4

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ИНФЕКЦИЙ
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
У БЕРЕМЕННЫХ

Пособие для врачей

Пособие разработано в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва и Научно-методическом центре Минздрава РФ по мониторингу антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, г. Смоленск.

Авторский коллектив:

В.И. Кулаков, Л.С. Страчунский, В.В. Рафальский, А.Н. Шевелев, В.И. Краснопольский, А.С. Анкирская, А.П. Никонов, Э.К. Айламазян, И.В. Смоленов, Н.К. Никифоровский

Рецензенты:

А.Л. Тихомиров

Д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

И.И. Деревянко

Д.м.н., заведующая отделом микробиологии НИИ урологии МЗ РФ

В пособии представлена тактика выбора антимикробных препаратов при инфекциях мочевыводящих путей у беременных с учетом данных о резистентности уропатогенов в России. Пособие предназначено для акушеров-гинекологов, урологов, клинических фармакологов, бактериологов.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
Показания к применению метода	8
Противопоказания к применению метода	8
Материально-техническое обеспечение метода	8
Описание метода	9
Выбор антибактериальных препаратов	11
Эффективность использования метода	12
Общие данные	12
Материалы и методы	12
Возбудители имп у беременных	13
Резистентность основных возбудителей ИМП у беременных к антимикробным препаратам	14
Заключение	17
Литература	18

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) нередко осложняют течение беременности, их частота может достигать 8% [1, 2]. Риск развития ИМП у беременных существенно выше, чем в среднем в популяции небеременных женщин, что связано с физиологическими изменениями во время беременности. Начиная с 6 недели приблизительно у 90% женщин развивается растяжение мочеоточника, которое может сохраняться вплоть до момента родов (гидронефроз беременных) [1]. Увеличенный размер мочевого пузыря, снижение его тонуса обуславливают задержку мочи в его просвете и развитие уретровезикального рефлюкса [3]. У 70% беременных может развиваться глюкозурия, способствующая росту бактерий в моче. Повышение в моче уровня прогестина и эстрогена может приводить к снижению устойчивости уроэпителия к инвазии бактерий [1].

Установлено, что спектр микроорганизмов, вызывающих ИМП у беременных практически не отличается от спектра возбудителей, вызывающего ИМП у небеременных женщин – *Escherichia coli* обуславливает 80-90% всех инфекций. Реже ИМП могут вызывать другие грамотрицательные бактерии, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Грамположительные бактерии (стрептококки группы В и *Staphylococcus saprophyticus*) встречаются намного реже [1].

Выделяют три основные нозологические формы ИМП у беременных – бессимптомная бактериурия, острый цистит и пиелонефрит. Бессимптомная бактериурия – это персистирующая бактериальная колонизация мочевыводящих путей у пациенток без клинических проявлений. Частота встречаемости – около 7% [4]. Несмотря на отсутствие клинической картины, бессимптомная бактериурия является фактором риска развития цистита и пиелонефрита и, поэтому требует специфического лечения. У 30% беременных с нелеченной бактериурией может развиваться острый цистит или пиелонефрит [5]. Острый цистит отличается от бессимптомной бактериурии наличием клинической картины (дизурия, учащенное мочеиспускание). Острый пиелонефрит (обострение хронического пиелонефрита), осложняющий течение беременности является серьезным заболеванием, для него характерно поражение паренхимы почек, которое может прогрессировать вплоть до развития уросепсиса и обуславливать преждевременные роды. Острый пиелонефрит развивается в среднем у 2% беременных [6].

Наличие бактериурии у матери значительно повышает риск преждевременных родов, преэклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита [7].

ИМП у матери могут осложняться задержкой внутриутробного развития у плода, недоношенностью, развитием врожденных аномалий и,

как следствие, увеличением риска перинатальной смертности [7, 8]. Адекватная антимикробная терапия ИМП у беременных позволяет в 75% случаев предупредить развитие острого пиелонефрита, и снизить риск перинатальной смертности [9].

Выбор антибиотика при гестационных ИМП проводится в подавляющем большинстве случаев эмпирически, и основывается на локальных данных по чувствительности уропатогенов. Одним из факторов, значительно осложняющих выбор антибиотика у беременных, является ограниченный спектр препаратов, безопасных для матери и плода, и в тоже время обладающих высокой эффективностью. Перечисленные особенности определили актуальность проведения многоцентрового проспективного исследования возбудителей острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных и их резистентность к антибиотикам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

- Острый цистит у беременных
- Бессимптомная бактериурия у беременных
- Острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита у беременных

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

- ИМП, вызванные специфическими возбудителями (гонококками, микобактериями, хламидиями, микоплазмами)

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных

Генерическое название	Торговые названия, производитель, регистрационный № по РЛС-2003
Амоксициллин	Флемоксин солютаб® , Yamanouchi Europe (Нидерланды), №013650/01-2002 от 24.01.02 Хиконцил® , KRKA, d.d. (Словения), №014216/02-2002 от 26.08.02
Амоксициллин/клавуланат	Аугментин® , SmithKline Beecham Consumer Healthcare (Великобритания), №015030/02-2003 от 30.06.03 Амоксиклав® , Lek (Словения), №012124/04-2003 от 31.03.03
Ампициллин/сульбактам	Уназин® , Pfizer International (США), №013457/01-2001 от 02.11.01
Ко-тримоксазол	Бисептол , Ciech-Polfa Group (Польша), №008271 от 24.04.97 Септрин® , GlaxoWellcome (Великобритания), №011822/04-2000 от 04.04.00
Нитрофурантоин	Фурадонин , Ай-Си-Эн Марбиофарм, Борисовский ЗМП №010901 18.02.99
Цефтриаксон	Роцефин® , Hoffmann-La Roche(Швейцария), №013244/04-2001 от 30.07.01 Лендацин® , Lek (Словения), №011391 от 15.09.99
Цефотаксим	Клафоран® , Labortories Roussel-Diamant, Hoechst Marion Roussel, (Франция), №008945 от 21.05.99 Цефотаксим Lek (Словения), №011391/01-1999 от 15.09.99
Цефуроксим-аксетил	Зиннат® , GlaxoWellcome (Великобритания), №008779 от 24.02.99
Цефуроксим-натрия	Зиннацеф® , GlaxoWellcome (Великобритания), №009519 от 09.06.97
Фосфомицин трометамол	Монура.л® , Zambon Group S.p.A. (Италия), №012976/01-2001 от 22.05.01

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Основными целями терапии ИМП у беременных являются: быстрое купирование симптомов, восстановление трудоспособности и социальной активности, предупреждение осложнений со стороны матери и плода, профилактика рецидивов.

Выбор антибиотиков у беременных зависит не только от активности препаратов, но и их безопасности, этим требованиям соответствуют аминопенициллины (амоксициллин), включая ингибиторзащищенные (амоксициллин/клавулановая кислота), цефалоспорины и фосфомицин, которые могут с высокой степенью безопасности назначаться в течение всего срока беременности. При отсутствии альтернативы у беременных возможно назначение ко-тримоксазола, нитрофурантоина и гентамицина (табл. 1).

Таблица 1. Безопасность антибиотиков для терапии ИМП у беременных (FDA)

Антибиотик	Класс безопасности ¹
Цефалоспорины (цефутоксим, цефотаксим, цефтриаксон)	B
Амоксициллин	B
Нитрофурантоин	B
Амоксициллин/клавуланат	B
Фосфомицин	B
Ко-тримоксазол ²	C
Гентамицин	C

1 – По классификации FDA выделяют 5 классов безопасности лекарственных средств у беременных – А, В, С, D, Х. Наиболее безопасный класс А, наиболее опасный – класс Х. К классу В относят препараты, если исследования на животных не выявили риск неблагоприятного действия на плод, но адекватных исследований у беременных женщин не проводили; к классу С, если исследования на животных выявили неблагоприятное действие на плод, но адекватных исследований у беременных женщин не проводили. 2 – Ко-тримоксазол противопоказан в третьем триместре беременности.

При остром цистите, бессимптомной бактериурии, а также нетяжелом пиелонефрите предпочтительным является пероральный путь введения. Необходимо использовать препараты, позволяющие обеспечить высокие концентрации в моче при приеме 1-2 раза в сутки, тем самым, повышая комплаентность пациентов. Парентеральное введение антибиотиков используется при тяжелом течении острого пиелонефрита (обострении хронического пиелонефрита) и невозможности приема препаратов внутрь.

Продолжительность антибиотикотерапии зависит от формы ИМП. При бессимптомной бактериурии и остром цистите антибиотики необходимо назначать 7 дней, за исключением фосфомицина, который применяется однократно. Удлинение курса назначения антибиотика не приводит к существенному повышению эффективности, но, может повысить риск развития нежелательных реакций.

При остром пиелонефрите (обострении хронического пиелонефрита) антибиотики назначаются более длительно, чем при остром цистите. При легком и среднетяжелом течении, без выраженных симптомов интоксикации, антибиотики назначаются перорально в течение 10-14 дней. При неэффективности 14-дневного курса используют более длительное назначение антибиотиков – в течение 4-6 недель. При тяжелом остром пиелонефрите (обострении хронического пиелонефрита), наличии выраженных симптомов интоксикации, необходимо внутривенное введение антибиотиков до исчезновения лихорадки, затем возможен переход на пероральный прием антибиотика в течение, как минимум, 10-14 дней.

Пациенты с острым циститом и легким/среднетяжелым острым пиелонефритом обычно лечатся в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации. При тяжелом пиелонефрите, наличии выраженных симптомов интоксикации, необходима госпитализация пациента.

Применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий: использование только антибиотиков с установленной безопасностью (табл. 2), тщательный подход к назначению антибиотиков до 20 недель беременности, проведение контроля за состоянием матери и плода в процессе лечения [11]. Эти требования значительно сужают перечень препаратов, которые можно применять у беременных. Поэтому, особенно важно знать какие препараты, разрешенные для применения у беременных, обладают достаточной микробиологической активностью и могут применяться в настоящее время.

Дозы антибиотиков для терапии ИМП у беременных приведены в табл. 2.

Таблица 2. Дозы антимикробных препаратов для лечения ИМП у беременных

Антибиотик	Доза		Профилактическая, 1 раз в день внутри
	Терапевтическая		
	Внутри	Парентерально	
Амоксициллин	0,25-0,5 г 3 раза в день		
Амоксициллина/ клавуланат	0,375-0,625 мг 3 раза в день	1,2 г 3 раза в день	
Ампициллин/ сульбактам		1,5-3,0 г 4 раза в день	
Цефуроксим-натрия		0,5-1,5 г 3 раза в день	
Цефуроксим-аксетил	0,25-0,5 г 2 раза в день		
Цефтриаксон		1-2 г 1 раз в день	
Цефотаксим		3-8 г в 2-3 введения	
Гентамицин		3-5 мг/кг в день за 1 введение	
Ко-тримоксазол	0,96 г 2 раза в день	0,96 г 2-3 раза в день	0,24 г
Нитрофурантоин	0,1 г 4 раза в день		0,05 г
Фосфомицин тромамол	3,0 г однократно		

Выбор антибактериальных препаратов

Бессимптомная бактериурия, острый цистит

Препараты выбора: фосфомицин

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим-аксетил, нитрофурантоин

Путь введения: внутрь.

Длительность терапии: 7 дней, фосфомицин назначается однократно.

Острый пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита

Препараты выбора: цефалоспорины II-III (цефуроксим, цефотаксим), амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам

Альтернативные препараты: гентамицин.

Путь введения: ступенчатая терапия – до нормализации температуры тела парентерально, затем переходят на прием внутрь

Длительность терапии: не менее 14 дней (решается индивидуально).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Общие данные

Эффективность описанного метода терапии подтверждена объективными отечественными данными по этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей ИМП у беременных.

С марта по октябрь 2002 г. в 6 лечебно-профилактических учреждениях 4 городов России (Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Смоленск) было обследовано 190 беременных с бессимптомной бактериурией (132/ 69,5%) и острым циститом (58/ 30,5%), у которых при бактериологическом исследовании мочи был выделен возбудитель в диагностическом титре.

Среди включенных в исследование пациенток, 8,4% составили женщины в I триместре беременности, 35,8% и 55,8% — соответственно во II и III триместрах, из них 33 (17,4%) наблюдались в женских консультациях и 157 (82,6%) — в акушерских стационарах. Средний возраст пациенток составил $26,5 \pm 5,1$ лет.

Материалы и методы

Материалом для исследования была средняя порция утренней свободно выпущенной мочи, полученная после туалета наружных половых органов. Исследование проводилось количественным методом. С помощью калиброванной петли (10 мкл) материал наносился на кровяной агар и при клинически значимой степени бактериурии выделенный патоген включался в исследование. Идентификацию микроорганизмов до рода и вида проводили с помощью рутинных биохимических тестов.

Все собранные микроорганизмы проходили реидентификацию в НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск. До тестирования штаммы хранили в триптиказо-соевом бульоне (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% глицерина при температуре -70°C .

Проводилось определение чувствительности выделенных микроорганизмов к следующим антимикробным препаратам: ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефотаксиму, гентамицину, нитрофурантоину, ко-тримоксазолу и фосфомицину.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) были определены методом разведения в агаре Мюллера-Хинтон (BVL, США) согласно рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США) (2002) [10].

Суточные культуры микроорганизмов разводили в стерильном физиологическом растворе до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду и наносили на чашки с антибиотиками автоматическим инокулятором Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics Ltd., Великобритания). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями NCCLS.

Контроль качества определения чувствительности проводился параллельно с тестированием исследуемых возбудителей с помощью штаммов *E.coli* ATCC 25922, *E.coli* ATCC 35218, *P.aeruginosa* ATCC 27853.

Возбудители ИМП у беременных

Результаты исследования показали, что ИМП у беременных в подавляющем большинстве случаев вызывается одним видом микроорганизма. Основным возбудителем острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных является *E.coli*, которая встречалась у 62,8% пациенток (с колебаниями от 61,0-66,7% между центрами) (рис. 1). Вторым по частоте микроорганизмом была *K.pneumoniae* (7,5%). Другие уропатогены встречаются значительно реже. Грамположительные микроорганизмы — *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., выделяли в 11,7% случаев.

Частота выделения других возбудителей не превышала 8,1%. Таким образом, наибольшее значение в структуре возбудителей имеют два возбудителя — *E.coli* и *K.pneumoniae*, которые в сумме обуславливают более 70% случаев ИМП, поэтому мониторинг резистентности проводили в первую очередь по этим возбудителям.

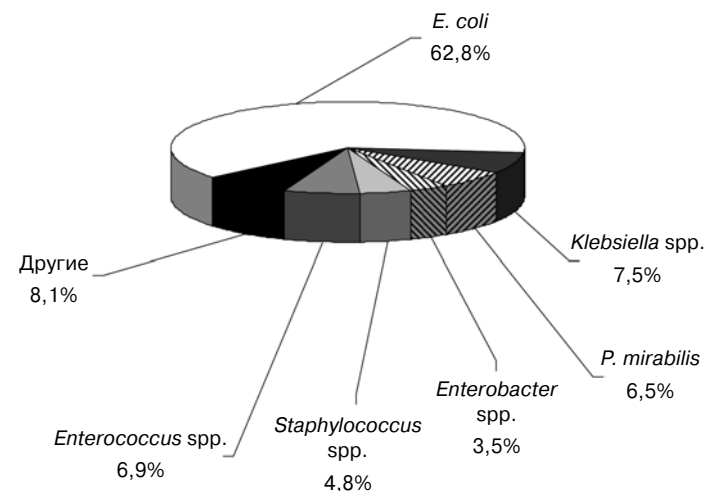


Рис. 1. Структура возбудителей бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных в России

Резистентность основных возбудителей ИМП у беременных к antimicrobial препаратам

Полученные данные по резистентности *E.coli* и *K.pneumoniae*, выделенных у беременных с ИМП, представлена на рис. 2 и 3, соответственно.

Аминопенициллины

Несмотря на высокую безопасность применения аминопенициллинов у беременных и длительный опыт их использования для терапии ИМП, в настоящее время они не могут рассматриваться как препараты выбора в силу высокой (31,6%) частоты распространения резистентных штаммов *E.coli* и наличия природной устойчивости к ним у *Klebsiella* spp.

Амоксициллин/клавуланат

Амоксициллин/клавуланат обладает достаточно высокой микробиологической активностью как в отношении *E.coli* (частота резистентности 3,4%), так и *K.pneumoniae* (5,9%). Он может накапливаться в высоких концентрациях не только в моче, но и в паренхиме почек, что важно для эффективной терапии пиелонефрита. Препарат существует в виде формы для приема внутрь и для внутривенного введения, что позволяет эффективно его использовать для ступенчатой терапии.

Цефалоспорины

Цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим) обладали высокой активностью в отношении *E.coli* (частота резистентных штаммов 3,4% и 1,7% соответственно) и *K.pneumoniae* (нет устойчивых штаммов). Препараты создают высокие концентрации не только в моче, но и в почечной паренхиме, поэтому могут применяться для терапии пиелонефрита. Цефутоксим существует как в пероральной (цефутоксим аксетил), так и в инъекционной форме (цефутоксим натрий), что позволяет его использовать для ступенчатой терапии.

Аминогликозиды

Несмотря на высокую активность в отношении *E.coli* (частота резистентных штаммов – 4,3%) и *K.pneumoniae* (5,9%), быстрое бактерицидное действие, данная группа с точки зрения безопасности не может быть рекомендована в качестве препаратов выбора для лечения ИМП у беременных (табл. 2). В исключительных случаях допускается применение ????????

Ко-тримоксазол

Исследование выявило высокую частоту резистентных штаммов *E.coli* к ко-тримоксазолу (14,5%). Кроме низкой активности в отношении основных возбудителей ИМП, ко-тримоксазол недостаточно безо-

пасен (класс безопасности С) для применения у беременных (табл. 2). Этот препарат нельзя применять в третьем триместре беременности, так как он, нарушая метаболизм фолиевой кислоты, может увеличивать не только частоту развития дефектов нервной трубки, но и сердечно-сосудистой и мочевой систем у плода [16]. Еще одним существенным ограничением широкого использования ко-тримоксазола являются тяжелые аллергические реакции, характерные для этого препарата. Установлено, что синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз развиваются в 12-20 раз чаще, чем при применении других классов антибиотиков [15].

Фосфомицин

Все штаммы *E.coli* и *K.pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину. С учетом фармакокинетических особенностей этот препарат целесообразно применять при остром цистите и бессимптомной бактериурии. Это единственный препарат, который назначают у беременных одной дозой, так как его высокая концентрация в моче сохраняется в течение 3-х суток. В то же время, фосфомицин нельзя принимать длительными курсами, что ограничивает его возможность для терапии пиелонефрита или тех случаев, когда диагноз пиелонефрита нельзя исключить.

Нитрофурантоин

Несмотря на высокую активность препарата против *E.coli* (частота резистентных штаммов – 4,3%), этот антибиотик обладает рядом свойств, ограничивающим его применение. Во-первых, нитрофурантоин недостаточно активен в отношении *K.pneumoniae* (частота резистентных штаммов – 64,7%). Во-вторых, нитрофурантоин необходимо принимать не реже 4 раз в сутки для поддержания достаточно высокой концентрации в моче. В-третьих, нитрофурантоин часто вызывает развитие нежелательных реакций [12]. Наиболее часто, при применении нитрофурантоина наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота) [13]. Также описаны поражения печени, периферической нервной системы, лекарственная лихорадка, аллергические реакции (кожные сыпи, анафилаксия, аллергические пневмониты), гематологические расстройства [14].

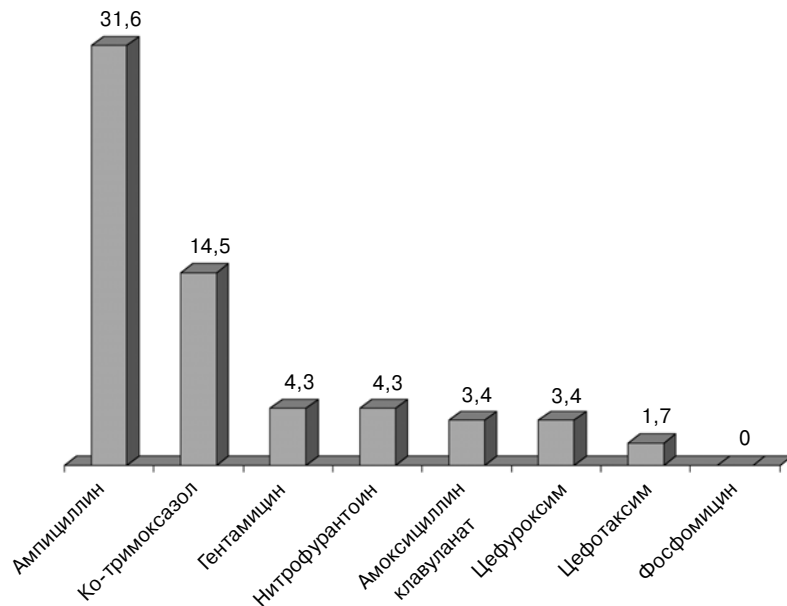


Рис. 2. Резистентность (%) *E.coli* (n=117) к антибиотикам

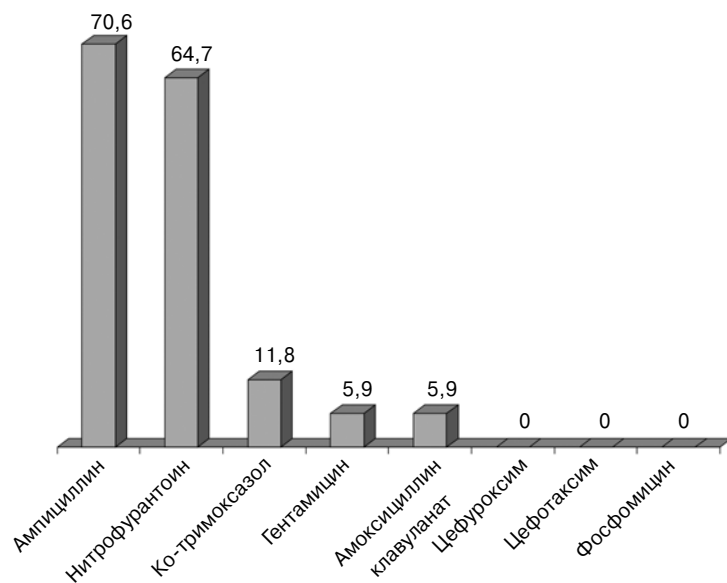


Рис. 3. Резистентность (%) *K.pneumoniae* (n=17) к антибиотикам

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными возбудителями ИМП у беременных являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli* и *K.pneumoniae*). При выборе антибиотиков для эмпирической терапии следует опираться на данные по резистентности возбудителей, учитывать тяжесть состояния пациента и безопасность препаратов. Наиболее активными препаратами в отношении *E.coli* и *K.pneumoniae* в настоящее время являются фосфомидин, цефалоспорины II-III, амоксициллин/клавуланат и нитрофурантоин.

В связи с этим для эмпирической терапии острого цистита и бессимптомной бактериурии у беременных целесообразно использовать фосфомидин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим и нитрофурантоин, а для лечения пиелонефрита – цефалоспорины II-III поколения (цефуроксим, цефотаксим), ингибиторозащищенные пенициллины, аминогликозиды (гентамицин) и нитрофураны (нитрофурантоин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Delzell J.E. Jr., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 713-21.
2. Mikhail M.S., Anyaegbunam A. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 675-83.
3. Patterson T.F., Andriole V.T. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 807-22.
4. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 723-38.
5. Kass E.H. Pregnancy, pyelonephritis and prematurity. *Clin Obstet Gynecol* 1970; 13: 239-54.
6. Gilstrap L.C.3d, Cunningham F.G., Whalley P.J. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 409-13.
7. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(4): 283-5.
8. Chambers S.T. Cystitis and urethral syndromes. In: Armstrong D., Cohen J., editors. *Infectious Diseases*. W.B. Saunders Co., 1999; 1; 57.1-57.8.
9. Stamm W.E., Stapleton A.E. Approach to the Patient with Urinary Tract Infections. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. *Infectious Diseases*. W.B. Saunders Co., 1998: 943-954
10. NCCLS Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standart, 6th ed, 2002; 20: 1-45.
11. Карпов О.И., Зайцев А.А., Ушкалова Е.А. Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью. В книге: *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова.- М.: Боргес, 2002.- 384с.- С. 340-54.
12. Bottiger L.E., Westerholm B. Adverse drug reactions during treatment of urinary tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 439-42.
13. Hallas J., Gram L.F., Grodum E., Damsbo N., Broesen K., Haghfelt T. et al. Drug related admissions to medical wards: a population based survey. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 61-68.
14. Jick S.S., Jick H., Walker A.M., Hunter J.R. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin use. *Chest* 1989; 96: 512-515.
15. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., Rzany B., Stern R.S. et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
16. Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Walker A.M. et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608-14