

Применение макролидов у беременных и кормящих женщин в соответствии с принципами доказательной медицины: за и против

А. А. ХРЯНИН, О. В. РЕШЕТНИКОВ

Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава;
РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск;
Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Use of Macrolides in Pregnancy and Lactation According to Evidence-Based Medicine: *Pro et Contra*

A. A. KHRYANIN, O. V. RESHETNIKOV

Novosibirsk State Medical University, Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologists, *Novosibirsk*
Research Institute of Therapy, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, *Novosibirsk*

В обзорной статье с позиций доказательной медицины рассмотрена проблема использования макролидов в лечении хламидийной инфекции на фоне беременности и грудного вскармливания. Клинический опыт и научные исследования позволяют считать азитромицин наиболее безопасным и эффективным препаратом в акушерской практике.

Ключевые слова: макролиды, беременность, хламидийная инфекция, доказательная медицина, азитромицин

The use of macrolides in the treatment of chlamydial infection during pregnancy and breast feeding is reviewed from the viewpoint of evidence-based medicine. The clinical experience and research data suggest azithromycin to be safe and effective in the obstetric practice.

Key words: macrolides, pregnancy, *Chlamydia trachomatis*, evidence-based medicine, azithromycin.

К наиболее значимым и важным достижениям современной науки относится создание основ доказательной медицины (*evidence-based medicine*). Термин впервые был предложен в 1990 г. группой канадских ученых из университета МакМастер (Торонто, Канада). Доказательная медицина — это новая парадигма клинической медицины, отличающаяся от прежней меньшим воздействием субъективного фактора на выбор критериев диагностики и терапии и требующая от врача критической оценки мнений различных экспертов и результатов клинических исследований. В основе доказательной медицины лежит технология поиска, анализа, обобщения и применения медицинской информации, позволяющая принимать оптимальные клинические решения. Таким образом, доказательная медицина регламентирует способы получения, критической оценки и практического использования самых надежных фактов. Информация, полученная в исследованиях,

проведённых в соответствии с принципами доказательной медицины, является, на сегодняшний день, наиболее достоверной.

Современная медицинская практика требует от врача назначения оптимального алгоритма диагностики и лечения на основе только самой надежной информации. Однако будет большим преувеличением утверждать, что все лечебные вмешательства, широко применяемые в современной медицине, прошли проверку в ходе крупных рандомизированных клинических испытаний. По разным данным, подобному тестированию подверглись примерно 30—50% вмешательств [1]. Так, в 2006 г. рынок клинических испытаний в России составил 150 млн долларов, и это только 1,5% от мирового объёма (10 млрд долларов) [2]. При этом российский рынок отличается пока неразвитостью и хаотичностью. В Российской Федерации уже давно, хотя ещё недостаточно успешно, формируется отечественная школа клинических исследователей, при этом нормы и правила, которыми отечественные ученые руководствуются при проведении клинических испытаний, практически целиком за-

© А. А. Хрянин, О. В. Решетников, 2010

Адрес для корреспонденции: 630099, Новосибирск, Главпочтамт а/я. №221.

имствованы у зарубежных коллег. Согласно современным международным стандартам, ни один новый метод лечения или диагностики не может быть рекомендован без обязательной тщательной проверки в ходе рандомизированного клинического исследования, но применяемая в России практика сильно отличается от такого подхода.

Крайне важно, что «медицина, основанная на доказательствах», предполагает, что эти «доказательства получены честным путём, а не сфабрикованы или сфальсифицированы» [2].

Постараемся в качестве примера оценить с позиций доказательной медицины использование макролидов в лечении хламидийной инфекции на фоне беременности и грудного вскармливания.

На первом этапе необходимо адекватно оценить следующую ситуацию: насколько необходимо в акушерской практике назначение противомикробной терапии? Наиболее частыми показаниями к использованию антибиотиков являются инфекции мочевыводящих путей (бактериурия, цистит, пиелонефрит), инфекции дыхательных путей, а также инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [3, 4].

Согласно последним корректно проведенным в России современным эпидемиологическим исследованиям с использованием сертифицированных в мире методов ДНК-диагностики, почти 5% беременных инфицированы *Chlamydia trachomatis* [5]. При этом в практическом здравоохранении доля женщин, получающих лечение, значительно выше. Это связано, в первую очередь, с опасением возникновения возможных негативных последствий у беременных на фоне выявленных ИППП. Вместе с тем применение антибиотиков для лечения ИППП у беременных требует выбора препаратов, обладающих не только доказанной эффективностью, но и высокой безопасностью для матери, плода и новорожденного ребенка. Невозможность проведения крупномасштабных проспективных исследований у беременных женщин приводит к тому, что данные по безопасности применения подавляющего большинства антибиотиков у этой категории пациентов крайне ограничены. В инструкциях по применению большинства антибиотиков указано, что применение препарата во время беременности допустимо только в случае, если «польза превышает риск». Однако оценить это соотношение весьма сложно, не имея сведений о вероятности неблагоприятного внутриутробного воздействия антимикробного препарата на плод и на состояние здоровья потомства в отдаленном периоде [6].

К сожалению, информация, представляемая фармацевтическими компаниями, часто бывает неполной и противоречивой. Нередко фирмы

включают в информацию о лекарстве стандартную маловажную фразу, которая означает, что «безопасность лекарств при использовании во время беременности, не установлена». Преодоление этого недостатка в подаче информации может сыграть большую роль в обеспечении безопасного лечения [3].

Несмотря на то, что ни одно лекарственное средство не внедряется в лечебную практику без предварительной оценки в опытах на животных эмбриотоксичности и тератогенности, до 5% всех врожденных аномалий имеют связь с приемом лекарственных препаратов, что соответствует 0,03—0,25% случаев врожденных пороков развития. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты, под которыми понимают анатомические пороки развития, нарушения гистогенеза с последующей функциональной неполноценностью органов и систем у плода. По данным Венгерской службы контроля за врожденными аномалиями (которая считается одной из лучших в мире), тератогены окружающей среды бывают причиной возникновения аномалий развития плода приблизительно в 3% случаев, из них 1% приходится на долю лекарственных препаратов [6]. Важно помнить, что гораздо сложнее обнаружить тератогенное действие лекарственных средств, если они возникают редко и проявляются незначительными нарушениями. В результате этого тератогенное действие некоторых лекарственных препаратов может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время. Кроме того, во многих странах отсутствуют системы контроля безопасности лекарств, применяемых при беременности, и не разработаны достаточно эффективные и надежные методы изучения этого вида неблагоприятных проявлений побочного действия [3].

В настоящее время до 60—80% беременных, не страдающих какими-либо хроническими заболеваниями, принимают лекарственные средства. К примеру, на территории Приморского края видимые пороки развития регистрируются при рождении ребенка в 1,2—1,7% случаев. В течение последнего года отмечается увеличение этого показателя в три раза за счёт поздних проявлений видимых пороков развития. Как оказалось, при фармакоэпидемиологическом анализе терапии, проводимой беременным на территории Приморского края (за период 2004—2007 гг.), только 44,5% из назначенных антибактериальных препаратов системного действия имели официальное разрешение к использованию в различные периоды беременности [7].

При применении противомикробных средств во время беременности необходимо строго соблюдать определенные правила: во-первых, учитывать сроки беременности (особенно тщательно

решать вопросы необходимости антимикробной химиотерапии и выбора препаратов при сроках до пяти месяцев беременности, так как к этому периоду происходит окончательное завершение эмбриогенеза); во-вторых, использовать лекарственное средство, наиболее безопасное при беременности, с известными путями метаболизма и, в-третьих, в процессе применения антимикробных средств необходимо строго контролировать состояние матери и плода.

Основываясь на данных, полученных в клинических испытаниях и, в большей степени, исследованиях на животных, а также на оценке соотношения пользы и риска, лекарственные средства предложено классифицировать по степени риска для плода. Согласно классификации Управления США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration — FDA) выделяют 5 категорий риска (A, B, C, D и X) [8]. FDA представляет собой правительственное агентство, подчиненное Министерству здравоохранения США, которое осуществляет жёсткий контроль и регуляцию сбыта лекарственных препаратов в США.

Для препаратов, отнесённых к **категории А**, доказано отсутствие риска при применении их во время беременности (ни один из антимикробных препаратов для системного применения не отнесен к этой категории). **Категория В** включает препараты, для которых не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод у животных, но адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин проведено не было. К **категории С** относят препараты, у которых не исключен риск неблагоприятного действия на плод (например, выявлено неблагоприятное влияние на плод в экспериментах на животных, а исследования у беременных женщин не проведены). Для препаратов **категории D** доказано неблагоприятное воздействие на плод человека. И, наконец, **категория X** включает средства, применение которых при беременности противопоказано.

Таким образом, чрезвычайно важную роль в профилактике высокой материнской и младенческой заболеваемости и смертности играет информированность медицинских работников в вопросах рационального безопасного применения лекарственных препаратов.

Рассмотрим возможность применения некоторых макролидных антибиотиков при лечении хламидийной инфекции во время беременности и лактации с позиции доказательной медицины.

Эритромицин. Среди макролидов только эритромицин и азитромицин по классификации FDA относятся в группу В, т. е. их применение в период беременности считается возможным. Эритромицин проникает через плаценту и обнаруживается в грудном молоке в низких концентрациях.

Во время беременности противопоказан эритромицин эстолат [8]. Кроме того, эритромицин часто вызывает гастроинтестинальные побочные эффекты, что снижает его комплаентность [9].

Примером того, насколько мало мы знаем о безопасности применения антибактериальных препаратов во время беременности, послужили опубликованные в 2005 г. результаты исследования потенциальной тератогенности эритромицина [10, 11]. При анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости (Swedish Medical Birth Registry — SMBR) за период с июля 1995 г. по декабрь 2002 г (677028 детей, 666046 родов) оказалось, что у детей, чьи матери принимали эритромицин на ранних сроках беременности (3546 детей), отмечался повышенный риск возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы. Кроме того, было выявлено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорождённых, матери которых принимали эритромицин на ранних сроках беременности. Предположительно тератогенное действие эритромицина связано с его воздействием на специфические калиевые каналы (IKr) в сердце, которые играют важную роль в регуляции сердечного ритма в период раннего эмбриогенеза еще до того, как завершены процессы иннервации в сердце (на 5—9-й неделе беременности). В исследованиях *in vitro* выявлено, что среди макролидов наиболее выраженной способностью воздействия на IKr-каналы обладают кларитромицин, рокситромицин, эритромицин, джозамицин и олеандомицин. Подобные эффекты не описаны у азитромицина и спирамицина [10, 11].

В июле 2010 г. в Интернете появился проект обновлённых (по сравнению с 2003 г.) Европейских стандартов терапии урогенитальной хламидийной инфекции, в которых эритромицин не рекомендован для лечения хламидиоза (уровень доказательности I, степень доказательности B) вне и во время беременности [12]. Понятно, что эти радикальные изменения связаны с выявленной эмбриотоксичностью эритромицина.

Спирамицин. Категория безопасности спирамицина при беременности FDA не определена. Препарат проходит через плаценту и проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Применяется при лечении токсоплазмоза беременных [8].

В отношении спирамицина имеется только одно исследование, представленное в базе данных Medline, которое продемонстрировало эффективность спирамицина (в дозе 3 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 14 дней) у взрослых пациентов с хламидийной инфекцией; частота излечения при применении спирамицина составила 98% (125/128 пациентов), но беременные женщины в данном исследовании участия не принимали [13].

Исследования, выполненные российскими специалистами, представляют собой «опыт клинического применения спирамицина» и включают небольшие группы беременных женщин [14, 15], что на данный момент не позволяет рекомендовать использование спирамицина в лечении хламидийной инфекции у беременных, а также в период лактации.

Таким образом, с позиции доказательной медицины для спирамицина не подтверждены данные о безопасности его использования в акушерской практике, так как отсутствуют рандомизированные клинические испытания.

Джозамицин. Категория безопасности джозамицина при беременности FDA не определена. Препарат проникает в грудное молоко и обнаруживается там в высоких концентрациях [8].

В официальной информации по препарату указано, что «разрешено применение с осторожностью при беременности и в период лактации». Применение лекарственных средств с осторожностью означает, что: во-первых, их использование по возможности следует избегать; во-вторых, при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск и, наконец, в третьих, их следует использовать только в низких дозах или короткими курсами [16]. Поскольку научные сведения о возможности применения препарата в период беременности отсутствуют или противоречивы, его использование возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, когда имеется уверенность врача, что потенциальная польза от применения лекарственного средства у беременных превышает возможный вред для плода.

Клинический опыт применения джозамицина для лечения инфекций во время беременности весьма ограничен, крупномасштабные исследования не проводились, поэтому немногочисленные неблагоприятные перинатальные исходы могут остаться незамеченными. В ряде стран джозамицин не включен в рекомендуемые схемы лечения хламидийной инфекции в период беременности, или, по крайней мере, разграничивается его применение в зависимости от триместра беременности [6, 17]. В настоящее время джозамицин не представлен на фармацевтическом рынке в США, Великобритании, Германии, Австрии, Чехии и других Европейских странах.

Однако в отечественной медицине существует мнение отдельных, пусть даже опытных и авторитетных врачей, которое не может быть основополагающим для решения о применении джозамицина в акушерской практике в России без соответствующей доказательной базы [18].

В базе данных Medline (на июль 2010 г.) найдены ссылки всего на 5 публикаций, включаю-

щие стандартные термины «джозамицин», «беременность» и «*Chlamydia trachomatis*» [19–23]. При «ручном» поиске по ссылкам в обнаруженных статьях оказалось, что в них не значится ни одного рандомизированного контролируемого исследования джозамицина при лечении хламидийной инфекции у беременных. Для сравнения, при поиске в базе данных Medline таких терминов, как «азитромицин», «беременность» и «хламидии», было найдено 59 публикаций, т. е. более, чем в 11 раз, чем у «джозамицина».

База данных Венгерской наблюдательной системы по врожденным аномалиям развития (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities — HCCSCA), включающая 22865 случаев и 38151 контроль, содержит информацию всего по 6 пациенткам (4 случая и 2 контроля), получавшим джозамицин во время беременности. На основании такого мизерного числа наблюдений просто невозможно сделать вывод о наличии или отсутствии потенциального тератогенного действия джозамицина [6].

В проекте европейских стандартов 2010 года в схемах лечения хламидийной инфекции у беременных женщин джозамицин не указан вообще [12].

Таким образом, с позиций доказательной медицины для джозамицина не подтверждены данные о безопасности его использования в акушерской практике [4, 24, 25]. В связи с этим нельзя рекомендовать джозамицин при лечении инфекций у беременных женщин, а также в период лактации.

Кларитромицин по классификации FDA относится к категории С, это означает, что применение данного лекарственного средства при беременности противопоказано. Препарат проникает в грудное молоко в высоких концентрациях [8]. Кроме того, кларитромицин отсутствует в рекомендуемых схемах лечения урогенитальной хламидийной инфекции.

Мидекамицин. Категория безопасности мидекамицина при беременности FDA не определена. Препарат проникает в грудное молоко в высоких концентрациях [8]. Мидекамицин не включен в рекомендуемые схемы лечения урогенитального хламидиоза. Данные по безопасности его применения во время беременности у женщин отсутствуют. Таким образом, в соответствии с принципами доказательной медицины мидекамицин не должен быть использован при беременности и в период лактации.

Рокситромицин. Для рокситромицина категория безопасности при беременности FDA не определена. Препарат проникает в грудное молоко в высоких концентрациях [8]. Данные по безопасности применения рокситромицина во время беременности практически отсутствуют [4]. Фармакокинетические исследования показали, что

через плаценту проходит всего 4,3% препарата. Единственное опубликованное исследование безопасности данного антибиотика для плода включает анализ 17 случаев непреднамеренного назначения рокситромицина женщинам на ранних сроках беременности [26]. 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 в ранние периоды 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 [26].

Таким образом, в связи с тем, что отсутствуют исчерпывающие данные, доказывающие безопасность рокситромицина для плода, следует отказаться от его использования при беременности, а также в период лактации.

Азитромицин является одним из полусинтетических макролидов, отнесенных FDA к категории В при беременности [8]. Исследования влияния азитромицина у животных в дозе до 200 мг/кг в сутки (примерно в 2—4 раза выше стандартной суточной дозы) не выявили каких-либо неблагоприятных последствий со стороны репродуктивной функции и потомства [27]. Первые данные о возможности применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных были получены еще в 1996 г.

По данным 4-летнего ретроспективного исследования применения антимикробных препаратов у 17732 беременных женщин, которые были представлены W. Taft и соавт. на ежегодной конференции Общества по инфекционным болезням в акушерстве и гинекологии в 2002 г., азитромицин для лечения инфекций во время беременности назначали в 8% случаев. Большинство пациенток (836 женщин) применяли препарат на поздних сроках беременности, 488 — во II и 143 — в I триместрах беременности [28].

Фармакокинетика азитромицина у беременных женщин изучена в нескольких исследованиях. При применении препарата на ранних (6—8 нед.) сроках беременности азитромицин в высоких концентрациях накапливался в ворсинах хориона (в среднем 0,129 мкг/мг). Степень проникновения азитромицина через плаценту на данном сроке беременности в среднем составляла 4,5% [29]. В другом исследовании были получены более низкие показатели трансплацентарного проникновения азитромицина — 2,6% [30]. При применении у беременных в дозе 500 мг концентрации азитромицина в сыворотке пупо-

винной крови и амниотической жидкости были близки к уровню в сыворотке крови матери (0,028 мг/л). Самый высокий уровень азитромицина (>500 нг/мл) отмечался в плаценте, миометрии и жировой ткани матери, причем на этом стабильном уровне он сохранялся в течение 72 часов после приема препарата [31]. Уровни азитромицина в пуповинной артериальной и венозной крови были низкими (19—38 нг/мл), а концентрация препарата в амниотической жидкости достигала максимума (151 нг/мл) через 6 часов после приема препарата, после чего быстро снижалась [31].

Азитромицин лишь в небольшой степени достигает эмбриона, что дает основания предполагать недостаточную эффективность этого препарата для лечения внутриутробных инфекций у плода. С другой стороны, плацентарный барьер предотвращает значимое воздействие препарата на плод при лечении инфекций у матери.

Описания отдельных случаев [32, 33], результаты рандомизированных контролируемых исследований [34—36] и наблюдательных исследований [37—39], 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 не превышает ожидаемого уровня в популяции (1—3%) [37].

По данным мета-анализа 8 рандомизированных клинических исследований, сравнивавших эффективность и безопасность применения однократной дозы азитромицина (1,0 г) с эритромицином или амоксициллином при лечении хламидийной инфекции у 587 беременных женщин, азитромицин по эффективности не уступал 7-дневным курсам лечения препаратами сравнения. В то же время в сравнении с эритромицином применение азитромицина сопровождалось достоверно меньшей частотой нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и лучшей комплаентностью [40].

Таким образом, выбор азитромицина основан на убедительных данных его использования у беременных женщин с позиций доказательной медицины [4, 24, 25, 41, 42]. Клинический опыт и научные исследования позволяют считать азитромицин безопасным и эффективным в акушерской практике [9].

Согласно последнему проекту Европейских стандартов (июль 2010 г.), в схемах лечения урогенитальной хламидийной инфекции во время беременности единственным рекомендуемым препаратом является азитромицин (1,0 г однократно). Примечательно, что данный стандарт также содержит рекомендации по лечению воспалительных заболеваний, обусловленных *Mycoplasma genitali-*

ит. Впервые наличие признаков данной инфекции приравнивается к возбудителям ИППП. При этом только азитромицин рекомендован для лечения инфекций, обусловленных *M.genitalium*: 1,0 г однократно или 500 мг в первый день и еще 4 дня по 250 мг [12].

В настоящее время, азитромицин — единственный макролидный антибиотик, включенный в рекомендуемые схемы лечения урогенитальной хламидийной инфекции ведущими мировыми организациями, имеющий высочайший уровень убедительности доказательств (Grade A, Level I).

Согласно зарубежному опросу, проведенному McGregor и соавт. в 1998 г., 61% акушеров-гинекологов рассматривали азитромицин (1,0 г внутрь однократно) в качестве препарата выбора для лечения хламидийной инфекции во время беременности и отдавали ему предпочтение перед эритромицином [43].

В соответствии с отечественными данными, полученными аналитической группой «Comson» на ноябрь 2009 г. (Medi-Q, Мнение практикующих врачей акушеров-гинекологов), наиболее назначаемым врачами акушерами-гинекологами макролидным антибиотиком является джозамицин. Почти 38% акушеров-гинекологов в России назначают его чаще, чем 1 раз в неделю. Большой удельный вес в рекомендациях врачей принадлежит и спирамицину — практически каждый пятый врач применяет его по еженедельной схеме. Возможно, российские акушеры-гинекологи назначают джозамицин и спирамицин в силу их высокой клинической исследованности? Однако сведения одного из самых авторитетных источников — Кокрейновской исследовательской базы данных — опровергают данное предположение [44]. Научный сайт Кокрейновской библиотеки (Cochrane Reviews) содержит результаты 689 научных исследований, проведенных с применением азитромицина, из них 18 — с участием беременных (последнее из исследований датировано 2006 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Доказательная медицина. М.: 2002; 1: 968—977.
2. Седова Н. Н. Этические гарантии доказанности клинических испытаний. Биоэтика 2008; 1: 16—21.
3. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Беременность и лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: 2008.
4. Стецюк О. У., Андреева И. В. Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12: 1: 41—53.
5. Хрянин А. А., Решетников О. В., Кривенчук Н. А. и др. Хламидиоз у женщин: сопоставление разных методов диагностики, факторы риска и клинические проявления. Вест дерматол венерол 2006; 2: 40—43.
6. Szeizel A. E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 234—237.
7. Елисеева Е. В., Феоктистова Ю. В., Шмыкова И. И., Гельцер Б. И. Анализ фармакотерапии у беременных. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2009; 2: 3—22.

В то же время количество исследований по спирамицину — 81 и только 4 из них с участием беременных женщин. В отношении джозамицина показатели следующие: 67 исследований и только ОДНО с участием беременных [44], которое не является рандомизированным и содержит информацию только по 6 пациенткам (4 получали джозамицин и 2 — служили контролем) [20].

Представленные данные поднимают серьезный вопрос: «Почему в акушерской практике в России чаще назначаются лекарственные средства, имеющие меньшую доказательную базу?», который пока остается без убедительного ответа.

Заключение

Каждый врач должен отдавать себе отчет — на основании каких сведений он поступает в каждой клинической ситуации так, а не иначе. Необходимо только осознанное применение на практике наилучших имеющихся доказательств для принятия правильных решений об оказании медицинской помощи пациентам, особенно если речь идет о лечении беременных женщин.

Необходимо помнить о том, что ни одно лекарство не является 100% безопасным на ранней стадии беременности. Назначать лекарственные препараты в период беременности следует только при абсолютной необходимости, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. Во время первого триместра беременности следует по возможности избегать применения всех лекарств. Предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам, безопасность которых для беременных и плода убедительны с позиции доказательной медицины.

Будет уместно вспомнить высказывание Ф. Бэкона, о том, что иногда «лекарство бывает хуже болезни». Очень хотелось бы, чтобы наука и практика были прочными союзниками во благо здоровья наших пациентов!

8. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA Classification of drugs for teratogenic risk. Teratology 1994; 49: 446—447.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR. 2006.
10. Kallen B., Otterblad Olausson P., Danielsson B. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? Reprod Toxicol 2005; 20: 209—214.
11. Volberg W., Koci B., 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: 1: 320—327.
12. European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. www.iusti.org/regions/Europe/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf
13. Dylewski J., Clecner B., Dubois J. et al. Comparison of spiramycin and doxycycline for treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infections. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 6: 1373—1374.
14. Савичева А. М., Бауммакова М. А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. М.: 1998: 65—87.
15. Глазкова Л. К., Герасимова Н. М., Терешина Л. П. Опыт клинического применения ровамицина в терапии беременных с уроге-

- нитальной хламидийной инфекцией. Вест дерматол венерол 1997; 5: 75—76.
16. Santis M., Carducci B., Cavaiire A. Drug-induced congenital defects. Drug Safety 2001; 24 (12): 889—901.
 17. Oshima T., Iwadare M. Studies of josamycin propionate. Jpn J Antibiot 1973; 26: 148—153.
 18. Малова И. О., Дружинина Е. Б. Лечение вильпрафеном (джозамицином) хламидийной инфекции урогенитального тракта у беременных женщин. Акушер гинекол 2001; 5: 45—46.
 19. Schramm P., Schopf R. E., Wildfeuer A. Josamycin concentration in human ejaculate and its influence on sperm motility — a contribution to antibiotic therapy in andrological patients. Andrologia 1988; 20: 6: 521—525.
 20. Soltz-Szots J., Schneider S., Niebauer B. et al. Significance of the dose of josamycin in the treatment of *Chlamydia* infected pregnant patients. Z Hautkr 1989; 64: 129—131.
 21. Fedele L., Acaia B., Marchini M. et al. Treatment of *Chlamydia trachomatis* endometritis with josamycin. J Chemother 1989, 1: Suppl 4: 911—912.
 22. Oehme A., Musholt P. B., Dreesbach K. *Chlamydia* as pathogens—an overview of diagnostic techniques, clinical features, and therapy of human infections. Klin Wochenschr 1991; 69: 11: 463—473.
 23. Khrianin A. A., Reshetnikov O. V. Is it safe to use josamycin in the obstetrics practice in Russia? Antibiot Khimioter 2007; 52 (7—8): 32—36.
 24. Хрянин А. А., Решетников О. В. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). РМЖ 2008; 16: 1: 23—27.
 25. Никонов А. П., Чилова Р. А., Остроумова М. В. и др. Лечение хламидийной инфекции у беременных женщин. Гинекология 2009; 5: 11: 14—17.
 26. 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—192.
 27. Physicians Desk Reference / 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004; 2684.
 28. DeMott K. Azithromycin commonly used in pregnancy. International Medical News Group. 2002.
 29. Юрьев С. Ю., Ештушенко И. Д., Огородова Л. М. Определение концентрации азитромицина в хориальной ткани в первом триместре беременности. Антибиотики и химиотер 2004; 49: 10: 10—12.
 30. Heikkinen T., Laine K., Neuvonen P. et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. Br J Obstet Gynecol 2000; 107: 6: 770—775.
 31. Ramsey P., Vaules M., Vasdev G. M. et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 3: 714—718.
 32. Ogasawara K., Goodwin T. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery. J Matern Fetal Med 1999; 8: 1: 12—16.
 33. Choi E., Pai H. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. Clin Infect Dis 1998; 27: 6: 1538—1539.
 34. Jacobson G., Autry A., Kirby R. 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—1354.
 35. Adair C., Gunter M., Stovall T. et al. *Chlamydia* in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. Obstet Gynecol 1998; 91: 165—168.
 36. Edwards M., Newman R., Carter S. et al. Randomized clinical trial of azithromycin vs. erythromycin for the treatment of *Chlamydia cervicitis* in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol 1997; 4: 333—337.
 37. Sarkar M., Woodland C., Koren G. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. BMC Pregnancy Childbirth 2006; 6: 18.
 38. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H. et al. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. Sex Transm Dis 2006; 33: 106—110.
 39. Wilton L., Pearce G., Martin R. et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J ObstetGynaecol 1998; 105: 8: 882—889.
 40. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M. E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 3: 213—221.
 41. Никонов А. П., Асцатурова О. Р., Чилова Р. А. и др. Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия: Пос для врачей. М.: 2006; 42.
 42. Никонов А. П., Чилова Р. А., Остроумова М. В. и др. Безопасность применения азитромицина при беременности. Клини. фармакол и тер 2009; 18: 2: 1—5.
 43. McGregor J., Hager W., Gibbs R. 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—251.
 44. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 4.