

УДК [615.33:577.182.62].035:618.2

Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации

О.У. Стецюк, И.В. Андреева

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

В обзоре представлены некоторые общие аспекты применения антибактериальных препаратов во время беременности, а также рассмотрены современные данные по безопасности применения макролидов при беременности и лактации, отдельные показания для терапевтического и профилактического использования

данной группы препаратов в акушерской практике, определены перспективные направления дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: беременность, лактация, макролиды, безопасность, нежелательные лекарственные реакции.

Emerging Concepts in Use of Macrolides in Pregnancy and Lactation

O.U. Stetsiouk, I.V. Andreeva

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

This paper reviews general issues of the use of antimicrobial agents in pregnant women. Currently available data on safety of macrolides during pregnancy and lactation are considered with the focus on several indications for their therapeutic and prophylactic use in obstetrics.

Perspectives of further studies of this antimicrobial class are proposed.

Key words: pregnancy, lactation, macrolides, safety, adverse drug reactions.

Применение *лекарственных средств* (ЛС) во время беременности и при кормлении грудью на сегодняшний день остается одним из наименее изученных, но практически крайне важных вопросов клинической фармакологии. *Антимикробные препараты* (АМП) занимают особое место в клинической практике, поскольку являются одними из наиболее часто назначаемых классов ЛС, действие которых направлено непосредственно на возбу-

дителя инфекции. При этом незамедлительная и адекватная антимикробная терапия зачастую играет ключевую роль для спасения жизни, предотвращения серьезных осложнений и предупреждения дальнейшего распространения инфекции у этого контингента больных.

Показания для назначения АМП при беременности и лактации

Назначение АМП беременным или кормящим женщинам может преследовать несколько основных целей: 1) лечение инфекции у женщины, причем это могут быть как банальные инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, так и *инфекции, передаваемые половым путем* (ИППП), а также инфекции,

Контактный адрес:

Ольга Ульяновна Стецюк

Эл. почта: Olga.Stetsiouk@antibiotic.ru

характерные исключительно для периода беременности (например, хориоамнионит), родов и послеродового периода (эндометрит); 2) лечение инфекции у беременной для предотвращения инфицирования плода или лечения инфекции у плода (например, при сифилисе); 3) лечение инфекции у плода (например, токсоплазмоза); 4) профилактика интранатального инфицирования плода (листериями, стрептококками группы В); 5) профилактика осложнений со стороны матери и новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек при недоношенной беременности; 6) профилактика инфекционных осложнений при операции кесарева сечения.

Актуальность проблемы инфекций во время беременности

Инфекции достаточно часто возникают во время беременности или выявляются при обследовании беременных женщин. Беременность является весьма уязвимым состоянием, предрасполагающим к заражению и последующему развитию инфекционных заболеваний. При этом может пострадать не только беременная женщина, но также и плод или новорожденный. Инфекционные заболевания женщины во время беременности могут приводить к развитию таких осложнений, как самопроизвольные аборт (выкидыши), неразвивающаяся беременность, пороки развития плода, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды, аномалии прикрепления и предлежания плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода и его гипоксия, внутриутробная инфекция и др. [1]. Тяжесть поражения плода может быть связана как с прямыми последствиями его инфицирования, так и с опосредованным воздействием на плод патологических изменений в организме матери вследствие развития инфекции.

Наиболее частыми являются инфекции мочевыводящих путей (бактериурия, цистит, пиелонефрит), отмечаемые у 2–7% беременных [2], инфекции дыхательных путей, включая внебольничную пневмонию, а также ИППП [3].

Риск неблагоприятных последствий инфекций во время беременности, как для матери, так и для плода или новорожденного, определяет необходимость проведения эффективной антибактериальной терапии при бактериальных инфекциях у беременной женщины.

Фармакоэпидемиология АМП во время беременности

На сегодняшний день доступно большое количество антимикробных препаратов, которые

могут использоваться для профилактики и лечения инфекционных осложнений в акушерстве. Антибиотики являются одними из наиболее часто назначаемых беременным женщинам рецептурных препаратов [4]. По данным различных исследований, АМП входят в перечень десяти наиболее часто применяемых во время беременности препаратов [5–9], а частота назначения антибиотиков для системного применения составляет от 5,8–8% [10] до 28,7% [11, 12]. По данным фармакоэпидемиологического исследования применения ЛС у беременных, проведенного на базе 18 женских консультаций 6 городов Центрального федерального округа России, АМП для системного применения назначались каждой пятой (21,5%), а лекарственные формы АМП для местного применения – каждой второй (50,3%) беременной [13].

Особенности антибактериальной терапии во время беременности

При назначении АМП беременным важно обеспечить адекватное лечение инфекции, избегая при этом неблагоприятного воздействия на плод. При проведении антибактериальной терапии во время беременности следует учитывать тяжесть и возможные последствия инфекции, риск тератогенного или эмбриотоксического воздействия АМП, изменения фармакокинетики ЛС в разные периоды беременности.

При назначении лечения во время беременности всегда существует риск неблагоприятного (тератогенного или токсического) воздействия ЛС на плод, находящийся на разных стадиях развития, а также на организм новорожденного. Практически все АМП проникают через плаценту и потенциально способны вызывать нежелательные реакции у плода. Наиболее серьезным риском, связанным с назначением ЛС беременным, является возможное тератогенное действие препарата. И хотя только для относительно небольшого числа препаратов безусловно доказано их тератогенное действие у человека, ни одно ЛС не может считаться абсолютно безопасным для применения во время беременности [14].

Таким образом, назначение любых ЛС, в том числе АМП, во время беременности требует соблюдения баланса между ожидаемой пользой для матери и потенциальным риском для плода. При тяжелых инфекциях во время беременности антибактериальную терапию следует начинать незамедлительно, а при заболеваниях, не представляющих серьезного риска, например при бактериальном вагинозе, терапию можно отложить до завершения I триместра беременности.

Следует отметить, что на сегодняшний день безопасность и особенности применения во время беременности изучены только для небольшого числа АМП. Информация по влиянию частых осложнений течения беременности на эффективность и клиренс различных ЛС является крайне скудной. Имеются только отрывочные сведения о возможных отдаленных последствиях внутриутробного воздействия антибиотика на состояние здоровья потомства, в частности имеются сообщения о частоте аллергических заболеваний и инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями [15–17].

Источники информации о безопасности ЛС при беременности

Основным способом получения информации о безопасности ЛС у беременных являются данные регистров рождаемости, эпидемиологические исследования типа «случай – контроль», которые, к сожалению, во многих случаях не позволяют получить своевременные и достоверные сведения по данному вопросу. Даже классификации категорий риска ЛС во время беременности (например, принятая в Швеции – FASS, в США – FDA, в Австралии – ADEC) не лишены неточностей и противоречий [18]. Зачастую безопасность ЛС во время беременности невозможно установить без достаточно широкого применения препарата у данной категории пациентов.

Учитывая недостаток информации о безопасности АМП во время беременности, многие беременные женщины не принимают назначенные им препараты [13], а врачи, в свою очередь, в ряде случаев назначают «безвредные», но малоэффективные антибиотики для лечения инфекций у беременных, откладывают сроки начала антибактериальной терапии или профилактики, что может приводить к неблагоприятным последствиям, как для матери, так и для плода или новорожденного. При наличии показаний для назначения АМП беременность женщины не должна служить основанием для отказа в проведении адекватной терапии. В данном обзоре мы рассмотрим некоторые аспекты применения АМП во время беременности, а также доступные данные по безопасности и эффективности применения макролидов во время беременности.

Особенности фармакокинетики ЛС во время беременности

При проведении лекарственной терапии беременные женщины представляют собой особую уникальную группу пациентов. Физиологические изменения, связанные с беременностью (увеличе-

ние объема циркулирующей жидкости, появление дополнительного плацентарного «круга кровообращения», увеличение сердечного выброса, почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и т.д.), а также патологические изменения при наличии осложнений беременности могут в значительной степени влиять на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС [19] и, как следствие, на эффективность и безопасность проводимой терапии. Так, например, было отмечено, что вариабельность сывороточных концентраций эритромицина у беременных женщин даже на ранних сроках беременности значительно выше, чем у небеременных женщин и у здоровых добровольцев [20].

В процессе нормальной беременности происходят значительные изменения объема распределения, концентрации альбумина сыворотки крови, почечной экскреции и печеночного метаболизма. Объем циркулирующей крови у беременных возрастает почти на 50%, увеличивается также объем внеклеточной жидкости и содержание жировой ткани в организме. Все это может приводить к существенным изменениям в распределении как гидрофильных, так и липофильных препаратов со снижением их сывороточных концентраций [21]. В частности, сывороточные концентрации ампициллина у беременных при назначении стандартной дозы значительно ниже, чем у небеременных женщин [21].

С другой стороны, постепенное снижение концентрации альбумина в сыворотке крови приводит к уменьшению связывания препаратов с белками плазмы крови, и, как следствие, большая часть препарата циркулирует в виде активного несвязанного с белками вещества, способного во многих случаях легко проходить через плаценту [22]. В целом, наибольшей способностью проникать через плаценту отличаются жирорастворимые и неионизированные ЛС с низкой молекулярной массой [23].

Во время беременности также происходит увеличение скорости клубочковой фильтрации, что приводит к ускорению почечной экскреции полярных молекул, при этом элиминация липофильных ЛС может замедляться. Изменения почечной экскреции препаратов с промежуточными характеристиками, а также метаболизма различных ЛС в печени во время беременности вариабельны [21].

И, наконец, физиологические механизмы плода могут вносить некоторый вклад в элиминацию ЛС за счет сульфатирования в печени и почечной экскреции; кроме того, плацента также обладает некоторой метаболизирующей способностью [21].

Макролидные антибиотики в лечении инфекций во время беременности

При лечении наиболее распространенных инфекций во время беременности (инфекций мочевыводящих и дыхательных путей, а также таких ИППП, как сифилис и гонорея) препаратами выбора (с учетом высокой эффективности, безопасности и многолетнего опыта клинического применения) считаются бета-лактамы – пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины и цефалоспорины [24–28]. Эти препараты могут применяться во всех триместрах беременности [29], однако во время беременности отмечается ускоренная элиминация и более низкие сывороточные концентрации этих АМП, в результате чего, теоретически, может потребоваться назначение более высоких доз бета-лактамов [22, 30, 31].

Макролидные антибиотики представляют собой альтернативу бета-лактамам при многих инфекционных заболеваниях (кроме ИМП) во время беременности и являются препаратами выбора у пациенток с реакциями гиперчувствительности на препараты пенициллинового ряда [25, 28, 32–35], а также для лечения инфекций, вызванных «атипичными» возбудителями – хламидиями, микоплазмами, легионеллами [28, 36].

Можно выделить две основные области применения макролидов для лечения инфекций во время беременности. Во-первых, спектр активности макролидов включает основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций, как «типичных», так и «атипичных». В связи с этим макролиды могут с успехом применяться для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей у беременных женщин. И, во-вторых, макролиды представляют собой ключевые препараты для лечения хламидийной инфекции во время беременности.

Основные аспекты безопасности применения макролидов при беременности

По риску при применении во время беременности макролиды относятся к следующим категориям: эритромицин, азитромицин (категория «В» по классификации FDA) и кларитромицин (категория «С»), а для других макролидов – джозамицина, мидекамицина, спирамицина и рокситромицина категории FDA не определены [37]. Официальная информация о возможности применения макролидов при беременности и лактации согласно типовым клинико-фармакологическим статьям Государственного реестра ЛС РФ приведена в таблице [38].

Оценить возможные риски применения различных макролидов во время беременности очень сложно. Следует еще раз подчеркнуть, что, в целом, существует крайне мало рандомизированных исследований и метаанализов, посвященных оценке эффективности и безопасности АМП при инфекциях различной локализации у беременных. Поэтому представленная выше официальная информация (как FDA, так и Реестра ЛС) во многих случаях отражает не столько доказательные данные по безопасности и эффективности макролидов, сколько сложившуюся (в том числе и в результате маркетинговой политики фармацевтических компаний) практику их применения в соответствующей стране.

Эритромицин. Эритромицин широко применялся для лечения инфекций у беременных женщин на протяжении более полувека и был включен как в национальные, так и в международные (ВОЗ) рекомендации. Несмотря на известные недостатки (фармакокинетическую характеристику, лекарственные взаимодействия, нежелательные реакции) эритромицин (кроме эстолата) рассматривался как один из наиболее хорошо изученных и безопасных антибиотиков для применения во время беремен-

Возможность применения макролидов при беременности и лактации (по данным Государственного реестра ЛС РФ) [38]

| Макролид | Применение при беременности | Применение в период лактации |
|---------------|---------------------------------------------------------|------------------------------|
| Эритромицин | Не противопоказан (кроме эритромицина эстолата) | С осторожностью |
| Олеандомицин | С осторожностью | С осторожностью |
| Кларитромицин | С осторожностью | Противопоказан |
| Рокситромицин | Противопоказан | Противопоказан |
| Азитромицин | С осторожностью | Противопоказан |
| Спирамицин | Показан для лечения токсоплазмоза во время беременности | Противопоказан |
| Джозамицин | Возможно | Возможно |
| Мидекамицин | С осторожностью | С осторожностью |

ности. Эритромицин в незначительной степени (3%) проникает через плаценту [39], поэтому его неблагоприятное влияние на плод считалось маловероятным.

Эритромицин эстолат противопоказан при беременности, так как у беременных женщин, принимавших его во время II триместра беременности, явления гепатотоксичности были отмечены в 10% случаев [40]. В то же время при анализе 230 случаев применения эритромицина или эритромицина эстолата во время беременности не было выявлено неблагоприятных воздействий этих препаратов на плод [41].

Исследование типа «случай – контроль», проведенное на основании анализа данных Венгерской наблюдательной системы по врожденным аномалиям развития (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities – HCCSCA), в котором эритромицин во время беременности получали 285 женщин, также не выявило тератогенного эффекта данного препарата [42]. Однако в этом исследовании было отмечено повышение риска возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы при применении эритромицина в любые сроки беременности (ОШ – 1,6; 95% ДИ – 1,1-2,4), но вследствие малого числа зарегистрированных случаев терапии эритромицином на ранних сроках беременности данный показатель оказался статистически незначимым.

И только при анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости (Swedish Medical Birth Registry – SMBR) за период с июля 1995 г. по конец 2002 г. (677 028 детей, 666 046 родов), выяснилось, что у детей, чьи матери принимали эритромицин на ранних сроках беременности (3 546 детей), повышался риск возникновения врожденных аномалий развития (ОШ – 1,24; 95% ДИ – 1,01–1,51), что было связано с повышением частоты развития аномалий со стороны сердечно-сосудистой системы (ОШ – 1,92; 95% ДИ – 1,37–2,68). Кроме того, было выявлено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорожденных, матери которых принимали эритромицин на ранних сроках беременности: *относительный риск* (ОР) – 3,0; 95% ДИ – 1,1–8,5 [43].

Предположительно тератогенное действие эритромицина связано с воздействием его на специфические калиевые каналы (IKr) в сердце, кодируемые геном человека hERG (human ether a-go-go related gene), которые играют важную роль в регуляции сердечного ритма в периоде раннего эмбриогенеза ещё до того, как завершены процессы иннервации в сердце (на 5–9-й неделе беременности). В исследованиях *in vitro* показано, что среди

макролидов наиболее выраженной способностью воздействия на IKr-каналы обладают кларитромицин, рокситромицин, эритромицин, джозамицин и олеандомицин. Подобные эффекты не описаны для азитромицина и спирамицина [44].

Таким образом, представленные выше исследования наглядно демонстрируют, что для выявления потенциального тератогенного эффекта препарата необходим анализ нескольких тысяч, а не единичных фактов и даже не сотен случаев применения данного ЛС во время беременности.

На основании всего вышеизложенного эритромицин нельзя рассматривать как безопасный для плода и новорожденного препарат при лечении инфекций во время беременности.

Азитромицин. На сегодняшний день азитромицин является, пожалуй, единственным из современных макролидов, для которого накоплен и проанализирован достаточный объем информации по применению его во время беременности, что позволяет обоснованно судить о его безопасности и эффективности у данной категории пациентов.

Согласно результатам нескольких фармакокинетических исследований азитромицина у беременных [39, 45–47] азитромицин в небольшой степени поступает к плоду, что дает основания предполагать его недостаточную эффективность для лечения внутриутробных инфекций. Но, с другой стороны, плацентарный барьер предотвращает значимое воздействие препарата на плод при лечении инфекций у матери.

Уже несколько лет азитромицин широко применяется в клинической практике для лечения инфекций у беременных женщин. Так, по результатам 4-летнего ретроспективного исследования применения АМП у 17 732 беременных женщин, которые были представлены W.H. Taft с соавт. на ежегодной конференции Общества по инфекционным болезням в акушерстве и гинекологии в 2002 г., азитромицин для лечения инфекций во время беременности назначался для лечения в 8% случаев. Большинство пациенток (836 женщин) получали препарат на поздних сроках беременности, 488 пациенток – во II триместре и 143 пациентки – в I триместре [48].

Представленные в литературе результаты отражают предпочтения врачей в отношении выбора антибактериальных препаратов для лечения инфекций у беременных женщин. Так, согласно опросу, проведенному McGregor с соавт. в 1998 г. [49], 61% акушеров-гинекологов рассматривали азитромицин (1 г внутрь однократно) в качестве препарата выбора для лечения хламидийной инфекции во время беременности и отдавали ему предпочтение

в сравнении с эритромицином. По данным исследования М. Sarkar с соавт., опубликованного в 2006 г., основными показаниями для назначения азитромицина беременным женщинам в Канаде были респираторные инфекции – бронхит, синусит и пневмония (82% случаев) и только у 18% женщин препарат применялся для терапии инфекций мочеполовой системы [50].

В большинстве исследований, посвященных применению азитромицина при лечении инфекций у беременных женщин, изучалась не только эффективность и переносимость препарата беременными женщинами, но и безопасность его применения для плода и новорожденного. Описания отдельных случаев [51, 52], результаты РКИ [53–56] и наблюдательных исследований [50, 57, 58] показали, что применение азитромицина во время беременности не приводит к повышению частоты неблагоприятных исходов беременности и не связано с возникновением каких-либо специфических пороков развития у ребенка, при этом частота врожденных аномалий развития не превышала ожидаемого уровня в популяции (0–3%) [50].

В ретроспективном когортном исследовании, выполненном L. Rahangdale с соавт. [57], изучалась безопасность применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных женщин с точки зрения исходов беременности, как для матери, так и для новорожденных. Азитромицин применялся у 178 беременных женщин, амоксициллин и эритромицин – у 22 и у 32 пациенток соответственно. Частота возникновения инфекционных осложнений у матери (хориоамнионит и эндометрит), преждевременных родов и инфекций у новорожденного (конъюнктивит, легочные инфекции) в сравниваемых группах достоверно не отличалась. У новорожденных ($n = 221$), матери которых принимали азитромицин во время беременности, масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар и частота врожденных аномалий развития достоверно не отличались от таковых у детей ($n = 52$), матери которых получали эритромицин или амоксициллин.

В единственном на сегодняшний день проспективном исследовании безопасности применения азитромицина во время беременности, выполненном в рамках Канадской программы оценки риска неблагоприятных воздействий (химических факторов, алкоголя, курения, лекарственных средств, радиации, инфекционных агентов) во время беременности – Motherisk program, было проведено сравнение частоты врожденных аномалий развития у новорожденных и других неблагоприятных исходов беременности (спонтанных аборт и аборт

по медицинским показаниям) в трех группах сравнения [50]. Первую группу составили пациентки с инфекциями, принимавшие азитромицин во время беременности ($n = 123$); вторую ($n = 123$) – пациентки с аналогичными инфекциями, принимавшие другие антибиотики (эритромицин, амоксициллин, клиндамицин, кларитромицин), а третью ($n = 123$) – беременные женщины, которые не имели симптомов инфекций и не получали антимикробных препаратов. В группе пациенток, принимавших азитромицин во время беременности, 88 (72%) получали его в I триместре, 23 (19%) – во II и 12 (9%) – в III триместре беременности. При анализе данных не было выявлено значимых различий по частоте возникновения серьезных врожденных аномалий в трех сравниваемых группах (3,4, 2,3 и 3,4% соответственно). Несмотря на то что число пациенток, включенных в данное исследование, было небольшим, проспективный характер наблюдения и использование контрольных групп существенно повышают доказательную ценность его результатов.

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент доказательные данные по применению азитромицина при беременности позволяют рассматривать его в качестве безопасного для плода варианта антибактериальной терапии.

Кларитромицин. Применение кларитромицина во время беременности не рекомендуется, он отнесен к категории «С» по классификации FDA [59]. Причиной этого послужили результаты исследований тератогенности кларитромицина у животных, в которых было отмечено повышение частоты аномалий развития сердечно-сосудистой системы в случае воздействия препарата *in utero*. В нескольких исследованиях на животных были отмечены случаи расщепления неба у потомства [60]. У обезьян назначение кларитромицина беременным самкам в дозах, создающих концентрации в сыворотке крови в два раза выше терапевтических концентраций у человека, приводило к задержке роста плода [60]. Степень проникновения кларитромицина через плаценту выше (6,1%), чем других макролидов [61], следовательно, он может оказывать относительно большее воздействие на плод.

В многоцентровом проспективном контролируемом исследовании, выполненном в рамках Motherisk program еще в 1998 г. [62], были проанализированы исходы 157 беременностей у женщин, получавших кларитромицин во время беременности, при сравнении с таковыми в контрольной группе пациенток, не принимавших потенциально тератогенных препаратов. Следует отметить, что в исследуемой когорте 122 из 157 женщин полу-

чали кларитромицин в I триместре беременности. В исследуемой и в контрольной группах не было выявлено достоверных различий по частоте врожденных аномалий развития (2,3 и 1,4% соответственно). Однако у беременных, принимавших кларитромицин, была отмечена более высокая частота самопроизвольных аборт – 14% (в контрольной группе – 7%). Тем не менее, вследствие малого размера выборки, эти показатели также оказались статистически незначимыми [62]. Других специальных исследований применения кларитромицина во время беременности не проводилось.

Таким образом, назначение кларитромицина во время беременности является оправданным только в том случае, если отсутствуют более безопасные альтернативы и ожидаемая польза для матери превосходит потенциальные риски для плода.

Рокситромицин. Данные по безопасности применения рокситромицина во время беременности практически отсутствуют. Фармакокинетические исследования показали, что через плаценту проходит всего 4,3% препарата [39]. Единственное опубликованное исследование безопасности данного антибиотика для плода [63] включает анализ 17 случаев непреднамеренного назначения рокситромицина женщинам на ранних сроках беременности. В качестве сравнения использованы данные об исходах беременностей у 170 беременных контрольной группы, не получавших потенциально тератогенных препаратов. Срок родов и масса тела новорожденных достоверно не отличались в исследуемой и контрольной группах. У детей, матери которых принимали рокситромицин на ранних сроках беременности, аномалий развития выявлено не было. Несмотря на крайне малое число наблюдений, авторы все же делают вывод о том, что рокситромицин, по всей видимости, не обладает явным тератогенным потенциалом [63].

Спирамицин. В базе данных Национальной медицинской библиотеки США (Medline) обнаружено 79 публикаций по применению спирамицина во время беременности, подавляющее большинство которых посвящены лечению токсоплазмоза у беременных.

Исследования фармакокинетики спирамицина при беременности показали, что в плаценте и амниотической жидкости создаются высокие концентрации препарата, в связи с чем он рекомендуется для лечения токсоплазмоза у беременных с целью профилактики инфицирования плода [64, 65].

На основании многолетнего опыта использования спирамицина в ряде стран можно сделать вывод о том, что данный антибиотик безопасен для плода [66] и может рассматриваться в качестве

препарата выбора для предупреждения поражения плода при токсоплазмозе во время беременности [66–68]. Проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности спирамицина для терапии других инфекций во время беременности не проводилось.

Джозамицин. Несмотря на то что джозамицин включен в Европейские и Российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных женщин, данные о его эффективности и безопасности у этой категории пациенток практически отсутствуют. Сведений о степени проникновения препарата через плаценту найти не удалось. При поиске в базе данных Medline обнаружено всего 4 публикации, касающихся применения джозамицина при беременности («Josamycin» [MESH] AND «Pregnancy» [MESH]) [69–72], причем одна статья посвящена описанию двух случаев нетипичного начала туляремии [71]. При «ручном» поиске по ссылкам в этих статьях не было обнаружено ни одного рандомизированного контролируемого исследования джозамицина при лечении инфекций у беременных женщин [73].

В публикации, представляющей результаты многолетнего (1980–1996 гг.) популяционного исследования потенциального тератогенного риска спирамицина, рокситромицина, олеандомицина и джозамицина, проведенного Венгерским национальным центром эпидемиологии, авторы прямо указывают на то, что «данное исследование характеризуется недостаточной (точнее, слабой) мощностью для определения тератогенного риска отдельных антибиотиков, и необходимо проведение дальнейших исследований» [70]. Несмотря на то что авторы использовали одну из наиболее крупных баз данных – базу данных Венгерской наблюдательной системы по врожденным аномалиям развития (HCCSCA), включавшую 22865 случаев и 38151 контроль, всего 6 (!) пациенток (4 случая и 2 контроля) получали джозамицин во время беременности. На основании такого мизерного числа наблюдений просто невозможно сделать вывод о наличии или отсутствии тератогенного потенциала у джозамицина, что и признают сами авторы публикации [70].

Таким образом, опыт клинического применения джозамицина для лечения инфекций во время беременности весьма ограничен, крупномасштабные исследования эффективности и безопасности данного антибиотика у беременных не проводились, возможные неблагоприятные перинатальные исходы могли остаться незамеченными, следовательно, нет оснований рекомендовать джозамицин в качестве препарата выбора для лечения беременных женщин.

На основании всего изложенного выше можно сделать вывод о том, что, в целом, макролиды являются относительно безопасными препаратами для применения во время беременности. В то же время различные представители данного класса антибиотиков неравнозначны по степени изученности и безопасности. С учетом выявленного слабого тератогенного эффекта эритромицина представляется обоснованным избегать его назначения во время беременности. На основании имеющихся данных в качестве эффективной и безопасной альтернативы эритромицину может рассматриваться азитромицин. Данных для того, чтобы рекомендовать широкое использование других макролидов во время беременности, на сегодняшний день недостаточно.

Отдельные аспекты профилактического и терапевтического применения макролидов в акушерстве и направленность дальнейших исследований

Применение макролидов при хламидийной инфекции

Одним из наиболее хорошо изученных и бесспорных показаний для назначения АМП во время беременности является хламидийная инфекция. Поскольку имеющаяся доказательная база по эффективности различных макролидов и амоксициллина при лечении хламидийной инфекции у беременных представлена в недавней публикации, доступной в сети Интернет [74], в данном обзоре мы не будем касаться данного аспекта терапевтического применения макролидов.

Применение макролидов при преждевременных родах

Недоношенность является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Считается, что внутриматочная инфекция служит одним из пусковых факторов преждевременных родов [75]. Согласно данным статистики, явные признаки хориоамнионита отмечаются практически в каждом четвертом случае преждевременных родов, особенно при наличии преждевременного разрыва плодных оболочек [76]. При отсутствии адекватного лечения инфекции могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний у матери (пельвиоперитонита, сепсиса и септического шока, септического тромбофлебита вен таза) и новорожденного (сепсиса, менингита, пневмонии).

В связи с этим было проведено множество исследований, посвященных применению антибиотиков при преждевременных родах с целью пролонгации

беременности, снижения частоты инфекций у матери и новорожденного и показателей неонатальной смертности. Наиболее хорошо спланированными исследованиями по данной проблеме были рандомизированные многоцентровые исследования, проведенные S.L. Kenyon с соавт. – ORACLE I [77] и ORACLE II [78]. В первое исследование были включены 4826 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек, во второе – 6295 женщин с преждевременными родами и интактными плодными оболочками. В обоих исследованиях пациенток рандомизированно распределяли в 4 группы: женщинам первой группы назначали эритромицин по 250 мг 4 раза в сутки, во второй группе применяли амоксициллин/клавуланат по 325 мг 4 раза в сутки, пациентки третьей группы получали комбинацию двух указанных антибиотиков, а четвертой группы – плацебо. Длительность применения препаратов в исследовании составляла не более 10 дней, исследуемую терапию отменяли после родов [77, 78].

Оказалось, что у женщин с интактными плодными оболочками антибиотики не улучшали исходы со стороны новорожденного по сравнению с плацебо [78], однако применение АМП уменьшало частоту возникновения инфекций у матери. В когорте пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек применение эритромицина обеспечивало уменьшение частоты неблагоприятных неонатальных исходов по сравнению с плацебо [77]. Терапия эритромицином обеспечивала пролонгацию беременности, уменьшение потребности в применении сурфактанта и оксигенотерапии у новорожденных, а также уменьшение числа случаев бактериемии. Применение амоксициллина/клавуланата или его комбинации с эритромицином приводило к пролонгации беременности, однако не вызывало других благоприятных эффектов, отмеченных в группе монотерапии эритромицином [77]. Кроме того, у новорожденных, матери которых получали амоксициллин/клавуланат, достоверно чаще отмечались случаи некротического энтероколита.

На основании полученных результатов были сформулированы рекомендации по применению антибиотиков при преждевременных родах и при преждевременном разрыве плодных оболочек, обоснованность которых была в дальнейшем подтверждена данными систематических обзоров рандомизированных исследований, выполненных по этой проблеме [79, 80]. Согласно современным представлениям, антибиотики не должны рутинно применяться у женщин с преждевременными родами при интактных плодных оболочках и в отсутствие клинических признаков инфекции.

У пациенток с преждевременным разрывом плодного пузыря показано назначение антибиотиков с целью пролонгации беременности и предупреждения неблагоприятных исходов, как со стороны матери, так и со стороны плода [80]. Предложены две основные схемы назначения АМП: 1) применение препаратов внутривенно 4 раза в сутки (ампициллин 2 г + эритромицин 250 мг) в течение 48 ч, с последующим переходом на пероральный прием 3 раза в сутки амоксициллина (250 мг) с эритромицином (333 мг) в течение 5 дней; 2) применение эритромицина перорально по 250 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. Назначение амоксициллина/клавуланата не рекомендуется, поскольку данный препарат повышает риск возникновения некротического энтероколита у новорожденных.

Таким образом, доказательные данные свидетельствуют, что назначение эритромицина по поводу преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности не только существенно снижает количество случаев хориоамнионита, но и отодвигает время родов и снижает риск тяжелых заболеваний у новорожденных. В то же время, как было указано выше, применение эритромицина во время беременности может оказаться небезопасным. В частности, не исключена возможность возникновения пилоростеноза у новорожденных при применении эритромицина матерью во время беременности [81]. Кроме того, при последующем наблюдении за детьми, матери которых принимали участие в исследованиях ORACLE I и ORACLE II, получены противоречивые результаты. У детей, родившихся в исследовании ORACLE I, не отмечено неблагоприятных последствий внутриутробного воздействия антибиотиков в отношении состояния их здоровья в 7-летнем возрасте [82]. Однако в группе детей, матери которых получали эритромицин (в монотерапии или в комбинации с амоксициллином/клавуланатом), в исследовании ORACLE II выявлена более высокая частота различных функциональных нарушений по сравнению с детьми, матери которых не принимали эритромицин [83]. Кроме того, у детей, подвергавшихся воздействию антибиотиков (эритромицина и / или амоксициллина/клавуланата) *in utero*, отмечена более высокая распространенность детского церебрального паралича по сравнению с группой детей, матери которых получали плацебо [83]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования отдаленных эффектов применения антибиотиков во время беременности на рост и развитие детей. Вторым важным и перспективным направлением исследований является оценка эффективности и безопасности применения азитромицина с целью

улучшения материнских и неонатальных исходов при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Применение макролидов для профилактики инфекционных осложнений при кесаревом сечении

Несмотря на внедрение антибиотикопрофилактики, инфекционные осложнения, такие как эндометрит, инфекции мочевых путей и раневые инфекции, остаются одними из наиболее частых послеоперационных осложнений после проведения операции кесарева сечения [76]. Анализ современных концепций антибиотикопрофилактики при операции кесарева сечения позволил выявить три основных подхода: 1) введение препарата с узким спектром активности (например, цефазолина) после пережатия пуповины; 2) назначение препарата с узким спектром активности перед хирургическим разрезом; 3) применение «расширенных» режимов антибиотикопрофилактики (с включением азитромицина или метронидазола) после пережатия пуповины [84]. Дальнейшее изучение результатов профилактического применения антибиотиков при операции кесарева сечения показало, что назначение препарата перед выполнением хирургического разреза является более эффективным, чем введение его после пережатия пуповины [85, 86]. При этом однократное воздействие антибиотика при введении его перед операцией кесарева сечения не оказывает неблагоприятных эффектов на состояние новорожденного и не повышает частоту возникновения неонатальных инфекций [85, 86].

С другой стороны, исследования, выполненные А.Т. Тита с соавт. [87, 88], показали, что использование «расширенного» режима антибиотикопрофилактики, предусматривающего введение цефалоспорины в комбинации с внутривенным азитромицином после пережатия пуповины, обеспечивает достоверное уменьшение частоты возникновения послеоперационного эндометрита и раневых инфекций [87, 88]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение эффективности и безопасности внутривенного введения комбинации цефалоспорины с азитромицином перед выполнением хирургического разреза с целью профилактики послеоперационных осложнений при операции кесарева сечения.

Применение макролидов при кормлении грудью

В послеродовом периоде у матери также могут возникать инфекции, требующие назначения макролидных антибиотиков. В настоящее время кормление грудью, обеспечивающее массу преимуществ

для здоровья матери и ребенка, рассматривается как «золотой стандарт» вскармливания детей первых 6 месяцев жизни [89–93]. Поэтому прекращение кормления грудью при лечении инфекций у женщины должно рассматриваться в качестве крайней меры и использоваться только в тех случаях, когда применяемый препарат проникает в грудное молоко в высоких концентрациях и его воздействие может причинить вред ребенку.

К сожалению, на сегодняшний день имеется крайне мало конкретной информации о степени проникновения различных АМП, в том числе макролидов, в грудное молоко. В большинстве случаев производители ЛС предпочитают внести в инструкцию по применению препарата указания о нежелательности его применения при кормлении грудью, чем проводить сбор и анализ данных о концентрациях препарата в грудном молоке и возможных последствиях его воздействия на ребенка.

Установлено, что эритромицин секретируется в грудное молоко и создает в нем концентрации от 0,4 до 1,6 мг/л при его назначении матери по 400 мг три раза в сутки и от 1,6 до 3,2 мг/л при применении по 2 г в сутки [94]. Несмотря на данные о способности эритромицина вызывать развитие пилоростеноза у грудного ребенка при воздействии через грудное молоко [95], многие эксперты считают допустимым его применение при кормлении грудью [96].

Кларитромицин, как и другие макролиды, является слабым основанием, и вследствие этого может концентрироваться в грудном молоке. Пиковая концентрация кларитромицина в грудном молоке может достигать 25% от его концентрации в сыворотке крови, а средняя пиковая концентрация его метаболита в грудном молоке составляет 75% от соответствующей сывороточной концентрации [97].

Азитромицин обладает исключительно длительным периодом полувыведения и в определенной степени способен накапливаться в грудном молоке. В одном сообщении описан случай применения азитромицина кормящей женщиной (в дозе 1 г, затем примерно через 60 ч она приняла еще три дозы по 500 мг в сутки). Концентрации препарата в грудном молоке составляли от 0,64 до 2,8 мг/л в разные периоды времени после приема азитромицина [98]. Расчетная доза азитромицина, поступающая ребенку с грудным молоком, в данном случае составляет около 500 мкг в сутки, и такое воздействие можно рассматривать как клинически незначимое.

В другом наблюдении представлены результаты опроса 10 женщин, принимавших азитромицин по 500 мг в сутки в течение 3 дней по поводу пневмо-

нии и продолжавших в это время кормить грудью [99]. При этом у детей никаких нежелательных эффектов (диареи, рвоты, сыпи и т.д.) отмечено не было.

Данные о возможном повышении риска пилоростеноза у детей раннего возраста при лечении кормящих матерей макролидами крайне неоднозначны. Так, в одном из недавних исследований отмечена одинаковая частота нежелательных реакций у детей, матери которых во время лактации получали макролиды или амоксициллин; при этом терапия макролидами не вызывала увеличения числа случаев пилоростеноза [100]. В другом исследовании продемонстрировано достоверное повышение риска пилоростеноза (ОР от 2,3 до 3,0 в зависимости от периода постнатального развития ребенка) при воздействии макролидов через грудное молоко [101]. При стратификации по полу ребенка ОР составил 10,3 (95% ДИ 1,2–92,3) для девочек и 2,0 (95% ДИ 0,5–8,4) для мальчиков [101]. Таким образом, явно необходимы дальнейшие исследования безопасности применения различных макролидов при кормлении грудью для адекватной оценки риска пилоростеноза. На данный момент необходимость применения макролидных антибиотиков у кормящей женщины не должна служить основанием для прекращения грудного вскармливания.

Заключение

Представленная в обзоре информация о применении макролидов при беременности и лактации позволяет выделить несколько основных положений:

- беременность и кормление грудью не должны являться причиной отказа от приема антибактериальных препаратов при наличии показаний для лечения инфекции у матери;
- в целом, макролиды являются относительно безопасными препаратами для применения во время беременности и кормления грудью;
- непреднамеренное применение любого из макролидов на ранних сроках беременности, либо назначение его по показаниям для лечения инфекций у беременной или кормящей женщины ни в коем случае не должно рассматриваться как основание для прерывания беременности или прекращения грудного вскармливания;
- выбор макролидного антибиотика для лечения инфекций во время беременности и при кормлении грудью должен основываться на современных доказательных данных о его безопасности и эффективности, а не на мнении отдельных экспертов или рекламных материалах компании-производителя;

– официальная информация о возможности применения макролидов при беременности и кормлении грудью должна регулярно пересматриваться и приводиться в соответствие с последними научными данными;

– необходимо проведение дальнейших адекватно спланированных исследований для оценки эффективности и безопасности различных макролидов при беременности и кормлении грудью.

Литература

1. Romero R., Espinoza J., Chaiworapongsa T., Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* 2002; 7:259-74.
2. Рекомендации по ведению больных с инфекциями почек, мочевых путей и мужских половых органов Европейской урологической ассоциации. К. Набер, М.С. Бишоп, Т.Е. Бйерклунд-Йохансен [и др.]: пер. с англ. - М., 2008. - 223 с.
3. Чилова Р.Я., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Особенности применения антимикробных препаратов при беременности. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 7:77-89.
4. Andrade S.E., Gurwitz J.H., Davis R.L., et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:398-407.
5. Splinter M.Y., Sagraves R., Nightengale B., Rayburn W.F. Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital. *South Med J* 1997; 90:498-502.
6. Aviv R.I., Chubb K., Lindow S.W. The prevalence of maternal medication ingestion in the antenatal period. *S Afr Med J* 1993; 83:657-60.
7. De Vigan C., De Walle H.E., Cordier S., et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. Occupational Exposures and Congenital Anomalies. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:977-82.
8. de Jong P.C., Nijdam W.S., Zielhuis G.A., Eskes T.K. Medication during low-risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41:191-6.
9. Buitendijk S., Bracken M.B. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:33-40.
10. Headley J., Northstone K., Simmons H., Golding J.; ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:355-61.
11. Villanueva LA, Martinez Ayala H, Garcia Lara E. Drug consumption during pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 1998; 66:423-7.
12. Olesen C., Steffensen F.H., Nielsen G.L., de Jong-van den Berg L., Olsen J., Sorensen H.T. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:139-44.
13. Стриженок Е.А. Фармакоэпидемиология лекарственных средств у беременных. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск, 2005.
14. Shehata H, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15:971-86.
15. McKeever T.M., Lewis S.A., Smith C., Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the west midlands general practice database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:827-32.
16. Bizzarro M.J., Dembry L.M., Baltimore R.S., Gallagher P.G. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008; 121:689-96.
17. Alarcon A., Peca P., Salas S., Sancha M., Omecaca F. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:295-9.
18. Ушкалова Е.А. Лекарственные средства и беременность. *Фарматека* 2003; 2(65).
19. Stika C.S., Frederiksen M.C. Drug therapy in pregnant and nursing women. In: Atkinson AJ, editor. Principles of clinical pharmacology. San Diego (CA): Academic Press, 2001.
20. Philipson A., Sabath L.D., Charles D. Erythromycin and clindamycin absorption and elimination in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19:68-77.
21. Reynolds F., Knott C. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxf Rev Reprod Biol* 1989; 11:389-449.
22. Mucklow J.C. The fate of drugs in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13:161-75.
23. Pacifici G.M. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44:57-63.
24. Sa del Fiol F., Gerenutti M., Groppo F.C. Antibiotics and pregnancy. *Pharmazie*. 2005; 60:483-93.
25. Miller E.L. The penicillins: a review and update. *J Midwifery Womens Health* 2002; 47:426-34.
26. Cavenee M.R., Farris J.R., Spalding T.R., et al. Treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81:33-8.
27. Friese K. Antibiotic therapy in pregnancy (article in German). *Immun Infekt* 1993; 21:111-4.
28. Leophonte P. Antibiotics during pregnancy and breast feeding: consequences for the treatment of respiratory infections. *Rev Mal Respir* 1988; 5:293-8.
29. Garland S.M., O'Reilly M.A. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy. *Drug Saf* 1995; 13:188-205.
30. Ellegard E.K. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004; 26:149-59.
31. Heikkila A., Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27:49-62.

32. Di Lorenzo G., Mansueto P., Melluso M., et al. Allergy in pregnancy (article in Italian). *Clin Ter* 1994; 145:223-9.
33. Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25:145-52.
34. Ambro B.T., Scheid S.C., Pribitkin E.A. Prescribing guidelines for ENT medications during pregnancy *ENT J* 2003; 82:565-8.
35. Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD000098.
36. Bryskier A. Antimicrobial Agents. Antibacterials and Antifungals. ASM Press. Washington, USA, 2005.
37. Жаркова Л.П., Ушкалова Е.А., Карпов О.И. Применение антиинфекционных препаратов при беременности и кормлении грудью. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., ред. Смоленск: МАКМАХ, 2007 г. С. 423-34.
38. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Типовые клинко-фармакологические статьи. <http://www.regmed.ru/search.asp>
39. Heikkinen T., Laine K., Neuvonen P.J., Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2000; 107:770-5.
40. McCormack W.M., George H., Donner A. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *AntiMicrob Agents Chemother* 1977; 12:630-5.
41. Heinonen O.P., Sloane D., Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton (MA): Publishing Sciences Group, 1977:435.
42. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.Y., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod. Toxicol* 1999; 13:531-6.
43. Kallen B.A.J., Otterblad Olausson P., Danielsson B.R. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20:209-14.
44. Volberg W.A., Koci B.J., Su W., et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:320-7.
45. Юрьев С.Ю., Евтушенко И.Д., Огородова Л.М. Определение концентрации азитромицина в хориальной ткани в первом триместре беременности. *Антибиот и химиотер* 2004; 49:10-2.
46. Stray-Pederson B. The European Research Network on Congenital Toxoplasmosis Treatment Group. Azithromycin levels in placental tissue, amniotic fluid and blood. In: The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996, abstr. A68.
47. Ramsey P.S., Vaules M.B., Vasdev G.M., et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:714-718.
48. DeMott K. Azithromycin commonly used in pregnancy. *International Medical News Group* 2002. http://findarticles.com/p/articles/mi_m0CYD/is_20_37/ai_93531959?tag=artBody;col1
49. McGregor J.A., Hager W.D., Gibbs R.S., et al. Assessment of office-based care of sexually transmitted diseases and vaginitis and antibiotic decision-making by obstetrician-gynecologists. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6:247-51.
50. Sarkar M., Woodland C.C., Koren G., Einarson A.R.N. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6:18.
51. Ogasawara K.K., Goodwin T.M. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:12-6.
52. Choi E.K., Pai H. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1538-9.
53. Simunic V., Vrcic H., Culig J., et al. Single dose of azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease in infertile and pregnant women. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 2.21.
54. Jacobson G.F., Autry A.M., Kirby R.S., et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1352-4.
55. Adair C.D., Gunter M., Stovall T.G., et al. *Chlamydia* in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 91:165-8.
56. Edwards M.S., Newman R.B., Carter S.G., et al. Randomized clinical trial of azithromycin vs erythromycin for the treatment of *Chlamydia cervicitis* in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997; 4:333-7.
57. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M. et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex. Transm. Dis.* 2006; 33: 106-10.
58. Wilton L.V., Pearce G.L., Martin R.M., et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 882-9.
59. Amsden G.W. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther.* 1996; 18:56-72.
60. Biaxin (Clarithromycin). Product Information. Rx List. Internet Drug Index. <http://www.rxlist.com/biaxin-drug.htm>
61. Witt A., Sommer E.M., Cichna M., et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:816-9.
62. Einarson A., Philips E., Mawje F., et al. A prospective controlled study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15:523-5.
63. Chun J.Y., Han J.Y., Ahn H.K., et al. Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(3):189-92.
64. Farhat C.K., Calvalho L.H.F.R., Chung S.S., et al. Toxoplasmosis II. *J Pediatr* 1981; 51:344-7.
65. Gratzl R., Sodeck G., Platzer P., e.a. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:12-6.
66. Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med.* 1974; 50:1110-6.
67. Carter A.O., Frank J.W. Congenital toxoplasmosis: epi-

- demiological features and control. *Can Med Assoc J* 1986; 135:618-23.
68. Desmonts G., Daffos F., Forrestier F., et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1985; I:500-4.
69. Fedele L., Acaia B., Marchini M., et al. Treatment of *Chlamydia trachomatis* endometritis with josamycin. *J Chemother* 1989; 1(4 Suppl):911-2.
70. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sørensen H.T. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:234-7.
71. Charles P., Stumpf P., Buffet P., et al. Two unusual glandular presentations of tick-borne tularemia. *Med Mal Infect* 2008; 8:159-61.
72. Khrianin AA, Reshetnikov OV. Is it safe to use josamycin in the obstetrics practice in Russia? *Antibiot Khimioter* 2007; 52:32-6.
73. Решетников О.В., Хрянин А.А. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). *Русский медицинский журнал* 2008; 16:23-7.
74. Никонов А.П., Чилова Р.А., Остроумова М.В. и соавт. Применение азитромицина при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин. *Гинекология* 2009; 11:14-7.
75. Monga M., Blanco J.D. Intrauterine infection and preterm labor. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1995; 3:37-44.
76. Duff P. Maternal and perinatal infections. In: Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L., eds. *Obstetrics: Normal & Problem Pregnancies*, 3d ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
77. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357:979-88.
78. Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet* 2001; 357:989-94.
79. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD001058.
80. Yudin M.H., van Schalkwyk J., Van Eyk N., et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:863-74.
81. Mahon B.E., Rosenman M.B., Kleiman M.B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr* 2001; 139:380-4.
82. Kenyon S., Pike K., Jones D.R., et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008; 372:1310-8.
83. Kenyon S., Pike K., Jones D.R., et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008; 372:1319-27.
84. Tita A.T., Rouse D.J., Blackwell S., et al. Emerging concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113:675-82.
85. Owens S.M., Brozanski B.S., Meyn L.A., Wiesenfeld H.C. Antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery before skin incision. *Obstet Gynecol* 2009; 114:573-9.
86. Costantine M.M., Rahman M., Ghulmiyah L., et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:301.e1-6.
87. Tita A.T., Owen J., Stamm A.M., et al. Impact of extended-spectrum antibiotic prophylaxis on incidence of post-cesarean surgical wound infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:303.e1-3.
88. Tita A.T., Hauth J.C., Grimes A., et al. Decreasing incidence of postcesarean endometritis with extended-spectrum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2008; 111:51-6.
89. Work Group on Breast-feeding, American Academy of Pediatrics. Breast-feeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100:1035-9.
90. Wright A.L., Holberg C.J., Taussig L.M., et al. Relationship of infant feeding to recurrent wheezing at age 6 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:758-63.
91. Aniansson G., Alm B., Andersson B., et al. A prospective cohort study on breast-feeding and otitis media in Swedish infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:183-8.
92. Hylander M.A., Strobino D.M., Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 102:E38.
93. Labbok M.H. Health sequelae of breast-feeding for the mother. *Clin Perinatol* 1999; 26:491-503.
94. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation*. 5th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1998.
95. Stang H. Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breast milk. *Minn Med* 1986; 69:669-70.
96. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776-89.
97. Sedlmayr T., Peters F., Raasch W., et al. Clarithromycin, a new macrolide antibiotic: effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993; 53(7):488-91.
98. Kelsey J.J., Moser L.R., Jennings J.C., et al. Presence of azithromycin breast milk concentration: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1375-6.
99. Bar-Oz B., Bulkowstein M., Benyamini L., et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003; 26:925-35.
100. Goldstein L.H., Berlin M., Tsur L., et al. The safety of macrolides during lactation. *Breastfeed Med* 2009; 4:197-200.
101. Sørensen H.T., Skriver M.V., Pedersen L., et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:104-6.