

PRIMENA ANTIMIKROBNIH LEKOVA U TERAPIJI INFEKCIJA U GINEKOLOGIJI I AKUŠERSTVU

Srđan Pešić¹, Leposava Grbović² i Valentina Nikolić¹

Terapijski protokol za karlično inflamatorno oboljenje (pelvic inflammatory disease, PID), kao često oboljenje žena mlađih od 45 godina, treba da sanira široki spektar mogućih izazivača, uzimajući u obzir da su ove infekcije etiološki polimikrobne. Često je primenjena antibiotska terapija nedovoljno efikasna u saniranju ove infekcije. Najnoviji vodič američkog centra za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC, Atlanta USA) pruža, na dokazima zasnovan i pouzdan set preporuka za lečenje bolesnika sa PID-om i drugim infekcijama koje se prenose seksualnim putem.

Protokol za ambulantno lečenje blagog i srednje teškog oblika akutnog PID-a preporučuje primenu ofloksacina ili levofloksacina sa ili bez metronidazola koji deluje na anaerobe u trajanju od 14 dana. Druga mogućnost je primena u jednoj dozi ceftriaksona ili cefoksitina sa probenicidom, koja se dalje nastavlja dvonedeljnom primenom doksiciklina sa ili bez metronidazola. U težim slučajevima PID-a pacijent se leči bolnički, intravenskom primenom cefotetana ili cefoksitina, sa doksiciklinom koji se nastavlja posle 24 časa i kliničkog poboljšanja, per os primenom doksiciklina sa ili bez metronidazola. Kombinacija klindamicina i gentamicina se primenjuje u slučaju alergije na peniciline ili trudnoće.

Za lečenje nekomplikovane gonoreje mogu se koristiti ceftriakson, cefoksitin ili drugi cefalosporin III generacije koji se primenjuje parenteralno. Azitromicin u jednoj dozi ili sedmodnevna oralna primena doksiciklina su terapijske mogućnosti u lečenju nekomplikovane infekcije hlamidijama. Lek izbora za ovu infekciju kod trudnica je eritromicin baza ili amoksicilin. *Acta Medica Medianae* 2008;47(3):56-64.

Ključne reči: infekcije, ginekologija, akušerstvo, antibiotici

Institut za farmakologiju sa toksikologijom Medicinskog fakulteta u Nišu¹

Institut za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu²

Kontakt: Srđan Pešić

Institut za farmakologiju sa toksikologijom Medicinskog fakulteta

Dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Srbija

Tel.: 018 226-712,

E-mail: srdjan@medfak.ni.ac.yu

Uvod

Do infekcija u ginekologiji najčešće dolazi kada se mikroorganizmi koji normalno kolonizuju vaginu i grlić materice prošire na endometrijum i/ili okolne strukture. Oni ascendentno naseljavaju endometrijum i falopijeve tube prouzrokujući najčešći infektivni fenomen u ginekologiji, karlično inflamatorno oboljenje (*pelvic inflammatory disease*, PID). Do infekcija ređe dolazi usled širenja mikroorganizama na peritonealnu šupljinu u toku hirurških procedura (histerektomija, carski rez, pobačaj) ili u toku samog porođaja (postpartalni endometritis). U etiologiji infekcija gornjih partija genitalnog trakta generalno, dakle, predominira mešovita aerobna i anaerobna

mikroflora vagine, uz često prisustvo *Neisseria-e gonorrhoeae* i *Chlamydia-e trachomatis*.

Principi racionalne upotrebe antibiotika u ginekologiji u akušerstvu

Upotreba antibiotika se generalno može smatrati neracionalnom. Najčešće greške se dešavaju zbog pogrešne indikacije, neadekvatnog izbora leka, neracionalnog doznog režima, neodgovarajuće doze i dužine trajanja terapije, kao i često potpuno nepotrebne i neracionalne profilakse, naročito u akušerstvu ili ginekološkoj hirurgiji. Ako ovome dodamo i neadekvatno i uglavnom stručno neosnovano kombinovanje dva ili više antibiotika, jasno je da postoji potreba za preciznim određivanjem izbora antibiotika. Direktnе posledice neracionalne primene antibiotika su nezadovoljavajući terapijski efekat, razvoj rezistencije mikroorganizama prema određenom leku, povećana incidenca alergijskih reakcija i drugih neželjenih dejstava i drastično povećanje cene lečenja (1).

Indikacija

Infekcije u ginekologiji i akušerstvu su definitivno bakterijske etiologije, pa se upotreba

antibiotika bez prethodne mikrobiološke identifikacije može smatrati potpuno opravdanom (2,3,4). Idealan koncept, naravno, podrazumeva brzu i tačnu bakterijsku identifikaciju i primenu antibiotika koji deluje na izolovane uzročnike.

Cena testova i mikrobiološke dijagnostike koja se koristi u preciznoj dijagnostici, često je višestruko veća od cene primenjenih antibiotika. Pošto se na osnovu brojnih prethodnih istraživanja mogući izazivači infekcija u ginekologiji i akušerstvu sa velikom sigurnošću mogu predvideti, princip empirijske upotrebe antibiotika se čini potpuno opravdanim (5).

a) Izbor antibiotika

Na izbor antibiotika trebalo bi da utiču osobine samog leka (antimikrobni spektar, farmakokinetika, prolaz kroz placentu, neželjena dejstva, embriotoksičnost, teratogenost) i stanje bolesnice kojoj je ordiniran lek (starost, alergija, trudnoća, laktacija, funkcija jetre, bubrega, imunološki status) (6).

Cilj terapije infekcije gornjeg genitalnog trakta, kliničko poboljšanje verifikovano odsustvom prethodnih simptoma poslednjih je godina proširen na eliminaciju bakterije iz gornjeg genitalnog trakta i karlice (eradikacija >95% patogena) i prevenciju mogućih komplikacija uključujući i sterilitet, vanmateričnu trudnoću i hroničan bol u maloj karlici.

Primenjeni antibiotik mora da bude efikasan protiv anaeroba, gram negativnih fakultativnih aneroba, *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis* i genitalnih mikoplazmi. Često nije dovoljan samo jedan lek, pa se kombinacija dva ili više antibiotika čini neophodnom.

Tabela 1. Preporučena parenteralna antimikrobna terapija za akutni PID od strane Centra za kontrolu i prevenciju seksualno prenosivih bolesti (2006)

<p><i>Preporučeni terapijski protokol A</i> Cefotetan, 2 g i.v. na 12 h ili Cefoksitin, 2 g. i.v. na 6 h plus Doksiciklin, 100 p.o. ili i.v. na 12 h</p> <p><i>Preporučeni terapijski protokol B</i> Klindamicin, 900 mg i.v. na 8 h plus Gentamicin u udarnoj dozi, i.v. ili i.m. (2 mg/kg telesne težine), zatim u dozi održavanja (1.5 mg/kg) na svakih 8h; moguća je primena u jednoj dnevnoj dozi</p>
<p><i>Alternativni parenteralni protokol</i> 1. levofloksacin, 500 mg i.v. jednom dnevno ili ofloksacin, 400 mg i.v. na 12 h sa ili bez metronidazola, 500 mg i.v. na 8 h 2. ampicilin/sulbaktam, 3 g i.v. na 6 h plus doksaciklin, 100 mg p.o. ili i.v. na 12 h</p>
<p>i.m. intramuskularno; i.v., intravenski; p.o., per os</p>

Tabela 2. Preporučena antimikrobna terapija za ambulantno lečenje kod akutnog PID-a od strane Centra za kontrolu i prevenciju seksualno prenosivih bolesti (2006)

<p><i>Preporučeni terapijski protokol A</i> levofloksacin, 500 mg p.o. jednom dnevno, 14 dana ili ofloksacin, 400 mg p.o. jednom dnevno, 14 dana sa ili bez metronidazola, 500 mg p.o. na 12h, 14 dana</p>
<p><i>Preporučeni terapijski protokol B</i> Ceftriakson, 250 mg i.m. u jednoj dozi ili Cefoksitin, 2 g. i.m. u jednoj dozi; i probenecid, 1 g p.o. primenjen istovremeno u jednoj dozi ili drugi cefalosporin III generacije za parenteralnu primenu (npr. ceftizoksime ili cefotaksim) plus doksaciklin, 100 mg p.o. na 12 h, 14 dana sa ili bez metronidazola, 500 mg p.o. na 12 h, 14 dana</p>
<p>i.m. intramuskularno; p.o., per os</p>

Tabela 3. Terapijski protokol za lečenje gonokokne infekcije preporučeni od strane CDC-a (2007)

Nekomplikovana urogenitalna gonokokna infekcija	Diseminovana gonokokna infekcija
<p><i>Preporučeni protokol</i> Ceftriakson 125 mg i.m. u jednoj dozi Ili Cefixim 400mg p.o. Plus Preporučena terapija za hlamidiju ukoliko infekcija nije isključena</p>	<p><i>Preporučeni protokol</i> Ceftriakson 125 mg i.m. ili i.v. na 24 h</p>
<p><i>Alternativni protokol</i> Spektinomycin 1g i.m. u jednoj dozi Ili Drugi cefalosporin primenjen u jednoj dozi (ceftizoksime 500 mg i.m.; ili cefoksitin 2 g i.m. sa probenicidom 1g p.o.; ili cefotaksim 500 mg i.m.; ili cefpodoksime 400 mg p.o.; ili cefuroksime aksetil 1 g p.o.;)</p>	<p><i>Alternativni protokol</i> Cefotaksim 1 g i.v. na 8h Ili Ceftizoksime 1 g i.v. na 8h Ili Spektinomycin 2 g i.m. na 12h</p>
	<p><i>Nakon 24-48h i postignutog poboljšanja terapiju nastavi sledećim protokolom:</i> Cefixim 400 mg p.o. na 12 h Ili cefpodoksime 400 mg, p.o. na 12 h</p>
<p>i.m. intramuskularno; i.v., intravenski; p.o., per os</p>	

Tabela 4. Terapijski protokol za PID kod adolescentkinja a na osnovu CDC (2006) preporuke

<p><i>Preporučeni terapijski protokol A</i> Ceftriakson, 250 mg i.m. u jednoj dozi ili Cefoksitin, 2 g. i.m. u jednoj dozi; i probenecid, 1 g p.o.primenjen istovremeno u jednoj dozi ili drugi cefalosporin III generacije za perenteralnu primenu (npr. ceftizoksim ili cefotaksim) plus doksaciklin, 100 mg p.o. na 12 h, 14 dana sa ili bez metronidazola, 500 mg p.o. na 12 h, 14 dana</p>
<p><i>Preporučeni terapijski protokol B</i> levofloksacin, 500 mg p.o. jednom dnevno, 14 dana ili ofloksacin, 400 mg p.o. jednom dnevno, 14 dana sa ili bez metronidazola, 500 mg p.o. na 12 h, 14 dana</p>
i.m. intramuskularno; p.o., per os

Tabela 5. Terapijski protokol za lečenje infekcije hlamidijama preporučeni od strane CDC-a centar za kontrolu bolesti i prevenciju (2006)

Nekomplikovana Odrasli/adolescenti	trudnice
Preporučeni protokol Azitromicin 1 g p.o. u jednoj dozi Doksiciklin 100 mg p.o. na 12 h	Preporučeni protokol eritromicin baza 500 mg na 6 h 7 dana amoxicillin 500 mg na 8 h, 7 dana
Alternativni protokol eritromicin baza 500 mg na 6 h 7 dana eritromicin etilsukcinat 800 mg p.o. na 6h ofloksacin 300 mg na 12 h levofloksacin 500 mg jednom dnevno	Alternativni protokol eritromicin baza 500 mg na 6 h 14 dana eritromicin etilsukcinat 800 mg p.o. na 6 h 7 dana eritromicin etilsukcinat 400 mg p.o. na 6 h 14 dana Azitromicin 1 g p.o. u jednoj dozi

Tabela 6. Preporučena antimikrobna terapija za oralnu primenu za ambulantno lečenje bolesnica sa PID-om u Australiji (10)

<p><i>Preporučeni protokol kod mladih, seksualno aktivnih žena bez predisponirajućih faktora:</i> Azitromicin 1g p.o. Plus Doksiciklin 100 mg na 12 h, 14 dana Plus Metronidazol 400 mg, na 12 h, 14 dana Plus (ukoliko se na gonoreju sumnja ili je dokazana) Ceftriakson 250 mg i.m. na početku ili ciprofloksacin 500mg na početku (u zavisnosti od lokalne rezistencije gonokoka) (Razmotriti primenu ceftriaksona za sve slučajeve PID-a.)</p>
<p><i>Preporučeni protokol za postproceduralni PID (nakon primene intrauterinog umetaka ili operativno završenog porođaja)</i> Doksiciklin 100mg na 12h, 2-4 nedelje ili Amoksicilin 500mg, na 8h, 2-4 nedelje Plus Metronidazol 400mg, na 12h, 2-4 nedelje</p>

Američki centar za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC, Atlanta USA) je na osnovu mnogobrojnih kliničkih studija napravio protokole za primenu antibiotika u pojedinim infekcijama u ginekologiji i akušerstvu (Tabela 1,2,3,4,5). Najčešće korišćeni antibiotici u tom smislu su: beta-laktamski antibiotici, tetraciklini, makrolidi i fluorohinoloni, uz specifičnu primenu metronidazola, linkozamina i spektinomocina.

b) Doza, način aplikacije, dozni režim, dužina trajanja antibiotske terapije

Doza, način aplikacije, dozni režim i dužina primene su u infekcijama u ginekologiji najčešće doktrinarno određeni preporukama CDC-a (7,8). Mora se, međutim, naglasiti da mnoge zemlje, zbog geografski uslovljenih razlika i specifičnosti populacije, imaju svoje preporuke, prilagođene CDC protokolima (Tabela 6,7) (9,10).

Tabela 7. Terapijski protokol za PID utvrđen na osnovu regionalnih populacijskih istraživanja (9)

<p>Ambulantni bolesnici Samo za blage kliničke slučajeve</p> <p><i>Terapijski protokol A</i> amoksicilin-klavulanat 1 g po/12 h PLUS ofloksacin 400 mg po/12 h 14 dana</p> <p><i>Terapijski protokol B</i> azitromicin 1 g p.o. single dose, PLUS metronidazol 500 mg p.o./12h 14 dana ILI klindamicin 450 mg po/8 h 14 d</p> <p><i>Terapijski protokol C</i> doksiciklin 100 mg po/12 h 14 dana metronidazol 500 mg po/12 h 14 dana ILI klindamicin 450 mg po/8 h 14 dana</p>
<p>Klinički bolesnici Za blage kliničke slučajeve</p> <p><i>Terapijski protokol A</i> amoksicilin-klavulanat 1 g iv/po/8 h PLUS ofloksacin 400 mg iv/po12 h</p> <p><i>Terapijski protokol B</i> doksiciklin 100 mg po/12 h PLUS metronidazol 500 mg iv/po/12 h</p> <p>Za umerene kliničke slučajeve ofloksacin 400 mg iv/12 h, ILI cefotaksim 2 g iv/8 h PLUS netilmicin inicijalna iv doza (4.5- 5.1 mg/kg) praćena dozom održavanja (3-4 mg/kg) svakih 24 h; PLUS metronidazol 500 mg iv/8 h</p> <p><i>nastavlja se</i> Za teške kliničke slučajeve</p> <p><i>Terapijski protokol A</i> klindamicin 900 mg iv/8h PLUS netilmicin inicijalna iv doza (4.5-5.1 mg/kg) praćena dozom održavanja (3-4 mg/kg) svaka 24 h</p> <p><i>Terapijski protokol B,</i> imipenem/cilastatin 500 mg iv/6 h;</p>

Tabela 8. Kategorije rizika antimikrobnih lekova u trudnoći (The Stanford guide to antimicrobial therapy 2007)

Lek	FDA kategorije
Beta laktamski antibiotici	
Penicilini	B
Imipenem/cilastatin	C
Meropenem, ertapenem	B
Tetraciklini	D
Makrolidi	
Eritromicin, azitromicin	B
Spiramicin, klaritromicin, roksimicin	C
Klindamicin	B
Fluorohinoloni	C
Metronidazol	B
Aminoglikozidi	D

A studije na trudnicama su potvrdile da nema rizika;

B U studijama na životinjama nije potvrđen rizik a humane studije nisu potpune; postoji toksičnost na životinjama ali nema rizika po humani plod;

C potvrđena toksičnost u studijama na životinjama, može da se primenjuje ako potencijalna korist opravdava mogući rizik po plod;

D postoje dokazi humanog fetalnog rizika i primenjuje se samo ako se proceni da korist od primene leka može opravdati mogući rizik po fetus.

X potvrđeno je da lek izaziva oštećenje ploda.

Laki, ambulantni slučajevi PID leče se oralnom primenom antibiotika u trajanju od 7 do 14 dana. Bolesnice koje ne reaguju adekvatno u 72 sata od početka terapije, hospitalizuju se u cilju potvrde dijagnoze i aplikacije parenteralne terapije, na osnovu rezultata dobijenih bakterijskom kulturom. Lekovi se kod hospitalizovanih bolesnica aplikuju oralno u dozi održavanja 14 dana. U teškim oblicima PID, intravenska terapija trebalo bi da se nastavi najmanje 24-48 sati od poboljšanja simptoma, kada se nastavlja ambulantnim protokolom, oralnom primenom antibiotika do ukupnog trajanja terapije od 14 dana. Kod postojanja tubo-ovarijalnog apcesa, metronidazol ili klindamicin se preporučuju u nastavku oralne terapije, u zavisnosti od inicijalnog tretmana (Tabela 2).

c) Kombinovana upotreba antibiotika

Upotreba više antibiotika istovremeno je najčešće neracionalna jer povećava rizik od neželjenih dejstava, alergije, superinfekcije, antagonističkog dejstva, kao i cenu lečenja. Stvara se lažni osećaj sigurnosti (11). Tačno su određene kliničke situacije u kojima je ona opravdana. Jedna od njih je lečenje PID.

d) Profilaktička upotreba antibiotika

Samo je nekoliko opravdanih primera profilaktičke primene antibiotika u ginekologiji i akušerstvu:

- prevencija seksualno prenosivih bolesti neposredno posle kontakta;
- preoperativna, odnosno perioperativna profilaksa u ginekološkoj hirurgiji;
- infekcije urinarnog trakta kod trudnica i
- profilaksa sepse novorođenčadi izazvane streptokokom grupe B (SGB) kod porodilja sa faktorima rizika (12).

Drugačija profilaktička primena smatra se neracionalnom, štetnom i direktno vodi razvoju rezistencije, povećanju incidence neželjenih efekata, alergija i cene terapije.

Klinička farmakologija najčešće korišćenih antibiotika u ginekologiji i akušerstvu

Beta laktamski antibiotici

Penicilini

Upotreba prirodnih penicilina u ginekologiji i akušerstvu je danas ograničena. Veliki broj bakterija, koje su bile osetljive, usled dugotrajne primene razvio je rezistenciju (13).

Farmakokinetika penicilina se menja u trudnoći, pa se pri teškim infekcijama trudnicama preporučuje primena maksimalnih doza. Klirens i volumen distribucije ampicilina su povećani, a poluvreme eliminacije je neznatno skraćeno, pa je koncentracija u krvi posle primene standardne doze svega 60% od one kod negravidnih žena. One su manje od minimalnih inhibitornih koncentracija, pa je potrebno primeniti veće doze da bi se postigao željeni efekat. U odmakloj trudnoći je ova pojava izraženija. Pred kraj trudnoće je potrebno čak udvostručiti standardnu dozu ampicilina da bi se postigla adekvatna terapijska koncentracija (14,15).

Penicilini, zavisno od procenta vezivanja za proteine plazme, u različitom stepenu prolaze kroz placentu. Ampicilin je svega 20% vezan za proteine plazme, pa u krvi fetusa dostiže istu ili čak veću koncentraciju od one u krvi majke.

Prema prihvaćenim terapijskim protokolima opravdanom bi se smatrala primena benzatin-benzilpenicilina, intramuskularno u jednoj dozi (single dose) od 2.4 miliona i.j. u ranim fazama sifilisa (11).

U cilju prevencije vertikalne transmisije streptokoka grupe B (SGB) (*Streptococcus agalactiae*) (najčešći uzrok rane (0-5dana) sepse novorođenčadi) svim porodiljama sa faktorima rizika (<37 nedelja trudnoće, ruptura membrana >18 sati, intrapartalna tt $\geq 38^{\circ}\text{C}$) treba aplikovati benzilpenicilin ili ampicilin neposredno pre porođaja. Rana primena antibiotika (do 4h pre porođaja) je mnogo efikasnija od kasnije (2 sata) (16). Kod visokorizičnog abortusa u prvom trimestru (prethodni PID, gonoreja, promiskuitet), treba primeniti penicilin G i.v. u dozi od 2 miliona i.j. ili doksiciklin 300 mg p.o.

U pojedinim sredinama vaginalni sekret žena sa PID sadrži visoku koncentraciju fakultativnih anaeroba (*Streptococcus*, *Enterococcus* sojevi, *S aureus*, *E. coli*) osetljivih na aminopeniciline (Tabela 2,5,6,7). Po preporučenom protokolu od strane CDC-a amoksicilin je lek.

U zapadnom svetu, incidenca PID izazvana *Neisseria-om gonorrhoeae* opada na račun porasta PID izazvanog *Chlamydia-om trachomatis*, pa je upotreba penicilina sve manja. U mnogim zemaljama je gonokok rezistentan na peniciline pa se preporučuje upotreba cefalosporina. Prevalenca sojeva gonokoka koji produkuju penicilinazu je sa druge strane relativno mala u nekim zemljama, pa tako nacionalni vodič UK za

terapiju gonoreje preporučuje *single dose* upotrebu amoksicilina (3 g) sa probenecidom (1 g) (17).

Penicilini

Penicilini nisu efikasni u infekcijama izazvanim hlamidijom jer deluju bakteriostatski pa se infekcija brzo reaktivira. Preporučuju se, međutim, u hlamidijalnim infekcijama u trudnoći (ampicilin, amoksicilin).

Izgleda da upotreba amoksicilina sa klavulanskom kiselinom u preoperativnoj profilaksi kod laparoskopskih ginekološko-hirurških intervencija, u dozi 2.2 g *i.v.* 30 minuta pre operacije, ima isti efekat kao standardna primena cefazolina (18).

Na osnovu FDA kategorizacije lekova za primenu u trudnoći, penicilini su svrstani u grupu B (Tabela 8) (19). Smatra se da nema rizika u humanoj trudnoći, da rizik nije dokazan ni na životinjama. Kontrolisanih humanih studija ipak nema. Klavulanska kiselina, koja se često kombinuje sa amoksicilinom, ne preporučuje se u trudnoći.

Cefalosporini

Antimikrobni spektar cefalosporina je dodatno proširen i na neke anerobe, ali i sojeve *Pseudomonas-a*, *Proteus-a* i *Staphylococcus-a aureus* koji su rezistentni na peniciline. Pojedini cefalosporini su izuzetno pogodni za primenu u ginekologiji i akušerstvu.

Malo je podataka o farmakokinetici cefalosporina u toku trudnoće. Koncentracija cefazolina u krvi ploda je izgleda manja nego u krvi majke u prvom i drugom trimestru, a cefuroksima, cefalotina i cefaleksina samo u drugom trimestru trudnoće (20). Ovi lekovi imaju odnos fetomaternalne koncentracije manji od 1. Koncentracija cefalosporina je generalno niža i u amniotskoj tečnosti (21).

Zato što su efikasni protiv većine izazivača, cefalosporini se često koriste u terapiji infekcija u ginekologiji i akušerstvu. U terapiji gonoreje ili nekomplikovane infekcije gornjih genitalnih puteva izazvanoj gonokokom, upotreba ceftriaksona u pojedinačnoj *i.m.* dozi od 125-250 mg je racionalna. Po preporuci CDC-a cefotetan ili cefoksitin se u kombinaciji sa doksiciklinom kao lekovi prvog izbora koriste za lečenje PID-a. Međutim, kako rezultati najnovije kliničke studije pokazuju, kombinacija cefoksitina i doksiciklina, primenjena po ovim preporukama nije bila efikasna u eradikaciji *Mycoplasma genitalium* (22). Koncentracija ceftriaksona u serumu je dovoljna za bakteriološku eradikaciju čak kod 99.1% lečenih osoba (23). Cefiksime ima sličan antimikrobni spektar, manju efikasnost (97.1%) eradikacije uzročnika, ali mu se daje prednost zbog oralne primene.

Cefalosporini se često koriste i u infekcijama u adolescenciji (Tabela 4) (23,24,25).

Racionalna je profilaktička upotreba cefalosporina u ginekološkoj hirurgiji. Preporučuje se *i.v.* primena cefazolina (1-2 g) 30 minuta pre vaginalne ili abdominalne histerektomije. Neki protokoli preporučuju cefoksime (1-2 g) ili cefuroksime (1.5 g) po istoj šemi (26,27). U dugotrajnim operacijama

intraoperativno se daje dodatna doza, 4-8h posle prve. Sličan je postupak i pre histerosalpingografije, rekonstrukcije tube, carskog reza zbog rupture membrane ili kod aktivnog porođaja (odmah po podvezivanju pupčanika). Kod visokorizičnog abortusa u drugom trimestru (prethodni PID, gonoreja, promiskuitet) treba primeniti cefazolin *i.v.* u dozi od 1 g.

Cefalosporini ne nose veliki rizik po plod. Na osnovu FDA klasifikacije, kao i penicilini, svrstani su u grupu B (Tabela 8). Za novije cefalosporine nema podataka iz humanih studija, pa je potrebna posebna obazrivost kod primene u trudnoći.

Monobaktami i karbapenemi

Iako karbapenemi imaju pogodan spektar dejstava za terapiju uzročnika infekcija u ginekologiji, zbog poštovanja koncepta rezervnih antibiotika danas se retko primenjuju.

Imipenem je na osnovu štetnosti po plod svrstan u C grupu (lekovi koji se mogu primeniti u trudnoći samo kada se proceni da je terapijska korist za majku veća od potencijalnog rizika po fetus).

Tetraciklini lako prelaze kroz placentu i mogu da dovedu do oštećenja ploda (toksično dejstvo na kosti i zube) i svrstani su u grupu D (lekovi za koje postoje jasni dokazi o štetnosti za plod i kod životinja i kod ljudi) pa su kontraindikovani u trudnoći i u periodu dojenja.

Primena doksiciklina je danas jedan od standardnih protokola u lečenju nekomplikovanih infekcija izazvanih hlamidijama, kako kod odraslih žena tako i kod adolescentkinja (8) (Tabela 3).

Upotreba doksiciklina je nezamenljiva, posebno u lečenju lakih oblika PID-a, gde se upotrebljava u kombinaciji sa cefalosporinima ili metronidazolom (Tabela 1,2 i 4). U lečenju teških bolničkih slučajeva PID-a doksiciklin se primenjuje *i.v.* u kombinaciji sa drugim antibioticima ili kao *p.o.* nastavak terapije posle poboljšanja kliničkih znakova, postignutih *i.v.* primenom drugih antibiotika (cefalosporina) (8,25) (Tabela 1). Minociklin ima sličnu efikasnost ali manje neželjenih efekata (28).

Makrolidi i njima slični antibiotici

Makrolidni antibiotici (eritromicin, roksitromicin, spiramicin, diritromicin, jasamicin, midekamicin) imaju antibakterijski spektar sličan penicilinima, s tim što je kod novijih lekova (klaritromicin, azitromicin, telitromicin) proširen i na *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidiae*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydiae*, *Legionella* i dr.

Makrolidi novije generacije (roksitromicin, klaritromicin, azitromicin), zbog povoljnije farmakokinetike i doziranja 1-2 puta dnevno, u novije vreme zamenjuje eritromicin. Zahvaljujući dobrom prodiranju i dugom zadržavanju u tkivima i drugim farmakokinetičkim osobinama (29), azitromicin se primenjuje samo u jednoj dnevnoj dozi, u trajanju od svega 3-4 dana, a kod nekih

infekcija čak i u obliku single dose terapije (Tabela 2,4). Rezultati jedne kliničke studije su pokazali podjednaku efikasnost monoterapije aziromicinom i kombinacije sa metronidazolom u eradikaciji anaeroba kod PID-a (30). Međutim, zbog sve češće rezistencije gonokoka azitromicin se ređe koristi u lečenju gonokoknog PID-a (31,32) i nije preporučen za lečenje PID-a od strane CDC-a (8,25). Kada je primena cefalosporina ili hinolona kontraindikovana, preporučuje se primena kombinacije azitromicina (u dozi od 250 mg p.o. 7 dana ili 1 g p.o. jednom nedeljno, dve nedelje) i metronidazola u lečenju akutnog PID-a (33).

U terapiji infekcija hlamidijama ili PID-a blagog karaktera, ranije je često korišćen klaritromicin (250 mg, 2x/dn, 5-7 dana). Neke kliničke studije su pokazale da se skoro podjednaka efikasnost postiže jednom dozom (1 g) azitromicina. Azitromicin je pokazao podjednaku efikasnost u eradikaciji infekcije hlamidijama kao doksiciklin (100 mg, 2x/dn, 7 dana) (34). Međutim, po preporukama CDC-a, azitromicin je lek prvog izbora u infekcijama izazvanim hlamidijama jer se primenjuje u jednoj dozi, za razliku od doksiciklina u čijoj sedmodnevnoj primeni eventualna nedoslednost može da dovede do perzistencije infekcije i/ili njenog širenja (35). U lečenju infekcije hlamidijama kod trudnica, azitromicin je alternativni lek po preporukama CDC-a (Tabela 5).

Azitromicin je u kombinaciji sa doksiciklinom odgovarajući izbor u prevenciji endometritisa (posle carskog reza) izazvanog *Ureaplasma urealyticum* (36).

Zbog dobre placentalne penetracije, azitromicin je antibiotik izbora u lečenju i prevenciji peripartalnih infekcija. Racionalna je njegova profilaktička upotreba pre carskog reza (1 g p.o.) (37).

Novi makrolid, telitromicin, ima odličnu efikasnost prema većini izazivača infekcija u ginekologiji (streptokoke, enterokoke, gonokok, peptostreptokoke, *Chlamydia trachomatis*, *Finoglidia magna*, *Bacillus fragilis*, *Prevotella bivia*) što ga čini odličnim kandidatom za lečenje najčešćih ginekoloških infekcija i seksualno prenosivih bolesti (38). Koncentriše se u genitalnom tkivu više nego u krvi, pa ima odličan profilaktički efekat kada se u dozi od 600 mg p.o. primeni na 3-7.5 sati pre histerektomije (38).

Eritromicin, azitromicin i spiramicin su svrstani u grupu B (Tabela 8), pa je njihova upotreba u trudnoći relativno sigurna. Klaritromicin i roksitromicin su u grupi C pa ih je moguće primeniti samo kada postoji procena da je terapijska korist za majku veća od potencijalnog rizika po fetus.

Klindamicin

Klindamicin je aktivan prema anerobima (*Bacteroides fragilis* i *Staphylococcus aureus*). Njegova upotreba je ograničena zbog mogućnosti nastanka opasnog pseudomembranoznog kolitisa, koji je čest kod starijih osoba i u postoperativnom periodu. Klindamicin je rezervni antibiotik pa je i njegova upotreba preporučena samo u infekcijama izazvanim *B. fragilis* ili rezistentnim stafilokokama. Pogodan je za lečenje fetalnih infekcija.

Klindamicin se primenjuje u teškim kliničkim slučajevima PID, sa ili bez pratećeg tubo-ovarijalnog apcesa, koji se leče bolnički. (Tabele 1,4,7). Parenteralne terapije drugim antibioticima mogu se nastaviti klindamicinom kada se proceni da su nastupile opasne akutne komplikacije (peritonitis, tuboovarijalni apces). U lakšim ambulantnim slučajevima PID klindamicin se primenjuje oralno, nekada u kombinaciji sa drugim antibioticima (Tabela 2). Preporučena je njegova upotreba kod septičkog abortusa ili u lečenju endometritisa posle carskog reza, kao i u prevenciji septičkog oboljenja novorođenčadi izazvanog streptokokom grupe B (SGB) kod porodilja alergičnih na peniciline (3,25). Rezultati tri kliničke studije pokazali su da primena klindamicina u ranoj trudnoći za 40-60% je smanjila rizik od preвременog porođaja (39).

Ovaj lek je svrstan u grupu B rizičnosti po plod. Prelazi u majčino mleko i može da izazove opasan kolitis novorođenčadi, pa je kontraindikovan u laktaciji.

Hinoloni

Fluorohinoloni (ciprofloksacin, ofloksacin, pefloksacin, levafloksacin, sparfloksacin, fleroksacin, trovafloksacin i dr.) su izuzetno efikasni u lečenju infekcija u ginekologiji. Primena jedne doze ofloksacina ili levofloksacina je često dovoljna za izlečenje nekomplikovanih slučajeva PID-a i gonoreje (40,41) (Tabela 1,2,4,7). Noviji fluorohinoloni (fleroksacin, lomefloksacin, moksifloksacin, trovafloksacin i grepafloksacin) pokazuju odličnu aktivnost prema gonokoku (42). Rezultati kliničke studije su pokazali da moxifloksacin primenjen kao monoterapija u lečenju PID-a dovodi do izlečenja kod 90% pacijenata sa 100%-om eradikacijom gonokoka (43). Rezistencija na hinolone se razvija sporo, ali u nekim zemljama nije mali problem. Treba naglasiti da postoji ukrštena rezistencija između ciprofloksacina i novijih fluorohinolona (44).

Aktivnost fluorohinolona je visoka prema *C. Trachomatis*. Postignuti su odlični rezultati u lečenju nekomplikovanih genitalnih infekcija izazvanih hlamidijom posle oralne primene ofloksacina (200 mg, 2x/dn ili 400 mg 1x/dn, 7 dana) ili odgovarajućih doza levofloksacina (500 mg, 4x/dn, 7 dana) (Tabela 1,2,4). Njihova primena (sami ili u kombinaciji sa drugim antibioticima) smatra se potpuno racionalnom i opravdanom, i u lakim, ambulantnim i u najtežim bolničkim infekcijama u ginekologiji. Rezultati randomizirane kliničke studije su potvrdili da kombinacija ciprofloksacina i klindamicina ima podjednaku efikasnost u lečenju laparoskopski potvrđenog PID-a kao i primena ceftriaksona i doksiciklina sa 100% eradikacijom *C. Trachomatis* (45).

Upotreba fluorohinolona je kontraindikovana u trudnoći i laktaciji (Tabela 8). Kod adolescenata se ispoljava štetno dejstvo na hrskavicu i zglobne strukture.

Metronidazol

Metronidazol je uveden u praksu kao antiprotozalni lek, ali je danas lek izbora u lečenju anaerobnih infekcija izazvanih *Bacteroides*

fragilis, *Gardnerella vaginalis* ili *Clostridiae*. Efikasan je i prema sojevima rezistentnim na klindamicin.

Koncentracije metronidazola su u krvi trudnice i fetusa iste kao kod negravidnih žena. Dobro prolazi u amnionsku tečnost gde dostiže terapijsku koncentraciju.

Metronidazol se koristi za lake, ambulantne, ali i teške, bolničke slučajeve PID-a. Najčešće se primenjuje u kombinaciji sa drugim antibioticima ili kao dopuna u terapiji teških infekcija kod kojih se razvijaju komplikacije (peritonitis, tuboovarijalni apces) (Tabele 1,2,4,6,7).

Svrstan je u grupu B, na osnovu štetnosti po plod (Tabela 8). U prvom trimestru, njegovu upotrebu treba ograničiti samo na teške anaerobne infekcije, dok se u II i III trimestru može primeniti samo ukoliko se infekcija ne može sanirati drugim lekovima. Nema podataka o štetnosti po plod posle intravaginalne primene.

Aminoglikozidi se u infekcijama u ginekologiji i akušerstvu primenjuju retko, kao rezervna varijanta (gentamicin i netilmicin) (Tabela 1,7). U humanoj medicini je dokazano da oštećuju sluh, ravnotežu i funkciju bubrega. Posle primene gentamicina nije bilo slučajeva teških fetalnih oštećenja, pa se smatra da je on najbezbedniji u prvom trime-

stru trudnoće (46). Danas postoji dovoljan broj bezbednijih antibiotika koji pokrivaju spektar aminoglikozida.

Na kraju, umesto zaključka, želimo da naglasimo da se u cilju redukcije incidence infekcija u ginekologiji i akušerstvu i kasnijih zdravstvenih sekvela, moraju preduzimati ozbiljne i kontinuirane mere usmerene ka profilaksi i njihovom ranom dijagnostikovanju. Antibiotička terapija mora biti zasnovana na rezultatima kliničke i mikrobiološke observacije bolesnica. Na osnovu principa racionalne upotrebe antibiotika i mikrobioloških karakteristika izazivača u određenim geografskim područjima, od strane ekspertskih tela (CDC), preporučeni su terapijski protokoli koji podrazumevaju ranu (odmah po dijagnozi) empirijsku primenu antibiotika.

Od strane Evropskog parlamenta i Saveta EU odobreno je prioritarno finansiranje osam specifičnih programa unapređenja javnog zdravlja. Uz druge socijalne bolesti, jedan od tih projekata predviđa istraživanje načina i metoda borbe protiv patogena koji dovode do PID, koji se smatra najozbiljnijim infektivnim problemom u ginekologiji i akušerstvu.

Literatura

- Veličković-Radovanović R, Lilić R, Mitić R, Petrović J, Pešić S, Janković D. Značaj racionalne primene antibiotika. U: Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi. Grupa autora. Urednik: Veličković-Radovanović R. Prosveta, Niš; 2004. p.11-22.
- Walker CK, Kahn JG, Washington AE. Pelvic inflammatory disease: Meta-analysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis* 1993; 168:969-78.
- McCormack WM. Pelvic Inflammatory disease. *NEJM*, 1994;330:115-9.
- Zambrano D. Recent Advances in Antibiotic Regimens for the Treatment of Obstetric-Gynecologic Infections. *Clinical Therapeutics* 1996;2:214-27.
- Robinson AJ, Ridgway GL. Concurrent Gonococcal and Chlamydial Infection, How best to treat. *Drugs* 2000;59:801-13.
- Mitić R, Petrović J, Veličković-Radovanović R, Lilić R, Pešić S. Specifičnosti antibiotičke terapije posebnih populacija. U: Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi. Grupa autora. Urednik: Veličković-Radovanović R. Prosveta, Niš; 2004. p. 53-64.
- Centres for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines.- *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:56-60.
- Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2007;44:953-60.
- Skapienyecz J, Smid I, Juhasz A, Jeney Cs, Rozgonyi F, Kovacs P. Planning of empirical antibiotic therapy for women with pelvic inflammatory diseases: ageographical area-specific study. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2003;111:183-8.
- Dayan L. Pelvic inflammatory disease. *Aust Fam Physician*. 2006; 35:858-62.
- Pešić S, Mitić R, Veličković-Radovanović R, Lilić R, Petrović J: Interakcije antibiotika sa ostalim lekovima: Klinički značaj i osnovni mehanizmi nastanka. U: Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi. Grupa autora. Urednik: Veličković-Radovanović R. Prosveta, Niš; 2004. p. 41-51.
- Weston V, Emmerson AM. Prophylactic antibiotics in obstetrics. *Current Obstetrics & Gynaecology* 1999;9:46-52.
- Lilić R, Petrović J, Veličković-Radovanović R, Mitić R, Pešić S. Antibiotički pregled po grupama. U: Racionalna primena antibiotika u kliničkoj praksi. Grupa autora. Urednik: Veličković-Radovanović R. Prosveta, Niš; 2004. p.23-40.
- Olive G, Sureau C. Utilisation des médicaments chez la femme enceinte. In: Giraud J.-P. Et al., (eds): *Pharmacologie Clinique, Bases de la Thérapeutique*, 2e édition. Paris, Expansion Scientifique Française; 1988. p. 199-218.
- Philipson A. A plasma Levels of ampicillin during pregnancy. *J Infect Dis* 1977;136:370-6.
- De Cueto M, Sanchez M-J, Sampedro A. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-4.
- Fitzgerald M, Bedford C. National standards for management of gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 1996;7:298-300.
- Cormio G, Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Fazio F, Cacciapuoti C, Selvaggi L. Antimicrobial prophylaxis in laparoscopic gynecologic surgery: a prospective randomized study comparing amoxicillin-clavulanic acid with cefazolin. *J Chemother* 2003;15:574-8.
- PDR-Physicians Desk Reference, 54th edition, Montvale, Medical Economics Company Inc; 2000.
- Bernard B, Thielen P, Garcia-Cazares SJ. Maternal-fetal pharmacology of cephalosporins in the first 20 weeks of pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12:231-6.

21. Lang R, Shalit I, Segal J. Maternal and fetal levels of ceftriaxone in emergency cesarian section. *Chemotherapy* 1993;39:77-8.
22. Handsfield HH, McCormack WM, Hook EW et al. A comparison of single dose cefixime with ceftriaxone as treatment for uncomplicated gonorrhoea. *N Eng J Med* 1991;325:1337-41.
23. Eissa MAH, Cromwell PF. Diagnosis and Management of Pelvic Inflammatory Disease in Adolescents. *Journal of Pediatric Health Care* 2003;3:145-7.
24. Banikarim C, Chacko MR. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:175-80.
25. Walker CK, Wiesenfeld HC. Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl 3:S111-22.
26. Giuliani B, Periti E, Mecacci F. Antimicrobial prophylaxis in obstetric and gynecological surgery. *J Chemother* 1999;11:577-80.
27. Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg*. 1994; 179:593-600.
28. Romanowski B, Talbot H, Stadnyk M et al. Minocycline compared with doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis and mucopurulent cervicitis. *Ann Intern Med* 1993;119: 16-22.
29. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides - an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 10-21.
30. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003;31:45-54.
31. Johnson SR, Sandul AL, Parekh M, Wang SA, Knapp JS, Trees DL. Mutations causing in vitro resistance to azithromycin in *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:414-9.
32. McLean CA, Wang SA, Hoff GL, Dennis LY, Trees DL, Knapp JS, Markowitz LE, Levine WC. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to Azithromycin in Kansas City, Missouri, 1999 to 2000. *Sex Transm Dis*. 2004;31: 73-8.
33. Public Health Agency of Canada. Canadian guidelines on sexually transmitted infections, 2006 edition. 6th ed. Ottawa, Ont: Public Health Agency of Canada; 2006. Available from: www.publichealth.gc.ca_sti. Accessed 2007 August 21.
34. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis*. 2002;29:497-502.
35. Geisler WM. Management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: evidence reviewed for the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 Suppl 3:S77-83.
36. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, Savage K, Goldenberg RL. Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for Ureaplasma urealyticum to reduce post-cesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 2003;101:1183-9.
37. Ramsey PS, Vaulles MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:714-8.
38. Mikamo H, Yin XH, Ninomiya M, Tamaya T. In vitro and in vivo antibacterial activities of telithromycin. *Chemotherapy* 2003;49:62-5.
39. Lamont RF, Sawant SR. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *Minerva Ginecol* 2005;57:423-33.
40. Martens MG, Gordon S, Yarborough DR, Faro S, Binder D, Berkeley A. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. *South Med J*. 1993;86:604-10.
41. Peipert JF, Sweet RL, Walker CK, Kahn J, Rielly-Gauvin K. Evaluation of ofloxacin in the treatment of laparoscopically documented acute pelvic inflammatory disease (salpingitis). *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7:138-44.
42. Grbović L, Radenković M, Pešić S: Klinička Farmakologija fluorohinolona sa posebnim osvrtom na ciprofloksacin, u: *Aktuelni Problemi u Oftalmologiji*; 2002. p. 1-21.
43. Ross JD, Cronjé HS, Paszkowski T, Rakoczi I, Vildaite D, Kureishi A, Alefelder M, Arvis P, Reimnitz P; MAIDEN Study Group. Moxifloxacin versus ofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: results of a multicentre, double blind, randomised trial. *Sex Transm Infect*. 2006;82:446-51.
44. Knapp JS. *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin and ofloxacin. *Sex Transm Dis*. 1998; 25: 425-6.
45. Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, Maradiegue E, Oyarzún E, Paz R, Reynal JL, Stamm W, Zambrano D. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* 1997;24:170-8.
46. Krulewicz CJ. An unexpected adverse drug effect. *J Midwifery Womens Health* 2003;48:67-8.

ANTIMICROBIAL TREATMENT OF OBSTETRIC AND GYNECOLOGIC INFECTIONS

Srdjan Pesic, Lepasava Grbovic and Valentina Nikolic

Treatment regimens for pelvic inflammatory diseases (PID), as a common cause of morbidity in women under the age of 45, should provide broad-spectrum coverage of likely etiologic pathogens and take into account the polymicrobial nature of PID. Antibiotic regimens that do provide coverage of these pathogens showed unacceptably high failure rates. The most recent edition of the Center for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Disease Treatment guidelines provides an evidence-based and reliable set of recommendations for treating patients with PID and other sexually transmitted diseases.

Outpatient regimens for the treatment of mildly and moderately severe acute PID include ofloxacin or levofloxacin with or without metronidazole for anaerobic coverage for 14 days. Alternatively, a single dose ceftriaxone or ceftiofloxacin plus probenecid, followed by doxycycline with or without metronidazole for 14 days. In more severe cases, inpatient antibiotic treatment should be based on intravenous therapy with cefotetan or ceftiofloxacin plus doxycycline which should be continued until 24 hours after clinical improvement and followed by oral therapy with doxycycline and metronidazole. Clindamycin plus gentamicin can be used alternatively in penicillin-allergic and pregnant women.

Many antimicrobial regimens effectively treat uncomplicated gonorrhea, like single-dose ceftriaxone or ceftiofloxacin or other parenteral third-generation cephalosporin. Treatment options for uncomplicated genitourinary chlamydial infection include a single dose azithromycin orally or doxycycline for seven days. A first-line drug for chlamydial infection in pregnant women is erythromycin base or amoxicillin. *Acta Medica Medianae 2008;47(3): 56-64.*

Key words: *infections, obstetric, gynecologic, antibiotics*