

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-9-20-25

### ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Е. А. Сокова<sup>1, 2\*</sup>, В. Г. Кукес<sup>1, 2</sup>, Р. А. Чилова<sup>2</sup>, Н. Б. Лазарева<sup>2</sup>,  
В. В. Архипов<sup>1, 2</sup>, А. Б. Прокофьев<sup>1, 2</sup>

Представлена современная информация о фармакокинетических особенностях отдельных антибактериальных антибиотиков у беременных, включающая увеличение объема распределения, почечного клиренса и снижение степени связывания с белками крови. Показано, что существует прямая зависимость между антибактериальной активностью препарата и степенью его связывания с белками: чем больше препарата находится в связанном состоянии, тем меньше его антибактериальная активность. Приведены особенности фармакокинетики пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов у беременных, которые определяют необходимость изменения режима дозирования этих препаратов. Рассмотрены аспекты безопасности применения антибиотиков для плода.

**Ключевые слова:** беременность; антибактериальные антибиотики; фармакокинетика; эффективность; безопасность; плод.

В последние годы отмечают отчетливую тенденцию увеличения количества лекарственных средств (ЛС), назначаемых беременным женщинам [4, 13]. Это обусловлено увеличением среднего возраста первородящих и, соответственно, необходимостью фармакотерапии сопутствующих заболеваний. Одной из наиболее часто назначаемых беременным препаратов разных групп являются антибактериальные антибиотики [26, 27]. Так, например, в США из 5 наиболее часто назначаемых препаратов женщинам во время беременности, 3 — это антибиотики (АБ). Необходимость применения антибактериальных АБ может возникнуть даже при отсутствии инфекционных заболеваний у матери — в случае развития инфекционных заболеваний у плода или высокого риска их возникновения. Например, профилактика и лечение токсоплазмоза у плода спирамицином, профилактика сепсиса у новорожденных. Основным фактором, определяющим возможность применения антибактериальных АБ во время беременности, является отсутствие неблагоприятного действия на плод и организм женщины [35].

Рациональное применение АБ во время беременности предполагает знание их фармакокинетики и фар-

макодинамики, однако число клинических исследований (КИ) в этой области ограничено [20]. Во время беременности высокая концентрация препарата увеличивает риск тератогенного и токсического действия на плод. С другой стороны, применение АБ в субтерапевтических дозах может не дать лечебного эффекта. Поэтому изучение фармакокинетики препаратов во время беременности необходимо для эффективной терапии различных инфекционных, гнойно-воспалительных заболеваний у беременных и внутриутробной инфекции плода [20].

В организме женщин во время беременности происходит ряд физиологических изменений, которые оказывают существенное влияние на фармакокинетику АБ — процессы адсорбции, распределения в крови и органах, метаболизма и выведения из организма и, как следствие, потенциальную необходимость селективного выбора некоторых АБ и их режима дозирования [16, 22, 23, 24].

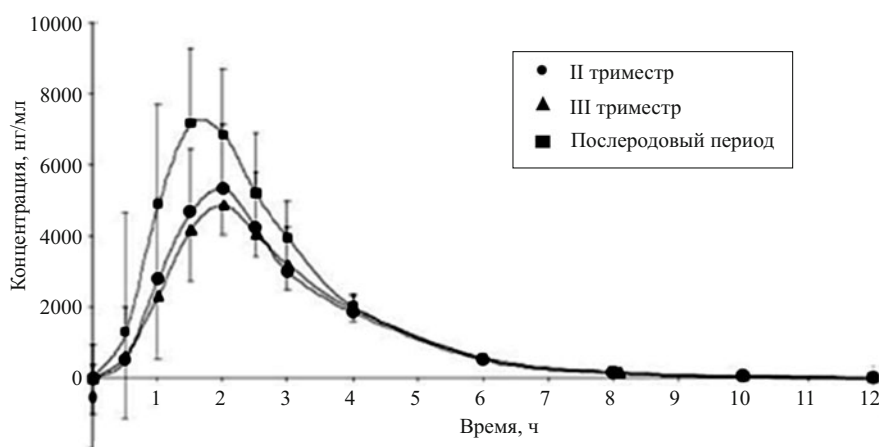
#### Фармакокинетика антибактериальных АБ во время беременности и их действие на плод

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что изменения фармакокинетики АБ во время беременности включают увеличение объема распределения, почечного клиренса и снижение степени связывания с белками крови [1, 2, 24, 32]. Одним из важнейших факторов, влияющих на фармакокинетику АБ во время беременности, является уменьшение альбуминовой фракции крови [14]. Большинство АБ связываются белками крови, при этом степень связывания раз-

<sup>1</sup> ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 119991, Москва, Трубецкая ул. 8, с. 2.

\* e-mail: sokova904@gmail.com



Кривые концентрации амоксициллина в плазме крови 16 пациенток во II триместре беременности (18 – 22 недели), в III триместре (30 – 34 недели) и в послеродовом периоде (3 мес ± 2 недели) [20].

личных препаратов существенно отличается даже в пределах одной группы. Так, среди АБ группы пенициллина величина связывания колеблется в пределах 10 – 15 % для ампициллина и метициллина, 20 % — для амоксициллина и пиперациллина, 50 % — для тикарциллина, достигая 90 % для диклоксациллина [17]. В группе цефалоспоринов, наряду с препаратами, связываемыми белками крови на 15 – 20 % (цефалексин), имеются АБ, величина связывания которых достигает 80 – 90 % (цефазолин).

Существует прямая зависимость между антибактериальной активностью препарата и степенью связывания его белками: чем больше препарата находится в связанном состоянии, тем меньше его антибактериальная активность. Эффективность АБ зависит от содержания свободной фракции препарата, которая должна превышать минимальную ингибирующую концентрацию [18]. АБ с высокой степенью связывания белками имеют больший период полувыведения, медленнее проникают в ткани и сохраняются там в течение более длительного периода времени. Так, цефазолин связывается белками на 90 %, максимального уровня в тканях он достигает через 30 – 40 мин, период его полувыведения равен 2 ч. Цефалотин, например, мало связывается белками крови, максимального уровня в тканях он достигает через 15 – 20 мин, период его полувыведения составляет 30 мин, т.е. из организма он выводится в 4 раза быстрее, чем цефазолин. Снижение концентрации белков в сыворотке крови беременных приводит к меньшему связыванию АБ, в результате чего создается более низкий уровень их в крови, наблюдается более быстрое выведение из организма.

Увеличение объема жидкости тела приводит к повышению объема распределения препарата в организме беременных и тем самым влияет на другие фармакокинетические параметры — концентрацию препаратов в сыворотке крови, почечный клиренс. В I триместре беременности выделительная функция почек повышается за счет ускорения клубочковой фильтра-

ции почти на 60 %. Возрастание диффузии свободной фракции АБ в почечную ткань также ускоряет их выведение.

Индивидуальные особенности организма, а также свойства препарата оказывают выраженное воздействие на особенности фармакокинетики АБ во время беременности. По степени изменения концентрации в крови во время беременности АБ разделяют на 2 группы: 1-я группа — препараты, уровень которых в крови беременных женщин заметно снижается (на 10 – 15 %); в эту группу входит большинство АБ, применяемых в клинической практике (ампициллин, метициллин, цефалексин, цефалотин, гентамицин, канамицин, тобромицин и сизомицин, эритромицин, а также нитрофураны); 2-я группа — препараты, уровень которых в крови беременных не изменяется; к ним относятся цефалоридин, клиндамицин, левомецетин.

Снижение уровня АБ в организме беременных имеет важное клиническое значение. Чаще всего концентрация препаратов в крови, особенно тех, уровень которых снижается во время беременности, превышает их минимальную ингибирующую концентрацию для возбудителей заболевания. Однако в некоторых случаях АБ в среднетерапевтических концентрациях при лечении инфекций у беременных могут оказаться неэффективными, в связи с чем возникает необходимость в увеличении дозы. Без риска выраженных нежелательных реакций можно применять АБ, имеющих большую терапевтическую широту, в высоких дозах (пенициллины, цефалоспорины). Если терапевтическая широта невелика, например, у аминогликозидов, препараты назначают только в среднетерапевтической дозе. При тяжело протекающем заболевании, неэффективности проводимого лечения, когда возникает необходимость в увеличении дозы АБ, во избежание их эмбриотоксического действия целесообразно проводить контроль содержания препаратов в плазме крови беременных.

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

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

Большинство АБ характеризуются низкой молекулярной массой, они легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрациями препарата у матери.

### АБ группы пенициллинов

АБ группы пенициллина являются препаратами выбора при инфекционных заболеваниях, возникших во время беременности [18]. Несмотря на широкое применение пенициллина, исследования его фармакокинетики в этот период немногочисленны. Так, было показано, что при однократном введении 500 мг феноксипенициллина в группе беременных и небеременных женщин, у первых период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) препарата был короче, объем распределения меньше, почечный и плазменный клиренс выше. Уровень АБ в плазме был ниже, что можно объяснить увеличением объема плазмы и жидкостей тела во время беременности.

Сравнительные исследования фармакокинетики ампициллина у беременных с инфекцией нижних отделов мочевых путей и у тех же женщин вне беременности свидетельствуют о том, что уровень этого АБ во время беременности в сыворотке крови ниже на 50 %, а объем распределения препарата и почечный клиренс ампициллина, напротив, у беременных женщин выше, чем вне беременности [10, 34]. Аналогичные закономерности наблюдаются и в отношении новых пенициллинов. Однако, по данным А. Е. Muller, et al. (2008), беременность не влияет на клиренс амоксициллина [28, 29]. В более позднем исследовании М. F. Nebert, et al. (2013) показано, что концентрация амоксициллина в плазме крови значительно ниже во II и III триместрах беременности, по сравнению с 3 мес послеродового периода (рисунок) [20].

Эти изменения не так важны, поскольку амоксициллин наиболее часто применяется в лечении неосложненных инфекций нижних отделов мочевых путей, и полностью выводится в неизменном виде с мочой. Однако для таких микроорганизмов как *Bacillus anthracis*, когда требуется поддержание постоянной системной концентрации, а постантибиотический эффект у амоксициллина отсутствует, эти фармакокинетические изменения препарата во время беременности имеют принципиально важное значение. Для беременных профилактика легочной формы сибирской язвы включает назначение 500 мг амоксициллина 3 раза в день в течение 60 дней, хотя этот режим дозирования не позволяет установить концентрации препарата, превышающие минимальную ингибирующую концентрацию, из-за увеличенного клиренса. Для того чтобы установить концентрацию амоксициллина, превышающую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК = 0,12 мкг/мл), препарат необходимо принимать каждые 4 ч, что в реальных условиях невыполнимо [3].

Фармакокинетика пиперациллина + тазобактама, который применяется для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации, в том числе послеродовых гнойно-септических осложнений, изучена у беременных в 2 исследованиях [9, 21]. Было отмечено увеличение почечного клиренса, объема распределения и уменьшение концентрации пиперациллина + тазобактама, что предполагает необходимость назначения этой комбинации в более высоких дозах во время беременности.

Таким образом, концентрация практически всех АБ группы пенициллина в организме беременных ниже, чем вне беременности. Чтобы достичь эффективной концентрации у беременных, АБ группы пенициллина следует применять в дозе, не ниже среднетерапевтической [6].

### АБ группы цефалоспоринов

Цефазолин — АБ I поколения цефалоспоринов хорошо изучен при беременности, и в ряде исследований показано увеличение клиренса препарата [15, 19, 33]. Прием цефазолина с профилактической целью перед оперативным вмешательством у беременных снижает вероятность локальной хирургической инфекции, эндометрита, сепсиса и других осложнений [5, 38]. Увеличение объема распределения для цефазолина при беременности в сочетании с возрастанием клиренса определяют необходимость увеличения начальной дозы и частоты дозирования для поддержания концентрации препарата, превышающей МИК, во время хирургических вмешательств. В исследовании М. Н. Elkomy, et al. (2014) продемонстрирована возможность установления концентрации цефазолина, превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (МИК = 8 мкг/мл), в зависимости от дозы и

времени приема: цефазолин в дозе 2 г, назначенный за 15 мин до хирургического вмешательства, обеспечивает поддержание необходимой концентрации в течение 1 ч у 100 % пациентов, в то время как увеличение промежутка времени до 1 ч не обеспечивает необходимой концентрации у более чем 20 % пациентов [15]. Несмотря на результаты хорошо спланированных исследований, на основании которых рекомендована доза цефазолина 2 г за 15 мин до операции кесарева сечения, американское общество акушеров-гинекологов рекомендует применять 1 г цефазолина за 60 мин до хирургического вмешательства [12].

У цефуроксима — АБ II поколения цефалоспоринов — наблюдаются более низкие концентрации и короткий  $T_{1/2}$  во время беременности, по сравнению с послеродовым периодом. Цефтриаксон — АБ III поколения — частично метаболизируется в печени и только 1/3 препарата выделяется почками, поэтому значимых изменений фармакокинетических параметров не отмечено [8].

#### **АБ группы аминогликозидов**

Аминогликозиды — стрептомицин, неомицин, канамицин, амикацин, гентамицин, тобрамицин и нетилмицин — назначаются внутривенно и выделяются почками в неизменном виде. Аминогликозиды проникают через плаценту и могут накапливаться в тканях плода. В связи с ограниченным применением аминогликозидов во время беременности, фармакокинетика этих препаратов в гестационном периоде изучена недостаточно. Клиренс гентамицина увеличивается во время беременности, что соответствует возрастанию объема распределения и функции почек. Имеющиеся немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что уровень гентамицина, канамицина, амикацина и тобрамицина в сыворотке крови беременных женщин существенно ниже, чем вне беременности и у мужчин. Так, D. E. Zask, et al. (1980) было отмечено, что для достижения терапевтических уровней концентрации гентамицина необходимы более высокие дозы препарата с интервалом в 6, а не 8 ч [40]. Гентамицин при хориоамнионите, назначаемый в дозе 5 мг/кг каждые 24 ч, обеспечивает лучший антибактериальный эффект, при этом частота осложнений со стороны матери и плода не увеличивается [25].

Аминогликозиды во время беременности назначают только в случае жизнеугрожающих инфекций, так как существуют высокий риск ото- и нефротоксических осложнений у плода.

#### **АБ группы линкозамидов**

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

[11, 30]. Существует мнение, что во время беременности необходимо увеличение дозы клиндамицина [30].

Клиндамицин и линкомицин хорошо проникают через плаценту к плоду, как в первую половину беременности, так и в конце ее. При этом в органах плода — печени, почках, легких — создается концентрация препарата более высокая, чем в фетальной крови. Однако информация о действии препаратов на плод недостаточна, вследствие чего во время беременности их применяют с осторожностью.

#### **АБ группы макролидов**

У беременных отмечено снижение уровня эритромицина в сыворотке крови. Макролиды (эритромицин, рокситромицин, азитромицин) плохо проникают через плаценту и их концентрация в системе кровообращения плода невелика (7 %). АБ этой группы проходят через плацентарный барьер, но уровень их в фетальной крови невысок, также как в амниотической жидкости. Во время беременности противопоказано применение эритромицина-эстолата.

Для лечения хламидийной инфекции широко используется азитромицин. Длительное время его не рекомендовали применять во время беременности из-за отсутствия данных о влиянии на плод. В последнее время появились исследования, свидетельствующие об отсутствии неблагоприятного действия. В фармакокинетическом исследовании азитромицина S. J. Salzman, et al. (2010) обнаружили увеличение объема распределения, при этом “площадь под кривой” и  $T_{1/2}$  во время беременности были сопоставимы с соответствующими показателями у небеременных женщин, что предполагало применение обычного режима дозирования для этого препарата [37]. Действие АБ на плод из группы макролидов (klarитромицина, спирамицина, рокситромицина, джозамицина) практически не изучено, вследствие чего их применение во время беременности не рекомендуется.

#### **АБ группы гликопептидов**

Рост интереса к гликопептидам обусловлен увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. В многочисленных исследованиях было отмечено увеличение объема распределения и клиренса во время беременности, изменения со стороны  $T_{1/2}$  во время гестационного периода неизвестны, необходим лекарственный контроль [7]. Ванкомицин проникает через плаценту в сравнительно высоких концентрациях [31]. Имеются сообщения о нарушении слуха у новорожденных при лечении матери ванкомицином [36]. В I триместре беременности применение этого АБ запрещено, во II и III триместрах применять его следует с осторожностью (по жизненным показаниям). Данные по применению тейкоплагина при беременности ограничены, назначают только по жизненным показаниям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональное применение АБ во время беременности предполагает знание их фармакокинетики и фармакодинамики, однако число клинических исследований в этой области ограничено. Во время беременности высокая концентрация препарата увеличивает риск тератогенного и токсического действия на плод. С другой стороны, применение АБ в субтерапевтических дозах может не дать лечебного эффекта. Поэтому изучение фармакокинетики препаратов во время беременности необходимо для эффективной терапии различных инфекционных поражений, гнойно-воспалительных заболеваний у беременных и внутриутробной инфекции плода. Изменения фармакокинетики АБ во время беременности включают увеличение объема распределения, почечного клиренса и снижение степени связывания с белками крови. Эффективность АБ зависит от содержания свободной фракции препарата, которая должна превышать минимальную ингибирующую концентрацию.

Анализ результатов КИ по изучению фармакокинетики АБ во время беременности при лечении и профилактике различных инфекционных заболеваний и осложнений показал, что существует потенциальная необходимость изменения режима дозирования для амоксициллина, пиперациллина тазобактама, цефазолина, гентамицина, клиндамицина и ванкомицина. Для валидации полученных результатов и внесения данных в инструкцию по препаратам необходимы дальнейшие клинические исследования во время гестационного периода, учитывая, что на сегодняшний день произошло изменение текущего статуса беременных женщин как “уязвимой” популяции в “сложную” популяцию с изменением презумпции невключения — в категорию включения в клинические исследования [39].

## ЛИТЕРАТУРА

1. K. Abduljalil, P. Furness, T. N. Johnson, et al., *Clin. Pharmacokinet.*, **51**(6), 365 – 396 (2012); doi: 10.2165/11597440-000000000-00000.
2. G. D. Anderson, *Clin. Pharmacokinet.*, **44**(10), 989 – 1008 (2005); doi: 10.2165/00003088-200544100-00001.
3. M. A. Andrew, T. R. Easterling, D. B. Carr, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**(4), 547 – 556 (2007); doi: 10.1038/sj.clpt.6100126.
4. M. Ayad, M. M. Costantine, *Semin Perinatol.*, **39**(7), 508 – 511 (2015); doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.002.
5. J. E. Bamfo, *Best Pract. Res. Clin. Obstet Gynaecol.*, **27**(4), 583 – 595 (2013); doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.04.003.
6. R. Bennett, P. Vicini, M. F. Hebert, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**(4), 547 – 556 (2007).
7. P. Bourget, H. Fernandez, C. Delouis, F. Ribou, *Obstet Gynecol.*, **78**(5, Pt 2), 908 – 911 (1991).
8. P. Bourget, H. Fernandez, V. Quinquis, C. Delouis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**(1), 54 – 59 (1993); doi: 10.1128/aac.37.1.54.
9. P. Bourget, A. Sertin, A. Lesne-Hulin, et al., *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.*, **76**(1), 21 – 27 (1998); doi: 10.1016/S0301-2115(97)00150-4.
10. A. Chamberlain, S. White, R. Bawdon, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **168**(2), 667 – 673 (1993); doi: 10.1016/0002-9378(93)90515-K.
11. K. G. Chin, C. E. McPherson, M. Hoffman, et al., *J. Hum. Lact.*, **17**(1), 54 – 65 (2001); doi: 10.1177/089033440101700111.
12. Committee opinion no. 465: antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: timing of administration, *Obstet Gynecol.*, **116**(3), 791 – 792 (2010); doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f68086.
13. J. R. Daw, G. E. Hanley, D. L. Greyson, S. G. Morgan, *Pharmacoevid. Drug Saf.*, **20**(9), 895 – 902 (2011); doi: 10.1002/pds.2184.
14. M. Dean, B. Stock, R. J. Patterson, G. Levy, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**(2), 253 – 261 (1980); doi: 10.1038/clpt.
15. M. H. Elkomy, P. Sultan, D. R. Drover, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **58**(6), 3504 – 3513 (2014); doi: 10.1128/AAC.02613-13.
16. M. N. Feghali, D. R. Mattison (Review Article), *J. Biomed. Biotechnol.*, 783528 (2011); doi: 10.1155/2011/783528.
17. G. P. Giacoia, D. R. Mattison, *Glob. Libr. Women's Med.*, (ISSN: 1756 – 2228) (2009); doi: 10.3843/GLOWM.10196.
18. R. J. Gordon, *Anesth Analg.*, **120**(4), 877 – 887 (2015); doi: 10.1213/ANE.0000000000000468.
19. J. G. van Hasselt, K. Allegaert, K. van Calsteren, et al., *Biomed. Res. Int.*, 897216 (2014); doi: 10.1155/2014/897216.
20. M. F. Hebert, T. R. Easterling, B. Kirby, et al., *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.*, **20**(3), 350 – 357 (2013).
21. A. Heikkilä, R. Erkkola, *J. Antimicrob. Chemother.*, **28**, 419 – 23 (1991).
22. C. C. Hill, J. Pickinpaugh, *Surgical Clin. North Am.*, **88**(2), 391 – 401 (2008).
23. L. S. Hodge, T. S. Tracy, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **3**(4), 557 – 571 (2007); doi: 10.1517/17425225.3.4.557.
24. N. Isoherranen, E. Kenneth, *Drug Metab. Dispos.*, **41**(2), 256 – 262 (2013); doi: 10.1124/dmd.112.050245.
25. G. J. Locksmith, A. Chin, T. Vu, et al., *Obstet Gynecol.*, **105**(3), 473 – 479 (2005); doi: 10.1097/01.AOG.0000151106.87930.
26. A. Lupattelli, O. Spigset, M. J. Twigg, et al., *BMJ*, 4:e004365 (2014).
27. A. A. Mitchell, S. M. Gilboa, M. M. Werler, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **205**(1), 51.e1 – 8 (2011); doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.
28. A. E. Muller, J. DeJongh, P. M. Oostvogel, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **198**(1), 108 e1 – 6 (2008a); doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.018.
29. A. E. Muller, P. J. Dörr, J. W. Mouton, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **66**(6), 866 – 874 (2008); doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03292.x.
30. A. E. Muller, J. W. Mouton, P. M. Oostvogel, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**(5), 2175 – 2181 (2010); doi: 10.1128/AAC.01017-09.
31. C. N. Onwuchuruba, C. V. Towers, B. C. Howard, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **210**(4), 352.e1 – 352.e4 (2014); doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.019.
32. G. Pariente, T. Leibson, A. Carls, et al., *PLoS Med.*, **13**(11), e1002160 (2016); doi: 10.1371/journal.pmed.1002160.
33. L. Pevzner, M. Swank, C. Krepel, et al., *Obstet Gynecol.*, **117**(4), 877 – 82 (2011); doi: 10.1097/AOG.0b013e31820b95e4.
34. A. Philipson, *J. Infect. Dis.*, **136**, 370 – 376 (1977).
35. L. L. Ramoz, N. M. Patel-Shori, *Pharmacotherapy*, **34**(4), 389 – 395 (2014); doi: 10.1002/phar.1385.

36. M. P. Reyes, E. M. Jr. Ostrea, A. E. Cabinian, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **161**(4), 977 – 981 (1998).
37. S. Salman, S. J. Rogtrson, K. Kose, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**, 360 – 366 (2010).
38. J. Sun, M. Ding, J. Liu, et al., *Gynecol. Obstet. Invest.*, **75**, 175 – 178 (2013); doi: 10.1159 / 000346458.
39. S. F. Wood, S. F. Blehar, R. Mauery, *Women's Health Issues*, **21**(2), 99 – 103 (2011); doi: 10.1016 / j.whi.2011.01.003.
40. D. E. Zask, R. J. Cipolle, R. G. Strate, et al., *Obstet Gynecol.*, **56**(5), 559 – 564 (1980).

Поступила 04.07.19

## PECULIARITIES OF ANTIBIOTIC PHARMACOKINETICS DURING PREGNANCY

E. A. Sokova<sup>1,2\*</sup>, V. G. Kukes<sup>1,2</sup>, R. A. Chilova<sup>2</sup>, N. B. Lazareva<sup>2</sup>,  
V. V. Arkhipov<sup>1,2</sup>, and A. B. Prokof'ev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky bul. 8/2, Moscow, 127051 Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/1, Moscow, 119991 Russia;

\* e-mail: sokova904@gmail.com

The current knowledge on pharmacokinetics of some antibacterial antibiotics during pregnancy is summarized, including increased distribution volume and renal clearance and decreased blood protein binding. There is a direct relationship between the antibacterial activity of a drug and the degree of its binding to proteins: the greater amount of drug is protein-bound, the lower its antibacterial activity is. Peculiarities of the pharmacokinetics of penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, and macrolides in pregnant are discussed, which may require adjustment of the drug dose. Fetus safety aspects for some antibiotics are considered.

**Keywords:** pregnancy; antibiotics; pharmacokinetics; efficacy; safety; fetus.