

# Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków $\beta$ -laktamowych w ciąży

Edyta Szalek<sup>1</sup>, Hanna Tomczak<sup>2</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, Pracownia Bakteriologii Szpitala Klinicznego im. H. Świąteczkiego UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji: Edyta Szalek, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM, ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, tel.: 061 66 87 853, tel. kom. 604 773 994, faks: 061 66 87 855, e-mail: czechow73@wp.pl

Farmakoterapia w kobiet w ciąży, mimo powszechnej ostrożności, bywa często konieczna z powodu leczenia chorób przewlekłych, potrzeby podtrzymania ciąży oraz leczenia chorób indukowanych nią samą, np. cukrzycy, nadciśnienia tętniczego itp. Dobór leku w tym okresie zarówno w chorobach przewlekłych, jak i ostrych zakażeniach, powinien opierać się na wynikach dostępnych badań klinicznych, które stały się m.in. podstawą klasyfikacji przyjętej przez *Food and Drug Administration* FDA [1] (tabela 1). Znajomość tego podziału leków ułatwia pracę lekarzom, farmaceutom i mikrobiologom klinicznym, ponieważ umożliwia ocenę możliwości zastosowania danego leku u ciężarnej pacjentki.

Stosowanie antybiotyków w zakażeniach o niezna-nej etiologii czyli tzw. antybiotykoterapia empiryczna, budzi obecnie sporo kontrowersji. Podjęcie zbyt pochopnej decyzji o stosowaniu leków przeciwbakteryjnych (często w infekcjach wirusowych) prowadzi do wygenerowania szczepów wieloopornych i konieczności poszukiwania nowych antybiotyków.

Podając kolejne antybiotyki na podstawie kryteriów wyłącznie empirycznych nie pomagamy pacjentowi, a oporność na aktualnie podawane leki wzrasta, ponadto generowane są szczepy patogennych bakterii wieloopornych. Często na skutek wielokrotnego podawania antybiotyków dochodzi do bogatej kolonizacji grzybami, w czego następstwie w wyniku spadku odporności u ciężarnej pacjentki może rozwinąć się zakażenie grzybicze [27]. U kobiet ciężarnych grzybica pochwy może prowadzić do okołoporodowych zakażeń noworodków. Zatem również z tego względu antybiotyki powinny być u kobiet w ciąży stosowane bardzo ostrożnie. Nadmierne stosowanie np. cefalosporyn może doprowadzić do wygenerowania bardzo groźnej dla kobiet ciężarnych (ze względu na powinowactwo do macicy i płodu) *Listeria monocytogenes* [26]. Patogen ten występuje powszechnie w żywności, przechowywanej nawet w temperaturze lodówki

## The safety of beta-lactam antibiotics in pregnancy

Pharmacokinetics of drugs during pregnancy is very often changed. Elimination of many antibacterial drugs is enhanced during pregnancy, necessitating either a shorter dosing interval or an increased dose with the standard dosing interval. The purpose of antibiotic treatment in pregnant women is to treat the mother and/or the fetus. Therefore, we should know if antibiotic administered to the mother cross the placenta and reach the fetus. The effect of antibiotic on a fetus depends on the type of drug, the amount of drug taken, the duration of therapy and the trimester of pregnancy. The beta-lactam antibiotics are the most common antibacterial drugs used in pregnant women and knowledge of their safety and pharmacokinetics in pregnancy is needed for adjustment dosage regimen.

**Keywords:** beta-lactam antibiotics, pregnancy.

© Farm Pol, 2009, 65(3): 209-213

i zazwyczaj pozostaje nieszkodliwy, ale dla kobiet w ciąży stanowi ryzyko zakażenia. *Listeria monocytogenes* jest naturalnie oporna na cefalosporyny,

Tabela 1. Klasyfikacja działania leków w czasie ciąży wg FDA [1]

Kategoria	Czynniki ryzyka dla płodu
A	Badania kontrolowane przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leków na płód.
B	Badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet w ciąży.
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód (działanie teratogenne, embriotoksyczne), lecz brak jest badań kontrolowanych u kobiet ciężarnych; leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu.
D	Istnieje udokumentowane ryzyko dla ludzi wynikające ze stwierdzonego szkodliwego działania leków na płód. Leki tej kategorii można stosować u kobiet ciężarnych w stanach zagrażających życiu matki, lecz jedynie w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być zastosowane lub nie są skuteczne.
X	Udokumentowane działanie szkodliwe na płód u ludzi i ryzyko stosowania u kobiety ciężarnej przewyższa wszelkie możliwe korzyści; leki bezwzględnie przeciwwskazane dla kobiety ciężarnej.

dlatego ich nadużywanie może prowadzić do wygenerowania tego gatunku.

Wybór antybiotyku dla kobiety w ciąży jest utrudniony ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód, dlatego powinien być uwarunkowany nie tylko skutecznością, ale również bezpieczeństwem stosowania w okresie prenatalnym. Antybiotyki, których stosowanie wiąże się z udokumentowanym ryzykiem dla płodu stosuje się jedynie w sytuacji zagrożenia życia matki, kiedy leki kategorii A, B lub C nie mogą być zastosowane lub nie są skuteczne.

W celu podwyższenia bezpieczeństwa terapii w okresie ciąży należy kierować się następującymi zasadami:

- stosować leki tylko ze wskazań bezwzględnych,
- unikać stosowania leków w okresie organogenezy (tj. 14–56 dniu ciąży) oraz w okresie przedporodowym (ze względu na potencjalny wpływ na akcję porodową oraz niedojrzałość enzymatyczną noworodka),
- nie stosować leków, co do których istnieje nawet minimalne podejrzenie o działanie teratogenne,
- wybierać leki o dobrze poznanych mechanizmach działania i dużym wskaźniku terapeutycznym,
- nie ordynować leków nowych, których farmakodynamika i farmakokinetyka nie zostały wystarczająco poznane,
- stosować minimalne dawki efektywne leków, które jednocześnie będą dawkami terapeutycznymi, przez możliwie najkrótszy czas. Podawanie dawek zbyt niskich nie tylko nie daje klinicznych efektów, ale przy uzyskaniu stężeń podprogowych może generować szczepy odporne – w czego konsekwencji drobnoustroje nie giną, ale zaczynają się przyzwyczajać do obecności antybiotyku w środowisku,
- unikać polipragmazji,
- leczenie przewlekłe lekami o małym wskaźniku terapeutycznym należy prowadzić w warunkach kontroli stężenia leku we krwi matki,
- **dobór antybiotyku musi być uwarunkowany wynikiem antybiogramu** (który należy wykonać nawet przy natychmiastowej konieczności wdrożenia antybiotykoterapii) oraz oznaczeniem stężenia białka ostrej fazy (CRP) lub prokalcytoniny. W warunkach szpitalnych ze względu na ryzyko rozwoju poważnego zakażenia należy w pierwszej kolejności pobrać materiał biologiczny do badań i włączyć w miarę szeroko działający antybiotyk. Jednak zawsze, nawet po otrzymaniu wstępnych wyników badań, należy wdrożyć antybiotyk o węższym spektrum, a po otrzymaniu ostatecznego wyniku zastosować celowany antybiotyk zgodnie z antybiogramem,
- wnikliwie obserwować skutki prowadzonego leczenia u matki i płodu,
- nie stosować leków o bardzo długim biologicznym okresie półtrwania  $t_{0,5}$  (zwłaszcza u pacjentek z niewydolnością nerek),

- nie stosować lekówznacznie kumulujących się w tkankach (o dużej wartości objętości dystrybucji  $V_d$ ),
- unikać preparatów stanowiących nowe połączenia substancji leczniczych,
- nie stosować leków, które wcześniej wywoływały reakcje nadwrażliwości.

Teratogenne działanie leku wynika przede wszystkim z dawki, która dociera do płodu, czasu ekspozycji oraz okresu rozwoju płodu. Dawka leku, która osiąga krążenie płodowe jest determinowana jego właściwościami fizykochemicznymi. Łatwiej przez barierę łożyskową penetrują leki o małej masie cząsteczkowej i o charakterze lipofilnym. Ze względu na różnicę w pH krwi matki (7,4) i płodu (7,2) leki o charakterze słabych zasad silniej kumulują się w organizmie dziecka. Dodatkowo w ciąży zachodzą fizjologicznie zmiany w farmakokinetyce leków, które ostatecznie determinują ich działanie. Zmiany w farmakokinetyce leków u kobiet ciężarnych obejmują etap wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania [12].

### Zmiany w farmakokinetyce leków u kobiet ciężarnych

**Wchłanianie** leków u kobiet w ciąży jest zmienione przez:

- zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego, które opóźnia czas opróżniania żołądka i jelit o np. 30–50%; przedłużone przebywanie w przewodzie pokarmowym leków, które ulegają efektowi pierwszego przejścia w jelicie może zmniejszać ich dostępność biologiczną, a więc ułamek dawki leku wchłoniętego do krążenia ogólnego,
- zmniejszenie sekrecji kwaśnego soku żołądkowego i wzrost pH w żołądku. Zmiany te wpływają na zwiększenie stopnia jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów, co ogranicza ich wchłanianie,
- nudności, wymioty [12, 15].

**Dystrybucja** leków jest uzależniona od następujących zmian w ciele kobiety ciężarnej:

- przyrost objętości krwi (35–40%) i osocza (40–50%). Zwiększenie objętości płynów organizmu (nawet do 8 l) przyczynia się do hemodilucji i wpływa na wzrost objętości dystrybucji ( $V_d$ ), zwłaszcza leków hydrofilnych i redukcję ich stężenia we krwi;
- zmniejszenie stężenia albumin (np. 20%) i wypieranie leków z połączeń z białkami zwiększa frakcję leku wolnego, który może przechodzić do krążenia płodowego;
- przyrost tkanki tłuszczowej zwiększa objętość dystrybucji leków o właściwościach lipofilnych;
- nasilenie procesów lipolizy i powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych, które wypierają leki z połączeń z białkami i zwiększa frakcję wolnego leku, który może przechodzić do krążenia płodowego [12, 15];

**Tabela 2.** Charakterystyka wybranych penicylin stosowanych w okresie ciąży [1, 3, 4, 15]

Lek	kategoria	uwagi
<b>Penicyliny naturalne</b>		
Benzylopenicylina (penicylina G)	B	przechodzenie przez barierę łożyskową – 44%
Fenoksymetylopenicylina (penicylina V)	B	
<b>Penicyliny izoksazolowe</b> – ze względu na niewrażliwość na działanie soku żołądkowego mogą być stosowane doustnie.		
Dikloksacylina	B	– ze względu na potencjalne działanie neurotoksyczne nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży z niewydolnymi nerkami
Kloksacylina	B	– wysoki stopień wiązania z białkami (>90%) wpływa na niewielkie przenikanie przez barierę łożyskową (<10%)
<b>Aminopenicyliny</b>		
Amoksycyлина (amoksycyлина z kwasem klawulanowym*)	B (*B)	bardzo dobrze penetruje przez łożysko (*lek podany w okresie okotoporodowym może przedłużyć poród i opóźnić spontaniczne oddychanie noworodka, dlatego nie zaleca się jego stosowania w okresie okotoporodowym)
Ampicylina	B	kumuluje się w płynie owodniowym
<b>Karboksypenicyliny</b>		
Karbenicylina	B	– stosowanie karboksypenicylin należy ograniczyć do zakażeń zagrażających życiu
Tikarcyлина	B	– przy współistniejącej niewydolności nerek istnieje większe ryzyko zaburzeń elektrolitowych
<b>Ureidopenicyliny</b>		
Azlocyлина	B	dobrze penetruje do płynu owodniowego
Mezlocyлина	B	częściej powoduje zakrzepowe zapalenie żył
Piperacylina	B	– osiąga bardzo wysokie stężenie w żółci, toteż może zaburzać czynność wątroby – słabo przenika do płynu owodniowego

**Metabolizm** leków w ciąży może ulec zmianie na skutek indukcji enzymów CYP<sub>3A4</sub>, CYP<sub>2D6</sub>, CYP<sub>2C9</sub>, UGT<sub>1A4</sub>, UGT<sub>2B7</sub> oraz inhibicji enzymu CYP<sub>1A2</sub>, CYP<sub>2C19</sub> [24, 25].

**Wydalenie** leków u kobiety ciężarnej jest zmienione, ponieważ nerkowy przepływ osocza zwiększa się o 60–80% podczas I i II trymestru ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze), co przekłada się na większe przesączanie kłębuszkowe (o 40–65%) i sprawniejsze wydalanie leków drogą nerkową [12, 15, 16, 17].

Powszechna ostrożność w ustalaniu dawki antybiotyku u kobiety ciężarnej nie zawsze przynosi pożądaną efekt. Sprawniejsza eliminacja leku z organizmu kobiety, powodowana głównie zwiększonym przepływem krwi przez nerki, może prowadzić do uzyskania stężenia subterapeutycznego i w konsekwencji klinicznego niepowodzenia terapii. W badaniu porównawczym Heikkilä i wsp. [2], którego celem była ocena rutynowo stosowanego schematu dawkowania penicyliny V, wykazano, iż u kobiet ciężarnych, w porównaniu do kobiet nie będących w ciąży, lek wykazuje nasiloną eliminację i istotną zmianę parametrów farmakokinetycznych (zmniejszenie AUC, skrócenie  $t_{0,5}$ , zwiększenie klirensu nerkowego i osoczonego leku). Takie zmiany w farmakokinetyce leku usprawiedliwiają zastosowanie wyższych dawek antybiotyku bądź skrócenie przedziału dawkowania (6–8 h) [2]. Również dla piperacyliny sugeruje się ustalenie wyższych

dawek dla kobiet w ciąży ze względu na istotnie większą objętość dystrybucji i klirens antybiotyku w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży [5]. Przy dawce 4,0 g/24 h oznaczone stężenie maksymalne piperacyliny u kobiet w ciąży wynosiło 87,5 mg/L, a u kobiet niebędących w ciąży 172,2 mg/L [5]. Wykazano również wpływ ciąży na farmakokinetykę takich antybiotyków, jak gentamycyna i ceftriakson [6]. W badaniu porównawczym dotyczącym imipenemu u kobiet we wczesnej (8,6 ± 1,5 tygodnia) i późnej ciąży (38,7 ± 1,2) oraz kobiet niebędących w ciąży uzyskano dane przemawiające za koniecznością zwiększenia dawki tego antybiotyku w ciąży niezależnie od jej etapu. Średnie wartości stężenia maksymalnego imipenemu oznaczone u pacjentek wynosiły odpowiednio:

$$C_{\text{wczesna ciąża}} = 14,7 \pm 4,9 \mu\text{g/ml}, C_{\text{późna ciąża}} = 14,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}, C = 43,0 \pm 28,3 \mu\text{g/ml}.$$

Wskazują one jednoznacznie na obniżenie wartości stężenia imipenemu we krwi pacjentek będących w ciąży. Objętość dystrybucji natomiast zmieniała się w następujący sposób:

$$Vd_{\text{wczesna ciąża}} = 0,98 \pm 0,45 \text{ L/kg}, Vd_{\text{późna ciąża}} = 0,59 \pm 0,19 \text{ L/kg}, Vd = 0,33 \pm 0,10 \text{ L/kg} [7].$$

Jednym z leków, w stosunku do których nie wykazano istotnych zmian w stężeniach we krwi u kobiet w ciąży jest cefazolina. Lek ten może stanowić dobrą opcję terapeutyczną przed chirurgicznymi zabiegami ginekologicznymi [6]. Należy jednak pamiętać, że nie stanowi zabezpieczenia przed wszystkimi patogenami.

**Tabela 3.** Charakterystyka wybranych cefalosporyn stosowanych w okresie ciąży [13, 15, 18–23].

Lek	Kategoria	Uwagi
<b>Cefalosporyny I generacji</b>		
Cefradyna	B	nie jest wskazana u kobiet w ciąży z niewydolnością wątroby i nerek
Cefadroksyl	B	nie jest wskazany w I trymestrze ciąży
Cefaleksyna	B	– przeciwwskazana w I trymestrze ciąży – penetruje przez łożysko tylko w końcowym okresie ciąży
Cefazolina	B	nie jest wskazana u kobiet w ciąży z niewydolnością wątroby i nerek
<b>Cefalosporyny II generacji</b>		
Cefamandol	B	– może wywołać hipotrombinemię, której można zapobiec przez podanie zi. K – może spowodować zakrzepowe zapalenie żył
Cefoksytyna		przeciwwskazana w I trymestrze ciąży
Cefuroksym	B	w osoczu płodu i płynie owodniowym osiąga stężenie terapeutyczne
<b>Cefalosporyny III generacji</b>		
Cefotaksym	B	– przeciwwskazany szczególnie w I trymestrze ciąży – po podaniu <i>i.v.</i> lub <i>i.m.</i> osiąga stężenie we krwi płody przewyższające MIC dla głównych patogenów
Ceftizoksym	B	– stosować tylko w wyjątkowych przypadkach – stężenie we krwi płodu i w płynie owodniowym jest wyższe niż we krwi matki
Ceftriakson	B	– we krwi płodu osiąga np. 20% stężenia matki – posiada długi $t_{0.5}$ (np. 8 h) – w ciąży osiąga mniejsze stężenie we krwi
Ceftazidim	B	– nie zaleca się jego stosowania w I trymestrze – łatwo i szybko przechodzi do krążenia płodu

**Tabela 4.** Charakterystyka monobaktamów stosowanych w okresie ciąży [1, 11, 14]

Lek	Kategoria	Uwagi
Aztreonam	B	Lek dobrze przenika przez łożysko do krążenia płodu

### Bezpieczeństwo stosowania wybranych leków przeciwbakteryjnych u kobiet w ciąży

#### Penicyliny/Penicyliny + inhibitor $\beta$ -laktamazy

Penicyliny są najczęściej stosowaną grupą antybiotyków u kobiet w ciąży, ze względu na ich niewielką toksyczność narządową. Charakteryzują się łatwą penetracją przez barierę łożyskową i najczęściej osiągają stężenia we krwi płodu np. 50% wartości stężenia u matki (tabela 2) [1, 3, 4, 15].

#### Cefalosporyny

Cefalosporyny przenikają przez barierę łożyskową szybko i łatwo, co determinuje osiąganie znacznych stężeń w krwi płodu. Stężenie tej grupy antybiotyków we krwi kobiety ciężarnej jest też z reguły niższe niż u nieciężarnych (tabela 3) [13, 15, 18–23].

#### Monobaktamy

Przedstawicielem tej grupy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych jest aztreonam, który działa na tlenowe bakterie Gram-ujemne i charakteryzuje się niewielką toksycznością (tabela 4) [11, 14].

**Tabela 5.** Charakterystyka karbapenemów stosowanych w okresie ciąży [1, 7–9, 13]

Lek	Kategoria	Uwagi
Imipenem	C	– lek penetruje przez barierę łożyskową – badania na ciężarnych małpach, przy stosowaniu dawek przekraczających dawkę zalecaną dla ludzi, wykazały toksyczne działanie (wymioty, biegunka, brak łaknienia, poronienia)
Meropenem	B	– poziom przechodzenia leku przez łożysko nie został dotychczas oszacowany i niewiele jest dostępnych danych oceniających bezpieczeństwo stosowania meropenemu u kobiet w ciąży, dlatego nie zaleca się jego stosowania u kobiet w ciąży – w badaniach na ciężarnych szczurach i małpach, przy zastosowaniu dawek wyższych niż u ludzi, wykazano jedynie niewielki wpływ na obniżenie masy urodzeniowej potomstwa

#### Karbapenemy

Imipenem wykazuje bardzo szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego (bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne zarówno tlenowe, jak i beztlenowe, nie działa jednak na gronkowce metycylooporne). Imipenem jest dostępny tylko w połączeniu z inhibitorem dehydropeptydazy (cilastatyną), ponieważ przy udziale tego enzymu ulega w nerkach biotransformacji do neurotoksycznych metabolitów. Meropenem jest natomiast odporny na działanie enzymów nerkowych (tabela 5) [1, 7–9, 13].

## Podsumowanie

Wielokierunkowe zmiany fizjologiczne w organizmie kobiety ciężarnej utrudniają uproszczenie interpretacji losów leków w ustroju i stworzenie prostych, uniwersalnych schematów pozwalających przewidywać np. stężenie leku we krwi u kobiety w ciąży, płodu lub płynie owodniowym. Dlatego bardzo istotne pozostają badania, w których przeprowadzono analizę farmakokinetyki leków, możliwości przechodzenia antybiotyku przez łożysko oraz ocenę bezpieczeństwa stosowania tych leków dla płodu. Takie badania powinny stanowić podstawę do ustalenia indywidualnego schematu dawkowania antybiotyku dla kobiety w ciąży. Uzyskiwanie stężeń subterapeutycznych leków przeciwbakteryjnych niesie bowiem ryzyko nieskuteczności terapii i konieczności zastąpienia danego antybiotyku innym, co niepotrzebnie wydłuża czas ekspozycji płodu na substancje lecznicze.

Przyjęto: 2008.10.13 · Zaakceptowano: 2009.01.25

## Piśmiennictwo

1. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.: Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
2. Heikkilä A.M., Erkkola R.U.: The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1993, 81 (6), 919-21.
3. Pacifici G.M.: Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006, 44 (2), 57-63.
4. Bourget P., Sertin A., Lesne-Hulin A. i wsp.: Influence of pregnancy on the pharmacokinetic behaviour and the transplacental transfer of the piperacillin-tazobactam combination. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998, 76 (1), 21-7.
5. Heikkilä A, Erkkola R.: Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991, 28 (3), 419-23.
6. Popović J, Grujić Z, Sabo A.: Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2007, 32 (6), 595-602.
7. Heikkilä A, Renkonen OV, Erkkola R.: Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992, 36 (12), 2652-5.
8. Product information. Primaxin. Merck & Co., 1994.
9. Product information. Merrem. Zeneca Pharmaceuticals, 1997.
10. Cho N., Fukunaga K., Kunii K. i wsp.: Studies on imipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. *Jpn. J. Antibiot.* 1988, 41 (11), 1758-73.
11. Matsuda S, Oh K, Hirayama H.: Transplacental transfer and clinical application of aztreonam. *Jpn. J. Antibiot.* 1990, 43 (4), 700-5.
12. Lincir I., Rosin-Grget K.: Pharmacotherapy of the dental patient during pregnancy and lactation. *Acta Stomat. Croat.* 2001, 35 (1), 103-8.
13. <http://www.drugsafetysite.com/>
14. Cho N., Fukunaga K., Kunii K. i wsp.: Studies on aztreonam in the perinatal period. *Jpn. J. Antibiot.* 1990, 43 (4), 706-18.
15. Kmiecik-Kotada K., Tomala J.: Farmakoterapia w okresie ciąży. PZWL, Warszawa 1998.
16. Orzechowska-Juzwenko K.: Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.
17. Anger G.J., Piquette-Miller M.: Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008, 83 (1), 184-7. Epub 2007 Sep 19.
18. Takase Z., Fujiwara M., Miyoshi T. i wsp.: A study on ceftriaxone in the perinatal period. *Jpn. J. Antibiot.* 1988, 41 (2), 210-5.
19. Matsuda S., Kashiwakura T., Suzuki M. i wsp.: Clinical and laboratory evaluations of ceftazidime in perinatal use. A study of ceftazidime in the perinatal co-research group. *Jpn. J. Antibiot.* 1986, 39 (8), 2199-213.
20. Takase Z., Miyoshi T., Fujiwara M. i wsp.: A study on ceftazidime in the perinatal period. *Jpn. J. Antibiot.* 1986, 39 (8), 2273-9.
21. Cho N., Fukunaga K., Kunii K.: A study of clinical application of cefotaxime in the perinatal period. *Jpn. J. Antibiot.* 1982, 35 (7), 1855-76.
22. Fortunato S.J., Bawdon R.E., Welt S.I. i wsp.: Steady-state cord and amniotic fluid ceftizoxime levels continuously surpass maternal levels. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988, 159 (3), 570-3.
23. Holt D.E., Fisk N.M., Spencer J.A. i wsp.: Transplacental transfer of cefuroxime in uncomplicated pregnancies and those complicated by hydriops or changes in amniotic fluid volume. *Arch. Dis. Child.* 1993, 68 (1 Spec No), 54-7.
24. Anderson G.D.: Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2006, 2 (6), 947-60.
25. Zhang H., Wu X., Wang H. i wsp.: Effect of pregnancy on cytochrome P-450 3a and P-glycoprotein expression and activity in the mouse: mechanisms, tissue specificity, and time course. *Mol Pharmacol.* 2008, 74 (3), 714-23. Epub 2008 May 28.
26. Dzierżanowska D.: Antybiotyterapia praktyczna. Alfa-medica press, wyd. III, Bielsko-Biała, 2001.
27. Haberek M., Mierzyński R., Leszczyńska-Gorzela B. i wsp.: Kandydoza pochwy i sromu (VVC). *Zakażenia* 2007, 2, 78-81.