



A review of antibiotic safety in pregnancy—2025 update

Johny Nguyen¹  | Victoria Madonia¹ | Christopher M. Bland²  | Kayla R. Stover³  |
Lea S. Eiland⁴  | Julia Keating¹  | Madeline Lemmon¹  | P. Brandon Bookstaver^{1,5}  |
as part of the Southeastern Research Group Endeavor (SERGE-45) research network

Обзор безопасности антибиотиков во время беременности — обновление 2025 г.

Перевод В.С. Гороховского



Обзор безопасности антибиотиков во время беременности — обновление 2025 г.

Johny Nguyen, Victoria Madonia, Christopher M. Bland, Kayla R. Stover, Lea S. Eiland, Julia Keating, Madeline Lemmon, P. Brandon Bookstaver (Southeastern Research Group Endeavor (SERGE- 45) research network)

РЕЗЮМЕ

Антибиотики составляют большую часть назначений препаратов женщинам во время беременности. Обычные бактериальные инфекции, в том числе инфекции мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, а также инфекции верхних и нижних дыхательных путей, встречаются во время беременности так же часто, как и среди населения в целом. Эти инфекции представляют дополнительный риск как для женщины, так и для плода; поэтому часто назначают антибиотики. Антибиотики, как и другие лекарства, небезопасны и могут представлять дополнительный риск для плода помимо распространенных побочных эффектов, наблюдаемых у большинства пациентов. С 2014 года Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США одобрило 19 новых антибиотиков. Кроме того, в 2018 году истек срок действия ранее действовавшего рейтинга категорий для беременных, и инструкции всех производителей была обновлена новыми формулировками, отражающими безопасность при беременности, лактации и для репродуктивного потенциала мужчин и женщин. Этот обзор содержит всеобъемлющее резюме имеющихся данных и обновленную публикацию 2015 года о безопасном применении антибиотиков во время беременности. Основное внимание в этом обзоре уделяется недавно одобренным антибиотикам, а также дополнительным опубликованным данным по антибиотикам, которые рассматривались ранее. Данные о применении противовирусных или противогрибковых препаратов во время беременности не включены. Врачи должны быть в курсе актуальных данных и внимательно следить за тем, чтобы принимать безопасные и эффективные решения о назначении антибиотиков беременным женщинам.



1 ВВЕДЕНИЕ

На антибиотики приходится почти 80% всех рецептурных препаратов, назначаемых во время беременности, и примерно 20–25% женщин принимают антибиотики во время беременности.^{1,2} Наиболее распространенными инфекциями, с которыми сталкиваются беременные женщины, являются инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а также инфекции половых путей, кожи и мягких тканей и дыхательных путей.³ Хотя применение антибиотиков во время беременности требует взвешенного подхода к оценке рисков и пользы, невылеченные инфекции, такие как инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), или инфекции мочевыводящих путей, могут привести к вертикальной передаче инфекции плоду, низкому весу при рождении, преждевременным родам и преждевременному разрыву плодных оболочек.⁴ В глобальном исследовании, проведенном в 2020 году, цефалоспорины и метронидазол были наиболее часто назначаемыми антибиотиками среди беременных женщин.³ Исследования показывают, что вредное воздействие антибиотиков в первом триместре с наибольшей вероятностью приводит к серьезным врожденным дефектам, в то время как воздействие во втором и третьем триместрах в первую очередь вызывает проблемы с ростом, незначительные врожденные дефекты, функциональные нарушения и трудности в обучении.⁵ Популяционное когортное исследование, опубликованное в 2022 году, показало, что применение антибиотиков во время беременности было связано с повышенным риском преждевременных родов по сравнению с детьми, рожденными от женщин, не подвергавшихся воздействию антибиотиков во время беременности, у женщин с распространенными сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и гипертония эта различие еще более выражено (женщины без сопутствующих заболеваний: отношение шансов (OR) = 1,09, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,06–1,13]; женщины с сопутствующими заболеваниями: OR = 1,32, 95% ДИ (1,18–1,48)).⁶ Кроме того, воздействие антибиотиков в раннем возрасте было связано с изменениями разнообразия микробиома новорожденных, которые могут быть связаны с такими состояниями, как ожирение и воспалительные заболевания кишечника в более позднем возрасте.^{7,8} В отличие от других групп населения, устойчивость к антибиотикам распространена среди беременных женщин с активными инфекциями и связана с более серьезными инфекциями, включая пиелонефрит.^{9,10} Рациональное использование антибиотиков во время беременности необходимо для защиты женщины, плода и, в конечном итоге, новорожденного, а также для снижения риска развития



устойчивости к антибиотикам. Однако большинство опубликованных рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков во время беременности сосредоточены на оценке и лечении ИППП, бессимптомной бактериурии и аллергии на пенициллин.¹¹⁻¹³ Важным событием в области безопасного применения антибиотиков во время беременности стало принятие в 2015 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) правила маркировки препаратов для беременных и кормящих женщин (PLLR), согласно которому обязательные текстовые компоненты в инструкции на препарат делятся на три подраздела: беременность, лактация и женщины и мужчины репродуктивного возраста (Таблица 1).¹⁴ С июня 2018 года категории беременности в инструкциях на препараты были упразднены. Лекарственные препараты, одобренные 30 июня 2001 года или позднее, вводились в обращение постепенно в соответствии с планом внедрения PLLR, и все препараты были введены в обращение к июню 2020 года. Согласно PLLR, информация в инструкциях на препараты лекарств должна обновляться по мере устаревания.¹⁵ Цель этого обзора - обобщить имеющиеся данные о безопасном применении системных противомикробных препаратов во время беременности в доступной для врачей форме.

2 МЕТОД

Чтобы обновить предыдущий обзор, написанный этими авторами, был составлен список всех антибиотиков, рассмотренных в оригинальном обзоре, опубликованном в 2015 году, а также всех новых одобренных системных антибиотиков, выпущенных после этого, с использованием базы данных FDA о разрешениях на использование лекарств.^{16, 17} Была изучена маркировка каждого включенного в список антибиотика. Был проведен поиск в Medline по ключевым словам «[название антибиотика]» И «беременность». Два исследователя сопоставили все антибиотики со списком «Оценка рисков и стратегии их снижения» (REMS). Ни один из антибиотиков, включенных в этот обзор, не был обнаружен в списке REMS.¹⁸ Настоящий обзор посвящен статьям, опубликованным с июня 2015 года, окончательной даты включения в предыдущий обзор, по ноябрь 2024 года.¹⁶ Антибиотики, подробно описанные в предыдущей обзорной статье о беременности, включены в настоящую статью, но подробно обсуждаются только выводы, относящиеся к ранее неизвестной или неясной информации.¹⁶ Полностью описаны девятнадцать антибиотиков, недавно одобренных



FDA, и соответствующая литература после предыдущего обзора.¹⁷ Данные о противовирусных или противогрибковых препаратах были исключены. Безопасность в период лактации в этом обзоре не обсуждается.

ТАБЛИЦА 1. Обновленные описания лекарственных препаратов в разделах о беременности, лактации и репродуктивном потенциале.¹⁴

Раздел	Описание
Беременность	В этом разделе представлена общая информация из реестра беременных и данные о влиянии назначаемых препаратов на беременных пациенток. Он разделен на дополнительные подразделы: сводка рисков, клинические рекомендации и данные.
Период лактации	В этом разделе представлена информация об использовании препарата во время грудного вскармливания, в том числе о количестве препарата, попадающего в организм ребенка при грудном вскармливании, и о возможном влиянии на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.
Мужчины и женщины репродуктивным потенциалом	В этом разделе представлена информация о необходимости тестирования на беременность, рекомендации по контрацепции и сведения о бесплодии в связи с приемом препарата.

3 ВЫВОДЫ

3.1 Аминогликозиды

Амикацин, гентамицин, стрептомицин и тобрамицин являются наиболее часто используемыми системными аминогликозидами во всем мире.¹⁹ В литературе или на инструкции производителя не было обнаружено никаких новых данных об этих аминогликозидах при беременности. Плазомицин, одобренный FDA в 2018 году для лечения осложненных ИМП, не имеет каких-либо опубликованных данных о безопасности при беременности. У беременных крыс или кроликов, получавших плазомицин в период органогенеза, не было обнаружено дефектов, связанных с приемом препарата.²⁰ Как и в случае с другими аминогликозидами, в инструкции производителя содержится предупреждение о риске причинения вреда плоду при применении во время беременности, при этом наибольший риск связан с применением в первом триместре.²⁰ Авторы систематического обзора опубликованной литературы по состоянию на февраль 2018 года выявили 121 случай пренатального воздействия стрептомицина, при этом у 18 из 121 (15%) детей, подвергшихся воздействию, были выявлены нарушения слуха или вестибулярного аппарата по результатам аудиограммы и калорической пробы.²¹ Причина повышенного риска, связанного с применением стрептомицина во



время беременности, неизвестна. Одно из возможных объяснений может быть связано со структурными различиями между аминогликозидами: аминоциклитольное кольцо в стрептомицине представляет собой стрептидин, а не 2-дезоксистрептомин.²² Стрептомицин не следует принимать в первом триместре беременности, а также на протяжении всей беременности, если только польза не превышает риск. При специфических инфекциях с множественной лекарственной устойчивостью (например, пиелонефрит), при отсутствии доступных альтернатив и после тщательной оценки рисков, короткий курс аминогликозидов, кроме стрептомицина, может применяться во время беременности при тщательном наблюдении. При оценке рисков следует учитывать общие побочные эффекты системных аминогликозидов, в том числе нефротоксичность и ототоксичность, и обсуждать их с пациентом перед применением. Несмотря на то, что опубликовано мало данных, отсутствие значительного системного воздействия аминогликозидов местного применения (например, ушных или офтальмологических препаратов) позволяет предположить, что эти препараты безопасны во время беременности. В таблице 2 представлено краткое описание противопоказаний при беременности и общие рекомендации для каждого антибиотика или класса антибиотиков.

ТАБЛИЦА 2. Краткое изложение рекомендаций по безопасности применения антибиотиков во время беременности.

Антибиотики	Категория предыдущей беременности	Примечания (обновлена инструкция PLLR)
Аминогликозиды Амикацин, гентамицин, стрептомицин, тобрамицин и плазომидин	D	Со стрептомицином связывают случаи полной, необратимой, двусторонней врожденной глухоты Все аминогликозиды содержат предупреждение о риске повреждения плода при применении во время беременности, причем наибольший риск возникает в первом триместре Обычно избегается во время беременности Кратковременное применение аминогликозидов (за исключением стрептомицина) допустимо при условии наблюдения, если польза превышает риски Местные аминогликозидные препараты считаются безопасными для применения во время беременности
Пенициллины Пенициллин, ампициллин, амоксициллин и пивмециллин	B	В целом безопасен в использовании



Цефалоспорины (всех поколений) и цефамицины		
Цефтриаксон, цефтолозан, цефидерокол и цефтобипрол	B	В целом безопасен в использовании Цефтриаксон следует применять с осторожностью в конце беременности из-за риска развития ядерной желтухи у новорожденных
Ингибиторы бета-лактамазы		
Клавановая кислота, тазобактам, сульбактам, авибактам, ваборбактам, дурлобактам и энметабактам	B	В целом безопасен в использовании
Карбапенемы		
Эртапенем, меропенем, имипенем и сулопенем (с пробенецидом)	B	В целом безопасен в использовании Сулопенем/пробенецид следует применять только в том случае, если польза превышает риск
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и делафлоксацин	C	Не следует применять во время беременности из-за токсического воздействия на почки, сердце и ЦНС плода Может использоваться, если нет альтернатив
Гликопептиды		
Ванкомицин	B	В целом безопасен в использовании
Липогликопептиды		
Телаванцин, оритаванцин и далбанванцин	C	Телаванцин содержит предупреждение о риске для плода, и его следует избегать Оритаванцин и далванцин могут применяться, если польза превышает риск, но их обычно не назначают беременным из-за побочных эффектов, характерных для всего класса
Липопептиды		
Даптомицин	B	В целом безопасен в использовании
Макролиды и фидаксомицин		
Эритромицин, азитромицин, кларитромицин, телитромицин и рокситромицин	B/C	Следует использовать с особой осторожностью, так как многочисленные исследования показали риск самопроизвольного аборта и серьезных врожденных дефектов
Фидаксомицин	B	Ограниченные данные. Может использоваться, если выгода перевешивает риск.
Оксазолидиноны		
Линезолид и тедизолид	C	Может использоваться, если польза перевешивает риск
Рифамицины		
Рифапентин, рифампицин, рифабутин, рифаксимин и рифамицин	C	Рифампетин, рифампицин и рифапентин обычно безопасны для применения Следует соблюдать осторожность при применении рифабутина и рифаксимицина из-за ограниченности данных
Тетрациклины и глицилциклины		
Доксициклин, миноциклин, тетрациклин, эрвациклин, тигециклин и омадациклин	D	Избегать из-за доказанной тератогенности Можно использовать, если польза превышает риск (например, при заболеваниях, переносимых клещами)
Различные антибиотики		
Клиндамицин	B	В целом безопасен в использовании



Фосфомицин	B	Безопасен и эффективен в первом триместре беременности Ограниченные данные во втором и третьем триместрах беременности
Лефамулин	N/A	Может нанести вред плоду, основываясь на исследованиях на животных, и его следует избегать
Метронидазол	B	Местное применение метронидазола безопасно во время беременности Избегайте системного применения в первом триместре беременности Как правило, безопасно применять с осторожностью во втором и третьем триместрах беременности.
Нитрофурантоин	B	Безопасен для использования в первом триместре беременности Не применять у пациентов на поздних сроках беременности и у новорожденных в возрасте до 1 месяца
Полимиксин В и Е	C	Может применяться с особой осторожностью, если польза перевешивает риск
Претоманид	N/A	Избегайте из-за нехватки данных
Сульфаметоксазол/Триметоприм	D	Избегайте, если только польза не перевешивает риск Если SMX/TMP является терапией первой линии независимо от состояния беременности (например, пневмоцистная пневмония), необходимо дополнительно принимать 4 мг фолиевой кислоты в день

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система; PLLR — правило маркировки при беременности и лактации; N/A — недоступно в зависимости от года утверждения; SMX/TMP — сульфаметоксазол/триметоприм.

3.2 Бета-лактамы

С момента предыдущего обзора не появилось новых данных о безопасности исторически доступных пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов или монобактамов. Эти классы препаратов в целом считаются безопасными для применения у беременных пациенток; однако следует соблюдать осторожность при применении цефтриаксона на поздних сроках из-за риска ядерной желтухи у новорожденных. К бета-лактамным антибиотикам, одобренным после предыдущего пересмотра, относятся цефтолозан (в сочетании с тазобактамом), цефидерокол, цефтобипрол, пивмециллин и сулопенем этзадрозил (в сочетании с пробенецидом).

Цефтолозан в сочетании с тазобактамом был одобрен в конце 2014 года для лечения внутрибрюшных инфекций (ВБИ), пневмонии, вызванной госпитализацией или искусственной вентиляцией легких, и осложненных инфекций мочевыводящих путей. В настоящее время нет данных о безопасности применения этого препарата у беременных женщин, но в целом он считается безопасным для применения во время беременности,



поскольку в предыдущих исследованиях цефалоспоринов не было выявлено риска серьезных врожденных дефектов, выкидышей или неблагоприятных последствий для плода.²⁰ Цефидерокол, одобренный FDA в 2019 году для лечения госпитальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии и осложненных ИМП, пока не имеет установленных данных по безопасности у беременных пациенток. Однако в исследованиях на животных цефидерокол не проявлял токсичности для эмбрионального развития плода у крыс или мышей при введении в дозе, в 0,9 раза (крысы) или в 1,3 раза (мыши) превышающей максимальную рекомендуемую суточную дозу для человека.²⁰ Цефтобипрол, одобренный FDA в 2024 году для лечения бактериемии, внебольничной бактериальной пневмонии (СABP) и инфекций кожи и мягких тканей (SSIS), на момент проведения данного обзора не имел доступных данных о безопасности при беременности. Однако в исследованиях на животных не было выявлено негативных последствий для развития плода, но есть свидетельства незначительных побочных эффектов для матери, таких как снижение массы тела и аппетита.²⁰

Пивмециллиам - антибиотик пенициллинового ряда, одобренный FDA в 2024 году для лечения неосложненных ИМП у женщин. По данным Европейской ассоциации урологов, он используется с 1981 года во Франции в качестве терапии первой линии для лечения неосложненного цистита у всех пациенток, включая беременных.²³ В странах Северной Европы пивмециллиам был наиболее часто назначаемым антибиотиком для лечения ИМП у беременных женщин.²⁴ В крупном исследовании, в котором использовался реестр 63659 беременных пациенток в Дании, изучалась группа из 2031 пациентки, принимавшей пивмециллин в любой период беременности.²⁵ При применении пивмециллина во время беременности скорректированное отношение шансов (aOR) риска мертворождения составило 1,19, 95% ДИ (0,30–4,80), а aOR врожденных дефектов, связанных с применением в первом триместре, составило 0,83, 95% ДИ (0,53–1,32).²⁵ Несмотря на низкую статистическую точность, пивмециллиам следует считать безопасным для применения во время беременности, учитывая обширный анамнез его применения беременными пациентками в других странах.

Сулопенем этзадроил, одобренный в сочетании с пробенецидом в 2024 году, представляет собой пероральный пенициллин, который показан для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей, вызванных распространенными энтеробактериями, особенно устойчивыми к бета-лактамазе расширенного спектра



действия.²⁰ В настоящее время нет сообщений об использовании сулопенема этзадроила/пробенецида у беременных пациенток. Исследования на животных показали, что у беременных мышей, получивших в 23 раза больше максимальной рекомендуемой пероральной дозы для человека, частота пороков развития плода, в частности расщепления неба, была выше. У беременных крыс и кроликов пероральный прием препарата не вызывал пороков развития плода, но более высокие пероральные дозы, эквивалентные двум- и 12-кратному превышению максимальной рекомендуемой дозы для человека, приводили к снижению массы тела и потребления пищи матерями. У кроликов внутривенное введение сулопенем-этадроксила приводило к снижению массы тела и потребления пищи матерями при всех дозах. Пробенецид не связан с риском выкидыша, серьезных нарушений при родах или неблагоприятными последствиями для матери или плода.²⁰ Учитывая имеющиеся данные о животных, пероральный прием сулопенем-этадроксила/пробенецида следует использовать в тех случаях, когда польза от краткосрочного применения перевешивает риск. В целом, бета-лактамы антибиотики, как правило, считаются безопасными для применения во время беременности. Важно продолжать наблюдение за недавно одобренными противомикробными препаратами, не имеющими данных о применении у беременных женщин.

3.3 Ингибиторы бета-лактамазы (ИБЛ)

Безопасность ингибиторов бета-лактамаз изучается редко, но в сочетании с бета-лактамами антибиотиками. Установлено, что ингибиторы бета-лактамаз, в том числе сульбактам и клавуланат, в целом считаются безопасными для применения во время беременности в сочетании с ампициллином и амоксициллином соответственно. Хотя тазобактам, входящий в состав пиперациллина или цефтолозана, в целом считается безопасным, у беременных все равно могут возникать побочные эффекты, связанные с бета-лактамами антибиотиками и ингибиторами бета-лактамаз (например, аллергические реакции, цитопения). В опубликованном отчете о клиническом случае сообщается об использовании пиперациллина/тазобактама для лечения цистита у 33-летней беременной пациентки, у которой развились связанные с препаратом лихорадка, нейтропения и тромбоцитопения, хотя тератогенным это не считалось.²⁶ Как и в случае со всеми пациентами, клиницисты должны сохранять бдительность и реагировать на



потенциальные известные побочные эффекты, связанные с приемом антибиотиков, которые могут возникнуть у беременных женщин.

Как и в случае с известными ИБЛ, новые ИБЛ, включая ваборбактам, авибактам, дурлобактам и энметазобактам, обычно изучаются только в комбинации с бета-лактамами, при этом данные о беременности получены в основном из исследований на животных. Ваборбактам, ингибитор бета-лактамаз не содержащий бета-лактамной борной кислоты, разработан для комбинационного использования с меропенемом и был одобрен FDA в 2017 году. В настоящее время нет исследований или сообщений о случаях применения ваборбактама беременными пациентками, и инструкция производителя не содержит конкретных предупреждений, связанных с беременностью.²⁰ Авибактам, не бета-лактамный сериновый ингибитор, комбинируется с цефтазидимом и был одобрен FDA в 2015 году. В июне 2023 года был опубликован отчет о клиническом случае, документирующий применение цефтазидима / авибактама во время беременности. Цефтазидим/авибактам применяли пациентке на сроке беременности 23 + 5 недель с уросепсисом и рецидивирующими ИМП в анамнезе.²⁷ В культурах выращивались карбапенемаза ОХА-48 и бета-лактамаза расширенного спектра СТХ-М-2 (БЛРС), совместно продуцирующие *Klebsiella pneumoniae*, чувствительные к цефтазидиму/авибактаму. Пациентка прошла 10-дневный курс лечения цефтазидимом/авибактамом и получила назначение на профилактический прием метенамина до конца беременности. На 36-й неделе у пациентки снова развился уросепсис, и она прошла еще 10-дневный курс лечения цефтазидимом/авибактамом, после чего родила ребенка путем экстренного кесарева сечения на 37-й неделе + 3 дня. Ребенок родился здоровым, без осложнений, но у него развились симптомы раннего неонатального сепсиса, и ему было назначено соответствующее лечение. Через 2 месяца после выписки у ребенка не было осложнений, что позволяет предположить, что применение цефтазидима/авибактама во время беременности не причинило вреда плоду, что согласуется с предыдущими данными о безопасности бета-лактамов и ингибиторозащищенных бета-лактамов.²⁷

Дурлобактам, диазабициклооктановый бета-лактамный антибиотик, входит в состав препарата в сочетании с сульбактамом. Исследования дурлобактама (в чистом виде) на животных показали увеличение вариаций скелета задних конечностей и асимметричную окостенение грудины и добавочных ребер у мышей при подкожном введении доз, в 2 и 4 раза превышающих максимальную дозу для человека.²⁰ При



внутривенном введении таких явлений не наблюдалось.²⁰ Комбинация сульбактам/дурлобактам была одобрена FDA в 2023 году для лечения госпитальной и вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванных *Acinetobacter baumannii*. В исследованиях по одобрению препарата беременность была исключена, и на сегодняшний день нет доступных исследований или сообщений о случаях применения препарата во время беременности. Согласно инструкции производителя, нет доступных данных для оценки безопасности применения комбинации у беременных пациенток.²⁰ Энметазобактам - ИБЛ, полученный совместно с цефепимом, представляет собой сульфон пенициллановой кислоты, который был одобрен FDA в 2024 году. Согласно инструкции производителя, на момент проведения данного обзора отсутствуют доступные данные о риске, связанном с приемом лекарств, у беременных женщин.²⁰ Подобно своим бета-лактамым аналогам, ИБЛ считаются в целом безопасными для применения во время беременности.

3.4 Фторхинолоны

Авторы не обнаружили дополнительных опубликованных данных о безопасности применения фторхинолонов во время беременности, хотя фторхинолон четвертого поколения, делафлоксацин, был одобрен еще в 2017 году. Общеизвестно, что беременным пациенткам следует избегать применения всех системных фторхинолонов из-за предполагаемой связи с токсическим воздействием на почки, сердце и центральную нервную систему плода.¹⁶ Также есть данные о том, что фторхинолоны могут вызывать повреждения костей и хрящей у плода, но исследователи расходятся во мнениях по этому вопросу.¹⁶ Фторхинолоны следует применять во время беременности только в том случае, если нет альтернатив, а польза должна превышать риск.

3.5 Гликопептиды, липогликопептиды и липопептиды

С момента предыдущего обзора не появилось новых данных о безопасности применения ванкомицина во время беременности. Считается, что ванкомицин безопасен для лечения серьезных грамположительных инфекций, особенно во втором или третьем триместре.¹⁶ Однако появились новые данные о липогликопептидах длительного действия. В опубликованном отчете о клиническом случае 27-летней беременной женщины (срок беременности неизвестен) с эндокардитом трехстворчатого клапана, вызванным устойчивым к метициллину золотистым стафилококком, лечение



проводилось четырьмя дозами далваванцина, принимаемыми раз в неделю, начиная с 4-й недели общей антибиотикотерапии.²⁸ Пациентка родила на 25-й день лечения далваванцином (52-й день в целом), получив суммарную дозу 2000 мг без побочных эффектов у беременной женщины или новорожденного.²⁸ Данные о токсичности для плода далбаванцина и оритаванцина, полученные на животных, показали отсутствие токсического воздействия на плод в клинически значимых дозах.²⁰ Воздействие далбаванцина в дозах, в 3,5 раза превышающих максимально рекомендуемые дозы для человека, приводило к задержке созревания плода и увеличению числа выкидышей.²⁰ Оритаванцин, вводимый животным в дозах, эквивалентных 25% однократной клинической дозы 1200 мг для человека, не оказывал вредного воздействия на плод. Более высокие дозы не оценивались в исследованиях репродуктивной токсичности.²⁰ Далбаванцин и оритаванцин следует с осторожностью применять у беременных женщин до получения дополнительных постмаркетинговых данных.

Телаванцин, липогликопептид, применяемый в США ограниченно, содержит предупреждение о риске для плода.²⁰ Перед началом лечения телаванцином женщинам рекомендуется пройти тест на беременность. Это решение основано на результатах трех исследований на животных, в ходе которых крысам, кроликам и мини-свиньям вводили клинически значимые дозы телаванцина, что вызвало опасения по поводу пороков развития конечностей и скелета, а также потери веса плода.²⁰ Телаванцина следует избегать во время беременности, исходя из имеющихся на данный момент данных, а другие липогликопептиды следует применять с осторожностью из-за их общего воздействия.

Липопептид даптомицин, как правило, считается безопасным для применения во время беременности, что подтверждается несколькими опубликованными отчетами о клинических случаях.²⁹⁻³³ В опубликованных отчетах беременные пациентки получали даптомицин в дозировке 4–6 мг/кг в течение от 14 до 42 дней. В трех случаях даптомицин применялся в основном в третьем триместре, а в двух случаях — в основном во втором триместре. В случаях, предоставивших полные данные, нежелательных явлений у беременных женщин или новорожденных отмечено не было.²⁹⁻³³ Многие эксперты и руководства по клинической практике рекомендуют более высокие дозы даптомицина (например, 8-12 мг / кг), чем указано в инструкции производителя, для лечения инвазивных инфекций, вызванных *золотистым стафилококком* и *Enterococcus faecium*.^{34, 35} В опубликованных на сегодняшний день



случаях все беременные пациентки получали даптомицин в дозе 6 мг / кг или менее, причем дозировка большинства из них рассчитывалась исходя из общей массы тела. Среди случаев, в которых сообщалось о весе пациентов и дозе даптомицина, три пациента получили 500 мг или меньше, а один пациент получил 800 мг (4 мг/кг).³⁰⁻³³ У беременных пациенток следует тщательно рассчитывать оптимальную дозировку в зависимости от веса из-за возможности более высоких побочных эффектов при дозировке более 8–10 мг/кг.³⁶

3.6 Макролиды и фидаксомицин

С 2015 года были проведены дополнительные исследования, демонстрирующие противоречивые результаты в отношении безопасности применения макролидов беременными женщинами. Исследование 2017 года, проведенное учеными из Квебека, показало повышенный риск самопроизвольного аборта при приеме макролидов в первом триместре.³⁷ У пациенток, принимавших кларитромицин, частота самопроизвольных абортов была выше (aOR = 2,35, 95% ДИ [1,90–2,91]), чем у пациенток, принимавших азитромицин (aOR = 1,65, 95% ДИ [1,34–2,02]). Для пациенток, принимавших эритромицин, результаты были незначительными.³⁷ В британском исследовании, в котором сравнивались эритромицин, кларитромицин и азитромицин с пенициллином, макролиды продемонстрировали значительно повышенный риск возникновения любых серьезных врожденных дефектов и пороков развития сердечно-сосудистой системы по сравнению с применением пенициллиновых антибиотиков во время беременности.³⁸ В этом исследовании рекомендовалось использовать альтернативные антибиотики во время беременности. В ответ на исследование, проведенное в Великобритании, было опубликовано датское исследование, которое не подтвердило выводы о повышенном риске серьезных врожденных дефектов при использовании любых макролидов (доступных в Дании макролидов: азитромицина, кларитромицина, эритромицина, рокситромицина и спирамицина) во время беременности.³⁹ Учитывая эти противоречивые данные и отсутствие единого мнения среди ученых и врачей, макролидные антибиотики (за исключением фидаксомицина) следует применять с особой осторожностью, поскольку исследования показали потенциальный риск самопроизвольного аборта и серьезных врожденных дефектов.



Исследования на животных с внутривенным введением фидаксомицина крысам и кроликам показали, что при увеличении дозы в 66–245 раз по сравнению с клинически значимой дозой не было отмечено влияния на эмбрион/плод.²⁰ Однако в ходе клинических испытаний третьей фазы участница с В-клеточной лимфомой получала пероральный фидаксомицин вместе с метотрексатом и винкристином. На 25-й день после начала исследования стало известно, что она беременна. У пациентки была многоплодная беременность, и она родила троих живых и одного мертвого плода. Кроме того, у одного живого плода женского пола была расщелина неба.⁴⁰ Несмотря на ограниченность, имеющиеся данные, а также низкая общая биодоступность при пероральном приеме, позволяют предположить, что фидаксомицин можно использовать во время беременности, если польза превышает риски.

3.7 Оксазолидиноны

Появились новые данные о применении линезолида, в частности, при инфекциях, вызванных *микобактерией туберкулеза*. В исследовании, проведенном среди беременных пациенток с туберкулезом, устойчивым к нескольким препаратам и рифампицину, 27 пациенток получали линезолид, а 20 плодов получали препарат в дозах, рекомендованных в руководствах.⁴¹ В ходе исследования отслеживались такие показатели безопасности, как преждевременные роды, выкидыш, мертворождение, прерывание беременности или низкий вес при рождении. Нескорректированное отношение шансов составило 0,68, 95% ДИ (0,25–1,82), $p = 0,447$, что свидетельствует об отсутствии дополнительного риска при использовании линезолида в рамках лечения туберкулеза, хотя исследование не было рассчитано на такой конкретный результат.⁴¹ Кроме того, в отчете о случае 39-летней беременной женщины с лекарственно-устойчивым туберкулезом, которая принимала линезолид в последние 3 недели беременности, не было выявлено никакого вреда для плода или матери.⁴² Тедизолид не имеет новых данных о безопасности применения во время беременности, хотя, по-видимому, нет причин для различий по сравнению с линезолидом.²⁰ На основании имеющихся данных оксазолидиноны могут применяться у беременных пациенток, если польза превышает риск, учитывая, что для других препаратов, используемых при грамположительных инфекциях (например, ванкомицина), существует больше данных о безопасности.



3.8 Рифамицины

К препаратам класса рифамицинов относятся рифапентин, рифампицин, рифабутин, рифаксимин и рифамицин. В исследованиях на животных было показано, что рифапентин обладает тератогенным действием, однако появились новые данные о его применении у беременных пациенток.²⁰ В исследовании, посвященном применению рифапентина и изониазида для профилактики туберкулеза у беременных женщин ($n = 50$) и младенцев ($n = 49$), оценивались результаты применения рифапентина и изониазида раз в неделю во втором и третьем триместрах.⁴³ У пяти матерей и шести младенцев в ходе исследования возникли серьезные побочные эффекты, однако авторы пришли к выводу, что ни один из этих случаев не был связан с применением рифапентина.

В экспертном обзоре, включающем 442 женщины и 446 беременностей, были проанализированы данные 109 женщин, принимавших рифампицин в течение первого триместра. Авторы пришли к выводу, что у младенцев, рожденных матерями, принимавшими рифампицин в течение первого триместра, не наблюдалось увеличения числа врожденных аномалий.^{44, 45} Следует отметить, что в одном из проанализированных исследований сообщалось о повышенном уровне пороков развития плода — 4,4% по сравнению со средним показателем в 1,8%, в то время как в других исследованиях сообщалось о более низком, чем ожидалось, уровне пороков развития при приеме рифампицина.⁴⁵ Было показано, что при приеме рифампицина на последних неделях беременности повышается риск послеродового кровотечения у матери и кровотечения у ребенка. Из-за повышенного риска кровотечения и кровоизлияния рекомендуется контролировать показатели свертываемости крови у пациентов, принимающих рифамицины, и рассмотреть возможность профилактического приема витамина К, если пациент проходит лечение от туберкулеза.⁴⁶

Для рифабутина не хватает данных о безопасности применения на людях.²⁰ В исследованиях на животных крысам и кроликам вводили дозы, в 40 раз превышающие максимально рекомендуемые дозы для человека. У крыс рифабутин в дозе 200 мг/кг/день снижал жизнеспособность плода. При восьмикратном превышении максимально рекомендуемой дозы у крыс наблюдалось увеличение числа аномалий скелета плода. При 16-кратном превышении - у кроликов наблюдалась токсичность для матери и увеличение числа аномалий скелета плода.²⁰ Рифаксимин, хотя и одобрен для



лечения диареи путешественников, чаще всего назначается для лечения печеночной энцефалопатии. Если его рассматривать в качестве противомикробного средства, то людям его следует применять с осторожностью из-за тератогенного эффекта на животных.²⁰ Рифамицин был одобрен в ноябре 2018 года для лечения диареи путешественников, вызванной неинвазивными штаммами *кишечной палочки*. Рифамицин практически не всасывается в кровь при пероральном приеме и не оказывает воздействия на плод.²⁰ В настоящее время нет сообщений о применении препарата беременными пациентками. Исследования эмбриональной и фетотоксичности на крысах и кроликах не выявили пороков развития при воздействии в 25000 и 500 раз превышающем воздействие на плазму по площади под кривой (AUC).²⁰ При 500-кратном превышении дозы, полученной кроликами, наблюдалось несколько более частое появление плодов с отклонениями в развитии швов черепа, увеличенным родничком и полностью окостеневшей медиальной фалангой 5-го пальца на обеих передних конечностях.²⁰

Основываясь на имеющихся клинических данных, можно сделать вывод, что рифапентин безопасен для применения во время беременности, но следует соблюдать осторожность из-за возможных побочных эффектов для плода, зафиксированных в исследованиях на животных. Рифампицин в целом безопасен для применения во время беременности, но следует соблюдать осторожность и проводить мониторинг, а также при необходимости дополнительное лечение. Данные о рифабутине ограничены, и его следует с осторожностью применять во время беременности. Рифаксимин не имеет доступных данных о безопасности применения во время беременности, и его следует применять с осторожностью из-за тератогенных эффектов, наблюдаемых у животных. Рифампицин следует считать безопасным для применения из-за его минимального воздействия на организм и плод.

3.9 Тетрациклины и глицилциклины

Тетрациклины доказали свою тератогенность на людях, и нет никаких новых данных о препаратах, одобренных до 2015 года. Эравациклин и омадациклин, новые фторциклины и аминометилциклины соответственно, были одобрены в 2018 году для лечения ИППП (эравациклин) и внебольничной пневмонии и инфекции кожи и мягких тканей (омадациклин). Исследования эравациклина на животных показали увеличение числа выкидышей, снижение массы тела плода и задержку окостенения скелета у крыс



и кроликов.²⁰ Омадациклин показал аналогичные результаты в исследованиях на животных: было доказано, что он проникает через плаценту, а также замедляет окостенение скелета развивающегося плода.²⁰ Хотя данные ограничены, можно предположить, что эравациклин и омадачин могут вызывать аналогичные опасения в отношении потенциальной тератогенности. Тигециклин — это глицилциклиновый антибиотик. В исследованиях на животных было показано, что он проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода.²⁰ У крыс и кроликов тигециклин вызывал незначительное снижение массы тела плода и повышенную частоту возникновения незначительных аномалий скелета при воздействии, в пять и в один раз превышающем суточную дозу для человека, рассчитанную по AUC, соответственно. При дозах, эквивалентных человеческим, нетоксичным для матери, было показано, что наблюдается частота потери плода. Исследования на животных, в частности на крысах, также показали, что при приеме тигециклина во время развития зубов у плода может произойти необратимое изменение цвета зубов. Тетрациклины и глицилциклины следует избегать во время беременности и использовать только в том случае, если нет альтернатив и польза превышает риск. Клиническим примером очевидной пользы от применения тетрациклинов является лечение некоторых заболеваний, переносимых клещами, при которых доксициклин является препаратом выбора независимо от особенностей пациента.⁴⁷

3.10 Прочие антибиотики

3.10.1 Клиндамицин

В 2017 году компания Celerity Pharmaceuticals LLC выпустила обновленную инструкцию по применению клиндамицина для PLLR.⁴⁸ В ходе рандомизированного контролируемого исследования с участием 272 беременных женщин во втором или третьем триместре изучалось влияние 6-недельного приема перорального клиндамицина, эритромицина или плацебо на массу тела при рождении и врожденные пороки развития. Прием клиндамицина не повлиял на частоту врожденных пороков развития или массу тела при рождении по сравнению с теми, кто принимал плацебо.⁴⁹ В обновленной инструкции также содержится ссылка на критический обзор по этой теме, в котором отмечается, что у матерей, принимавших клиндамицин в первом триместре, у 31 из 647 младенцев (4,8%) наблюдались серьезные врожденные пороки развития, в то время как «ожидаемый показатель» составлял 4,3%.⁵⁰ У 16 младенцев, рожденных



женщинами, принимавшими клиндамицин в первом триместре для предотвращения повторного выкидыша, врожденных пороков развития не наблюдалось. Среди 104 женщин, принимавших клиндамицин во втором или третьем триместре беременности, не было зарегистрировано случаев увеличения частоты серьезных врожденных пороков развития. Кроме того, у 65 младенцев, рожденных женщинами, принимавшими клиндамицин и хинидин для лечения малярии, не было зарегистрировано случаев увеличения частоты врожденных пороков развития.⁵⁰ В обновленной инструкции к препарату указано, что ни в одном клиническом исследовании не было выявлено потенциального риска серьезных врожденных пороков развития или выкидышей. Таким образом, клиндамицин в целом следует считать безопасным при беременности.⁴⁸

3.10.2 Фосфомицин

Появились новые данные о применении фосфомицина при беременности. В 2023 году в крупном французском исследовании изучались исходы беременности при применении фосфомицина в первом триместре.⁵¹ В исследовании в группе фосфомицина частота основных врожденных аномалий составила 2,0%, в то время как в группе, не принимавшей фосфомицин, этот показатель составил 2,1% (aOR = 0,97, 95% ДИ [0,73–1,30], $p = 0,86$).⁵¹ В исследовании был сделан вывод, что врожденные аномалии не были связаны с применением фосфомицина в течение первого триместра. Кроме того, исследование, проведенное в Германии, показало аналогичные результаты и пришло к выводу, что фосфомицин не повышает риск серьезных врожденных патологий при применении в первом триместре беременности.⁵² Хотя данные о применении после первого триместра ограничены, фосфомицин в целом считается безопасным для применения во время беременности.

3.10.3 Лефамулин

Лефамулин - это антибиотик типа плевромутилина, одобренный FDA в 2019 году для лечения внебольничной пневмонии.²⁰ Исследования на животных показали, что лефамулин проникает через плаценту и обнаруживается в тканях плода. Исследования на крысах и кроликах показали увеличение частоты постимплантационных внутриутробных и мертворождений при среднем воздействии со стороны матери в 0,4 раза по сравнению со средним воздействием у клинических пациентов, получавших лефамулин.²⁰ В этих исследованиях у плодов этих животных наблюдалось снижение



массы тела, замедление окостенения и очевидная задержка полового созревания, что было результатом задержки развития, связанной с лечением. Также было отмечено, что пороки развития у крыс возникали при системном воздействии, превышающем 40% от среднего воздействия на пациентов с внебольничной пневмонией, что может указывать на риск токсического воздействия на эмбрион и плод. У людей лефамулин метаболизируется до 2R-гидрокси-лефамулина, который, как было отмечено, приводит к увеличению желудочка сердца у крыс.²⁰ В инструкции производителя рекомендуется оценивать наличие беременности у женщин репродуктивного возраста перед началом лечения лефамулином и использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 2 дней после приема последней дозы.²⁰ Кроме того, существует программа фармаконадзора для пациенток, принимающих лефамулин, которые беременны или забеременели во время терапии.⁵³ В целом, данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что лефамулин может нанести вред плоду при приеме беременными женщинами, и его следует избегать.

3.10.4 Метронидазол

С момента публикации нашей обзорной статьи в 2015 году были получены дополнительные данные о метронидазоле. Первым был экспертный обзор, в котором сделан вывод, что местное применение метронидазола при розацеа безопасно для беременных пациенток во всех триместрах.⁵⁴ Исследование методом «случай-контроль», проведенное Muanda и соавторами показало, что перорального приема метронидазола следует избегать в первом триместре из-за повышенного на 70% риска самопроизвольного аборта.³⁷ Эти результаты согласуются с результатами предыдущего когортного исследования Medicaid, которое показало, что при приеме метронидазола риск самопроизвольного аборта повышается на 67%.³⁷ За пределами первого триместра метронидазол в целом считается безопасным, хотя во втором и третьем триместрах также следует соблюдать осторожность.⁵⁴

3.10.5 Нитрофурантоин

В том же французском исследовании, посвященном применению фосфомицина во время беременности, ученые также проанализировали применение нитрофурантоина в первом триместре.⁵¹ Исследование показало, что частота возникновения серьезных врожденных патологий при приеме нитрофурантоина составила 2,5% по сравнению с



2,1% в контрольной группе. При сравнении нитрофурантоина с фосфомицином было установлено, что нитрофурантоин не повышает риск развития серьезных врожденных аномалий (нитрофурантоин — 2,5%, фосфомицин — 2,0%; ОР = 0,80, 95% ДИ [0,44–1,47]). Однако нитрофурантоин противопоказан беременным на поздних сроках, во время родов или при приближении родов из-за риска развития гемолитической анемии. Кроме того, нитрофурантоин противопоказан новорожденным в возрасте до 1 месяца из-за риска развития гемолитической анемии. Нитрофурантоин, как правило, безопасен для применения в первом триместре беременности, но его следует избегать беременным пациенткам на поздних сроках и новорожденным в возрасте до 1 месяца.

3.10.6 Полимиксин В и Е

При оценке данных, полученных после предыдущего обзора, не было выявлено новых данных о применении системного полимиксина В и Е.¹⁶ Учитывая дополнительные разрешения на применение препаратов, активных в отношении грамотрицательных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, применение полимиксиновой терапии обычно считается крайней мерой и часто полностью исключается. Основываясь на предыдущих данных о повышенной токсичности у беременных мышей и ожидаемом высоком риске побочных эффектов у беременных женщин, при применении полимиксиновой терапии во время беременности следует соблюдать крайнюю осторожность.

3.10.7 Претоманид

Претоманид - это антимикобактериальный нитроимидазол, который был одобрен FDA в 2019 году для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. В настоящее время отсутствуют данные относительно применения претоманида у беременных женщин; однако в исследованиях на животных наблюдалась эмбриотоксичность.²⁰ У крыс в дозах, в четыре раза превышающих человеческую дозу 200 мг в пересчете на AUC, наблюдалось увеличение постимплантационных потерь при наличии материнской токсичности. У кроликов не было выявлено побочных эффектов, связанных с развитием. Исследование развития плода и детенышей у беременных крыс показало, что дозы до 20 мг/кг/день с 15-го дня беременности до 20-го дня лактации не оказывают негативного влияния на развитие детенышей. Однако у детенышей беременных самок, получавших дозу 60 мг/кг/день (примерно в два раза больше дозы



200 мг для человека), наблюдалась более низкая масса тела при рождении и небольшая задержка в развитии рефлекса выпрямления при падении. Это произошло при токсичной для матери дозе. В настоящее время применение претоманида во время беременности не рекомендуется в руководстве Всемирной организации здравоохранения по лечению туберкулеза 2020 года из-за отсутствия исследований на беременных женщинах.⁵⁵

3.10.8 Сульфаметоксазол-триметоприм

Дополнительных данных о применении сульфаметоксазола/триметоприма во время беременности нет. На основании исторических данных применение сульфаметоксазола/триметоприма у беременных женщин не рекомендуется. В клинических ситуациях, когда сульфаметоксазол/триметоприм считается препаратом первой линии независимо от беременности (например, при пневмоцистной пневмонии), беременным пациенткам, принимающим сульфаметоксазол/триметоприм в первом триместре, рекомендуется дополнительно принимать не менее 4 мг фолиевой кислоты в день, чтобы снизить риск развития дефектов нервной трубки и других врожденных дефектов.⁵⁶

4 ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Применение антибиотиков во время беременности требует междисциплинарного подхода, который включает в себя оценку соотношения риска и пользы для беременной женщины и плода. Во многих случаях уничтожение бактерий необходимо для безопасности женщины, а также для правильного развития плода. Многие классы антибиотиков считаются безопасными, в том числе бета-лактамы, антибиотики, фосфомицин и клиндамицин. Однако во время беременности следует избегать применения некоторых антибиотиков и классов препаратов, таких как телаванцин, лефамулин и тетрациклины. Среди этих антибиотиков для применения телаванцина требуется отрицательный результат теста на беременность перед началом терапии, а пациенты, принимающие лефамулин, должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение 2 дней после приема последней дозы. Дальнейшие усилия по фармаконадзору после выхода препарата на рынок с активным изучением клинических результатов при беременности необходимы для расширения нашего понимания безопасности антибиотиков для беременных пациенток,



особенно в отношении недавно одобренных препаратов. Собирая и обмениваясь данными, медицинские работники играют важную роль в разработке научно обоснованных рекомендаций по безопасному применению антибиотиков во время беременности.

Список литературы

- Santos F, Oraichi D, Bérard A. Prevalence and predictors of antiinfective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(4):418-427. doi:10.1002/pds.1915
2. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong- Berg LTW, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in The Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(1):60-68. doi:10.1002/pds.3492
3. Ribeiro- Valle CC, Bonet M, Brizuela V, et al. Aetiology and use of antibiotics in pregnancy- related infections: results of the WHO global maternal sepsis study (GLOSS), 1- week inception cohort. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2024;23:21. doi:10.1186/s12941- 024- 00681- 8
4. Kumar M, Saadaoui M, Al Khodor S. Infections and pregnancy: effects on maternal and child health. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:873253. doi:10.3389/fcimb.2022.873253
5. OTIS. Critical Periods of Development. *Mother To Baby | Fact Sheets.* Organization of Teratology Information Specialists (OTIS); 1994. [http:// www. ncbi. nlm. nih. gov/ books/ NBK58 2659/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582659/)
6. Nguyen MH, Fornes R, Kamau N, et al. Antibiotic use during pregnancy and the risk of preterm birth: a population- based Swedish cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(5):1461-1467. doi:10.1093/jac/dkac053
7. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(3):569-580. doi:10.1093/jac/dkx426
8. Stiemsma LT, Michels KB. The role of the microbiome in the developmental origins of health and disease. *Pediatrics.* 2018;141(4):e20172437. doi:10.1542/peds.2017- 2437
9. Denoble A, Reid HW, Krischak M, et al. Bad bugs: antibiotic- resistant bacteriuria in pregnancy and risk of pyelonephritis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2):100540. doi:10.1016/j. ajogmf.2021.100540
10. Al Kadri HM, El- Metwally AA, Al Sudairy AA, Al- Dahash RA, Al Khateeb BF, Al Johani SM. Antimicrobial resistance among pregnant women with urinary tract infections is on rise: findings from meta- analysis of observational studies. *J Infect Public Health.* 2024;17(7):102467. doi:10.1016/j. jiph.2024.05.055
11. Bergbower DSB, Saad DAF, Williams- Bouyer DNM, Rajendran DR. Implementation of an algorithm for testing, diagnosis, and antibiotic stewardship of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Am J Obst Gynecol.* 2024;6(11):101516. doi:10.1016/j. ajogmf.2024.101516
12. Knochauer HE, Lim SL, Havrilesky LJ, Dotters- Katz SK. Screening for bacterial vaginosis prior to delivery: a cost- effectiveness study. *Am J Perinatol.* 2024;42(01):25-33. doi:10.1055/a- 2316- 8955



13. Burn MS, Xu X, Kwah J, Liao J, Son M. The cost of developing and implementing an antepartum referral program for penicillin allergy evaluation at a single academic tertiary care hospital. *Am J Perinatol*. 2024;41(10):1290-1297. doi:10.1055/a-2278-9279
14. FDA. Research C for DE and Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. 2021. Accessed June 26, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>
15. FDA. Research C for DE and Questions and Answers on the Pregnancy and Lactation Labeling Rule. 2018. Accessed July 20, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/questions-and-answers-pregnancy-and-lactation-labeling-rule>
16. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2015;35(11):1052-1062. doi:10.1002/phar.1649
17. FDA. Research C for DE and Drug Approvals and Databases. 2024. Accessed October 13, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
18. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). 2024. Accessed June 26, 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm>
19. Serio AW, Keepers T, Andrews L, Krause KM. Aminoglycoside re-vival: review of a historically important class of antimicrobials undergoing rejuvenation. *EcoSal Plus*. 2018;8(1):1-20. doi:10.1128/ecosalplus.esp-0002-2018
20. FDALabel. Accessed July 20, 2024. <https://nctr.crs.fda.gov/fdalabel/ui/search>
21. Safety of Antimicrobials During Pregnancy: A Systematic Review of Antimicrobials Considered for Treatment and Postexposure Prophylaxis of Plague | Clinical Infectious Diseases Oxford Academic. Accessed January 19, 2025. https://academic.oup.com/cid/article/70/Supplement_1/S37/5841429
22. Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):430-450. doi:10.1128/CMR.16.3.430-450.2003
23. EAU Guidelines on Urological Infections – Uroweb. Uroweb – European Association of Urology. Accessed July 20, 2024. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/summary-of-changes>
24. Graninger W. Pivmecillinam—therapy of choice for lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(2):73-78. doi:10.1016/s0924-8579(03)00235-8
25. Vinther Skriver M, Nørgaard M, Pedersen L, Carl Schönheyder H, Sørensen HT. Pivmecillinam and adverse birth and neonatal outcomes: a population-based cohort study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(10):733-737. doi:10.1080/00365540410021072
26. ElSalem S, Elawad S, Ali AA, AlSaadi M, Al HM. Piperacillin/tazobactam-induced bone marrow suppression during pregnancy: a case report. *Qatar Med J*. 2017;2017(3):3. doi:10.5339/qmj.2017.HMCCPC.3
27. Broderick C, Lebedevs T, Hazelton B. Treating carbapenemase-producing *Enterobacterales* urosepsis with ceftazidime/avibactam in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(3):106903. doi:10.1016/j.ijantimicag.2023.106903



28. Steele JM, Seabury RW, Hale CM, Mogle BT. Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):101-103. doi:10.1111/jcpt.12580
29. Cunha BA, Hamid N, Kessler H, Parchuri S. Daptomycin cure after cefazolin treatment failure of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) tricuspid valve acute bacterial endocarditis from a peripherally inserted central catheter (PICC) line. *Heart Lung J Crit Care.* 2005;34(6):442-447. doi:10.1016/j.hrtlng.2005.05.006
30. Shea K, Hilburger E, Baroco A, Oldfield E. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcus faecium pyelonephritis with daptomycin during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2008;42(5):722-725. doi:10.1345/aph.1K561
31. Stroup JS, Wagner J, Badzinski T. Use of daptomycin in a pregnant patient with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Pharmacother.* 2010;44(4):746-749. doi:10.1345/aph.1M650
32. Klibanov OM, Vickery S, Northey C. Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient. *Ann Pharmacother.* 2014;48(5):652-655. doi:10.1177/1060028014523731
33. Fica A, Chomali RP, Ojeda J, Galarce N, Hormazabal JC, Fernández OJ. Successful use of daptomycin and cefazolin in a case of persistent bacteremia caused by community acquired-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a pregnant woman. *Rev Med Chil.* 2023;151(12):1631-1635. doi:10.4067/s0034-98872023001201631
34. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):e18-e55. doi:10.1093/cid/ciq146
35. Satlin MJ, Nicolau DP, Humphries RM, et al. Development of daptomycin susceptibility breakpoints for enterococcus faecium and revision of the breakpoints for other enterococcal species by the clinical and laboratory standards institute. *Clin Infect Dis.* 2020;70(6):1240-1246. doi:10.1093/cid/ciz845
36. Bookstaver PB, Bland CM, Qureshi ZP, et al. Safety and effectiveness of daptomycin across a hospitalized obese population: results of a multicenter investigation in the Southeastern United States. *Pharmacotherapy.* 2013;33(12):1322-1330.
37. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2017;189(17):E625-E633. doi:10.1503/cmaj.161020
38. Fan H, Gilbert R, O'Callaghan F, Li L. Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. *BMJ.* 2020;368:m331. doi:10.1136/bmj.m331
39. Andersson NW, Olsen RH, Andersen JT. Association between use of macrolides in pregnancy and risk of major birth defects: nationwide, register based cohort study. *BMJ.* 2021;372:n107. doi:10.1136/bmj.n107
40. Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with Oral vancomycin for *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis.* 2012;55:S110-S115. doi:10.1093/cid/cis390
41. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1158-1168. doi:10.1093/cid/ciaa189



42. Jaspard M, Elefant- Amoura E, Melonio I, De Montgolfier I, Veziris N, Caumes E. Bedaquiline and linezolid for extensively drug- resistant tuberculosis in pregnant woman. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1731-1732. doi:10.3201/eid2310.161398
43. Mathad JS, Savic R, Britto P, et al. Pharmacokinetics and safety of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in pregnant women. *Clin Infect Dis.* 2021;74(9):1604-1613. doi:10.1093/cid/ciab665
44. Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(1):65-79. doi:10.1164/arrd.1980.122.1.65
45. Jones AJ, Mathad JS, Dooley KE, Eke AC. Evidence for implementation: management of TB in HIV and pregnancy. *Curr HIV AIDS Rep.* 2022;19(6):455-470. doi:10.1007/s11904-022-00641-x
46. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. *Drug Saf.* 2001;24(7):553-565. doi:10.2165/00002018-200124070-00006
47. CDC. Clinical Care of Rocky Mountain Spotted Fever. Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF). 2024. Accessed June 26, 2024. <https://www.cdc.gov/rocky-mountain-spotted-fever/hcp/clinical-care/index.html>
48. Mastroyannis C. *Celerity Pharmaceuticals LLC Updated PLLR for Clindamycin.* Celerity Pharmaceuticals LLC; 2017:69.
49. McCormack WM, Rosner B, Lee YH, Munoz A, Charles D, Kass EH. Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1987;69(2):202-207.
50. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1120. doi:10.1097/01.AOG.0000216197.26783.b5
51. Benevent J, Araujo M, Beau AB, et al. First trimester pregnancy exposure to fosfomycin and risk of major congenital anomaly: a comparative study in the EFEMERIS database. *Infection.* 2023;51(1):137-146. doi:10.1007/s15010-022-01861-4
52. Philipps W, Fietz AK, Meixner K, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomycin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection.* 2020;48(1):57-64. doi:10.1007/s15010-019-01342-1
53. Contact Us | Nabriva.com. Accessed October 18, 2024. <https://www.nabriva.com/contact-us>
54. Gomolin T, Cline A, Pereira F. Treatment of rosacea during pregnancy. *Dermatol Online J.* 2021;27(7):1-10. doi:10.5070/D327754360
55. New treatment for TB. Accessed October 2, 2024. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023/features/new-treatment-tb>
56. Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim- sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis.* 1973;128:657-665. doi:10.1093/infdis/128.supplement_3.s657

