



БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Безопасность применения азитромицина при беременности

А.П.Никонов,¹ Р.А.Чилова,¹ М.В.Остроумова,¹ О.У.Стецюк,² И.В.Андреева²

¹ Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова,

² Кафедра клинической фармакологии, НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ для лечения инфекций у беременных женщин требует выбора препаратов, обладающих не только доказанной эффективностью, но и высоко безопасных как для матери, так и для плода и новорожденного ребенка. Невозможность проведения крупномасштабных проспективных клинических исследований у беременных женщин приводит к тому, что данные по безопасности подавляющего большинства антибиотиков у этой категории пациентов крайне ограничены. В данном обзоре обобщена доступная информация о безопасности применения азитромицина и некоторых других макролидов у беременных. Имеющиеся результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что наиболее безопасным макролидом для у беременных женщин является азитромицин.

Риск неблагоприятных последствий инфекций во время беременности как для матери, так и для плода и новорожденного, определяет необходимость проведения эффективной антибактериальной терапии при инфекциях у беременной женщины. Сегодня существует большое количество антимикробных препаратов (АМП), которые потенциально могут использоваться для профилактики и лечения инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. В то же время применение лекарственных средств во время беременности - это одна из наименее изученных проблем клинической фармакологии [1]. Этические нормы проведения клинических исследований не допускают включения в них беременных женщин, а также проведения крупномасштабных клинических исследований лекарственных средств во время беременности. В инструкциях по применению большинства антибиотиков указано, что применение препарата во время беременности допустимо

только в том случае, если «польза превышает риск». Однако оценить это соотношение весьма сложно, не имея сведений о вероятности неблагоприятного воздействия АМП внутриутробно на плод и на состояние здоровья потомства в отдаленном периоде.

Категории безопасности лекарственных средств при беременности

Для определения потенциального риска для плода при применении лекарственных средств во время беременности используют классификации категорий риска при беременности. Самая известная из них - классификация Администрации США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration), согласно которой выделяют 5 категорий риска (А, В, С, D и X) [2]. Для препаратов, отнесенных к категории А, доказано отсутствие риска при применении их во время беременности (ни один из АМП 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 у человека. Однако, в некоторых случаях препараты категории С и даже АМП, отнесенные к категории D, могут применяться во время беременности при отсутствии более безопасных альтернатив, если потенциальная польза превосходит предполагаемый риск. И, наконец, категория X включа-

ет средства, применение которых при беременности противопоказано.

Представленная классификация не лишена недостатков [1]. Во многих случаях компании-производители при определении группы риска руководствуются не столько медицинскими, сколько юридическими соображениями. Кроме того, невозможно оценить разные виды риска одного и того же препарата, например, тератогенного действия (возникновения врожденных аномалий при воздействии препарата в разные периоды беременности), фетотоксичности (нарушения функций внутренних органов у плода, замедления роста и т.д.) и осложнений в постнатальном периоде (например, гипербилирубинемии, угнетения или, наоборот, возбуждения ЦНС). Степень риска для плода зависит также от дозы препарата, частоты и длительности его применения. И, наконец, соотношение риска и пользы применения антибиотика во время беременности, во многом, определяется прогнозом инфекции, для лечения которой назначается определенный препарат.

При назначении антибиотиков беременным женщинам в большинстве случаев неизвестно, насколько значимое влияние оказывают физиологические изменения, происходящие в организме женщины в разные сроки беременности, на фармакокинетику препарата, в какой степени антибиотик способен проникать через плаценту, какие концентрации создаются при этом в органах и тканях плода или в организме новорожденного. Все перечисленные факторы делают выбор АМП для лечения инфекций при беременности крайне ответственной задачей [3,4].

По данным различных исследований, частота назначения антибиотиков беременным женщинам составляет от 5,8-8% [5] до 21,7-28,7% [6-8] для препаратов системного действия, а для местных лекарственных форм может достигать 50% [6].

Из АМП основные β -лактамы антибиотики (пенициллины и цефалоспорины) и макролиды эритромицин и азитромицин отнесены по классификации FDA к категории В; кларитромицин, гентамицин, фторхинолоны, ко-тримоксазол, рифампицин, ванкомицин, линезолид и некоторые другие - к категории С; большинство аминогликозидов, тетрациклины и сульфаниламиды (перед родами) - к категории D. Для многих макролидов (джозамицина, мидекамицина, спирамицина, рокситромицина, диритромицина) категории FDA не определены [9].

Применение азитромицина для лечения инфекций во время беременности

Азитромицин является единственным из полусинтетических макролидов, отнесенным к категории безопасности В при беременности. Исследования азитромицина у животных в дозе до 200 мг/кг/сут (примерно в 2-4 раза выше стандартной суточной дозы азитромицина - 500 мг, из расчета на площадь поверхности тела) не выявили каких-либо неблагоприятных последствий в отношении репродуктивной функции и

потомства [10].

Можно выделить две основные области применения азитромицина для лечения инфекций во время беременности. Во-первых, спектр активности азитромицина включает основных бактериальных возбудителей респираторных инфекций, как "типичных", так и "атипичных". Поэтому азитромицин может с успехом применяться для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей у беременных женщин. И, во-вторых, азитромицин представляет собой один из ключевых препаратов для лечения хламидийной инфекции во время беременности.

Уже через несколько лет от момента появления в клинической практике азитромицин стали широко применять для лечения инфекций у беременных женщин. Так, 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) получали препарат на поздних сроках беременности, 488 пациенток - во втором триместре и 143 пациентки - в первом триместре беременности [11].

Представленные результаты отражают предпочтения врачей в отношении выбора АМП для лечения инфекций у беременных женщин. Так, согласно опросу, проведенному McGregor и соавт. в 1998 г. [12], 61% акушеров-гинекологов рассматривали азитромицин (1 г внутрь однократно) в качестве препарата выбора для лечения хламидийной инфекции во время беременности и отдавали ему предпочтение перед эритромицином.

По данным исследования M.Sarkar и соавт., опубликованного в 2006 г., основными показаниями для назначения азитромицина беременным женщинам в Канаде были респираторные инфекции - бронхит, синусит и пневмония (82% случаев). Только у 18% женщин его применяли для терапии инфекций полового тракта [13].

Фармакокинетика азитромицина у беременных женщин была изучена в нескольких исследованиях. При применении препарата на ранних (6-8 недель) сроках беременности азитромицин в высоких концентрациях (от 0,065 до 0,26 мкг/мл, в среднем - 0,129 мкг/мл) накапливается в ворсинах хориона. Степень проникновения азитромицина через плаценту на данном сроке беременности варьировалась от 2,3% до 9,3% (в среднем - 4,6%) [14]. В другом исследовании были получены более низкие показатели трансплацентарного проникновения азитромицина - 2,6% [15]. И, наконец, еще одно исследование показало, что при применении у беременных в дозе 500 мг концентрации азитромицина в сыворотке пуповинной крови и амниотической жидкости были близки к уровню в сыворотке крови матери (0,028 мг/л) [16]. Самые высокие концентрации азитромицина (>500 нг/мл) отмечались в плаценте, миометрии и жи-

ровой ткани матери, причем на таком уровне они сохранялись в течение 72 часов после приема препарата [17]. 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. Таким образом, азитромицин лишь в небольшой степени поступает к плоду, что дает основания предполагать его недостаточную эффективность для лечения внутриутробных инфекций у плода. Но, с другой стороны, плацентарный барьер предотвращает значимое воздействие препарата на плод при лечении инфекций у матери.

В большинстве исследований азитромицина при лечении инфекций у беременных женщин изучалась не только эффективность и переносимость данного препарата беременными женщинами, но и безопасность его применения для плода и новорожденного. Описания отдельных случаев [18,19], результаты рандомизированных контролируемых исследований [20-23] и наблюдательных исследований [13,24,25] 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 превышала ожидаемого уровня в популяции (1-3%) [13].

В ретроспективном когортном исследовании, выполненном L.Rahangdale и соавт. [24], изучалась безопасность применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных женщин в отношении исходов беременности как для матери, так и для новорожденных. Азитромицин применяли 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 тала 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 двух ретроспективных исследованиях было высказано предположение о возможном повышении частоты возникновения пилоростеноза у новорожденных, чьи матери принимали макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин и азитромицин) в последние 10 недель беременности [26] или макролиды (кларитромицин, азитромицин и дирипромицин) или линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) в любые сроки беременности [27]. Однако в первом исследовании повышение риска не достигло уровня статистической значимости, а во втором - вывод о наличии причинно-следственной связи между применением антибиотиков и возникновением пилоростеноза неправомерен из-за малого числа

детей с указанной патологией и очевидных различий между исследуемой и контрольной группами беременных женщин.

В единственном на сегодняшний день проспективном исследовании безопасности применения азитромицина, 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 [13]. 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 антимикробные препараты. В группе пациенток, принимавших азитромицин во время беременности, 88 (72%) получали его в первом триместре, 23 (19%) - во втором и 12 (9%) - в третьем триместре. При анализе данных не было выявлено значимых различий частоты серьезных врожденных аномалий в трех группах (3,4%, 2,3% и 3,4%, соответственно). Хотя число пациенток, включенных в данное исследование, было небольшим, проспективный характер наблюдения и использование контрольных групп существенно повышают доказательную ценность его результатов.

Безопасность применения других макролидных антибиотиков во время беременности

Для азитромицина на настоящий момент имеется достаточная доказательная база, подтверждающая безопасность его применения при беременности. В то же время существуют и другие макролиды, которые используются для лечения инфекционных заболеваний у беременных. Ниже представлены имеющиеся сведения о безопасности эритромицина, спирамицина и джозамицина - препаратов, нередко назначаемых беременным женщинам.

В базе данных Национальной медицинской библиотеки США Medline обнаружено 74 публикации по применению спирамицина во время беременности, большинство из них посвящено лечению токсоплазмоза. В них продемонстрирована безопасность спирамицина при беременности.

Категория безопасности джозамицина при беременности FDA не определена. Однако, в Регистре лекарственных средств России (РЛС, 2008 г.) указано, что джозамицин «при введении беременным самкам мышей и крыс в период органогенеза в дозе 3 г/кг увеличивал показатели смертности и вызывал задержку роста плодов без признаков тератогенного действия» [28]. Хотя джозамицин включен в Европейские и Российские ре-

комендации по лечению хламидийной инфекции у беременных женщин, данных о его безопасности и эффективности у данной категории пациенток практически нет. Исследования, выполненные российскими авторами [29,30], показали высокую эффективность джозамицина при хламидиозе у беременных (90-100%), однако включали слишком малое число пациенток, что не позволяет оценить безопасность этого препарата для потомства при лечении инфекций во время беременности. В целом, клинический опыт применения джозамицина для лечения инфекций во время беременности весьма ограничен, крупномасштабные исследования данного препарата у беременных не проводились, поэтому немногочисленные неблагоприятные перинатальные исходы могут остаться незамеченными.

В базе данных Medline найдены ссылки всего на 4 публикации, включающие стандартные термины «джозамицин и беременность» ("Josamycin"[MeSH] AND "Pregnancy"[MeSH]) [31-34], причем одна статья посвящена описанию двух случаев нетипичного начала туляремии [34]. В работе российских авторов А.А.Хрянина и О.В.Решетникова, опубликованной в журнале «Антибиотики и химиотерапия» (2007 г.) сделан вывод о том, что «джозамицин уступает азитромицину по ряду фармакологических параметров, комплаентности и безопасности, в связи с чем не должен использоваться у беременных женщин» [33]. Еще одна обнаруженная работа была выполнена австрийскими авторами и опубликована на немецком языке [35]. При «ручном» поиске по ссылкам в обнаруженных статьях не было обнаружено ни одного рандомизированного контролируемого исследования джозамицина при лечении инфекций у беременных женщин [36].

В одной из обнаруженных публикаций, 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». Хотя авторы использовали одну из наиболее крупных баз данных - базу данных Венгерской наблюдательной системы по врожденным аномалиям развития (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities - 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 джозамицина, что и признают сами авторы публикации [31].

Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют достоверные данные о безопасности использования джозамицина во время беременности и, следовательно, нет оснований рекомендовать его для лечения инфек-

ций у беременных женщин. Исходя из всего вышесказанного, вызывает недоумение тот факт, что в официальной информации по препарату Вильпрафен (Реестр Лекарственных Средств Российской Федерации, 2009 г.) «разрешено применение [джозамицина] при беременности и в период лактации» [37].

Ярким примером того, насколько мало мы знаем о безопасности применения антибактериальных препаратов во время беременности, послужили опубликованные в 2005 г. результаты исследования потенциальной тератогенности эритромицина [38]. Эритромицин использовался в клинической практике более 60 лет и рассматривался как один из наиболее хорошо изученных и безопасных антибиотиков, в том числе для беременных женщин. Однако, при анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости (Swedish Medical Birth Registry - SMBR) за период с июля 1995 г. по конец 2002 г. (677028 детей, 666046 родов) оказалось, что у детей, чьи матери принимали эритромицин на ранних сроках беременности (3546 детей), отмечался повышенный риск возникновения врожденных аномалий развития (отношение шансов 1,24; 95% доверительный интервал 1,01-1,51). Увеличение риска было обусловлено повышением частоты возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы (отношение шансов 1,92; 95% доверительный интервал 1,37-2,68). Кроме того, было выявлено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорожденных, матери которых принимали эритромицин на ранних сроках беременности (относительный риск 3,0; 95% доверительный интервал 1,1-8,5) [38].

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, еще 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 у азитромицина и спирамицина [39].

Следует отметить, что выполненное ранее исследование «случай-контроль» на основании анализа данных вышеупомянутой Венгерской наблюдательной системы по врожденным аномалиям развития (HCCSCA), в котором эритромицин во время беременности получали 285 женщин, не позволило выявить тератогенный эффект данного препарата [40]. Однако, и в этом исследовании было отмечено повышение риска возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы при применении эритромицина в любые сроки беременности (отношение шансов 1,6; 95% доверительный интервал 1,1-2,4), но вследствие малого числа зарегистрированных случаев терапии эритромицином на ранних сроках беременности, данный показатель оказался статистиче-

ски незначимым.

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

Заключение

Результаты популяционных эпидемиологических исследований и проспективных клинических исследований позволяют сделать вывод о том, что наиболее безопасным макролидом для беременных женщин является азитромицин. Включение данного препарата в проект российских национальных стандартов по терапии хламидийной инфекции во время беременности - это закономерное отражение признания российскими экспертами благоприятного профиля безопасности данного антибиотика у беременных женщин [41]. Имеющееся формальное несоответствие данного положения с официальной инструкцией по применению препарата «азитромицин», мы надеемся, будет устранено в ближайшее время.

- Ушколова Е.А. Лекарственные средства и беременность. Фарматека, 2003, 2 (65). <http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=392&mid=1085056570&magid=34&full=1>.
- U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy labeling. FDA Drug Bull., 1979, 9, 23-24 (Level III).
- Nardiello S., Pizzella T., Ariviello R. Risks of antibacterial agents in pregnancy. *Infez. Med.*, 2002, 10, 8-15.
- Korzeniowski O. Antibacterial agents in pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1995, 9, 639-651.
- 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 (5), 355-361.
- Стриженок Е.А., Рачина С.А., Андреева И.В., с соавт. Частота и структура применения лекарственных средств у беременных. Тезисы докладов XI Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва, 2004, 355.
- Villanueva L., Martinez Ayala H., Garcia Lara E. Drug consumption during pregnancy. *Ginecol. Obstet. Mex.* 1998, 66, 423-427.
- Olesen C., Steffensen F., Nielsen G. et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55 (2), 139-144.
- Жаркова Л.П., Ушколова 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, 423-434.
- Physicians Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2004, 2684.
- 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.
- 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.
- Sarkar M., Woodland C., Koren G. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2006, 6, 18.
- 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), 10-12.
- 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.
- 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.
- Ramsey P., Vaules M., Vasdev G.M. et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 188 (3), 714-718.
- 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.
- Choi E., Pai H. Azithromycin therapy for scrub typhus during pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 27 (6), 1538-1539.
- 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.
- 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.
- Adair C., Gunter M., Stovall T. et al. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 91, 165-168.
- 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.
- 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.
- 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. Obstet. Gynaecol.*, 1998, 105 (8), 882-889.
- Mahon B., Rosenman M., Kleiman M. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J. Pediatr.*, 2001, 139, 380-384.
- Cooper W., Ray W., Griffin M. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 100, 101-106.
- Джозамицин. Регистр лекарственных средств России (РЛС), 2008 г. http://www.rlsnet.ru/mnn_dzhozamitsin.html.
- Юцковский А.Д., Юцковская Я.А., Ивашков Е.А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном. *Росс. журн. кож. вен. болез.*, 2002, 6, 67-70.
- Берлев И.В., Тестова Г.В. Лечение урогенитального хламидиоза у беременных. *Инфекции в хирургии*, 2003, 1, 4.
- Czeizel A., Rockenbauer M., Olsen J. et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2000, 79, 234-237.
- Fedele L., Acaia B., Marchini M. et al. Treatment of Chlamydia trachomatis endometritis with josamycin. *J. Chemother.*, 1989, 1 (Suppl 4), 911-912.
- 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. ????? русский источник?
- Charles P., Stumpf P., Buffet P. et al. Two unusual glandular presentations of tick-borne tularemia. *Med. Mal. Infect.*, 2008, 38(3), 159-161.
- S_tltz-Sz_ts 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 (2), 129-131.
- Решетников О.В., Хрянин А.А. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность). *Русский медицинский журнал*, 2008, 16 (1), 23-27.
- Государственный Реестр Лекарственных Средств Российской Федерации. Джозамицин. Типовая клинко-фармакологическая статья. 2009 г. <http://www.regmed.ru/InstrShow2.asp?InstrLinkNx=a41ba49ba47ba44b>.
- Kallen B., Otterblad Olausson P., Danielsson B. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod. Toxicol.*, 2005, 20, 209-214.
- 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.
- Czeizel A., Rockenbauer M., Sorensen H. et al. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod. Toxicol.*, 1999, 13 (6), 531-536.