

МАКРОЛИДЫ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

СТРАЧУНСКИЙ Л.С., КОЗЛОВ С.Н.

В книге представлены современные подходы к клиническому применению макролидов, занимающих одну из ведущих позиций среди антибиотиков, исходя из их микробиологических, фармако-кинетических и фармакодинамических свойств. Рассматривается общая характеристика класса и особенности отдельных препаратов, имеющие наиболее существенное практическое значение. Книга рассчитана на терапевтов, педиатров, оториноларингологов, дерматовенерологов, клинических фармакологов, клинических микробиологов.

ISBN 5-88590-837-0

© Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов

© Смоленская государственная медицинская академия



Предисловие

Используемые сокращения

Введение

Раздел I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАКРОЛИДОВ

Классификация

Механизм и характер действия

Факторы, влияющие на антимикробную активность

Определение чувствительности микрофлоры к макролидам

Спектр антимикробной активности

Активность против пиогенных кокков

Активность против грамотрицательных бактерий

Активность против внутриклеточных возбудителей

Активность против простейших и атипичных микобактерий

Активность против другой микрофлоры

Резистентность микрофлоры к макролидам

Механизмы резистентности

Эпидемиология резистентности

Постантибиотический эффект

Влияние на бактериальные биопленки

Влияние на функцию нейтрофилов

Неантибактериальная активность макролидов

Противовоспалительное действие

Прокинетический эффект

Фармакокинетика

Общая схема

Всасывание

Концентрация в крови

Связывание с белками

Распределение

Метаболизм и экскреция

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Инфекции дыхательных путей

Инфекции кожи и мягких тканей

Инфекции, передающиеся половым путем

Кампилобактериоз

Криптоспоридиоз

Токсоплазмоз

Микобактериоз

Клещевой боррелиоз

Ородентальные инфекции

Геликобактериоз

Атеросклероз

Бронхиальная астма

Саркоидоз

Профилактическое применение

II. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

14-членные макролиды

Эритромицин

Спектр антимикробной активности

Постантибиотический эффект

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Новые препараты эритромицина

Резюме

Олеандомицин

Антимикробная активность

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Формы выпуска и дозировка

Резюме

Рокситромицин

Особенности антибактериального действия

Спектр активности

Резистентность микрофлоры

Постантибиотический эффект

Влияние на нейтрофилы

Противовоспалительное действие

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Резюме

Кларитромицин

Особенности антибактериального действия

Спектр активности

Постантибиотический эффект

Иммуотропная активность

Противовоспалительное действие

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Резюме

Диритромицин

Особенности антибактериального действия

Спектр активности

Иммуотропная активность

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Резюме

Флуритромицин

Кетолиды

15-членные препараты - азалиды

Азитромицин

Особенности антибактериального действия

Спектр активности

Постантибиотический эффект

Влияние на нейтрофилы

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Резюме

16-членные макролиды

Спирамицин

Особенности антибактериального действия

Спектр активности

"Парадокс спирамицина"

Резистентность микрофлоры

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Резюме

Мидекамицин, мидекамицина ацетат

Спектр активности

Постантибиотический эффект

Иммуотропное действие

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Резюме

Джосамицин

Спектр активности

Резистентность микрофлоры

Влияние на нейтрофилы

Фармакокинетика

Нежелательные реакции

Лекарственные взаимодействия

Клиническое применение

Противопоказания и меры предосторожности

Формы выпуска и дозировка

Резюме

Рокитамицин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложение

I. Коммерческие диски с макролидами

II. Критерии интерпретации чувствительности

Список литературы: [1-160] [161-320] [321-480] [481-643]

Предметный указатель

I. Препараты и заболевания: [А-Д] [З-К] [Л-П] [Р-У] [Ф-Я]

ПРЕДИСЛОВИЕ

Макролиды, которые в нашей стране довольно долго были представлены только эритромицином и олеандомицином, сейчас являются одним из наиболее интенсивно развивающихся классов антибиотиков. В течение последнего десятилетия арсенал макролидов пополнился большим количеством новых препаратов, причем выделились подклассы азалидов и кетолидов, а области их клинического применения заметно расширились. Значительный объем и разнообразие информации по макролидам, накопившейся в последние годы, отводит им особое место среди антибиотиков. Это подтверждается хотя бы тем фактом, что регулярно, один раз в два года, стали проводиться международные конференции, специально посвященные макролидам.

В книге обобщаются и анализируются результаты многочисленных работ по изучению макролидов, опубликованных преимущественно в последнее время авторитетными учеными и клиницистами, приводятся данные собственных исследований. В первом разделе освещаются наиболее важные в клиническом отношении вопросы, касающиеся общих свойств макролидных антибиотиков, включая механизм и спектр

антибактериального действия, особенности развития устойчивости микрофлоры, эпидемиологические данные о ее резистентности к макролидам. Большое внимание уделяется рассмотрению постантибиотического, иммуотропного и противовоспалительного эффектов макролидов, а также их действия в субингибирующих концентрациях. Описаны области клинического использования макролидных антибиотиков, в том числе такие перспективные направления, как возможности применения при атеросклерозе и бронхиальной астме. Во втором разделе дается подробная характеристика отдельных препаратов. При этом обращается внимание как на сходство некоторых их параметров, так и на имеющиеся клинически значимые различия по антимикробной активности, фармакокинетике, переносимости, лекарственным взаимодействиям. Рассматриваются особенности применения макролидов при различных инфекциях, при этом основное внимание уделяется данным, полученным в контролируемых рандомизированных клинических испытаниях. Книга рассчитана на широкий круг читателей - врачей различных специальностей, клинических микробиологов, фармакологов.

Л. С. Страчунский,

С. Н. Козлов

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Микроорганизмы

БГСА - β -гемолитический стрептококк группы А или *S.pyogenes*

Acinetobacter spp. - *Acinetobacter species*

B.anthraxis - *Bacillus anthracis*

B.fragilis - *Bacteroides fragilis*

B.melaninogenica - *Bacteroides melaninogenica*

Bacteroides spp. - *Bacteroides species*

B.elizabethae - *Bartonella elizabethae*

B.henselae - *Bartonella henselae*

B.quintana - *Bartonella quintana*

Bartonella spp. - *Bartonella species*

B.pertussis - *Bordetella pertussis*

B.burgdorferi - *Borrelia burgdorferi*

Campylobacter spp. - *Campylobacter species*

C.jejuni - *Campylobacter jejuni*

C.pneumoniae - *Chlamydia pneumoniae*

C.psittaci - *Chlamydia psittaci*

C.trachomatis - *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia spp. - *Chlamydia species*

C.difficile - *Clostridium difficile*

C.perfringens - *Clostridium perfringens*

C.diphtheriae - *Corynebacterium diphtheriae*

C.haemolyticum - *Corynebacterium haemolyticum*

C.minutissimum - *Corynebacterium minutissimum*

Corynebacterium spp. - *Corynebacterium species*

C.burnetii - *Coxiella burnetii*

Cryptosporidium spp. - *Cryptosporidium species*

E.corrodens - *Eikenella corrodens*

E.faecalis - *Enterococcus faecalis*
E.faecium - *Enterococcus faecium*
Enterococcus spp. - *Enterococcus species*
E.coli - *Escherichia coli*
H.ducreyi - *Haemophilus ducreyi*
H.influenzae - *Haemophilus influenzae*
H.pylori - *Helicobacter pylori*
L.micdadei - *Legionella micdadei*
L.pneumophila - *Legionella pneumophila*
Legionella spp. - *Legionella species*
L.monocytogenes - *Listeria monocytogenes*
Listeria spp. - *Listeria species*
M.catarrhalis - *Moraxella catarrhalis*
M.avium - *Mycobacterium avium*
M.cansasii - *Mycobacterium cansasii*
M.chelonae - *Mycobacterium chelonae*
M.fortuitum - *Mycobacterium fortuitum*
M.leprae - *Mycobacterium leprae*
M.marinum - *Mycobacterium marinum*
M.tuberculosis - *Mycobacterium tuberculosis*
M.xenopi - *Mycobacterium xenopi*
M.hominis - *Mycoplasma hominis*
M.pneumoniae - *Mycoplasma pneumoniae*
MRSA - метициллинрезистентный золотистый стафилококк
Mycoplasma spp. - *Mycoplasma species*
N.gonorrhoeae - *Neisseria gonorrhoeae*
N.meningitidis - *Neisseria meningitidis*
P.multocida - *Pasteurella multocida*
P.niger - *Peptococcus niger*
Peptococcus spp. - *Peptococcus species*
Peptostreptococcus spp. - *Peptostreptococcus species*
P.acnes - *Propionibacterium acnes*
P.aeruginosa - *Pseudomonas aeruginosa*
Pseudomonas spp. - *Pseudomonas species*
R.conorii - *Rickettsia conorii*
R.typhi - *Rickettsia typhi*
Salmonella spp. - *Salmonella species*
Shigella spp. - *Shigella species*
S.aureus - *Staphylococcus aureus*
S.epidermidis - *Staphylococcus epidermidis*
S.haemolyticus - *Staphylococcus haemolyticus*
S.hominis - *Staphylococcus hominis*
Staphylococcus spp. - *Staphylococcus species*
S.agalactiae - *Streptococcus agalactiae*
S.pneumoniae - *Streptococcus pneumoniae*
S.pyogenes - *Streptococcus pyogenes* или БГСА
S.mitis - *Streptococcus mitis*
S.sanguis - *Streptococcus sanguis*
S.viridans - *Streptococcus viridans*
Streptococcus spp. - *Streptococcus species*
T.gondii - *Toxoplasma gondii*
T.pallidum - *Treponema pallidum*

U.urealyticum - Ureaplasma urealyticum

Другие термины

МПК - минимальная подавляющая концентрация

ПФК - площадь под фармакокинетической кривой концентрация время

ВВЕДЕНИЕ

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основой химической структуры которых является макроциклическое лактонное кольцо, включающее от 12 до 17 атомов углерода, к которому присоединены один или несколько углеводных остатков в виде боковых цепей. В клинической практике применяются 14-, 15- и 16-членные макролиды.

Макролиды обладают высокой эффективностью и в то же время считаются одной из наиболее безопасных групп антибактериальных препаратов. Они не оказывают токсического влияния на органы и ткани макроорганизма и реже по сравнению со многими другими антибиотиками вызывают аллергические реакции.

Первый из макролидов - эритромицин - был получен в 1952 году из почвенного грибка *Streptomyces erythreus*. По сей день данный препарат широко применяется в клинической практике, особенно в амбулаторных условиях. В качестве альтернативы пенициллину, например, при аллергии к нему, эритромицин используется для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, вызванных стрептококками и стафилококками. Кроме того, он рассматривается как препарат выбора при коклюше. Несмотря на высокую популярность эритромицина, клиницисты не могли не обратить внимание на его некоторые отрицательные свойства, такие как относительно узкий спектр антимикробной активности, нестабильное всасывание, короткая продолжительность действия, влияние на эффект других лекарств, частые нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Возрастание интереса к макролидам и, соответственно, расширение сферы их применения произошло в 70-80-х годах после осознания клинического значения таких возбудителей, как микоплазмы, хламидии, кампилобактеры и легионеллы.

Все перечисленные факторы послужили стимулом, во-первых, для разработки и внедрения в клинику новых макролидных препаратов, близких по структуре к эритромицину и обладающих по сравнению с ним улучшенными фармакокинетическими и микробиологическими параметрами, а также более благоприятным профилем переносимости. Во-вторых, последние годы характеризовались более детальным изучением некоторых ранних макролидов, таких, например, как спирамицин.

Раздел I

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАКРОЛИДОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время группа макролидов насчитывает более десяти различных антибиотиков. Все они имеют определенное структурное сходство с эритромицином, отличаясь от него по количеству атомов углерода в лактонном кольце и характеру боковых цепей. Макролиды можно классифицировать по химической структуре и по происхождению.

Химическая классификация предполагает разделение препаратов на 3 группы, в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце - 14-, 15- и 16-членные, причем 15-членные препараты правильнее называть не макролидами, а азалидами, так как в кольцо включен атом азота (рис. 1).

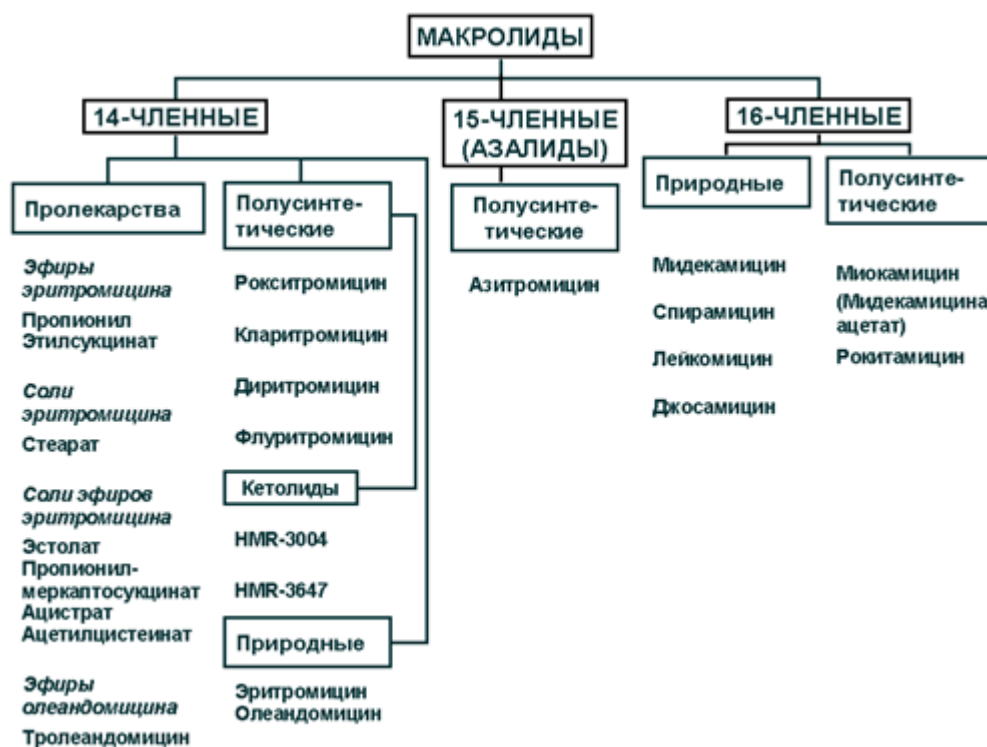


Рис. 1. Классификация макролидов

В последнее время все большее внимание уделяют характеру сахаров, составляющих боковые цепи, так как они, например, определяют действие макролидов на синегнойную палочку.

По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства. Последние представляют собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, которые характеризуются улучшенным вкусом, большей кислотоустойчивостью и более высокой и стабильной биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований.

Структурные особенности различных макролидов определяют прежде всего (1) различия в их фармакокинетических характеристиках, (2) особенности антибактериальной активности, (3) переносимости и (4) возможности взаимодействия с другими лекарствами. В то же время все макролидные антибиотики обладают одинаковым механизмом антимикробного действия и имеют в целом близкие спектры активности. Механизмы развития резистентности микрофлоры к ним также являются близкими, но тем не менее есть различия между 16-членными и другими макролидами.

МЕХАНИЗМ И ХАРАКТЕР ДЕЙСТВИЯ

Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на этапе трансляции в клетках чувствительных микроорганизмов. Молекула антибиотика способна обратимо связываться с каталитическим пептидил-трансферазным центром (P-site) рибосомальной 50S-субъединицы и вызывать отщепление комплекса пептидил-тРНК (представляющего собой растущую пептидную цепь) от рибосомы. При этом нарушается цикличность последовательного присоединения пептидной цепи к пептидил-трансферазному центру (P-site) и акцепторному аминоксил-тРНК-центру (A-site) 50S-субъединицы, то есть ингибируются реакции транслокации и транспептидации (рис. 2). В результате приостанавливается процесс формирования и наращивания пептидной цепи. Связывание макролидов с 50S-субъединицей возможно на любой стадии рибосомального цикла [1,2]. Выявлено, что 14- и 16-членные макролиды отличаются по особенностям связывания с различными доменами пептидил-трансферазного центра (рис. 3).

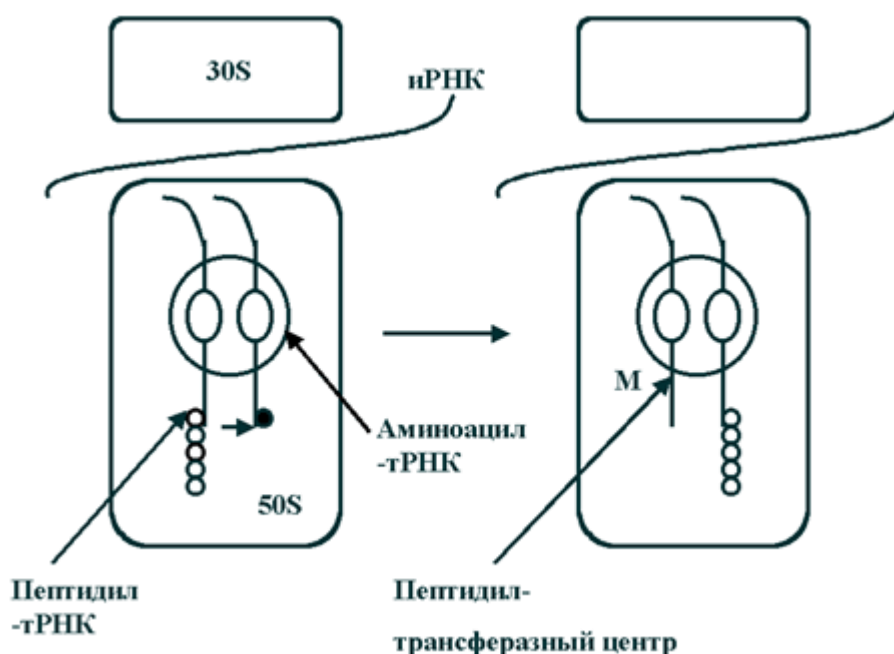
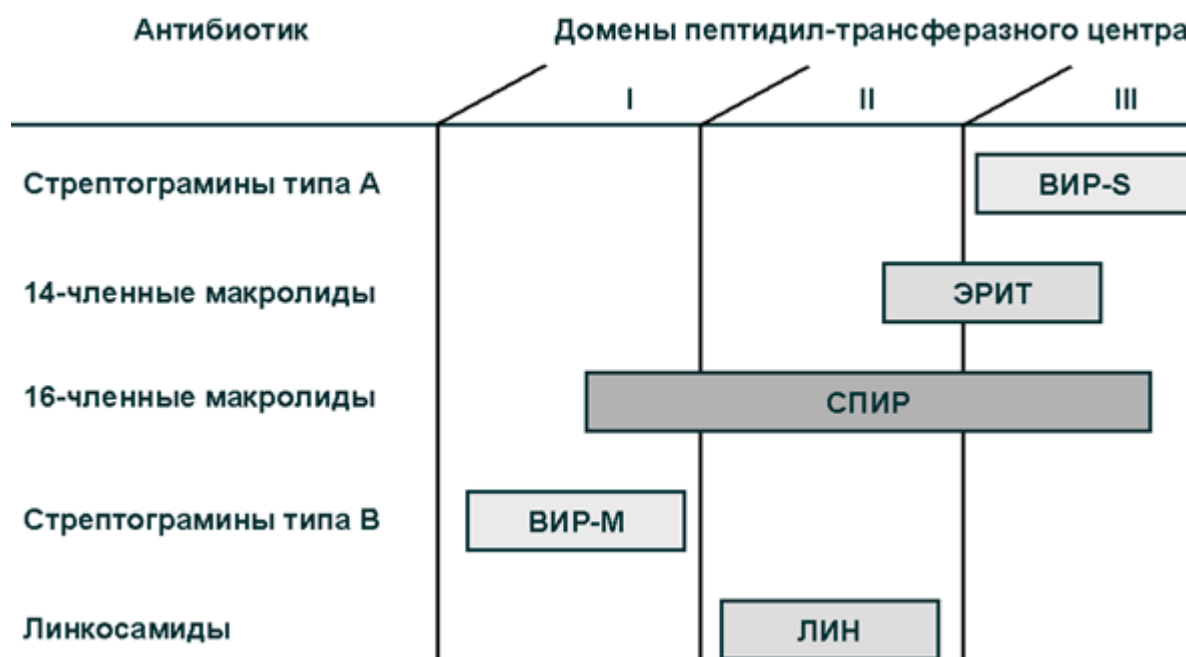


Рис. 2. Механизм синтеза белка в рибосоме микробной клетки.
(M - точка приложения действия макролидов)

По P. Vanuffel, C. Cocito (1996) [2]

Связывание с 50S-субъединицами рибосом характерно также для таких антибиотиков, как линкосамиды*, стрептограминны** и хлорамфеникол. Несмотря на то, что по особенностям связывания с доменами пептидил-трансферазного центра данные антибиотики отличаются от макролидов, при одновременном назначении между ними возможна конкуренция и ослабление антимикробного эффекта [4].



ВИР-S - виргиниамицин-S; ЭРИТ - эритромицин; ВИР-M - виргиниамицин-M; СПИР - спирамицин; ЛИН - линкомицин

Рис. 3. Участки связывания различных антибиотиков с 50S-субъединицей рибосомы.
По M.Di Giambattista и соавт. (1987) [3]

* К линкосаидам относятся линкомицин и клиндамицин.

** Стрептограмины - новый класс антибиотиков, имеющих некоторое структурное сходство с макролидами. Наиболее перспективным является комбинированный препарат хинупристин/дальфопристин (Synecid®), обладающий *in vitro* высокой активностью против множественнорезистентных штаммов стафилококков и ванкомицинрезистентных *E.faecium*.

Характер антимикробного действия макролидов обычно является **бактериостатическим**. Тем не менее в определенной степени он зависит от концентрации антибиотика в очаге инфекции, вида микроорганизма, фазы его развития и степени микробной обсемененности. В высоких концентрациях (в 2-4 раза превышающих МПК) и особенно в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, макролиды могут оказывать **бактерицидное** действие. Подобным образом они действуют на β -гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, менингококк, возбудителей коклюша и дифтерии [5,6]. В то же время против золотистого стафилококка макролиды в большинстве случаев проявляют бактериостатический эффект.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

Микробиологическая активность макролидных антибиотиков *in vitro* зависит от ряда факторов, во-первых, от pH среды. При этом изменение активности может быть связано не с нарушением химической структуры макролидов, а с их ионизацией в условиях повышенной кислотности, следствием чего является снижение проницаемости через цитоплазматическую мембрану бактерий. Поскольку макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде (pH 5,5-

8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки [7]. Оптимальный эффект эритромицина, кларитромицина и особенно азитромицина проявляется при pH > 7,5, в то время как при pH < 7,0 он падает [8]. Активность азитромицина против *M.pneumoniae* при pH 7,7 в 32 раза выше, чем при pH 6,7 [9].

Во-вторых, активность снижается при повышении содержания CO₂ в инкубационной атмосфере. Это особенно характерно для так называемых капнофильных микроорганизмов, требующих для своего роста повышенной концентрации (до 5%) углекислоты, таких как *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*. В то же время определение чувствительности диско-диффузионным методом, разведением в агаре, E-тестами требует инкубации с повышенным содержанием CO₂. Вследствие этого отмечается повышение величин МПК макролидов, что иногда приводит к ложноположительной оценке резистентности, причем наиболее чувствительным препаратом является азитромицин [10]. В настоящее время рассматривается вопрос о пересмотре критериев интерпретации при определении чувствительности капнофильных микроорганизмов при повышенном содержании углекислоты. Таким образом, при сравнении данных по чувствительности *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *H.influenzae*, полученных в различных лабораториях, следует обязательно вникать в детали микробиологического тестирования.

В-третьих, оказывает влияние различное содержание в среде катионов Ca и Mg. Во многих случаях это объясняет вариации данных по микробиологической активности макролидов *in vitro* [11].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ К МАКРОЛИДАМ

В последние годы значение определения чувствительности микроорганизмов к макролидным антибиотикам *in vitro* возрастает в связи с появлением и распространением резистентности у ранее чувствительных к ним бактерий, а также в связи с необходимостью знания эпидемиологической ситуации для эмпирической антимикробной терапии при респираторных и других инфекциях.

Выбор видов микроорганизмов для определения чувствительности к макролидам определяется спектром активности этих препаратов. В обычной лабораторной практике исследуют чувствительность к макролидам у *S.pyogenes*, пневмококков, золотистых и коагулазонегативных стафилококков, гемофильной палочки (азитромицин) [12]. В некоторых специализированных лабораториях определяют чувствительность кампилобактеров, *H.pylori*, "атипичных" возбудителей (хламидий, микоплазм, уреоплазм, легионелл), *M.avium* и анаэробов.

Современные стандартизированные методы определения чувствительности к антибиотикам подразделяются на методы серийных разведений (в агаре и бульоне, метод микроразведений) и диффузионные (диско-диффузионный метод и метод E-тестов) [13,14]. Методы серийных разведений и E-тесты позволяют получить количественную характеристику чувствительности микроорганизмов - МПК антибиотика в отношении данного возбудителя, а диско-диффузионный метод является полуколичественным и позволяет подразделить все штаммы на три категории - чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные, но при регистрации и анализе диаметра зон он в ряде случаев приближается к количественным методам.

Методы разведений являются достаточно сложными, трудоемкими и используются в основном при исследовании новых антибиотиков, при проведении научных проектов, в рамках эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью микроорганизмов.

Диско-диффузионный метод представляет наиболее простой, удобный и широко используемый метод при рутинном микробиологическом исследовании чувствительности к антибиотикам обычных быстрорастущих и некоторых микроорганизмов со сложными питательными потребностями (стрептококки, пневмококки, гемофилы, гонококки) [15]. Этот метод основан на регистрации диаметра зоны подавления роста микроорганизма вокруг бумажного диска с антибиотиком. В определенных пределах величина диаметра зоны подавления роста пропорциональна величине МПК, поэтому диско-диффузионный метод позволяет косвенно судить о величине МПК. Оценка результатов проводится с использованием критериев интерпретации, разработанных на основе корреляции значений диаметров зон подавления роста и МПК антибиотика.

Однако необходимо помнить, что на результаты определения чувствительности могут влиять многие факторы, такие как состав, pH, толщина и равномерность слоя питательной среды, плотность микробной взвеси (инокулюм), скорость роста микроорганизма и возраст культуры, условия инкубации (температура, атмосфера), содержание антибиотика в диске и скорость диффузии его в агар и т. д. [16]. Поэтому эта методика требует строгой стандартизации: использования строго определенного агара, соблюдения правил приготовления инокулюма, условий инокуляции и инкубации чашек, правильного и регулярного проведения процедур по контролю качества.

Необходимо отметить, что макролиды являются одной из тех групп антимикробных препаратов, которые наиболее "требовательны" к соблюдению условий определения чувствительности для получения корректных результатов, причем основными факторами, влияющими на результаты, являются pH питательной среды и атмосфера инкубации (повышенное содержание CO₂), что в конечном итоге также приводит к изменению pH агара.

Известно, что макролидные антибиотики наиболее активны при pH > 7,5 и наименее - при pH < 7,0. Для объяснения этого эффекта Fiese и Steffen [17] в 1990 году была предложена следующая гипотеза. У основных радикалов молекул макролидных антибиотиков, в частности эритромицина и азитромицина, рК составляют 8,4-8,8. Поэтому при pH равном 8,0 молекулы макролидов в неионизированном состоянии легче проникают через цитоплазматическую мембрану микробной клетки и связываются с рибосомами. Поскольку значение pH внутри клетки более нейтрально (pH 7,2), чем вне ее (pH 8,0), внутри клетки происходит большая ионизация молекул макролидов, что приводит к накоплению антибиотиков внутри клетки. Если pH питательной среды равно 6,0, то молекулы макролидов полностью ионизируются и практически не способны проникать через цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки. Так как молекула азитромицина содержит два основных радикала, а эритромицина только один, то азитромицин более чувствителен к изменениям pH среды. В других исследованиях было показано, что наиболее чувствительны к изменениям pH азитромицин и диритромицин (их МПК при pH 7,2 ниже на 3-4 двойных серийных разведения, чем при pH 8,0), менее чувствительны - эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, флуритромицин и спирамицин

(различие в МПК - 1-2 разведения) и наиболее стабильны - миокамицин, джосамицин и рокитамицин (МПК не изменялись или не отличались более чем на 1 разведение при различных значениях pH) [18,19].

Влияние повышенного содержания CO₂ в атмосфере инкубации на активность макролидных антибиотиков *in vitro* показано многими авторами. Доказано, что присутствие 5% CO₂ приводит к очень быстрому - в течение 1 часа - снижению pH питательной среды с 7,3 до 7,1, что существенно уменьшает активность макролидов [8].

При определении чувствительности к макролидам у капнофильных бактерий (пневмококки, другие стрептококки, гемофильная палочка) возникает дилемма, так как для хорошего роста эти микроорганизмы нуждаются в присутствии в атмосфере 5% CO₂. Поэтому определение чувствительности диско-диффузионным методом, методом разведения в агаре и Е-тестами требует инкубации в атмосфере с повышенным содержанием CO₂. Только при использовании метода макро- и микроразведений в жидкой питательной среде инкубацию проводят в обычной атмосфере. Вследствие этого отмечается повышение МПК макролидов на 1-8 разведений при использовании метода Е-тестов или разведения в агаре по сравнению с методом микроразведений, что показано при тестировании пневмококков к эритромицину, азитромицину и кларитромицину [8,10,20], пиогенных стрептококков к азитромицину [10], гемофильной палочки к эритромицину, кларитромицину, диритромицину и азитромицину [8,21], что может привести к завышению уровня резистентности к макролидам.

Аналогичный эффект сниженного pH и инкубации в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ был показан при определении чувствительности штаммов стафилококков и грамотрицательных бактерий к эритромицину и азитромицину [16]. Однако эти данные не имеют большого практического значения, так как согласно стандартным процедурам при тестировании стафилококков инкубацию следует проводить в обычной атмосфере, а определение чувствительности грамотрицательных бактерий (кроме гемофильной палочки) к макролидам вообще не проводится.

Гемофильная палочка (*H.influenzae*) представляет собой еще одну проблему при определении чувствительности к антибиотикам вообще и макролидам в частности. При тестировании гемофильной палочки необходимо использовать специальный агар НТМ. При использовании других питательных сред (например, шоколадного агара) результаты определения чувствительности могут значительно отличаться от полученных на НТМ. Кроме того, для хорошего роста *H.influenzae* также требуется повышенное содержание CO₂. Однако даже при самом строгом соблюдении рекомендаций NCCLS при тестировании *H.influenzae* к макролидам диско-диффузионным методом выявляется более 50% ошибок в интерпретации результатов. Поэтому рекомендуется использовать Е-тесты как наиболее достоверный и простой количественный метод [22].

Для стандартизации процедуры определения чувствительности разработаны национальные и интернациональные стандарты по методике выполнения тестирования и соответствующие критерии интерпретации результатов. Такие стандарты существуют в Германии (DIN), Великобритании (BSAC), Франции, скандинавских странах, США (NCCLS).

В России таким стандартом продолжают служить Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков Минздрава СССР, опубликованные в 1983 году [23]. Однако эти стандарты не описывают методики определения чувствительности "привередливых" микроорганизмов, таких как пневмококки, стрептококки, гемофильная палочка, и не содержат критериев интерпретации результатов определения чувствительности к новым макролидным антибиотикам, а только к эритромицину и олеандомицину.

Наиболее полно разработанными и широко используемыми в международной практике являются стандарты Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам - NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), США, которые регулярно пересматриваются и по мере необходимости корректируются.

В международной практике основной питательной средой для определения чувствительности к антибиотикам является среда Мюллер-Хинтон. Проблемы, возникающие при тестировании микроорганизмов с особыми требованиями к среде, могут быть решены путем внесения в агар различных добавок. Для тестирования пневмококков и стрептококков агар Мюллер-Хинтон обогащают 5% дефибринированной бараньей крови, для тестирования гемофильной палочки в агар Мюллер-Хинтон вносят 5 мг/мл дрожжевого экстракта и факторы X (гематин) и V (НАД) по 15 мкг/мл. Эта пропись получила название Haemophilus Test Medium (англ.) - НТМ, - и является единственной питательной средой, рекомендованной в международной практике для определения чувствительности *H.influenzae* к антибиотикам [12].

В практике бактериологических лабораторий России для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам используется питательная среда АГВ. Для тестирования стрептококков и пневмококков, согласно отечественным правилам рекомендуется использовать среду АГВ, обогащенную 5% дефибринированной или гемолизированной крови. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности стрептококков и пневмококков на среде АГВ с кровью не разработаны. Рекомендаций по тестированию гемофильной палочки эти указания вообще не содержат. Поэтому в практике отечественных лабораторий для определения чувствительности гемофильной палочки используют самые разнообразные варианты сред (шоколадный агар, шоколадный агар с Изовиталексом и др.), что приводит к получению недостоверных и не сравнимых между собой результатов.

Нами было проведено исследование возможности использования среды АГВ вместо агара Мюллер-Хинтон для определения чувствительности микроорганизмов к 16-членному макролидному антибиотику мидекамицину. Тестирование было проведено в соответствии с методикой NCCLS. Было обнаружено, что при тестировании штаммов стафилококков, β -гемолитических стрептококков и пневмококков (использовали среду АГВ с 5% дефибринированной человеческой крови) диаметры зон подавления роста вокруг дисков с мидекамицином на среде АГВ не отличаются от полученных на агаре Мюллер-Хинтон. При тестировании штаммов гемофильной палочки на средах, приготовленных на основе АГВ (шоколадный агар, агар с дрожжевым экстрактом и факторами X и V), диаметры зон значительно отличались от полученных на НТМ.

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение возможности использования отечественной среды АГВ вместо агара Мюллер-Хинтон для определения чувствительности различных бактерий к современным

макролидам, разработку критериев интерпретации результатов, а также стандартных методик тестирования микроорганизмов со сложными питательными потребностями.

В большинстве случаев отмечается полная перекрестная резистентность к макролидным антибиотикам. Поэтому на практике обычно определяют чувствительность грамположительных микроорганизмов (стрептококков и стафилококков) только к одному антибиотику из группы макролидов - обычно к эритромицину. Однако в отношении штаммов стафилококков, обладающих индуцибельной резистентностью к эритромицину, связанной с метилированием 23S фрагмента 50S-субъединицы рибосом, 16-членные макролиды (джосамицин, спирамицин, мидекамицин) проявляют активность *in vitro* и считаются возможной альтернативой в клинической практике. Для определения типа резистентности к макролидам у стафилококков (индуцибельный или конститутивный) используют диско-диффузионный тест для выявления антагонизма между линкомицином и эритромицином *in vitro* - специфического признака индуцибельного типа резистентности к макролидам, линкосамидам и стрептограминам (MLS_B-тип резистентности). В этом случае штамм считается резистентным к 14- и 15-членным макролидам, но чувствительным к 16-членным макролидам и линкосамидам. В случае конститутивного типа MLS_B резистентности штаммы стафилококков резистентны ко всем без исключения макролидам и линкосамидам.

В приложении I-II приведена суммарная информация по определению чувствительности к макролидным антибиотикам диско-диффузионным методом. Приведенная информация в основном соответствует стандартам NCCLS 1997 года, часть данных приведена из Доклада комитета по антибиотикам Французского общества микробиологов (SFM) в 1996 году.

СПЕКТР АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Эритромицин, являющийся "золотым стандартом" среди антибиотиков класса макролидов, обладает высокой активностью прежде всего против грамположительных кокков, таких как β -гемолитический стрептококк группы A (*S.pyogenes*), пневмококк (*S.pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S.aureus*), исключая метициллинорезистентные штаммы последнего.

Кроме того, он хорошо действует на возбудителя коклюша (*B.pertussis*), дифтерийную палочку (*C.diphtheriae*), моракселлу (*M.catarrhalis*), легионеллы (*Legionella* spp.), кампилобактеры (*Campylobacter* spp.), листерии (*Listeria* spp.), хламидии (*C.trachomatis*, *C.pneumoniae*), микоплазмы (*M.pneumoniae*), уреоплазмы (*U.urealyticum*).

Эритромицин умеренно активен против гемофильной палочки (*H.influenzae*), боррелий (*B.burgdorferi*) и некоторых бактериоидов, включая *B.fragilis*. В то же время он практически не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., поскольку не проникает через оболочку клеток данных микроорганизмов [24].

Другие макролиды, имея в целом сходство по спектру и выраженности антимикробной активности с эритромицином, обладают некоторыми отличительными особенностями. С практической точки зрения представляет интерес сопоставление их эффекта в отношении следующих категорий микроорганизмов [25]:

- 1) активность против быстро размножающихся пиогенных кокков, чувствительных, как правило, к β -лактамным антибиотикам (особенно бензилпенициллину) и эритромицину: стафилококков, стрептококков, энтерококков, гонококков и анаэробных кокков;
- 2) активность против грамотрицательных бактерий, резистентных к бензилпенициллину и эритромицину, таких как *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp.; к этой категории может также быть отнесен *H.influenzae*, поскольку вопрос о его чувствительности к эритромицину остается дискуссионным, а также грамотрицательные анаэробы;
- 3) активность против внутриклеточных возбудителей, вызывающих инфекции, при которых традиционно назначаются эритромицин или тетрациклины: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *U.urealyticum*, *Campylobacter* spp., *Legionella* spp.;
- 4) активность против микроорганизмов, борьба с которыми с помощью антибактериальных препаратов остаётся затруднительной, и поэтому есть все основания оценить эффект новых макролидов; представителями такой микрофлоры является токсоплазмы (*T.gondii*) и атипичные микобактерии;
- 5) активность против микроорганизмов, не входящих ни в одну из перечисленных групп.

АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ПИОГЕННЫХ КОККОВ

Действия отдельных макролидных антибиотиков на быстро размножающиеся пиогенные кокки не имеет принципиальных различий (табл. 1).

Таблица 1. Активность макролидов против пиогенных кокков (МПК₅₀, мг/л)

По J.D. Williams, A.M. Sefton (1993) [25]

Препарат	<i>S.aureus</i>	<i>S.pyogenes</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>Enterococcus</i> <i>spp.</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>	Анаэробные кокки
Эритромицин	0,12	0,03	0,03	0,5	0,25	0,5
Кларитромицин	0,06	0,015	0,015	0,5	0,25	0,25
Рокситромицин	0,25	0,06	0,03	2,0	0,5	1,0
Диритромицин	0,25	0,12	0,06	1,0	2,0	2,0
Азитромицин	0,12	0,12	0,06	2,0	0,03	0,25
Джосамицин	1,0	0,12	0,06	2,0	0,5	0,25
Спирамицин	1,0	0,12	0,03	0,25	1,0	0,25

Обращает на себя внимание превосходство азитромицина над другими препаратами по активности против *N.gonorrhoeae*. Наиболее слабым действием на гонококк обладает диритромицин.

В отношении *S.aureus* (чувствительного к метициллину) наилучший эффект проявляет кларитромицин, несколько слабее действует эритромицин и азитромицин, а наименее выраженной активностью обладает джосамицин и спирамицин. Ни один из макролидов практически не действует на штаммы *S.aureus*, устойчивые к эритромицину [26].

Коагулазонегативные стафилококки обладают примерно одинаковой чувствительностью к эритромицину, диритромицину и миокамицину [27,28]

Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *S.pyogenes*, второе место по эффективности занимает эритромицин. Согласно данным Bauernfeind (1993),

кларитромицин проявляет также наиболее выраженный, по сравнению с другими препаратами, эффект против стрептококков группы В (*S.agalactiae*) [26].

Все препараты обладают примерно равноценным по выраженности действием против пневмококка. Согласно некоторым данным, 16-членные макролиды - спирамицин и джосамицин - могут действовать на штаммы пневмококка, резистентные к пенициллину и эритромицину [29].

Активность макролидов против зеленящих стрептококков, выделенных у больных с нейтропенией в период с 1988 по 1994 год, в целом оказалась низкой, особенно в отношении пенициллинрезистентных штаммов (табл. 2), что ставит под сомнение рекомендации об их применении у таких пациентов для профилактики бактериемии [30].

Таблица 2. Активность макролидов против зеленящих стрептококков, выделенных у пациентов с нейтропенией.

По F. Alcaide и соавт. (1995) [30]

Пенициллин		Эритромицин	Кларитромицин	Рокситромицин	Диритромицин	Азитромицин	Джосамицин	Мидекамицин	Спирамицин
S	МПК ₅₀	0,03	0,01	0,03	0,12	0,06	0,06	0,25	0,06
	МПК ₉₀	2	1	2	4	2	0,5	1	0,5
I	МПК ₅₀	0,5	0,25	0,5	1	0,5	0,06	0,5	0,06
	МПК ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128
R	МПК ₅₀	2	1	2	4	2	0,12	0,5	0,06
	МПК ₉₀	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128

S - штаммы, чувствительные к пенициллину; **I** - штаммы, умереннорезистентные к пенициллину;

R - штаммы, резистентные к пенициллину

Энтерококк проявляет наибольшую чувствительность к спирамицину, а наименее чувствителен к рокситромицину, азитромицину и джосамицину. Однако это не имеет большого клинического значения, так как макролиды при лечении инфекций, вызванных энтерококками, не применяется.

Против анаэробных кокков наиболее активными являются кларитромицин, азитромицин, джосамицин и спирамицин, а наименее - диритромицин.

Метициллинорезистентные штаммы *S.aureus* устойчивы к любым макролидам [19,26]

АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Азитромицин превосходит другие макролиды по действию на грамотрицательные бактерии, в частности, по активности против *H.influenzae*, *M.catarrhalis* (табл. 3) и *P.multocida*. Ампициллинорезистентные штаммы *H.influenzae* могут быть несколько более устойчивыми к макролидам, чем ампициллинчувствительные [26].

Таблица 3. Активность макролидов против грамотрицательных микроорганизмов (МПК* *in vitro*)

По J.D. Williams (1993), A.M. Sefton (1993) [25], A. Bauernfeind (1993) [26], J.F. Desnottes (1996) [31]

Препарат	<i>H.influenzae</i>	<i>M.catarrhalis</i>	<i>Entero-</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Bacteroides</i>
----------	---------------------	----------------------	----------------	--------------------	--------------------

			<i>bacteriaceae</i>	spp.	<i>fragilis</i>
Эритромицин	0,5-4	0,03-0,25	8- >64	0,03-4	2,0
Кларитромицин	1-8	0,03-0,13	8- >64	0,06-1	2,0
Рокситромицин	1-16	0,06-0,25	16- >64	0,25-16	16,0
Диритромицин	8-16	0,06-0,25	8- >64	2-32	128,0
Азитромицин	0,06-2	0,03-0,06	1- >64	0,25-2	2,0
Джосамицин	4-32	0,13-1	64- >64	0,25-1	2,0
Спирамицин	16-32	1-4		0,06-8	8,0

* для *B.fragilis* указаны значения МПК₅₀, для других микроорганизмов - диапазон МПК

Все макролиды, кроме диритромицина, активны против *Bacteroides* spp. В отношении *B.fragilis* умеренной активностью обладают эритромицин, кларитромицин, азитромицин, и джосамицин. Рокситромицин и спирамицин действует на него слабо, а к диритромицину *B.fragilis* полностью устойчив.

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. обладают природной устойчивостью к макролидам.

АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Азитромицин является наиболее активным среди макролидных антибиотиков против *S.jejuni* - МПК₉₀ его равна 0,5 мг/л. Величины МПК₉₀ эритромицина, кларитромицина и рокситромицина составляют 4,4 и 16 мг/л соответственно. Никаких различий в действии макролидов на хинолончувствительные и хинолонрезистентные штаммы кампилобактера не установлено [32]. Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *L.pneumophila* и *H.pylori* [33,34].

Макролиды обладают довольно высокой активностью против хламидий, микоплазм и уреоплазм (табл. 4). Исключение составляют генитальные микоплазмы (*M.hominis*), в отношении которых наиболее отчетливой микробиологической активностью обладает только мидекамицин (миокамицин). Кларитромицин проявляет наиболее сильный среди других препаратов эффект против *C.trachomatis*. Диритромицин и мидекамицин слабо действуют на *C.psittaci*.

Таблица 4. Активность макролидов против внутриклеточных возбудителей (МПК *in vitro*)

По J.F. Desnottes (1996) [31], G.L. Ridgway (1995) [35], G. Gialdrone Grassi, C. Grassi (1995) [36]

Препарат	<i>C.pneumoniae</i>	<i>C.psittaci</i>	<i>C.trachomatis</i>	<i>M.pneumoniae</i>	<i>M.hominis</i>	<i>U.urealyticum</i>
Эритромицин	0,06	0,1	0,06	≤ 0,01	> 32	0,12-2,0
Рокситромицин	0,05-0,125	0,025-2	0,03	≤ 0,01-0,03	8- >64	0,06-1,0
Диритромицин	0,5	2,5		0,01-0,02		
Кларитромицин	0,5	0,05	0,007	≤ 0,01-0,05	8-64	0,025-1,0
Азитромицин	0,06	0,02	0,125	≤ 0,01	2-16	0,12-1,0
Джосамицин	0,25	0,25	0,03	≤ 0,01-0,02		0,02-0,5
Миокамицин	0,5	2	0,06	≤ 0,01	0,008-0,12	0,03-0,25

Спирамицин	0,5	0,5	0,5	0,05-1,0	4-32	4- > 16
------------	-----	-----	-----	----------	------	---------

Широко распространенное у ряда врачей мнение о резистентности к макролидам *C. trachomatis* не имеет под собой никаких научных оснований и не подтверждается какими-либо объективными данными.

АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ПРОСТЕЙШИХ И АТИПИЧНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ

Активность макролидных антибиотиков *in vitro* против *T. gondii*, которые относятся к классу простейших и паразитируют внутриклеточно, исследовалась различными методами. Выявлено, что практически все макролиды оказывают ингибирующее действие на токсоплазмы, но не вызывают полной их гибели. Наиболее высокой активностью обладают спирамицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин [37]. Азитромицин, кроме того, действует *in vitro* на цисты *T. gondii* [38]. Некоторые из макролидов - спирамицин, азитромицин, рокситромицин - активны в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium* spp.).

Кларитромицин, азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин по действию на так называемый комплекс внутриклеточных атипичных микобактерий - *M. avium* [39], который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных со СПИДом. Согласно некоторым данным, наиболее высокой активностью против *M. avium* обладает кларитромицин, который *in vitro* в 4 раза превосходит азитромицин [40].

Кроме того, кларитромицин лучше, чем эритромицин и азитромицин, действует на *M. leprae* [41].

АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ДРУГОЙ МИКРОФЛОРЫ

Как уже отмечалось выше, эритромицин умеренно активен против *B. burgdorferi*. Более высокой активностью против этого микроорганизма обладают новые макролиды - азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и диритромицин [42].

Мидекамицин несколько сильнее, чем эритромицин, действует на *C. diphtheriae*. В то же время джосамицин уступает другим макролидам по действию на этот микроорганизм.

В отношении *B. pertussis* наивысшую активность проявляют эритромицин и кларитромицин, а наиболее слабым действием обладают рокситромицин и джосамицин [26].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МИКРОФЛОРЫ К МАКРОЛИДАМ

Механизмы резистентности

В случае резистентности микроорганизмов к макролидным антибиотикам она, как правило, является перекрестной ко всем препаратам данного класса. Приобретенная резистентность может быть обусловлена тремя факторами (табл. 5).

Таблица 5. Механизмы резистентности к макролидам.

По R. Leclercq, P. Courvalin (1995) [24] и N.H. Steigbigel (1995) [46]

Механизм	Микроорганизмы
Модификация мишени (метилирование аденина в 23S-рибосомальной РНК)	<i>S.aureus</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>B.fragilis</i>
Выталкивание из микробной клетки	<i>S.epidermidis</i> <i>N.gonorrhoeae</i>
Инактивация микробными эстеразами	<i>S.aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

1. Модификация мишени действия макролидов на уровне бактериальной клетки. При этом происходят структурные изменения в рибосомальных 50S-субъединицах, а именно, метилирование аденина в 23S-рибосомальной РНК под действием фермента метилазы эритромицинрезистентности [24]. В результате нарушается способность макролидов связываться с рибосомами и блокируется их антибактериальное действие. Этот тип резистентности получил название *MLS-типа*, поскольку он может лежать в основе устойчивости микрофлоры не только к макролидам, но и к таким антибиотикам, как линкосамиды и стрептограмин. Резистентность данного типа может быть как природной (конститутивной), так и приобретенной (индуцибельной). Индукторами резистентности, усиливающими синтез метилаз, являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин и олеандомицин. Она характерна для некоторых штаммов стрептококка группы А, золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактеров и других микроорганизмов. Согласно некоторым данным, резистентность по *MLS-типу* не вырабатывается к 16-членным макролидам (спирамицин, джосамицин), поскольку они не являются индукторами метилаз [43,44,45].

2. *Активное выталкивание макролида из микробной клетки.* Такой способностью обладают, например, эпидермальный стафилококк, гонококк, многие стрептококки.

3. *Бактериальная инактивация макролидов.* Она осуществляется посредством ферментативного расщепления лактонного кольца эстеразами (например, эритромицинестеразой) или фосфотрансферазами (макролид 2'-фосфотрансферазой), которые могут вырабатываться золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*.

Развитие резистентности к макролидам является существенной проблемой при лечении больных со СПИДом. В этом аспекте весьма важным является то, что при применении азитромицина устойчивость микрофлоры, в частности *M.avium*, развивается значительно реже, чем при использовании кларитромицина [47].

В исследованиях последнего времени есть указания на то, что длительное сохранение субингибиторных (суб-МПК) концентраций макролидов, в частности, азитромицина, может способствовать формированию резистентности [48]. Однако не ясно, имеет ли это клиническое значение.

Резистентность *S.pneumoniae* к макролидам, как показано на примере азитромицина, формируется медленнее, чем к ампициллину и цефаклору, даже при воздействии суб-МПК концентраций [49].

Эпидемиология резистентности

Макролидные антибиотики не избежали участи любых других антимикробных препаратов - появления вторичной лекарственной устойчивости. Внедрение новых 14-членных макролидов и азалидов не привело к преодолению или снижению такой устойчивости, так как у микрофлоры существует перекрестная резистентность к этим группам макролидных антибиотиков. Исключение составляют 16-членные макролиды, такие как спирамицин, которые в ряде случаев активны против грамположительных кокков, устойчивых к 14-15-членным макролидам [29].

S.aureus. До появления метициллина и других антибиотиков, стабильных к действию β -лактамаз, эритромицин часто использовался как препарат выбора для лечения стафилококковых инфекций, что привело в 1953 году к появлению устойчивых штаммов *S.aureus*. В настоящее время, по обобщенным данным Acar и Goldstein (1996) [15], среди метициллинчувствительных стафилококков только 5-14% устойчивы к макролидам, в то время как среди метициллинрезистентных (MRSA) число штаммов, устойчивых к макролидам, достигает 40-90%. В различных регионах уровень резистентности варьирует и зависит от частоты использования этих антибиотиков. Уменьшение использования макролидов ведет к быстрому снижению устойчивости, что было отмечено еще в конце 50-х годов. Так, в одном из госпиталей Лондона снижение потребления эритромицина с 3,3 кг в 1958 году до 0,3 кг в 1959 году привело к падению уровня устойчивости *S.aureus* к эритромицину с 18% до 3% [50]. Насчитывают 6 фенотипов резистентности *S.aureus* к макролидам, наиболее распространенными являются три из них (табл. 6).

Таблица 6. Фенотипы резистентности стафилококков к макролидам.

По J.F. Acar, F.W. Goldstein (1996) [15]

Тип	14-членные	15-членные	16-членные
1	S	S	S
2 (индуцибельный)	R	R	S
3 (конститутивный)	R	R	R

S - чувствительный, R - резистентный.

Коагулазонегативные стафилококки (*S.epidermidis* и другие) имеют те же фенотипы резистентности, что и золотистый стафилококк.

Пневмококки. Эритромицинрезистентные пневмококки впервые были выявлены в 1967 году, однако до конца 80-х годов это не имело существенного клинического значения. В то же время распространение пенициллинрезистентных *S.pneumoniae* привлекло внимание к возможности применения макролидов для лечения таких инфекций. В целом эффективность макролидов при таких инфекциях достаточно невелика, так как пенициллинрезистентные пневмококки в 41%, а цефотаксимрезистентные в 49% случаев также устойчивы к эритромицину и другим макролидам [51]. Причем имеется полная перекрестная резистентность к 14- и 15-членным антибиотикам, включая самый активный из них - кларитромицин. Исключение составляют 16-членные макролиды и кетолиды. Как следует из данных, представленных в таблице 7, джосамицин и спирамицин активны против пневмококков, устойчивых к пенициллину и эритромицину [29].

Таблица 7. Сравнительная активность макролидов против пенициллин/эритромицинрезистентных *S.pneumoniae* и эритромицинрезистентных *S.pyogenes*.

По К. Klugman, W. Moser (1996) [29]

Микроорганизм	Антибиотик	МПК (мг/л)		
		Диапазон	50 %	90 %
<i>S.pneumoniae</i> *	Джосамицин	0,12-4	0,5	2
	Спирамицин	0,5-16	4	8
	Эритромицин	4- >64	8	>64
	Кларитромицин	1- >64	4	32
	Рокситромицин	2- >64	16	>64
	Азитромицин	2- >64	32	>64
<i>S.pyogenes</i>	Джосамицин	<0,06	<0,06	<0,06
	Спирамицин	<0,06-0,12	<0,06	0,12
	Эритромицин	2-8	4	8
	Кларитромицин	16-32	16	32
	Рокситромицин	4-8	8	8
	Азитромицин	4-16	8	16

* резистентные к пенициллину и эритромицину

β-гемолитический стрептококк группы А (*S.pyogenes*). Первое большое наблюдение устойчивости БГСА к эритромицину было сделано в Японии в 1974-75 гг., когда частота устойчивости колебалась от 15% до 62% [52]. В 80-е годы эпидемия эритромицинрезистентных *S.pyogenes* была отмечена в Австралии, Англии и Финляндии. Наиболее известной из них была эпидемия в Финляндии, где уровень резистентности составил 13,3% [53].

В регионах с высоким уровнем устойчивости к эритромицину резистентные БГСА наиболее часто выделяют из зева детей первых двух лет жизни и реже всего у лиц старше 65 лет. Согласно установленной зависимости риск носительства эритромицинрезистентных БГСА уменьшается на 1% в год по мере увеличения возраста [54].

Существует связь между применением эритромицина и, вероятно, других макролидов и частотой устойчивости этого возбудителя. Это хорошо видно на примере Финляндии [55]. В период с конца 70-х до конца 80-х годов потребление эритромицина в этой стране возросло в 3 раза (рис. 4), что сопровождалось нарастанием резистентности БГСА с 5 до 19% в 1993 г.



Рис. 4. Потребление макролидов амбулаторными пациентами в Финляндии (DDD - defined daily doses - расчетная величина, определяющая среднюю поддерживающую дозу на 1000 населения в день).

По Н. Seppala и соавт. (1997) [53]

Предпринятая в стране широкая разъяснительная кампания среди врачей привела к двукратному снижению потребления макролидов и соответствующему уменьшению резистентности до 8,6% (рис. 5). При этом общий уровень назначения антибиотиков оставался неизменным. Данное исследование показывает, что резистентность БГСА к макролидам является управляемым процессом, поскольку, во-первых, развитие резистентности к макролидам не сопровождается выработкой устойчивости к другим антибиотикам [56], а во-вторых, ограничение применения макролидов ведет к восстановлению чувствительности этого возбудителя.

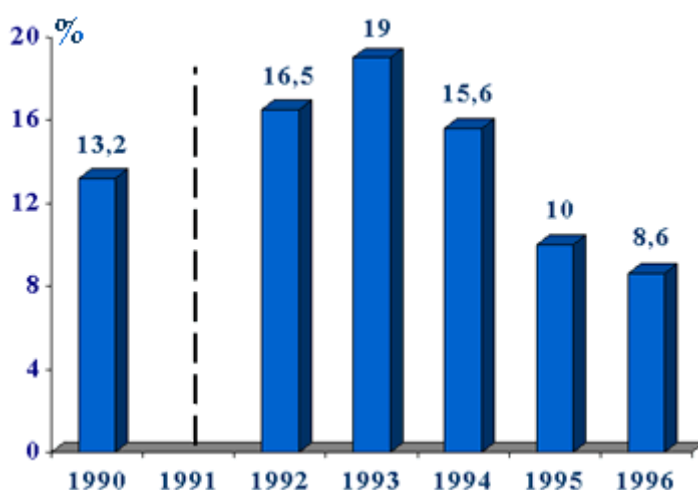


Рис. 5. Частота выделения эритромицинрезистентных БГСА в Финляндии в 1990-95 гг.

По Н. Seppala и соавт. (1997) [55]

Helicobacter pylori. Устойчивость геликобактера к кларитромицину в целом составляет менее 5%, однако во Франции и Бельгии, странах с высоким потреблением

макролидов в целом, уровень резистентности доходит до 10% [34]. Однако в том случае, если эрадикационная терапия оказалась неэффективной, резистентные к кларитромицину штаммы выделялись значительно чаще - в 20-60% случаев [57].

Другие микроорганизмы. Резистентность *S.jejuni* к макролидам варьирует от 2,4% до 11%, что было показано в исследованиях, проведенных в период с 1984 по 1991 год. Еще один представитель рода кампилобактеров - *C.Coli* - часто является более устойчивым, чем *S.Jejuni* [58]. Накапливаются данные о резистентности *M.avium* к новым макролидам, что требует постоянного внимания к этой проблеме, так как азитромицин и кларитромицин являются базисными препаратами для профилактики и лечения инфекций, вызванных атипичными микобактериями у больных СПИДом [59].

Таким образом, эпидемиология резистентности к макролидам требует такого же внимания, как резистентность к другим антибиотикам. Мониторинг резистентности особенно важен при респираторных инфекциях и при патологии желудочно-кишечного тракта, связанный с *H.pylori*, вследствие того, что макролиды стали одним из основных классов антибиотиков, применяемых при этих заболеваниях. Значение таких исследований будет определяться не столько их объемом, сколько использованием стандартизированных и валидированных методов определения чувствительности.

ПОСТАНТИБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Многим макролидам присущ постантибиотический эффект, под которым понимается персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом [60]. В основе эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, следствием чего является стойкий блок транслокации. За счет этого общее антибактериальное действие препарата усиливается и пролонгируется, сохраняясь в течение срока, необходимого для ресинтеза новых функциональных белков микробной клетки [61].

Наиболее отчетливый постантибиотический эффект, причем более длительный, чем у бензилпенициллина, макролиды проявляют против *S.pneumoniae* (табл. 8). Кроме того, эритромицин и спирамицин обладают подобным эффектом против *S.aureus*, а кларитромицин, рокситромицин и азитромицин - против *S.pyogenes* и *H.influenzae* [5,62]. Азитромицин (в наибольшей степени), эритромицин и кларитромицин проявляют постантибиотический эффект против *L.pneumophila* [63].

Постантибиотический эффект в отношении *M.catarrhalis* отмечен у эритромицина и кларитромицина [64].

Таблица 8. Сравнительная длительность постантибиотического эффекта макролидов и бензилпенициллина против пневмококка.

По К. Fuursted и соавт. (1997) [65]

Препарат	Средняя длительность, час	Диапазон, час
Бензилпенициллин	2,33	2,12-2,45
Эритромицин	3,5	3,20-3,78
Азитромицин	2,83	2,56-3,10
Кларитромицин	3,6	3,31-3,90
Дирипромицин	3,64	3,38-3,90

Рокситромицин	3,13	2,91-3,35
Спирамицин	3,88	3,69-4,08

Некоторые макролиды обладают так называемым "постантибиотическим суб-МПК эффектом", свидетельствующим о том, что ингибирующее влияние антибиотиков на микроорганизмы сохраняется и после снижения их концентраций в сыворотке крови или месте локализации инфекции ниже минимальной подавляющей. Эффект суб-МПК концентраций, по-видимому, является отражением того, что рибосомальная транслокация может блокироваться небольшими концентрациями макролидов. Следствием такого эффекта может быть снижение вирулентности микрофлоры. В связи со структурно-функциональными изменениями, происходящими под влиянием субингибирующих концентраций макролидов, бактерии становятся более чувствительными к действию естественных защитных сил макроорганизма [5].

Постантибиотический суб-МПК эффект макролиды могут демонстрировать *in vitro* и *in vivo* даже в отношении устойчивых к ним микроорганизмов [66,67]. Так, при длительном воздействии в суб-МПК концентрации эритромицин, азитромицин и кларитромицин оказывают бактерицидный эффект на *P.aeruginosa*, особенно мукоидные штаммы. В то же время другие макролиды (олеандомицин, джосамицин), а также такие мощные антисинегнойные препараты, как цефтазидим и тобрамицин, не обладают подобной активностью [68].

Гипотетическая схема действия макролидов на *P.aeruginosa* при длительном действии субингибирующих концентраций представлена на рисунке 6. В респираторном тракте пациентов с персистирующей синегнойной инфекцией бактерии обитают на поверхности клеток, формируя микроколонии, которые образуют биопленку. В процессе своего размножения они продуцируют вирулентные факторы, которые повреждают клетки макроорганизма, стимулируют выработку медиаторов воспаления, повышают проницаемость капилляров, вызывают лейкоцитарную инфильтрацию [69].

При применении макролидов микроорганизмы, непосредственно прилегающие к эпителиальным клеткам, могут частично подвергнуться воздействию высоких концентраций антибиотика. Его же суб-МПК концентрации могут снижать вирулентность *P.aeruginosa*. Более того, в условиях продолжительного поддержания субингибирующих концентраций антибиотик может повышать чувствительность микроорганизма к бактерицидному действию сыворотки. В дальнейшем *P.aeruginosa* прогрессивно теряет свою жизнеспособность, что ведет к клиническому улучшению, несмотря на продолжающееся выделение бактерий с макротой.

Таким образом, предполагается, что длительная терапия макролидами видоизменяет характер взаимодействия патогена с макроорганизмом, трансформируя его из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию. А у некоторых больных при этом наблюдается и эрадикация возбудителя. С феноменом "трансформации инфекции в колонизацию" может быть связано нередко наблюдаемое при длительном применении макролидов более быстрое улучшение клинических и лабораторных показателей по сравнению с бактериологическими параметрами [69].

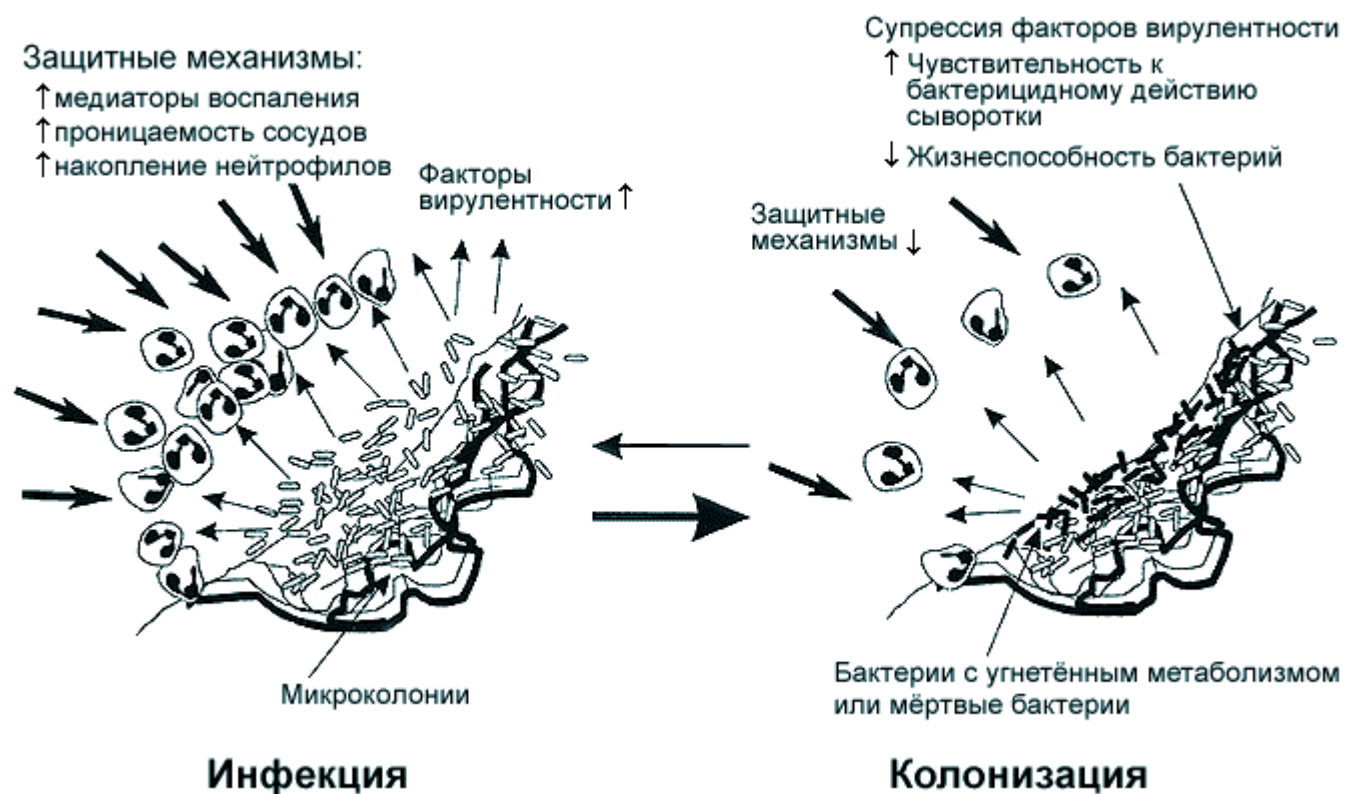


Рис. 6. Гипотетическая схема действия макролидов на *P.aeruginosa* при длительном поддержании субингибирующих концентраций.

По К.Tateda и соавт. (1996) [69]

ВЛИЯНИЕ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ

14- и 15-членные макролиды тормозят образование альгината биопленок, которые формирует *P.aeruginosa*. Вероятным механизмом такого действия является ингибирование одного из ферментов, участвующих в синтезе альгината, - гуанозин-D-манноза-дегидрогеназы.

Ингибирующее действие макролидов зависит не от числа атомов углерода в лактонном кольце, а от остатка сахара, соединенного с кольцом в положении 5. Так, при отщеплении от мидекамицина микарозы на его поверхности появляется микаминоза, которая по строению близка к концевому сахару эритромицина и азитромицина - дезоаминозе (соединение CP-4305).

Именно антиальгинатное и, следовательно, антибиоплёночное действие обеспечивает клиническую эффективность макролидов при диффузном панбронхиолите и, возможно, муковисцидозе, так как в патогенезе и клинике этих заболеваний существенное значение имеет иммунная реакция, вызванная альгинатом слизи.

Синергизм между ципрофлоксацином и макролидами можно объяснить тем, что вследствие антиальгинатного действия 14/15-членных макролидов возрастает проникновение ципрофлоксацина внутрь биопленки [635].

ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ НЕЙТРОФИЛОВ

Определенное значение для антибактериальной активности макролидов имеет их взаимодействие с нейтрофилами. Благодаря своей способности проникать внутрь

нейтрофилов и создавать в них высокие концентрации, многие макролиды позитивным образом модифицируют функции данных клеток, влияя, в частности, на хемотаксис, активность фагоцитоза и киллинга (табл. 9). Так, например, рокситромицин, джосамицин и, в меньшей степени, эритромицин усиливают нейтрофильный фагоцитоз и киллинг *S.aureus* [70,71], эритромицин повышает активность нейтрофилов против листерий [72], а азитромицин - против хламидий [73].

Таблица 9. Влияние макролидов на функции нейтрофилов *in vitro*.

По М.Т. Labro и соавт. (1993) [74]

	Хемотаксис	Окислительный "взрыв"	Фагоцитоз	Киллинг
Эритромицин	↑↓→*	↓→*	↑	↑***
Рокситромицин	↑↓→*	↓→	↑	↑***
Олеандомицин	→	→		
Кларитромицин	→	↑		
Спирамицин	→	→	→	↑
Миокамицин	↑	→	→	→
Джосамицин	↑→*	↑→**	↑	↑***
Азитромицин		→		↑

↑- усиление, ↓- ослабление, →- отсутствие влияния

* - зависит от дозы, техники и хемоаттрактанта

** - зависит от дозы, техники и стимула

*** - синергизм с пероксидазными системами

Предполагается существование двух механизмов взаимодействия макролидов с нейтрофилами, которые благоприятно отражаются на конечном эффекте. Во-первых, отмечается прямой синергизм между бактерицидным действием нейтрофилов и антибактериальной активностью макролидов. Во-вторых, имеет место непрямой синергизм, то есть снижение вирулентности бактерий при низких концентрациях макролидов, что ведет к повышению активности нейтрофилов.

При применении 14-членных макролидов, являющихся производными эритромицина А, происходит ингибирование окислительного "взрыва" и, следовательно, уменьшение образования высокоактивных окисляющих соединений - "оксидант", непосредственно осуществляющих "киллинг". За модификацию данной функции нейтрофилов отвечает L-кладиноза - углевод, являющийся компонентом структуры всех производных эритромицина А. Поэтому олеандомицин и 16-членные макролиды, не содержащие L-кладинозу, подобным действием не обладают [75]. Несмотря на то, что под влиянием эритромицина, рокситромицина, диритромицина и эритромициламина происходит ингибирование окислительного "взрыва", бактерицидная активность нейтрофилов при этом не уменьшается [74].

Еще одним важным проявлением биоактивности 14- и 15-членных макролидов является стимулирующее влияние на экзоцитоз нейтрофилов. Предполагается, что благодаря этому свойству антибиотики могут противостоять способности некоторых микроорганизмов ингибировать фаголизосомальную функцию [76].

Рядом исследователей макролиды рассматриваются как потенциальные иммуномодуляторы [77,78]. Однако их влияние на иммунитет является очень сложной и малоизученной областью. Не следует думать, что все оказываемые эффекты благоприятны. Например, в эксперименте после действия азитромицина на *S.aureus* последние утрачивали восприимчивость к антистафилококковому действию дефексинов, вырабатываемых нейтрофилами человека [79].

НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОЛИДОВ

Противовоспалительное действие

На основании данных, полученных как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, можно предполагать, что многие из макролидов обладают противовоспалительной активностью.

Так, эритромицин при местном применении предупреждает развитие острых воспалительных реакций у мышей, вызванных кротонным маслом, кантаридином и другими веществами [80]. Кроме того, он ослабляет выраженность воспаления при экспериментальном перитоните, вызванном зимозаном [81]. У больных бронхиальной астмой эритромицин снижает повышенную реактивность бронхов, ослабляя, в частности, бронхоспастическую реакцию на гистамин [82]. По данным пилотного исследования, длительное (до 8 недель) назначение эритромицина в низких дозах пациентам с бронхоэктазами снижает продукцию мокроты и уменьшает в ней число лейкоцитов, не влияя на ее бактериальный состав. Это сопровождается существенным улучшением показателей функции внешнего дыхания больных [83].

Рокситромицин также проявляет противовоспалительный эффект на различных экспериментальных моделях [84]. Установлено, что по выраженности данного эффекта он превосходит кларитромицин и азитромицин [85]. Имеются ограниченные данные, согласно которым, рокситромицин, назначаемый больным бронхиальной астмой без клинических симптомов сопутствующей бактериальной инфекции, приводит к значительному улучшению их состояния. В то же время попытка замены его на тролеандомицин оказалась неудачной [86].

Противовоспалительное действие макролидов в первую очередь связывают с их антиоксидантными свойствами. Как отмечено выше, способность ингибировать окислительный "взрыв" обнаружена у эритромицина, рокситромицина, диритромицина, эритромициламина. Кроме того, эритромицин, спирамицин, рокситромицин и кларитромицин влияют на выработку цитокинов [87,88]. Еще одним механизмом может быть увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов. По данным японских ученых, у животных отмечается 4-кратное увеличение уровня глюкокортикоидов в сыворотке крови после введения 14-членных макролидов (эритромицин, кларитромицин). Поскольку при предварительном введении дексаметазона этот эффект не отмечался, сделан вывод о том, что в основе повышения сывороточного уровня гормонов лежит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Применение 16-членных макролидов такого эффекта не вызывало [89].

Противовоспалительная активность имеет немаловажное значение для клинического эффекта макролидов при диффузном панбронхиолите, вызванном *P.aeruginosa*. Выявлено, что они (1) снижают концентрацию иммунных комплексов в сыворотке

крови, (2) тормозят выработку альгината микроорганизмом *in vitro* и (3) ослабляют реакцию антиген-антитело, инициируемую альгинатом, как *in vitro*, так и *in vivo*. Такой способностью обладают только 14- и 15-членные макролиды [90].

Прокинетический эффект

Прокинетическим эффектом, то есть способностью стимулировать моторику желудочно-кишечного тракта, обладают 14-членные макролиды, в наибольшей степени - эритромицин. Он рассматривается как агонист рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину [91]. Клинически прокинетический эффект может проявляться нежелательными реакциями в виде болей в животе, тошноты, рвоты, диареи. Имеются данные о практическом использовании прокинетического эффекта эритромицина с целью устранения гастропареза у больных сахарным диабетом [92].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Общая схема

При приеме внутрь макролиды всасываются в желудочно-кишечном тракте и по системе воротной вены попадают в печень, где могут сразу же частично метаболизироваться. Определенное количество активного препарата экскретируется по желчевыводящим путям в кишечник и подвергается повторной абсорбции (энтерогепатическая циркуляция).

Из печени макролиды транспортируются по печеночной вене в правые отделы сердца, а оттуда - в легкие, где значительная часть препарата может задерживаться. После прохождения через "легочный" барьер макролиды снова возвращаются к сердцу (левые отделы), а затем с артериальной кровью распределяются по всему организму. Они депонируются в мышцах, селезенке, печени, почках и многих других органах, создавая высокие тканевые концентрации и проникая при этом внутрь клеток (рис. 7).

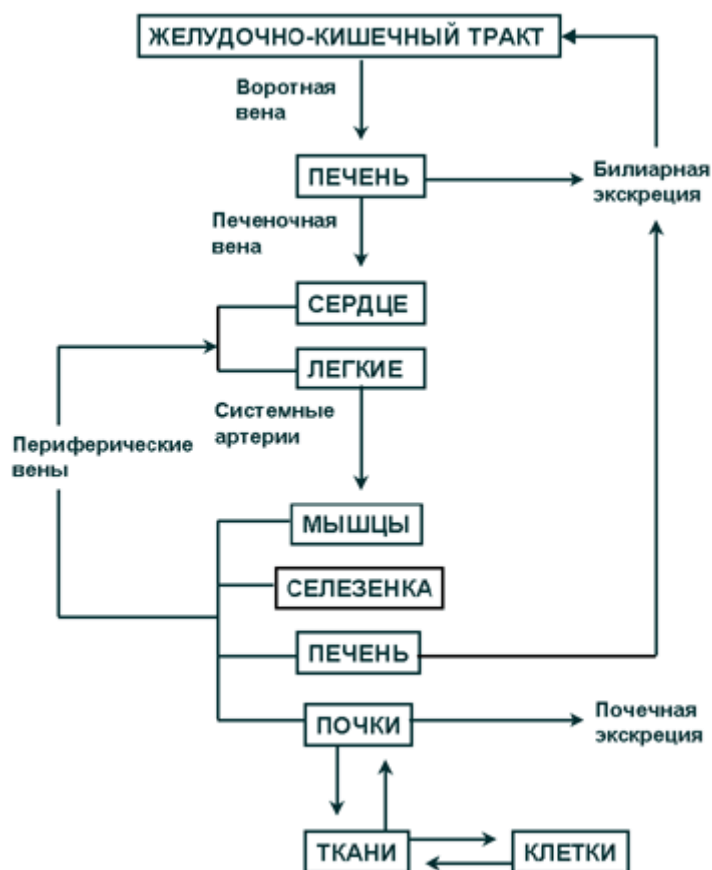


Рис. 7. Общая схема фармакокинетики макролидов.

По J.D. Williams, A.M. Sefton (1993) [25]

Только та часть препарата, которая не депонировалась при прохождении через органы и ткани, попадает в системный венозный кровоток, где концентрация антибиотика может быть количественно определена.

Экскреция макролидов осуществляется преимущественно через билиарную систему и частично через почки.

Всасывание

После приема внутрь макролиды в желудке могут частично разрушаться под действием соляной кислоты. Наиболее подвержены ее деструктивному действию эритромицин и олеандомицин. Спирамицин и новые макролиды, особенно кларитромицин, характеризуются более высокой кислотоустойчивостью. Повышенную устойчивость к кислоте имеют также кишечнорастворимые лекарственные формы макролидов и некоторые эфиры, например, эритромицина стеарат.

Степень и скорость всасывания в кишечнике зависят от вида препарата, характера его эфира и лекарственной формы, а также от наличия пищи.

Пища может оказывать существенное влияние на биодоступность макролидов. Всасывание многих из них, в особенности эритромицина, в присутствии пищи снижается. Однако при использовании эритромицина в виде некоторых эфиров, она может либо не изменяться (эстолат), либо даже возрастать (этилсукцинат, стеарат). Пища практически не влияет на биодоступность эритромицина при приеме его в форме кишечнорастворимых гранул. Биодоступность спирамицина, диритромицина и

кларитромицина в присутствии пищи также заметно не изменяется [7,93]. Всасывание рокситромицина и азитромицина под влиянием пищи может значительно замедляться [94].

Концентрация в крови

Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой, зависят от вида препарата и его дозы (табл. 10). С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило, увеличивается.

Таблица 10. Сравнительная фармакокинетика макролидов

По Т. Bergan (1995) [93] и Е. Bergogne-Berezin (1996) [61]

Препарат	Доза, мг	T _{max} , час	C _{max} , мг x л	ПФК, мг x час/л	T _{1/2} , час
Азитромицин	500	2-3	0,4	6,7	35-54
Кларитромицин	500	2-3	1,7-1,8	15,9	5
14-гидрокси-кларитромицин		3	0,7	6,0	7,2
Диритромицин	500	4-4,5	0,1-0,5	1,0	16-65
Эритромицин основание	500	1-5	1,9-3,8	5,8-11,2	1,5-2,5
Джосамицин	1000	1	3,8	7,9	1,5-2,5
Рокситромицин	150 300	1-3 1,6	5,4-7,9 10,8	53,0-81,0 81,0	10,5 11,3
Спирамицин	2000	2,8	2,4-16,3	8,5	8/14*
Мидекамицина ацетат	600	0,7-1	1,31-3,0		0,6-1,5

T_{max} - время достижения пиковой концентрации в крови,

C_{max} - величина пиковой концентрации,

* - при внутривенном введении в дозе 15-20 мг/кг

Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются при приеме рокситромицина, что можно связывать с его относительно низким тканевым аффинитетом. Для этого препарата может быть характерна обратная зависимость биодоступности от дозы. Так, по данным Nilsen (1987) [95], площадь под фармакокинетической кривой при приеме 150 мг рокситромицина составляет 54, при приеме 300 мг - 44, а при приеме 450 мг - 37 мг x час/л.

Самые низкие концентрации в крови характерны для азитромицина, что, теоретически, может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией. Время достижения пиковой концентрации несколько отличается у различных препаратов и варьирует от 1 часа (джосамицин) до 4-4,5 часов (диритромицин).

Важным элементом фармакокинетики макролидов, который отмечается довольно часто, является наличие двух пиков концентрации в крови [93]. Наиболее четко это было показано на примере эритромицина и азитромицина, но наблюдается также и при приеме других препаратов. У эритромицина величина второго сывороточного пика может даже превышать уровень первого. При приеме азитромицина параллельно второму пику в сыворотке отмечается повторный подъем концентрации в других

биологических жидкостях, в частности, в лимфе. Феномен второго пика обусловлен тем, что значительная часть препарата, первичного депонирования в желчном пузыре, впоследствии вместе с желчью (в ответ на прием пищи) поступает в кишечник и всасывается.

При внутривенном введении макролидов, как и любых других препаратов, очень быстро развиваются высокие концентрации в крови. Они превышают уровни, которые достигаются при оральном приеме тех же самых антибиотиков, так как в данном случае не происходит потерь при всасывании и первичном прохождении антибиотиков через ткани.

Связывание с белками

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы, главным образом, с α_1 -гликопротеинами. Наибольшим связыванием характеризуется рокситромицин (92-96%), наименьшим - спирамицин (10-18%) (рис. 8).

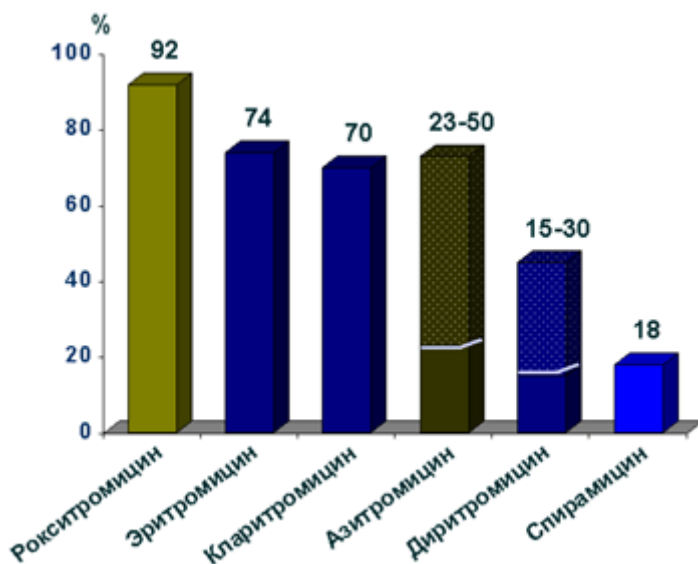


Рис. 8. Связывание макролидов с белками плазмы.
Сводные данные Т.Берган (1995) [93]

Распределение

Все макролидные антибиотики хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, ткани и среды организма. По способности проходить через различные гисто-гематические барьеры (за исключением гемато-энцефалического) макролиды превосходят β -лактамы и аминогликозиды.

Важным достоинством большинства макролидов является их способность создавать очень высокие и длительно сохраняющиеся тканевые концентрации, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Так, при использовании эритромицина его концентрации в тканях в 5-10 раз выше, чем в сыворотке. Наиболее высокие тканевые уровни, в 10-100 раз превышающие концентрации в крови, отмечаются при применении азитромицина. Исключение составляет рокситромицин, который, в отличие от других препаратов, создает менее высокие концентрации в тканях, чем в

крови, что, по-видимому, обусловлено высокой степенью связывания его с белками плазмы.

Макролиды накапливаются в высоких концентрациях в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, плевральной и перитонеальной жидкостях, лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу), причем в условиях воспаления проницаемость препаратов в соответствующий очаг увеличивается. Концентрации макролидных антибиотиков, создаваемые в этих органах и средах, превышают их МПК для основных патогенов. Макролиды проникают через плаценту и экскретируются в грудное молоко.

Макролиды плохо проникают через гемато-энцефалический и гемато-офтальмический барьеры, создавая низкие концентрации в ликворе и тканях глаза.

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают внутрь клеток организма человека и создают высокие внутриклеточные концентрации, что имеет чрезвычайно важное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Campylobacter* spp. и другие). Существенным является также то, что макролидные антибиотики (в наибольшей степени азитромицин и кларитромицин) способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг. При этом, как уже было указано выше, макролиды могут оказывать положительное влияние на функцию нейтрофилов. Способностью аккумулироваться в фагоцитах обладают также некоторые другие антибиотики (фторхинолоны, клиндамицин, рифампицин), однако для макролидов характерны наиболее высокие соотношения концентраций между внутриклеточной средой и внеклеточным пространством [36].

Метаболизм и экскреция

Макролиды метаболизируются в печени при участии микросомальной мультиферментной системы цитохрома P450 (изоформа CYP 3A4) [96]. В процессе биотрансформации образуются как неактивные метаболиты, так и соединения, обладающие антибактериальным действием (например, 14-гидрокси-кларитромицин). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее со стулом. Почечная экскреция неизмененных препаратов в целом незначительна и составляет 5-10%. Выведение через почки может возрасти при высоких концентрациях антибиотика в крови.

Продолжительность периода полувыведения отличается у различных макролидов и может зависеть от дозы (табл. 10). Наибольший период полувыведения имеют азитромицин и диритромицин - до 65 часов, наименьшим обладают эритромицин и джосамицин - около 1,5 часов.

У больных с почечной недостаточностью величина периода полувыведения большинства макролидов не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. Исключение составляют кларитромицин и рокситромицин, экскреция которых при почечной недостаточности может замедляться. При циррозе печени может значительно возрасти период полувыведения эритромицина и джосамицина, в то время как у рокситромицина, азитромицина и диритромицина этот фармакокинетический параметр существенно не меняется.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков. Они очень редко вызывают серьезные нежелательные реакции. Наиболее типичными для макролидов являются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта - в виде болей, тошноты и рвоты, которые чаще встречаются при приеме внутрь высоких доз препаратов.

Первые сообщения о развитии подобных эффектов после орального приема макролидов появились в 1953 году [97]. Внутривенное введение эритромицина может также быть сопряжено с появлением тошноты, рвоты и приступообразных болей в верхней половине живота [98].

При сопоставлении степени негативного влияния на желудочно-кишечный тракт разных препаратов были выявлены некоторые различия. Оказалось, что при применении 16-членных макролидов - спирамицина и джосамицина - диспептические явления наблюдаются значительно реже, чем при использовании эритромицина [99,100]. Для новых 14-членных макролидов (рокситромицин, кларитромицин) и азалидов (азитромицин) также характерно менее частое, чем для эритромицина, развитие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Таким образом, особенности химической структуры препаратов определяют частоту и выраженность нежелательных реакций.

В таблице 11 суммированы данные сравнительных контролируемых клинических исследований, проведенных в 90-х годах в Европе и США, в которых изучались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта при применении различных макролидных антибиотиков.

Таблица 11. Частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при применении макролидов

Сводные данные S.R. Norrby (1995) [101]

№	Сравнение препаратов	Дозы (мг)	Дизайн исследования	Частота нежелательных реакций
1	Рокситромицин/ эритромицин стеарат	150 мг 2 раза в день 500 мг 2 раза в день	ДС	15% 36%*
2	Кларитромицин/ эритромицин стеарат	250 мг 2 раза в день 500 мг 4 раза в день	ДС	7% 27%*
3	Кларитромицин/ эритромицин стеарат	250 мг 2 раза в день 500 мг 2 раза в день	ОР	6% 10%
4	Кларитромицин/ джосамицин	500 мг 2 раза в день 500 мг 3 раза в день	ОР	7% 8%
5	Кларитромицин/ джосамицин	500 мг 2 раза в день 1000 мг 2 раза в день	ОР	4% 13%
6	Азитромицин/ эритромицин этилсукцинат	10 мг/кг в день 10-15 мг/кг 3 раза в день	ОР	9% 13%
7	Азитромицин/ кларитромицин	500 мг в день 250 мг 2 раза в день	ОР	7% 5%
8	Азитромицин/ эритромицин	500 мг в день	ОР	6%

	klarитромицин	250 мг 2 раза в день		4%
9	Диритромицин/ эритромицин основание	500 мг в день 250 мг 4 раза в день	ДС	26% 34%*
10	Диритромицин/ эритромицин основание	500 мг в день 250 мг 4 раза в день	ДС	10% 17%*
11	Диритромицин/ эритромицин основание	500 мг в день 250 мг 4 раза в день	ДС	28% 21%*
12	Диритромицин/ эритромицин основание	500 мг в день 250 мг 4 раза в день	ДС	23% 25%
13	Диритромицин/ эритромицин основание	500 мг в день 250 мг 4 раза в день	ДС	5% 6%

ДС - двойное слепое; ОР - открытое рандомизированное

* - статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

В четырех исследованиях (№№ 1, 2, 9, 10) эритромицин вызывал статистически достоверно более частое возникновение нежелательных реакций по сравнению с рокситромицином, кларитромицином и диритромицином. Причем, наибольшая частота их развития (27%) зафиксирована при назначении эритромицина в дозе 2 г в сутки. В другом исследовании (№ 11) нежелательные реакции, вызванные эритромицином, отмечались реже, чем при назначении диритромицина.

Установлено, что развитие диспептических расстройств при применении эритромицина связано с его стимулирующим действием на моторику желудочно-кишечного тракта [102]. Другие 14-членные макролиды - олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин - способны оказывать такое же влияние [103,104]. В то же время 16-членные препараты - мидекамицин, джосамицин, спирамицин, лейкомицин - не влияют на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта.

По мнению большинства авторов, стимулирующее действие 14-членных макролидов на желудочно-кишечный тракт обусловлено активацией особых рецепторов, чувствительных к эндогенному агонисту мотилину [105,106].

Согласно другим данным, нежелательные реакции, вызванные макролидами, в частности, рвота, могут быть обусловлены возбуждением серотониновых рецепторов, поскольку она устраняется антагонистами серотонина [107].

Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника при использовании макролидов возникают редко, хотя описаны случаи развития диареи.

При длительном применении "старых" макролидов (эритромицин, тролеандомицин) иногда может развиваться холестатический гепатит [46,94]. Риск поражений печени при применении 16-членных макролидов в целом ниже, так как они, в отличие от 14-членных, не метаболизируются до нитрозоалкановых форм, которые могут оказывать гепатотоксическое действие [108].

В редких случаях при внутривенном введении высоких доз эритромицина и кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек, наблюдаются ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и появлением звона в ушах [109,110]. Предполагается, что они связаны с влиянием препаратов на центральные слуховые пути. Данные реакции являются обратимыми и проходят через несколько дней после отмены антибиотика.

Кроме того, при внутривенном введении макролидов могут отмечаться тромбозы, обусловленные местнораздражающим действием препаратов. Факторами риска являются быстрое введение и высокие концентрации растворов [118].

Возможно развитие суперинфекции (*Candida*, грамотрицательные бактерии) в желудочно-кишечном тракте или влагалище [46].

Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается очень редко [94]. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

Сравнительный анализ данных о нежелательных реакциях, вызываемых макролидами, свидетельствует, что наиболее часто они развиваются при применении эритромицина, несколько реже - при использовании кларитромицина, а наиболее хорошей переносимостью характеризуется рокситромицин (табл. 12).

Таблица 12. Частота нежелательных реакций при назначении макролидов

Препарат	Частота, %	Литературный источник
Эритромицин	21-32	Hopkins (1991) [111]
Кларитромицин	16-29	Craft, Siepman (1993) [112]
Джосамицин	8-13	Fraschini (1990) [113], Straneo, Scarpazza (1990) [114]
Спирамицин	10	Gendrel и соавт. (1997) [115]
Азитромицин	9	Treadway, Pontani (1996) [116]
Рокситромицин	3-4	Markham, Faulds (1994) [117]

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В основе взаимодействия макролидов с другими лекарственными препаратами может лежать несколько механизмов. Наиболее существенным из них является угнетение метаболических процессов в печени.

Как уже указывалось выше, метаболизм макролидов в печени осуществляется микросомальными ферментами оксидазной системы цитохрома P450 [96]. Он представлен тремя основными группами изоферментов - I, II и III, каждая из которых в свою очередь включает ряд подгрупп. В метаболических превращениях макролидных антибиотиков принимает участие преимущественно изофермент CYP3A4, который также обеспечивает окислительную биотрансформацию многих других лекарственных препаратов (например, теофиллина, кофеина, циклоспорина). Следовательно при назначении этих препаратов в сочетании с макролидами возникает высокая вероятность конкуренции за одни и те же ферментные системы.

Долгое время считалось, что все макролидные антибиотики обладают одинаковой способностью ингибировать метаболизм в печени других лекарственных препаратов, повышая тем самым их концентрацию в крови и усиливая эффекты. Поэтому назначение любого их макролидов рассматривалось как потенциальный фактор клинически значимого лекарственного взаимодействия, которое может повлечь за собой не только усиление основного терапевтического действия препарата, назначенного в один срок с макролидом, но и возрастание риска развития нежелательных реакций. Однако в последние годы было установлено, что не все макролиды являются в этом отношении равноценными.

Наиболее сильными ингибиторами цитохрома P450 являются 14-членные макролиды, которые в процессе своей биотрансформации могут превращаться в особые нитрозоалкановые формы [96]. Последние после первоначальной индукции цитохрома прочно связываются с ним, образуя стабильные неактивные комплексы. Таким образом, происходит ингибирование микросомальной оксидазной системы, результатом чего может быть замедление метаболизма многих других лекарств, назначаемых одновременно с данными макролидами. Азалиды и 16-членные макролиды характеризуются значительно более низкой способностью к образованию нитрозоалкановых соединений и, следовательно, их влияние на метаболизм других препаратов менее вероятно [96]. По степени выраженности ингибирования цитохрома P450 макролиды можно расположить в следующем порядке: тролеандомицин > кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин [119]. Большинство сообщений об имеющем клиническое значение лекарственном взаимодействии макролидов касается эритромицина и кларитромицина (табл. 13). Использование их в сочетании с варфарином и, видимо, с другими непрямыми антикоагулянтами - карбамазепином, теофиллином, вальпроевой кислотой - чревато развитием нежелательных реакций, свойственных последним, поэтому такие ситуации требуют особо тщательного контроля и коррекции режимов дозирования препаратов.

Таблица 13. Клинически значимые лекарственные взаимодействия макролидов

По R.E. Jacobs и соавт. (1997) [119], с дополнениями

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Варфарин*	Эритромицин Кларитромицин	Усиление гипопротромбинемии
Карбамазепин	Эритромицин Кларитромицин Джосамицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2-4 раза, повышение его токсичности
Циклоспорин	Эритромицин Рокситромицин Джосамицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
Дигоксин	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности**
Терфенадин Астемизол	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации антигистаминного препарата в крови, хинидиноподобный эффект, высокий риск желудочковых аритмий
Цизаприд	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации цизаприда в крови, удлинение интервала QT, высокий риск желудочковых аритмий
Теофиллин	Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 10-25%, усиление токсического действия на ЦНС и ЖКТ
Триазолам Мидазолам	Эритромицин Рокситромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
Дизопирамид	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови

Алкалоиды спорыньи	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации алкалоидов спорыньи в крови, выраженный спазм периферических сосудов с возможной ишемией и гангреной конечностей
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение ПФК метилпреднизолона, возможно пролонгирование его эффекта
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Бромокриптин	Эритромицин	Увеличение ПФК бромокриптина

* Это, по-видимому, относится и к другим непрямым антикоагулянтам

** Взаимодействие не связано с ингибированием цитохрома P450

ЦНС - центральная нервная система

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

Следует избегать одновременного назначения эритромицина (и, возможно, других макролидов) и циклоспорина. Антигистаминные препараты терфенадин и астемизол, а также прокинетики цизаприд противопоказаны больным, принимающим эритромицин или кларитромицин, вследствие высокого риска развития фатальных нарушений сердечного ритма [119,120].

Взаимодействие эритромицина с дигоксином имеет иной механизм. Эритромицин может повышать его биодоступность и, следовательно, усиливать действие при приеме внутрь благодаря подавлению микрофлоры толстой кишки (*Eubacterium lentum*), которая инактивирует дигоксин [121].

Всасывание некоторых макролидов в желудочно-кишечном тракте может ослабляться при приеме антацидов. Это наиболее четко показано на примере азитромицина [122].

В целом проблема взаимодействия макролидов с другими лекарственными препаратами является динамично развивающейся областью клинической фармакологии. В ней постоянно появляется новая информация, что связано с расширением контингента пациентов, получающих эти антибиотики, и целенаправленным исследованием взаимодействий на ранних фазах клинических испытаний.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЛИДОВ

С момента получения первых макролидных антибиотиков в 50-х годах и по сей день они с успехом применяются при лечении различных инфекций. Макролиды не только представляют собой наиболее приемлемую альтернативу пенициллинам, но и во многих случаях рассматриваются как препараты выбора.

Инфекции дыхательных путей

Наиболее широко макролиды применяют при инфекциях дыхательных путей. Анализ обширного количества данных свидетельствует о том, что макролиды эффективны у 80-90% пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом, обострениями хронического бронхита, острыми средними отитами, острыми синуситами и внебольничной пневмонией [123].

Высокая эффективность макролидов при инфекциях дыхательных путей обусловлена несколькими факторами. Во-первых, спектр их антимикробной активности включает большинство основных респираторных патогенов, таких как *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*,

M.cattarrhalis, *H.Influenzae*, причем против пневмококков макролиды проявляют отчетливый постантибиотический эффект, более длительный, чем у бензилпенициллина. Как известно, многие штаммы *M.cattarrhalis* и *H.influenzae* обладают способностью вырабатывать β -лактамазы, вследствие чего могут быть устойчивыми к аминопеницилинам. Для действия макролидов наличие этого механизма бактериальной защиты не имеет значения. Во-вторых, макролиды обладают благоприятными фармакокинетическими особенностями, позволяющими создавать высокие концентрации в соответствующих очагах воспаления. И, наконец, в-третьих, они активны против "атипичных" возбудителей.

По клинической эффективности так называемые "новые" макролиды - рокситромицин, кларитромицин, диритромицин и азитромицин - существенно не отличаются от эритромицина. Их преимуществами являются большая продолжительность действия, что обеспечивает возможность приема 1-2 раза в день, лучшая переносимость и, как следствие первых двух факторов, более высокая комплаентность. Азитромицин выделяется среди других препаратов еще и тем, что может использоваться коротким 3-дневным курсом.

Стрептококковый тонзиллофарингит

Макролиды традиционно рассматриваются как альтернатива пенициллинам при тонзиллофарингите, вызванном *S.pyogenes*. Клинико-бактериологические исследования показали, что при данной патологии макролиды по эффективности не уступают феноксиметилпенициллину. Эрадикация БГСА из миндалин и в том, и в другом случае составляет более 90% [124,125]. Это обеспечивает вполне надежную профилактику серьезных осложнений тонзиллофарингита, какими являются ревматизм и гломерулонефрит. Следует, однако, иметь в виду, что в некоторых регионах встречаются штаммы, обладающие перекрестной резистентностью к эритромицину и другим макролидам. Согласно нашим данным, такие стрептококки встречаются в 13% случаев.

Данные о появлении резистентности *S.pyogenes* к макролидам в ряде регионов мира привлекли самое пристальное внимание клиницистов и микробиологов, однако клинические данные о неэффективности макролидов или увеличении числа осложнений после их применения отсутствуют. В связи с этим в редакционной статье Schito и соавт., опубликованной в 1997 году в журнале *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, отмечается, что микробиологи должны проводить постоянный мониторинг за чувствительностью БГСА к макролидам, причем требованием сегодняшнего дня является определение фенотипа резистентности к эритромицину [126]. Ибо только широкое распространение штаммов с конститутивным фенотипом резистентности (МПК > 64 мг/л), которые в настоящее время встречаются очень редко, может явиться основанием для ограничения использования макролидов. Кроме того, неполностью выяснен потенциал новых макролидов и 16-членных препаратов, таких как спирамицин, так как их высокие концентрации в тканях, возможно, могут преодолевать низкий уровень резистентности. Все это требует проведения новых контролируемых клинических испытаний макролидных антибиотиков.

Острый средний отит

Несмотря на то, что в ряде исследований, проведенных в предыдущие годы, макролидные антибиотики не уступали по эффективности β -лактамам препаратам, в последнее время их место при лечении острого среднего отита уточняется. Это связано

с двумя факторами. Во-первых, с распространением пенициллинрезистентных пневмококков, которые довольно часто устойчивы к макролидам. Имеются клинические наблюдения развития пневмококкового менингита у детей раннего возраста на фоне или после окончания лечения кларитромицином и азитромицином [127,128]. Во-вторых, макролиды в целом характеризуются низкой активностью против гемофильной палочки, вследствие чего эритромицин рекомендуется применять в комбинации с сульфаниламидами. Несмотря на более высокую активность некоторых новых макролидов, прежде всего азитромицина, отмечена недостаточно быстрая эрадикация *H.influenzae* из жидкости среднего уха. Эти данные были получены при использовании метода "определение чувствительности *in vivo*", когда тимпаноцентез и детальное микробиологическое исследование проводится до начала лечения и на 4-5 день терапии. При применении азитромицина на 4-5 день терапии не отмечено эрадикации гемофильной палочки у 71% детей с острым средним отитом, причем не было корреляции между эрадикацией возбудителя и его чувствительностью к антибиотикам [129]. Определенные перспективы для применения макролидов открывают новые данные о выделении *S.pneumoniae* у детей с острым средним отитом [130]. Однако клиническое значение этих фактов еще не изучено. Таким образом, вопрос о месте макролидных антибиотиков при остром среднем отите у детей подлежит дальнейшему изучению. В настоящее время препаратами выбора при остром среднем отите по-прежнему являются β -лактамы, а макролиды можно рассматривать в качестве препаратов выбора у детей с аллергией на пенициллины и цефалоспорины.

Бронхит

Острый бронхит чаще вызывается вирусами (вирус гриппа, риновирус, аденовирус и другие). В отдельных случаях этиологическое значение могут иметь *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*. В то же время роль таких бактериальных патогенов, как *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, не доказана [131]. Поэтому назначения антибиотиков при остром бронхите в большинстве случаев не требуется. Однако, согласно мнению некоторых исследователей, у пациентов, имеющих сопутствующие хронические заболевания, антибактериальная терапия может быть оправдана. При этом рекомендуется применять именно макролиды, а не β -лактамы [132].

У больных с обострениями хронического бронхита антибиотики применяются при наличии признаков бактериальной инфекции, наиболее доказательным из которых является кашель с отделением гнойной мокроты. Во многих контролируемых исследованиях показано, что при данной патологии макролиды по эффективности и переносимости не уступают аминопенициллинам и оральным цефалоспорином [133,134,135]. Не рекомендуется в качестве эмпирической терапии назначать эритромицин в связи с его низкой активностью против *H.influenzae* [136].

Внебольничная пневмония

Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что макролиды в большинстве случаев не уступают по эффективности оральным антибиотикам некоторых других классов (ампициллину, амоксициллину, ко-амоксиклаву, цефиксиму, ципрофлоксацину, доксициклину) у больных внебольничной пневмонией, а иногда даже имеют превосходство.

Известно, что внебольничная пневмония может вызываться не только перечисленными выше типичными патогенами, но и такими возбудителями, как *M.pneumoniae*,

C.pneumoniae, *C.psittaci*, *L.pneumophila* и *C.burnetii*, в связи с чем появился термин "атипичная" пневмония. Бактериологическая идентификация перечисленных выше микроорганизмов не всегда возможна, и поэтому во многих случаях назначение антибиотиков является эмпирическим. С учетом особенностей спектра антимикробной активности и удачного фармакокинетического профиля, макролиды считаются препаратами выбора при "атипичной" пневмонии и, согласно результатам многочисленных контролируемых исследований, обладают высокой эффективностью у пациентов с такой патологией (табл. 14).

Таблица 14. Клинический эффект макролидов при атипичной пневмонии

Сводные данные G. Gialdroni Grassi, C. Grassi (1995) [36]

Препарат	Доза и длительность лечения	Число пациентов с выздоровлением и улучшением/ Общее число включенных пациентов(%)				
		Патоген не выявлен	<i>L.pneumophila</i>	<i>M.pneumoniae</i>	<i>C.pneumoniae</i> <i>C.psittaci</i>	<i>C.burnetii</i>
Рокситромицин	150 мг 2 р.д. (9-14 дней)				13/13	
Рокситромицин	300 мг 1 р.д. или 150 мг 2 р.д. (10 дней)	17/18	4/4	17/19	21/21	1/1
Кларитромицин	500-1000 мг 2 р.д. (14-35 дней)		43/44			
Кларитромицин/ эритромицин	250 мг 2 р.д. 250-500 мг 4 р.д. (14 дней)				4/6 4/6	
Кларитромицин/ эритромицин	250 мг 2 р.д. 250-500 мг 4 р.д. (до 14 дней)			18/18 11/12	9/11 11/11	
Кларитромицин/ эритромицин	250 мг 2 р.д. 500 мг 4 р.д. (7-14 дней)			10/11 7/8	2/2 2/2	
Азитромицин/ эритромицин	500 мг →250 мг* 500 мг 4 р.д. (10 дней)			31/31 24/24	8/8 8/8	
Азитромицин	500 мг**		8/8			
Азитромицин/ азитромицин	500 мг** 500 мг →250 мг*			19/19 24/24	4/4 4/4	3/3 3/3
Азитромицин/ кларитромицин	500 мг** 250 мг 2 р.д. (8 дней)		2/2	3/3 3/3	2/2 0/1	
Диритромицин/ эритромицин	500 мг 1 р.д. 250 мг 4 р.д. (10-14 дней)		14/14 10/10	38/41 32/32		

р.д. - раз в день

* - по 250 мг 2 раза в день в 1-й день и по 250 мг 1 раз в день со 2-го по 5-й дни

** - по 500 мг 1 раз в день в течение трех дней

Макролиды, имеющие лекарственные формы для парентерального введения - эритромицин, спирамицин, кларитромицин, - могут использоваться при внебольничной пневмонии в виде ступенчатых курсов: сначала внутривенно, а затем - после улучшения состояния больного - внутрь. Критериями перевода на пероральный прием являются:

- 1) уменьшение кашля и одышки;
- 2) сохранение нормальной температуры тела не менее 8 часов;
- 3) тенденция к нормализации лейкоцитарной формулы;
- 4) нормальная функция желудочно-кишечного тракта, обеспечивающая хорошую абсорбцию препарата [137].

При тяжелых стационарных формах внебольничной пневмонии, согласно современным рекомендациям зарубежных пульмонологов, макролиды необходимо применять в сочетании с цефалоспорином II или III поколения [138,637].

Макролиды являются препаратами выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции дыхательных путей у новорожденных, детей и беременных, поскольку назначение этим категориям больных тетрациклинов противопоказано.

Легионеллез

Несмотря на то, что несколько классов антибиотиков активны *in vitro* против *L.pneumophila*, наилучшим эффектом *in vivo* обладают макролиды, по-видимому, в связи с их накоплением внутри фагоцитарных клеток. Препаратом выбора при легионеллезе по-прежнему остается эритромицин, который вначале назначают внутривенно в высоких дозах (до 4 г в сутки), а затем переходят на оральный прием. В наиболее тяжелых случаях его применяют в сочетании с рифампицином или другими антибиотиками, хотя их роль в данном случае окончательно не установлена [139,637]. Имеются данные об эффективном применении при легионеллезе спирамицина, азитромицина, кларитромицина, рокситромицина и других макролидов.

Коклюш

У детей с коклюшем макролиды хотя и не влияют на продолжительность заболевания, но снижают тяжесть его клинических проявлений и вызывают быструю эрадикацию *B.pertussis* из носоглотки [140]. Препаратом выбора является эритромицин, который может назначаться не только с лечебной, но и с профилактической целью. В контролируемом исследовании получены данные о 100% эрадикации *B.pertussis* при использовании кларитромицина и азитромицина [141].

Инфекции кожи и мягких тканей

Макролиды весьма успешно используются при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей, таких как импетиго, фурункулез, фолликулит, целлюлит, паронихия. Согласно данным контролируемых исследований, по эффективности при данных заболеваниях, которая составляет 83-97%, макролиды существенно не отличаются от антистафилококковых пенициллинов - клоксациллина и диклоксациллина [142,143]. Тем не менее следует учитывать, что существуют штаммы *S.aureus*, резистентные к макролидам.

При стрептококковых инфекциях (рожа, стрептодермия) препаратом выбора остается бензилпенициллин. Применение макролидов является в этих ситуациях альтернативным вариантом терапии.

Необходимость системного применения антибиотиков может возникать при среднетяжелых и тяжелых формах угревого поражения кожи (*acne vulgaris*). Эритромицин в таких ситуациях рассматривается как альтернатива тетрациклину и клиндамицину [94]. Кроме того, эритромицин является препаратом выбора при эритразме.

Инфекции, передающиеся половым путем

Благодаря своеобразному антимикробному спектру и особенностям распределения макролиды рассматриваются как антибиотики, практически идеально подходящие для лечения сексуально передаваемых инфекций.

Макролиды обладают высокой активностью *in vitro* против *C.trachomatis* и находят широкое применение при хламидиозе половых путей как у женщин, так и у мужчин. Эритромицин и спирамицин рассматриваются как препараты выбора для лечения хламидийных инфекций у беременных и детей. Эритромицин широко и с высокой эффективностью используется при хламидийных конъюнктивитах у новорожденных и детей [144].

В контролируемых исследованиях, проведенных у мужчин с негонококковыми уретритами и у женщин с цервицитами (возбудители - *C.trachomatis*, *U.urealyticum*), выявлена высокая эффективность эритромицина, спирамицина, кларитромицина, рокситромицина и азитромицина [35,140]. При этом оказалось, что они не уступают по степени терапевтического эффекта антибиотикам класса тетрациклинов. По некоторым данным, макролиды лучше, чем тетрациклины, проникают в ткань предстательной железы и могут быть более эффективными при сопутствующих простатических очагах инфекции [145]. Макролиды способны вызывать эрадикацию *U.urealyticum* из мочеполового тракта мужчин, в том числе 10% изолятов, устойчивых к тетрациклинам. В то же время они не приводят к эрадикации данного микроорганизма из половых путей женщин [146].

Эритромицин в качестве препарата резерва (в случае непереносимости пенициллина и тетрациклина) может использоваться при первичном и вторичном сифилисе [35]. В пилотных исследованиях получены данные об успешном применении при первичном сифилисе азитромицина [147]. Однако, учитывая, что макролиды плохо проникают через гемато-энцефалический барьер, и возможность специфического поражения ЦНС, следует с осторожностью подходить к их применению при сифилисе.

Имеются данные о возможности использования макролидов при мягком шанкре (шанкроиде), который вызывается *H.ducreyi* [148]. Многие штаммы этого возбудителя резистентны к пенициллинам, тетрациклинам и сульфаниламидам.

Вопрос о применении макролидов при гонорее остается дискуссионным. В связи с тем, что многие штаммы *N.gonorrhoeae* устойчивы к эритромицину, этот препарат в настоящее время для лечения гонококковых инфекций не применяется [35].

Азитромицин, как наиболее активный среди макролидов против гонококка, может быть использован при остром гонорейном уретрите и цервиците. В контролируемых исследованиях показана достаточно высокая эффективность его при однократном приеме в дозе 1 г - 90-95% [149]. Азитромицин особенно рекомендуется при

смешанной этиологии уретрита (гонококки, хламидии). Имеются сообщения об успешном применении спирамицина при острых гонорейных кольпитах и уретритах [150,151].

Кампилобактериоз

Бактериальная диарея может чаще вызваться кампилобактерами (*Campylobacter* spp.), чем сальмонеллами или шигеллами. Несмотря на то, что макролиды *in vitro* активны против большинства штаммов *C.jejuni*, данные об их клинической эффективности противоречивы. Имеющиеся сообщения касаются в основном эритромицина. Так, по результатам некоторых контролируемых исследований, его эффект при кампилобактериозе практически не отличается от плацебо [152]. В то же время, согласно данным Salazar-Lindo (1986) [153], эритромицин быстрее по сравнению с плацебо приводит к устранению диареи. Характерным свойством кампилобактерной диареи является то, что довольно часто она проходит самостоятельно и не требует применения антибиотиков. Однако в ситуациях, когда симптоматика имеет упорный характер, отмечается лихорадка или примесь крови в стуле, назначение эритромицина не позднее четвертого дня от начала клинических проявлений ведет к снижению тяжести заболевания и прекращению выделения *C.jejuni* со стулом [154].

Перспективной альтернативой представляются новые макролиды - кларитромицин и особенно азитромицин, имеющий наименьшую величину МПК для *C.jejuni* (0,5 мг/л) [32]. В сравнительном контролируемом исследовании показано, что азитромицин при острой диарее, вызванной *Campylobacter* spp., по клинической эффективности не уступает ципрофлоксацину, а по скорости прекращения выделения возбудителя со стулом превосходит его [155].

Криптоспоридиоз

У лиц с иммунодефицитными состояниями, например, при СПИДе, может отмечаться поражение кишечника криптоспоридиями (*Cryptosporidium* spp.), сопровождающееся упорной диареей. Имеется положительный опыт применения в таких случаях спирамицина, который значительно улучшает состояние больных [156,157]. В плацебо-контролируемом исследовании при диарее, вызванной криптоспоридиями у новорожденных без иммунодефицита, также наблюдался лечебный эффект спирамицина [158]. В пилотных исследованиях получены данные об эффективности рокситромицина при диарее, вызванной *Cryptosporidium* spp. у больных со СПИДом [159].

Токсоплазмоз

Спирамицин является первым из макролидов, который был применен для лечения токсоплазмоза у беременных [160]. Назначение его внутрь в дозе 2-3 г в день в виде двух трехнедельных курсов с двухнедельным интервалом сопровождалось значительным снижением риска внутриутробной инфекции. Перспективными в плане лечения данной инфекции считаются новые макролиды - рокситромицин, кларитромицин и азитромицин, которые обладают длительным периодом полувыведения, могут создавать высокие концентрации в ткани мозга и аккумулироваться в фагоцитах [161].

Учитывая, что эффект макролидных антибиотиков в отношении *T.gondii* скорее протозоостатический, чем протозоацидный, при большинстве тяжелых форм инфекции, особенно при энцефалите и у больных со СПИДом, их следует применять в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином [37]. Доказательством этого являются сообщения о неэффективности монотерапии спирамицином и рокситромицином спорадических случаев токсоплазменного энцефалита, ассоциированного со СПИДом [162,163]. В то же время назначение больным с такой патологией комбинации кларитромицина и пириметаминна оказалось столь же эффективным, как и сочетание клиндамицина с пириметамином [164]. Рекомендации по особенностям применения макролидов при токсоплазмозе представлены в таблице 15.

Таблица 15. Рекомендации по применению макролидов при токсоплазмозе
По H.R. Chang, J.C. Pechere (1995) [167]

Макролиды в виде монотерапии

Остро возникший токсоплазмоз

Небеременные, без иммунодефицита

Нет повреждения жизненноважных органов

Лимфаденопатия и/или высокая персистирующая лихорадка

Токсоплазмоз, возникший при беременности

Без признаков инфицирования плода

Здоровые новорожденные у матерей с высоким уровнем антитоксоплазменных иммуноглобулинов

До уточнения диагноза

Вторичная профилактика токсоплазменного энцефалита у лиц с иммунодефицитом (?)

Макролиды в сочетании с пириметамином и сульфадиазином

Подтвержденный токсоплазмоз плода

Подтвержденный врожденный токсоплазмоз

Макролиды в сочетании с пириметамином

Если сульфаниламиды вызывают нежелательные реакции (?)

Профилактика у лиц с иммунодефицитом

Микобактериоз

Установлено, что новые макролиды - прежде всего кларитромицин и азитромицин - эффективны в отношении оппортунистических инфекций, вызываемых *M.avium* у больных со СПИДом [165]. При диссеминированных инфекциях кларитромицин необходимо применять в сочетании с этамбутолом и рифабутином. Азитромицин рассматривается как альтернативный препарат, однако оптимальный режим его дозирования пока не разработан. Профилактическое использование данных макролидов при СПИДе уменьшает риск инфицирования *M.avium* и снижает смертность больных. Азитромицин для профилактики назначается в дозе 1200 мг один раз в неделю [166].

Имеются одиночные сообщения об эффективном применении макролидов при лепре (возбудитель - *M.leprae*) как в виде монотерапии, так и в комбинации с миноциклином [168].

Макролиды могут быть использованы при инфекциях, вызываемых так называемыми быстрорастущими микобактериями - *M.chelonae* [169]. Данные инфекции проявляются постинъекционными или послеоперационными абсцессами у больных с выраженным иммунодефицитом, в частности, при СПИДе, и требуют не только хирургического дренирования, но и антибактериального лечения.

Вопрос о возможной роли макролидных антибиотиков в лечении туберкулеза пока остается открытым, хотя и появились на этот счет некоторые обнадеживающие данные. Так, например, выявлено, что новые макролиды более активны *in vitro* против *M.tuberculosis*, чем эритромицин [170]. Установлено также, что кларитромицин обладает синергизмом с изониазидом и рифампицином против туберкулезных микобактерий [171].

Клещевой боррелиоз

Новые макролиды - азитромицин и кларитромицин - рассматриваются как альтернативные препараты для лечения болезни Лайма, возбудителем которой является *B.burgdorferi*. Их эффективность у пациентов с данной патологией доказана несколькими контролируруемыми исследованиями [172,173]. Под влиянием макролидов значительно уменьшается выраженность таких клинических симптомов заболевания, как артриты, тяжелые интермиттирующие артралгии, менингополирадикулиты, парезы лицевых нервов, а также снижается частота рецидивов. Однако по способности предупреждать рецидивы заболевания, азитромицин уступает амоксициллину [42].

Ородентальные инфекции

Макролиды используются для лечения различных ородентальных инфекций, таких как периодонтиты, периоститы и другие. Наиболее предпочтительным при этих заболеваниях является спирамицин, который накапливается в высоких концентрациях в слюне и обладает способностью проникать глубоко в десну и альвеолярные отростки [174]. В контролируемых исследованиях, проведенных у больных периодонтитом, выявлены его микробиологические преимущества перед эритромицином и тетрациклином [175,176].

Геликобактериоз

Достоверно показано, что в развитии воспалительного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке, сопровождающегося развитием хронического гастрита (тип В) и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, важную роль играет особый микроорганизм - *H.pylori*. Он обуславливает многократное рецидивирование тканевых повреждений и может приводить к их малигнизации. Поэтому современная терапия язвенной болезни предполагает использование не только антисекреторных препаратов, но и применение антибиотиков, активных против *H.pylori*. Несмотря на то, что многие макролиды действуют на этот микроорганизм *in vitro*, наилучшей эффективностью в плане его эрадикации у пациентов с язвенной болезнью обладает кларитромицин [34], который применяется в различных сочетаниях с другими

антибиотиками (амоксциллин, метронидазол) и обязательно с антисекреторными препаратами (ингибиторы протонного насоса, H₂-блокаторы).

Происходит быстрое накопление данных по использованию при геликобактериозе других макролидов, прежде всего азитромицина и рокситромицина [177,178], и есть основания предполагать, что они найдут применение при этой инфекции.

Атеросклероз

Одними из наиболее интересных в последние годы являются работы, свидетельствующие о потенциальной роли *S.pneumoniae* в развитии атеросклероза. Первые сведения о серологических изменениях при атеросклерозе, характерных для хронической инфекции, вызванной *S.pneumoniae*, были получены в 1988 году финскими исследователями [179]. Сероэпидемиологические данные, подтверждающие взаимосвязь между *S.pneumoniae* и сердечно-сосудистыми заболеваниями, были получены в Финляндии, США, Швеции, Англии, Германии, Нидерландах. Микроорганизм и его структурные компоненты (антигены) - липополисахариды и нуклеиновая кислота - обнаружены в 50-70% атеросклеротических бляшек, но не в неповрежденных участках сосудов. Структурные компоненты *S.pneumoniae*, особенно липополисахариды, найдены в виде циркулирующих иммунных комплексов в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Микроорганизм после проникновения в организм через дыхательные пути может транспортироваться макрофагами в стенку артерии и размножаться в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Предполагается два механизма формирования атеросклеротической бляшки, которые инициируются *S.pneumoniae*:

- 1) поддержание длительного локального воспаления с продукцией цитокинов, в условиях которого происходит окисление липопротеидов низкой плотности (а именно окисленные ЛПНП обнаруживаются в зоне атеросклеротического повреждения);
- 2) усиление продукции тканевых тромбогенных факторов.

Имеет значение и системное инфицирование, результатом которого является повреждение эндотелия сосудов эндотоксинами и аутоиммунизация (рис. 9).

Установлено, что у пациентов с высоким титром антител к *S.pneumoniae* риск развития стенокардии и инфаркта миокарда в 4 раза выше по сравнению с теми, у которых такие антитела не определяются [180,181].



Рис. 9. Предполагаемые механизмы взаимосвязи инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний

По J. Danesh и соавт (1997) [90]

Учитывая микробиологическую активность макролидов против *S. pneumoniae* можно предполагать их способность тормозить прогрессирование атеросклеротического поражения артерий путем купирования местного воспалительного процесса или устранения гиперкоагуляции.

Результаты первых контролируемых исследований являются в этом плане обнадеживающими. Азитромицин в 4 раза снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих высокий титр антител к *S. pneumoniae* [183]. Рокситромицин при раннем назначении (в первые 48 часов) в остром периоде инфаркта миокарда уменьшает летальность почти в 2 раза по сравнению с плацебо [184]. Более подробно эти данные рассматриваются в разделах, посвященных азитромицину и рокситромицину.

Бронхиальная астма

Имеются доказательства взаимосвязи между хронической инфекцией, вызванной некоторыми внутриклеточными патогенами и такой патологией, как астма и хронические обструктивные заболевания легких.

В исследовании, проведенном Kraft в 1997 году, выявлено, что у 4 из 11 больных бронхиальной астмой отмечаются повышенные титры антител к *S. pneumoniae*, в то время как при обследовании 10 здоровых субъектов антитела обнаружены только в одном случае. Использование метода цепной полимеразной реакции (PCR) позволило выявить наличие *M. pneumoniae* у 9 из 11 пациентов и только у 1 из 10 в контрольной группе. Применение кларитромицина по 500 мг два раза в день в течение 6 недель приводило к улучшению состояния больных, в то время как прием плацебо не вызывал позитивного клинического эффекта [185].

В двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у больных астмой, имевших серологически подтвержденную инфекцию *S.pneumoniae*, выявлен хороший клинический эффект рокситромицина, применяемого по 150 мг два раза в день в течение 6 недель [640].

Саркоидоз

Сероэпидемиологические данные и обнаружение специфичной ДНК методом PCR свидетельствуют о возможной роли *S.pneumoniae* в патогенезе саркоидоза [186]. Весьма примечателен тот факт, что лечение больных с острыми проявлениями саркоидоза (артрит, иридоциклит, кожные поражения) и высоким титром антител к *S.pneumoniae* только глюкокортикоидами было малоэффективным, а после дополнительного назначения макролидов отмечалось значительное клиническое улучшение [187].

В связи с описанными выше фактами можно предполагать возможность использования макролидов в качестве элемента базисной терапии при бронхиальной астме и саркоидозе.

Профилактическое применение

Многие из макролидов могут быть использованы в профилактических целях. Как уже было указано выше, эритромицин применяется для профилактики коклюша у лиц, имевших контакт с больным, и для санации носителей *B.pertussis*, причем во втором случае более эффективен эритромицин эстолат, чем этилсукцинат и стеарат. В ряде зарубежных стран (Франция, Бельгия и др.) рекомендуется профилактическое назначение спирамицина лицам, которые имели контакт с больным менингококковым менингитом [188]. Проводятся исследования по оценке эффективности азитромицина для санации носителей *N.meningitidis*.

У пациентов с аллергией на пенициллин эритромицин может использоваться для круглогодичной профилактики ревматизма [189]. Многие годы он рассматривался как один из альтернативных антибиотиков для профилактики бактериального эндокардита в стоматологии, оториноларингологии и урологии. Такая профилактика необходима у больных с искусственными клапанами сердца, врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической кардиомиопатией, пролапсом митрального клапана с недостаточностью, при наличии бактериального эндокардита в анамнезе. Согласно последним рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, эритромицин больше не входит в группу таких препаратов, поскольку всасывание его в кишечнике вариабельно и фармакокинетика малопредсказуема. В качестве альтернативных антибиотиков для профилактики эндокардита перед стоматологическими процедурами, бронхоскопией, эзофагоскопией могут применяться кларитромицин или азитромицин [190]. Хотя с фармакокинетической точки зрения более обоснованным было бы рекомендовать рокситромицин или спирамицин, так как при их приеме концентрации в сыворотке крови в несколько раз выше концентраций азитромицина или кларитромицина.

В хирургии эритромицин в сочетании с неомицином используется для деконтаминации кишечника перед операциями на толстой и прямой кишке [191].

Появились данные об эффективности применения азитромицина для профилактики малярии [192].

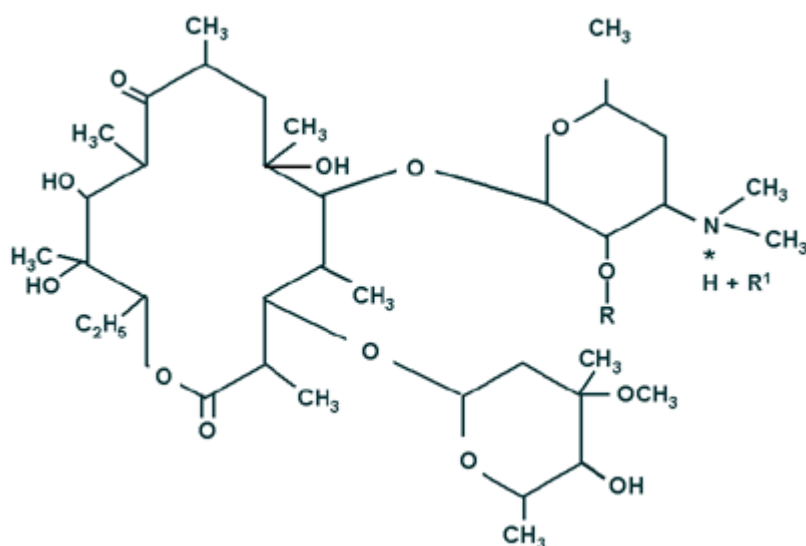
Раздел II

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

14-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ

ЭРИТРОМИЦИН

Эритромицин является первым антибиотиком, положившим начало классу макролидов. Он был впервые получен в 1952 году из почвенного грибка *Streptomyces erythreus*. Известны шесть разновидностей эритромицина, которые обозначаются латинскими буквами от А до F. Из них только эритромицин А используется в клинической практике. Химическая структура препарата включает макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 14 атомов углерода, к которому присоединены два углеводных остатка - дезоаминоза и кладиноза (рис. 10). Эритромицин представляет собой слабое основание, плохо растворимое в воде, которое быстро разрушается под действием соляной кислоты.



	R	R ¹	
Эритромицин	H		(основание)
Пропионилэритромицин	(CH ₂) ₂ CO		(эфир)
Эритромицин этилсукцинат	(CH ₂) ₂ OOC(CH ₂) ₂ COO		(эфир)
Эритромицин стеарат	H	C ₁₇ H ₃₅ COO	(соль)
Эритромицин эстолат	(CH ₂) ₂ CO	C ₁₂ H ₂₅ OSO ₃	(соль эфира)
Пропионил эритромицин меркаптосукцинат	(CH ₂) ₂ CO	COOH-CH-SH COOH-CH ₂	(соль эфира)

Рис. 10. Химическая структура эритромицина основания, его солей и эфиров для приема внутрь

Спектр антимикробной активности

Эритромицин обладает довольно широким спектром антимикробной активности, который включает многие грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки) и палочки, некоторые грамотрицательные микроорганизмы, спирохеты, хламидии, микоплазмы, легионеллы, анаэробы.

Стрептококки

Эритромицин высоко активен *in vitro* против большинства штаммов β -гемолитического стрептококка группы А (*S.pyogenes*), стрептококка группы В (*S.agalactiae*) и пневмококка. Зеленым стрептококк (*S.viridans*) умеренно чувствителен к данному антибиотику.

В последние годы отмечено появление в различных регионах устойчивых к эритромицину штаммов пневмококка и *S.pyogenes*. Так, из 200 штаммов *S.pneumoniae*, выделенных у больных с различными пневмококковыми инфекциями в Испании, 5 были высоко резистентными к эритромицину [193]. К нему также оказались устойчивы около 30% штаммов пневмококка, которые были выделены в 1986 году во Франции [194].

По данным, полученным в Японии, у 60% штаммов *S.pyogenes*, выделенных у детей, отмечалась резистентность к эритромицину [195]. В Финляндии, где в течение ряда последних лет наметилась тенденция к более частому применению эритромицина, 44% штаммов стрептококка группы А оказались устойчивыми к данному препарату [53]. Во всех перечисленных выше случаях микроорганизмы, устойчивые к эритромицину, проявляли перекрестную резистентность к линкосамидам.

По нашим данным резистентность *S.pyogenes* к эритромицину составляет 13%, причем почти все эритромицин-устойчивые штаммы сохраняют чувствительность к клиндамицину [196].

Стафилококки

К эритромицину чувствительны золотистый (*S.aureus*) и эпидермальный (*S.epidermidis*) стафилококки, включая штаммы, устойчивые к пенициллину. Хотя и имеются данные о резистентности к эритромицину *S.aureus* в некоторых стационарах, препарат действует на большинство его штаммов, чувствительных к метициллину [197].

Следует учитывать, что назначение эритромицина даже одному конкретному больному может сопровождаться селекцией штаммов золотистого стафилококка, обладающих высокой резистентностью к другим макролидам и линкосамидам. При этом может отмечаться феномен Garrod, или феномен так называемой диссоциированной резистентности. Она выражается в том, что если рост *S.aureus*, выделенного у одного пациента, происходит *in vitro* в среде с высокой концентрацией эритромицина, лишь небольшая часть популяции проявляет устойчивость к данному антибиотику; если же рост идет в среде с низкой его концентрацией, то вся выделенная популяция оказывается устойчивой к эритромицину, другим макролидам и, довольно часто, к линкосамидам [198].

Метициллинрезистентные штаммы *S.aureus* полностью устойчивы к эритромицину [199].

Грамположительные палочки

Эритромицин действует на коринебактерии (*C.diphtheriae*, *C.haemolyticum*, *C.minutissimum*), листерии (*L.monocytogenes*) и возбудителя сибирской язвы (*B.antracis*).

Грамотрицательные кокки

К эритромицину чувствительны гонококки, менингококки и *M.catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки

Эритромицин активен против возбудителя коклюша (*B.pertussis*), легионелл (*L.pneumophila*, *L.micdadei*), возбудителя мягкого шанкра (*H.ducreyi*). К нему чувствительны более 90% штаммов кампилобактера (*C.jejuni*) [200]. Несколько слабее эритромицин действует на *H.influenzae*, около 40% штаммов которого устойчивы к данному антибиотику [201].

Грамотрицательная флора семейства *Enterobacteriaceae* практически полностью резистентна к эритромицину, однако, согласно некоторым данным, он может действовать на нее в условиях резко щелочной среды (pH 8,5) [202].

Спирохеты

Эритромицин умеренно активен против бледной спирохеты (*T.pallidum*) и боррелий (*B.burgdorferi*).

Микоплазмы

Эритромицин в 50 раз более активен против *M.pneumoniae*, чем тетрациклин [203]. Встречаются, однако, эритромицину устойчивые штаммы этого микроорганизма [204]. К эритромицину чувствительны также уреоплазмы (*U.urealyticum*). В то же время эритромицин, как и большинство других макролидов, практически не действует на *M.hominis*.

Хламидии

Среди хламидий к эритромицину наиболее чувствительны *C.trachomatis* и *C.pneumoniae* (табл. 4). Активность его против *C.psittaci* несколько ниже.

Анаэробы

Эритромицин умеренно активен против некоторых клостридий (*C.perfringens*) и неспорообразующих анаэробов, включая анаэробные стрептококки и бактероиды, в том числе отдельные штаммы *B.fragilis* [205]. Кроме того, эритромицин действует на *P.acnes* [46].

Постантибиотический эффект

Эритромицин обладает постантибиотическим эффектом против *S.pneumoniae*, *S.aureus* и *L.pneumophila* [4,65,63].

При длительном поддержании суб-МПК концентраций эритромицин оказывает бактерицидное действие на *P.aeruginosa* [69].

Фармакокинетика

Всасывание. Первоначально эритромицин выпускался только в виде основания. Как уже было указано выше, он является кислотолабильным соединением и при приеме

внутри может в разной степени инактивироваться под влиянием соляной кислоты желудка. На всасывание эритромицина оказывают влияние скорость опорожнения желудка и пища. Поэтому биодоступность препарата при оральном приеме невысока и ее степень может изменяться у различных больных, результатом чего является вариабельность концентрации антибиотика в крови [206].

Для повышения стабильности в желудочно-кишечном тракте и улучшения всасывания впоследствии были разработаны и внедрены в клиническую практику особые кишечнорастворимые лекарственные формы эритромицина основания, а также его соли, эфиры и соли эфиров (рис. 10). Всего насчитывается более 15 различных препаратов эритромицина для приема внутрь, которые характеризуются разной степенью взаимодействия с пищей и частотой нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (табл. 16).

Таблица 16. Сравнительная характеристика различных препаратов эритромицина для приема внутрь

	Основание	Основание, пеллеты в капсулах	Этилсукцинат (эфир)	Эстолат (эфир)	Стеарат (соль)
<i>Лекарственная форма</i>	Таблетки, таблетки с кишечнорастворимым покрытием	Пеллеты в желатиновых капсулах	Таблетки, гранулы	Таблетки, капсулы, суспензия	Таблетки
<i>Возможность приема с пищей</i>	Нет	Нет	Да	Да	Нет
<i>Коррекция дозы относительно основания</i>	Нет	Нет	Да*	Нет	Нет
<i>Нежелательные реакции со стороны ЖКТ</i>	Часто	Нечасто	Часто	Нечасто	Часто

* 400 мг этилсукцината = 200 мг основания

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

Следует учитывать, что антибактериальной активностью обладает только эритромицин основание. Стеаратная соль и эфиры эритромицина микробиологически неактивны. При приеме внутрь эритромицина стеарата в двенадцатиперстной кишке происходит диссоциация соли и эритромицин всасывается как основание. Эритромицина эстолат и этилсукцинат всасываются в неактивном состоянии, после чего происходит гидролиз эфиров с постепенным высвобождением эритромицина основания. Эфиры эритромицина можно принимать во время и после еды, причем биодоступность эстолата под влиянием пищи даже возрастает.

Повышенной кислотоустойчивостью, улучшенной биодоступностью и способностью создавать более высокие концентрации в крови обладают также некоторые недавно разработанные эфиры и соли эритромицина (ацистрат, стинопрат), а также некристаллическая форма эритромицина [207].

При приеме эритромицина основания в виде пеллет (кишечнорастворимых шариков диаметром 0,5-1,5 мм) всасывание антибиотика более стабильное, чем при приеме кишечнорастворимых таблеток, и отмечаются более высокие концентрации

эритромицина в крови. Это может быть связано с тем, что пеллеты, в отличие от таблеток, не задерживаются в пилорическом отделе желудка. Пища может снижать абсорбцию эритромицина из кишечнорастворимых таблеток и, в меньшей степени, из пеллет.

Ускоренным всасыванием и повышенной биодоступностью характеризуются кишечнорастворимые гранулы эритромицина основания - отечественный препарат "эригран", который был разработан Государственным научным центром по антибиотикам. Проведенные нами исследования показали, что максимальная концентрация антибиотика в сыворотке крови у новорожденных, равная 2,6 мкг/мл, развивается через 2 часа после его орального приема эриграна в дозе 20 мг/кг (рис. 11).

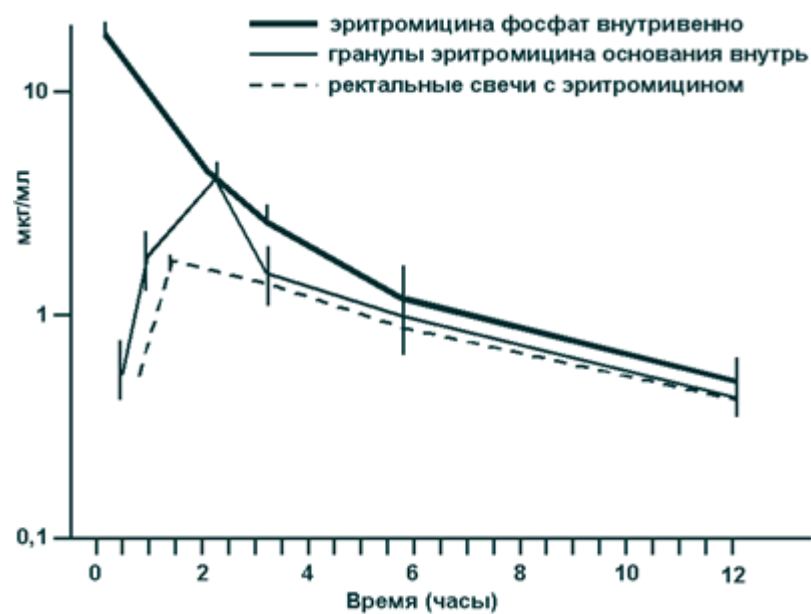


Рис. 11. Динамика концентрации эритромицина в сыворотке крови новорожденных после применения его в различных лекарственных формах.

По Л.С. Страчунскому (1993) [210]

Имеется ограниченное количество данных о сравнительной эффективности различных пероральных форм эритромицина. В открытом исследовании, включавшем 303 пациента со стрептококковыми инфекциями верхних дыхательных путей, выявлена равноценная эффективность эритромицина этилсукцината, стеарата и эстолата [208]. В то же время двойное слепое исследование, выполненное у 102 детей со стрептококковым тонзиллофарингитом, показало, что 10-дневное лечение этилсукцинатом (25 мг/кг два раза в день) чаще оказывается клинически и бактериологически неэффективным (17%), чем аналогичный по длительности курс эстолата (4%) .

Величина максимальной концентрации в сыворотке крови и быстрота ее развития при приеме внутрь зависят от характера применяемого препарата (основание, соль или эфир) и его дозы (табл. 17).

Таблица 17. Фармакокинетика различных лекарственных форм эритромицина

По N.H. Steigbigel (1995) [46]; A. Bryskier, J.P. Butzler (1997) [212]

Препарат	Доза, мг	Путь введения	T _{max} , час	C _{max} , мкг/мл	T _{1/2} , час
Основание	250 (натошак)	Внутрь	3-4	1,29	1,6
	250 (после еды)		4	0,3-0,4	2,0
	500 (натошак)		2-4	2,0	
	500 (после еды)		4	0,3-1,9	
	1000 (натошак)		4	1,3-1,5	
Стеарат	250 (натошак)	Внутрь	2,2	0,88	1,6
	500 (натошак)		2-4	2,4	1,9
	500 (после еды)		2-4	0,1-0,4	2-4
Этилсукцинат	500	Внутрь	0,5-2,5	1,5* (0,6) [#]	
Эстолат	250 (натошак)	Внутрь	2-4	0,4-3,0	2-4
	500 (натошак)		1-2	1,4-5,0	
	250 (после еды)			1,1-2,9	
	500 (после еды)		2-4	1,8-5,2	
Лактобионат	200	Внутривенно	0 ^{\$}	3-4	1-2
	500		0 ^{\$}	11,5-30,0	
Глюцептат [!]	250	Внутривенно	0 ^{\$}	3,5-10,7	
	1000		0 ^{\$}	9,9	

T_{max} - время достижения пиковой концентрации, C_{max} - величина пиковой концентрации, T_{1/2} - период полувыведения

* - общая концентрация (неактивного эфира и активного основания)

- концентрация активного основания

\$ - пиковая концентрация развивается практически сразу после введения

! - не зарегистрирован в России

При назначении эритромицина эстолата и этилсукцината детям раннего возраста (менее 4 месяцев) с респираторными инфекциями отмечены одинаковые уровни пиковой концентрации в крови. Однако при развитии равновесной концентрации ПФК была значительно больше в случае приема эстолата [211]. У недоношенных новорожденных пиковые концентрации эритромицина в крови после приема эстолата были ниже по сравнению с доношенными и детьми более старшего (до 3 лет) возраста, что связано, по-видимому, с большим объемом распределения.

Эритромицин характеризуется хорошим всасыванием из прямой кишки и при этом быстрее, чем при оральном приеме, попадает в системный кровоток. Ректальный путь введения эритромицина может быть предпочтителен у новорожденных, поскольку назначение им пероральных препаратов может быть затруднено. Как показали проведенные нами исследования, при использовании ректальных свечей с эритромицином у новорожденных (доза - 20 мг/кг) пиковая концентрация антибиотика в крови развивается через 1 час и составляет 1,05-1,82 мкг/мл (рис. 11).

При внутривенном введении эритромицина быстро достигаются высокие концентрации антибиотика в сыворотке крови, обеспечивающие его эффективность при лечении наиболее тяжелых форм инфекций, сопровождающихся бактериемией. Согласно полученным нами данным, при внутривенном введении эритромицина фосфата

новорожденным высокие концентрации его в крови (в среднем около 13 мкг/мл) поддерживаются более длительно, чем у детей более старшего возраста (рис. 11). Процесс снижения концентрации имеет отчетливый двухфазный характер: в первые 2 часа она снижается значительно быстрее чем в последующие 10 часов.

Связывание с белками. Попадая в системный кровоток, эритромицин на 40-90% связывается с белками плазмы. В отличие от лекарственных препаратов обладающих кислотными свойствами, эритромицин связывается преимущественно не с альбуминами, а с α_1 -гликопротеином. Связывание является обратимым и варьирует в зависимости от уровня гликопротеина. Линейная зависимость между концентрацией препарата в плазме и степенью его связывания с белком отсутствует: при повышении концентрации процент связывания снижается.

Распределение. Эритромицин распределяется в большинство тканей, сред и жидкостей организма, создавая в них достаточно высокие концентрации, которые сохраняются более длительно, чем в сыворотке крови (табл. 18). Соотношения уровней эритромицина в ткани (или биологической жидкости) и его концентрации в сыворотке крови варьируют от 0,2 в слюне до величин, превышающих 1, в легочной ткани, лимфатических узлах, миндалинах, аденоидах, тканях матки. Наиболее высокие и стабильные уровни препарата отмечаются в желчи. Концентрации препарата, создаваемые в среднем ухе при среднем отите, являются адекватными для эффективного лечения инфекции, вызываемых пневмококком и стрептококком группы А но недостаточными для эрадикации *H.influenzae* [213]. У детей с хламидийными конъюнктивитами наблюдается хорошее проникновение эритромицина в слезную жидкость, где создаются уровни, близкие концентрации в крови [211]. При этом препарат совершенно не проникает в стекловидное тело [212].

Таблица 18. Концентрации эритромицина в тканях и жидкостях

Сводные данные Р. Periti и соавт. (1989) [7]

Ткань/биологическая жидкость	Доза, мг	Путь введения	С _{тк}	С _{тк} /С _{сыв}
Лимфа	500 x 2 р.д.	Внутрь	0,93	0,25-0,35
Аспират ожогового пузыря	1000	Внутрь	0,34	0,43-0,77
Кожа	500	Внутрь	0,41	0,6
Слюна	500 x 2 р.д.	Внутрь/внутривенно	0,35-0,84	0,2-0,3
Бронхиальный секрет	1000 x 2 р.д.	Внутрь	0,6-3,8	0,25-0,45
Легкие	500-1000	Внутрь/внутривенно	4,2-6,6	1,1-3,2
Плевральная жидкость	500 x 2 р.д.	Внутрь	1,0-7,4	0,7
Экссудат среднего уха	250-500 x 3 р.д.	Внутрь	0,8-4,2	0,6-1,0
Слизистая гайморовой пазухи	500 x 3 р.д.	Внутрь	0,1-5,4	0,8
Слизистая носа	500 x 2 р.д.	Внутрь	1,96	0,74
Аденоиды	600 x 2 р.д.	Внутрь	0,9-1,4	1,1
Миндалины	100 x 2 р.д.	Внутрь	3,39	0,3-1,2

Грудное молоко	500 x 2 р.д.	Внутрь	30,0	5,0
Желчь	1000 200-400 x 4 р.д.	Внутривенно Внутрь	81,0 35,0-250,0	28,0-30,0 25,0-250,0
Сперма	500 x 2 р.д.	Внутрь	0,2-0,9	0,3
Сок простаты	1000	Внутривенно	0,35	0,4
Кровь пуповины	600-1000	Внутрь	0,04-0,6	0,1
Амниотическая жидкость	500	Внутрь/внутривенно	0,23-0,36	0,05
Ткани плода	500	Внутрь/внутривенно	0,08-0,35	0,01-0,7
Матка	1000	Внутривенно	4,5-17,6	1,5-3,0
Лимфатический узел	1000 x 2 р.д.	Внутрь	1,51-4,77	1,1-1,5

$C_{\text{тк}}$ - концентрация в ткани (мг/кг) или в жидкости (мг/л),

$C_{\text{сыв}}$ - концентрация в сыворотке (мг/л),

р.д. - раз в день

Эритромицин плохо проходит через гемато-энцефалический барьер. При введении его парентерально в высоких дозах в ликворе даже при менингеальном воспалении создаются низкие концентрации, не достигающие терапевтического уровня.

Ограниченное количество данных свидетельствует также о слабом проникновении эритромицина в синовиальную жидкость [46].

Эритромицин проходит через плацентарный барьер. Его концентрации в крови плода составляют 2% от уровня в материнской сыворотке. Более высокие концентрации антибиотика особенно при многократном приеме, отмечаются в тканях плода и амниотической жидкости. Он способен накапливать в печени плода [212]. У женщин в период лактации эритромицин в значительных количествах экскретируется в грудное молоко.

Как и другие макролиды, эритромицин способен проникать внутрь клеток, в том числе и в клетки иммунной системы создавая при этом очень высокие внутриклеточные концентрации. Так концентрации антибиотика в альвеолярных макрофагах в 9-23 раза, а в нейтрофилах в 4-24 раза превышают его уровни в экстрацеллюлярной жидкости [6]. Однако внутриклеточные концентрации эритромицина нестабильны, и после отмены препарата они довольно быстро снижаются [212].

Метаболизм. Эритромицин концентрируется в печени, где происходит его частичный метаболизм путем N-деметилования микросомальными ферментами.

Экскреция. Эритромицин выводится из организма преимущественно с желчью и частично с мочой. Концентрации активного препарата в желчи могут достигать 250 мг/л. Всего лишь 1,5% дозы эритромицина основания и 0,2% дозы эстолата определяются в желчи в первые 8 часов после приема, причем часть препарата, выделившись в кишечник, подвергается повторной реабсорбции. Высокие уровни эритромицина в крови, отмечаемые при приеме эстолата, связаны как с его улучшенным всасыванием в желудочно-кишечном тракте, так и с замедленной билиарной экскрецией. После приема эритромицина внутрь большие количества антибиотика обнаруживаются в стуле. Они складываются из неабсорбированной порции препарата и той его части, которая была экскретирована с желчью.

Только 2,5-4,5% дозы, принятой внутрь, и около 15% дозы введенной внутривенно, выводятся в неизменном виде почками [214]. Концентрации препарата в моче у пациентов, получающих дозу 1 г/день, составляют 13-46 мг/л.

Период полувыведения эритромицина в среднем составляет от 1,6 до 2 часов, при этом терапевтические концентрации в сыворотке крови поддерживаются в течение 6 часов. У больных с выраженной почечной недостаточностью период полувыведения возрастает незначительно - до 5 часов, поэтому коррекции дозы не требуется [215]. При тяжелых заболеваниях печени, в том числе при алкогольном циррозе, а также при билиарной обструкции возможна кумуляция эритромицина, поэтому необходимо снижать дозу препарата и, если есть возможность, проводить мониторинг его концентрации в сыворотке [7]. Однако в практике такой мониторинг никогда не проводится. Эритромицин практически не удаляется из организма при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Некоторые новые препараты эритромицина имеют более длительный период полувыведения. Например, у 11-, 12-циклического карбоната эритромицина он составляет 9,5 часов [207].

Нежелательные реакции

Эритромицин рассматривается как один из наиболее безопасных антибиотиков, используемых в клинической практике. Несмотря на то, что нежелательные реакции при его применении наблюдаются довольно часто - у 21-32% пациентов [111], большинство их (за исключением очень редких случаев кардиотоксичности и псевдомембранозного колита) не представляет угрозы для жизни пациентов (табл. 19).

Таблица 19. Нежелательные реакции эритромицина

<i>ЖКТ</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Диспептические и диспепсические расстройства • Холестатический гепатит
<i>Сердечно-сосудистая система</i> (при внутривенном введении)	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбофлебиты • Желудочковая тахикардия • Брадикардия • Остановка сердца • Гипотензия
<i>Ототоксичность</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Транзиторная потеря слуха
<i>Дисбактериоз/суперинфекция</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Кандидоз ЖКТ и/или влагалища • Поражение ЖКТ и/или влагалища грам (-) флорой • Псевдомембранозный колит
<i>Аллергические реакции</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Кожная сыпь • Лихорадка • Эозинофилия

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

Наиболее часто при применении эритромицина отмечаются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Они включают боли в животе, тошноту, рвоту, диарею, метеоризм, которые являются дозозависимыми, чаще наблюдаются у детей и молодых пациентов как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении. Данные диспептические и диспепсические расстройства обусловлены стимулирующим влиянием эритромицина на моторику желудочно-кишечного тракта [102]. Препарат действует как агонист рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору

моторики мотилину [91]. Выявлено, что кишечнорастворимые препараты эритромицина основания (пеллеты в капсулах) несколько реже вызывают подобные нежелательные реакции [216].

Холестатический гепатит встречается довольно редко, чаще при использовании эритромицина эстолата. Он развивается, как правило, при приеме более 10 дней, при повторных курсах, в основном у взрослых и подростков [118]. Проявляется вначале тошнотой, рвотой, болями в животе. Затем появляется желтуха, лихорадка и изменения печеночных ферментов. Иногда наблюдаются также сыпь, лейкоцитоз и эозинофилия. Все указанные симптомы исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель после отмены препарата, но появляются снова при возобновлении его приема. По мнению некоторых исследователей, холестатический гепатит представляет собой реакцию гиперчувствительности на специфическую структуру эстолата [217]. Кроме того, может иметь значение прямое гепатотоксическое действие эритромицина и его метаболитов [218].

Учитывая повышенную гепатотоксичность эритромицина эстолата, его не рекомендуется назначать взрослым, особенно при беременности. В то же время данный эфир редко проявляет нежелательное действие у детей моложе 12 лет [219]. Наоборот, у них он рассматривается как препарат выбора, так как, по сравнению с другими лекарственными формами эритромицина, лучше всасывается, имеет более высокую эффективность и лучше переносится [220].

Улучшенную переносимость имеют некоторые новые препараты эритромицина, такие как эритромицина стинопрат и суспензия эритромицина с контролируемым высвобождением [207].

Инъекционные лекарственные формы эритромицина обладают выраженным местнораздражающим действием, поэтому при внутривенном введении могут развиваться тромбофлебиты. В целях их профилактики разовую дозу антибиотика необходимо разводить как минимум в 250 мл физиологического раствора натрия хлорида и вводить путем медленной инфузии - в течение 45-60 минут. Внутримышечно эритромицин не вводят.

В редких случаях при внутривенном введении эритромицина, особенно детям и новорожденным, наблюдаются кардиотоксические реакции. Они могут проявляться брадикардией (вплоть до остановки сердца), гипотензией, а также пароксизмами полиморфной желудочковой тахикардии, сопряженной с расширением интервала QT на электрокардиограмме (torsade de pointes) [221,222]. Фактором риска развития аритмии является тяжелое состояние пациента [223]. В основе проаритмогенного действия эритромицина может лежать выявленная в экспериментальных исследованиях способность блокировать калиевые каналы [224].

При использовании высоких доз эритромицина - более 4 г/день взрослым (как внутривенно, так и внутрь) - описано развитие в редких случаях транзиторной потери слуха. Особенно нарушается слышимость звуков частотой более 4000 гц, что сопровождается низкотембровым звоном в ушах. Данное осложнение чаще отмечается у пожилых пациентов с почечной недостаточностью [109,225]. Патологические симптомы исчезают через несколько дней после отмены препарата. Установлено, что ототоксичность эритромицина зависит от его концентрации в сыворотке крови [226]. Механизм ототоксического действия до конца не выяснен, но предполагается, что он связан с влиянием антибиотика на центральные слуховые пути.

Реакции гиперчувствительности на эритромицин в виде кожных сыпей, лихорадки, эозинофилии возникают очень редко - менее чем в 1% случаев [118].

В ряде случаев могут отмечаться суперинфекции, как правило, в виде поражения желудочно-кишечного тракта и/или влагалища грибками *Candida* или резистентной к эритромицину грамотрицательной флорой.

Псевдомембранозный колит, вызванный усиленным ростом в кишечнике токсинпродуцирующих штаммов *C.difficile*, встречается при применении эритромицина крайне редко [46].

Лекарственные взаимодействия

Как уже было указано выше, эритромицин обладает способностью ингибировать окислительную ферментную систему печени путем образования неактивных комплексов его нитрозоалкановых метаболитов с цитохромом P450 (изоформа CYP 3A4). Поэтому в основе взаимодействия эритромицина со многими другими препаратами лежит, в основном, торможение печеночной биотрансформации последних, что сопровождается повышением их концентрации в крови и усилением фармакологических эффектов с возрастанием риска токсического действия.

Наиболее отчетливо подобное фармакокинетическое взаимодействие эритромицина проявляется с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, бромкриптином, варфарином, дизопирамидом. Назначение эритромицина в сочетании с перечисленными препаратами, как правило, требует коррекции их дозировок, мониторинга сывороточных концентраций и строгого наблюдения за пациентами. Нельзя комбинировать эритромицин с антигистаминными препаратами терфенадином и астемизолом, а также с прокинетиком цизапридом, ввиду большой опасности развития фатальных желудочковых аритмий. При сочетании эритромицина с ловастатином описаны случаи тяжелой миопатии и рабдомиолиза.

Эритромицин может повышать биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет торможения его инактивации кишечной флорой [121].

Ввиду физико-химической несовместимости инъекционные формы эритромицина нельзя смешивать со многими другими препаратами для парентерального введения: витаминами группы B, аскорбиновой кислотой, цефалотином, тетрациклином, хлорамфениколом, гепарином, фенитоином [46].

Клиническое применение

В настоящее время эритромицин имеет ряд показаний к применению в качестве препарата выбора (табл. 20), но чаще используется как альтернатива пенициллину или некоторым другим антибиотикам (табл. 21).

Таблица 20. Эритромицин как препарат выбора.

По N.H. Steigbigel (1995) [46]; R.F. Jacobs и соавт. (1997) [119]

Показание	Доза		Альтернативный антибиотик
	Взрослые	Дети	
Инфекции <i>M.pneumoniae</i>	0,5 x 3-4 р.д. внутрь	40 мг/кг/сут в 3-4 приема	Тетрациклин ¹

Легионеллез	0,5-1,0 x 3-4 р.д. внутрь ² (+ рифампицин)	- // -	Взрослые: ко-тримоксазол Дети: эритромицин + рифампицин
Дифтерия ³	Носительство: 0,5 x 4 р.д. внутрь 10 дней	Носительство: 40 мг/кг/сут в 3-4 приема 7 дней	Пенициллин ⁴
	Заболевание: 0,5 x 4 р.д. внутрь до 10 дней ²	Заболевание: 40-50 мг/кг/сут (до 2 г/сут) 14 дней	
Коклюш	0,5 x 4 р.д. внутрь	40-50 мг/кг/сут в 3-4 приема	Взрослые: ампициллин Дети: ко-тримоксазол
Инфекция <i>S. trachomatis</i>	10 мг/кг x 4 р.д. внутрь	50 мг/кг/сут в 3-4 приема	Сульфизоксазол ⁵
Хламидиоз беременных	0,5-1,0 x 4 р.д. внутрь ^{2,6}		Парентеральный цефалоспориин
Профилактика инфекции при колоректальных операциях	1 г (+ 1 г неомицина) в 13, 14 и 23 часа в день накануне операции		
Гастроэнтерит <i>J. jejuni</i>		40-50 мг/кг/сут в 3-4 приема	
Бациллярный ангиоматоз	0,5 x 4 р.д. внутрь 6 недель, при висцеральных поражениях - несколько месяцев		Доксициклин

1 - не применяется у детей до 8 лет

2 - 2-4 г/сут в/в в первые 5-7 суток при тяжелом течении

3 - в первую очередь необходимо применять антидифтерийную сыворотку

4 - у детей при носительстве можно также применять бензатинпенициллин, а с лечебной целью - новокаиновую соль бензилпенициллина

5 - не применяется у новорожденных

6 - тяжелые инфекции органов малого таза часто имеют полимикробную этиологию, поэтому необходимо применять препараты, действующие на анаэробы, энтеробактерии и гонококки

р.д. - раз в день

Таблица 21. Эритромицин как альтернативный антибиотик.

По N.H. Steigbigel (1995) [46]; R.F. Jacobs и соавт. (1997) [119] с доп.

Показание	Доза для взрослых	Доза для детей	Препарат выбора
Инфекции, вызванные стрептококками групп А, В, С, G	0,25-0,5 x 4 р.д. внутрь ^{1,2}	40 мг/кг/сут в 3-4 приема	Пенициллин
Пневмококковые инфекции	0,25-0,5 x 4 р.д. внутрь ¹	- // -	Пенициллин
Инфекции вызванные <i>S. pneumoniae</i>	0,5 x 3-4 р.д. внутрь ¹	- // -	Тетрациклин ³
Профилактика	0,25 x 2 р.д.		Пенициллин

ревматизма	внутри		
Венерическая лимфогранулема	0,5 x 4 р.д. внутри 21 день		Тетрациклин
Мягкий шанкр	0,5 x 4 р.д. внутри 7 дней		Цефтриаксон
Негонорейный уретрит	- // -		Тетрациклин
Сифилис: первичный, вторичный, латентный, при беременности			
< 1 года	0,5 x 4 р.д. внутри 15 дней ⁴		Пенициллин
> 1 года	0,5 x 4 р.д. внутри 30 дней ⁴		Пенициллин
Бронхолегочные анаэробные инфекции	0,5 x 4 р.д. внутри		Пенициллин, клиндамицин
Гастроэнтерит, вызванный <i>C.jejuni</i>	0,25 x 4 р.д. внутри		Ципрофлоксацин
Угревая сыпь	0,25 x 4 р.д. внутри или местно	40 мг/кг/сут в 3-4 приема или местно	Тетрациклин внутри ³ , клиндамицин местно

1 - 2-4 г/сут в/в в первые 5-7 суток при тяжелом течении

2 - при инфекциях, вызванных БГСА, курс составляет 10 дней

3 - не применяется у детей до 8 лет

4 - эффективность не подтверждена; необходим тщательный контроль при беременности, новорожденных следует пролечить пенициллином

Стрептококковый тонзиллофарингит

При тонзиллофарингите, вызванном *S.pyogenes*, эритромицин используется как препарат резерва в случае невозможности назначения пенициллина. Длительность его применения должна быть не менее 10 дней. Случаи неэффективности, обусловленные резистентностью данного микроорганизма к эритромицину, по данным ряда исследователей, отмечаются почти у 25% больных [227,228].

Острый средний отит, острый синусит

Как уже было указано выше, концентрации эритромицина, создаваемые во внутреннем ухе, достаточны для подавления пневмококка и стрептококка группы А, но не эффективны против *H.influenzae* - одного из наиболее частых возбудителей острого среднего отита у детей. Препаратом выбора при данной инфекции является ко-амоксиклав [229]. Существуют рекомендации, согласно которым, в качестве резервного режима можно применять эритромицин в сочетании с сульфаниламидами. На наш взгляд, использование сульфаниламидов нецелесообразно в связи с тяжелыми нежелательными реакциями. Более безопасным представляется назначение других макролидов в виде монотерапии. Аналогичный подход является приемлемым и при лечении острого синусита.

Обострение хронического бронхита

Эритромицин, как правило, эффективен при обострениях хронического бронхита в тех случаях, когда они вызваны *S.pneumoniae* или *M.catarrhalis*. В то же время его

применение может быть менее успешным, если возбудителем является *H.influenzae*, поскольку данный микроорганизм малочувствителен к эритромицину. По этой причине, как уже отмечалось выше, антибиотик не рекомендуется для эмпирической терапии при обострении хронического бронхита [136]. Основными препаратами при данной инфекции являются ко-амоксиклав, оральные цефалоспорины II поколения, другие макролиды.

Внебольничная пневмония

Как и другие макролиды, эритромицин может использоваться для эмпирического лечения внебольничной пневмонии у пациентов без сопутствующей патологии (хронические обструктивные бронхолегочные заболевания, алкоголизм, диабет), с нормальным психическим и иммунным статусом, поскольку активен против патогенов, наиболее часто встречающихся у этого контингента больных - *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae*.

При микоплазменной пневмонии лечение эритромицином, также как и тетрациклинами, сокращает продолжительность заболевания. Однако, как свидетельствуют данные рентгенологического обследования, использование эритромицина ведет к более быстрому разрешению легочных очагов поражения. Возможно, это связано с тем, что *in vitro* эритромицин в 50 раз активнее против *M.pneumoniae*, чем тетрациклин [203]. Как экспериментальные, так и клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности эритромицина при лечении пневмоний, вызванных *L.pneumophila* или *L.micdadei* [230,231]. В настоящее время при легионеллезе его рекомендуется назначать в сочетании с рифампицином, особенно в тяжелых случаях [232,637].

Коклюш

Раннее применение эритромицина при коклюше ведет не только к клиническому улучшению, но и предупреждает инфицирование лиц, контактировавших с пациентом [233].

Дифтерия

В сочетании со специфической сывороткой эритромицин успешно применяется при лечении дифтерии. Он также используется для санации носителей *C.diphtheriae* [46].

Хламидиоз

Эритромицин эффективен при многих хламидийных инфекциях. Он является препаратом выбора при пневмонии и конъюнктивите, которые вызваны *C.trachomatis*. При лечении тазовых хламидийных инфекций эритромицин рассматривается как препарат выбора у беременных, кормящих, детей до 8 лет и других категорий больных, которым не могут быть назначены антибиотики класса тетрациклинов. Использование эритромицина при инфекциях, вызванных *S.pneumoniae*, несколько чаще сопряжено с неудачными результатами, чем это наблюдается при применении тетрациклинов [234,235]. При пситтакозе (орнитозе), возбудителем которого является *C.psittaci*, эритромицин малоэффективен [236].

Уреаплазмоз новорожденных

Многие системные инфекции у новорожденных - бактериемия, пневмония, абсцессы, менингит - вызываются *U.urealyticum*. Уреаплазмоз может приводить к развитию тяжелых хронических легочных заболеваний и даже к летальному исходу. В этой связи

эритромицин рассматривается как один из основных препаратов для лечения системного уреоплазмоза у новорожденных [237].

Инфекции, передающиеся половым путем

Эритромицин довольно широко используется при ЗППП. При непереносимости пенициллина и тетрациклина эритромицин может использоваться при первичном и вторичном сифилисе, в том числе при латентном течении и у беременных. В последнем случае необходим строгий контроль на протяжении всей беременности, поскольку иногда препарат оказывается малоэффективным. При этом, в связи с возможностью внутриутробного инфицирования плода *T.pallidum*, новорожденные должны быть обязательно пролечены пенициллином [46]. В качестве резервного препарата эритромицин применяется при шанкроиде (мягком шанкре), венерической лимфогранулемы и негонорейном уретрите.

Инфекции кожи и мягких тканей

Эритромицин является препаратом выбора при эритразме (возбудитель - *S.minutissimum*). Как препарат резерва он может применяться при стрептококковых и стафилококковых инфекциях кожи, если нет данных об устойчивости возбудителя. Поскольку существуют более эффективные антибиотики, эритромицин не следует назначать в виде монотерапии при глубоких стафилококковых поражениях мягких тканей, а также при системных стафилококковых инфекциях [46,212].

К системному назначению антибиотиков прибегают при среднетяжелых и тяжелых формах угревого поражения кожи (*acne vulgaris*). Оральное назначение эритромицина представляет собой эффективную альтернативу тетрацикламам и линкосамидам. Установлено, что длительный его прием не ведет к селекции резистентных штаммов *P.acnes* [238]. При этом эритромицин переносится, как правило, лучше, чем тетрациклин.

Как альтернативный препарат эритромицин может использоваться при раневой инфекции после укусов животных, так как умеренно действует на ее основные возбудители - *E.corrodens* и *P.multocida*. Более эффективен профилактический прием, который следует начинать сразу после укуса и продолжать в течение 3-5 дней [239].

Кампилобактериоз

Назначение эритромицина больным гастроэнтеритом, вызванным *S.jejuni*, ускоряет эрадикацию микроорганизма из стула, но не укорачивает длительность сохранения клинических проявлений при неосложненной инфекции, если лечение начато спустя 4 дня или больше от начала заболевания [240]. Однако раннее лечение детей младшего возраста с остро возникшей кампилобактерной инфекцией ведет к быстрой ликвидации диареи и исчезновению *S.jejuni* из стула [153].

Бациллярный ангиоматоз

Эритромицин рассматривается как препарат выбора при лечении бациллярного ангиоматоза у больных со СПИДом [241].

Профилактическое применение

Широко распространено использование эритромицина для контаминации толстого кишечника перед колоректальными операциями. В таких случаях он назначается внутрь в сочетании с неомицином в день накануне оперативного вмешательства. Как

показали специальные исследования, данный режим столь же эффективен в плане профилактики послеоперационных инфекций, как и парентеральное введение цефалоспоринов [242]. Парентеральная профилактика имеет преимущества в тех случаях, когда отмечается непроходимость кишечника или операция проводится по экстренным показаниям [243].

Эритромицин применяется для круглогодичной профилактики ревматизма у пациентов с аллергией на пенициллин [189]. Как альтернатива аминопеницилинам (ампициллину или амоксициллину) он в течение многих лет использовался для профилактики бактериального эндокардита перед многими стоматологическими, оториноларингологическими и урологическими манипуляциями. Согласно новым рекомендациям, эритромицин больше не следует применять для профилактики эндокардита ввиду нестабильной фармакокинетики, в частности, вариабельности всасывания в желудочно-кишечном тракте различных лекарственных форм [190].

Применение с другими целями

Поскольку эритромицин обладает прокинетическим действием, его иногда используют для устранения гастропареза у больных сахарным диабетом [92].

Противопоказания и меры предосторожности

Эритромицин противопоказан лицам с известной гиперчувствительностью к данному антибиотику. Его с осторожностью следует применять при заболеваниях печени, поскольку основным путем выведения является билиарная экскреция. Кроме того, эритромицин может проявлять гепатотоксическое действие - вызывать холестатический гепатит. Чаще это осложнение отмечается при приеме эритромицина эстолата, но описано и при использовании других его солей и эфиров. Эритромицина эстолат противопоказан лицам с печеночной патологией в анамнезе.

Растворы эритромицина обладают выраженным местнораздражающим действием, поэтому во избежание развития флебитов и тромбофлебитов их следует вводить путем медленной внутривенной капельной инфузии. Не допускается введение в концентрированном виде, внутривенное струйное и внутримышечное введение.

Формы выпуска и дозировка

Эритромицин выпускается в виде различных лекарственных форм для перорального и парентерального введения (табл. 22). Наиболее известные зарубежные торговые марки препарата, которые зарегистрированы в России, представлены в таблице 23.

Таблица 22. Формы выпуска эритромицина

Препарат	Лекарственная форма	Доза
Эритромицин основание	таблетки	0,1 и 0,25 г
	таблетки с кишечнорастворимым покрытием	0,2; 0,25; 0,333 и 0,5 г
	капсулы, содержащие кишечнорастворимые пеллеты	0,25 г
Эритромицин	таблетки	0,5 г

эстолат	капсулы	0,25 г
	суспензия	0,125 г/5 мл и 0,250 г/5 мл
Эритромицин стеарат	таблетки	0,25; 0,333 и 0,5 г
Эритромицин этилсукцинат	таблетки	0,4 г
	суспензия	0,2 г/5 мл и 0,4 г/5 мл
	порошок для приготовления суспензии	0,2 г/5 мл
	гранулы для приготовления суспензии	0,4 г/5 мл
Эритромицина фосфат	порошок во флаконах для приготовления инъекционного раствора	0,05; 0,1 и 0,2 г
Эритромицина лактобионат	раствор для инъекций во флаконах	0,3 и 1,0 г
	порошок во флаконах для приготовления инъекционного раствора	0,5 г

Таблица 23. Основные торговые марки эритромицина

Торговая марка	Страна	Фармацевтическая компания
Илозон	США	Eli Lilly
Меромицин	Австрия	Ludwig Merkle
Мономицин*	Германия	Grunenthal
Эрацин	Финляндия	Orion Pharma International
Эригексал	Германия	Hexal Pharma
Эрик	Венгрия	Biogal
Эритран	Болгария	Pharmachim
Эритромицин бэйз	США	Abbott Laboratories
Эритромицин-Ратиофарм	Германия	Ratiopharm
Эритропед	США	Abbott Laboratories

* Не путать с антибиотиком класса аминогликозидов, имеющим генерическое название "мономицин"

В большинстве случаев эритромицин назначается внутрь: взрослым по 0,5 г 4 раза в день, детям - 40-50 мг/кг/день в 3-4 приема, причем его необходимо принимать за 1 час до еды. При тяжелых инфекциях препарат вводится внутривенно по 0,5-1,0 г 4 раза в сутки. Более детально режимы дозирования эритромицина при различных инфекциях и при профилактическом применении представлены в таблицах 20 и 21 (см. выше раздел "Клиническое применение").

Новые препараты эритромицина

В последние годы за рубежом были разработаны некоторые новые препараты эритромицина. Они применяются только в отдельных странах, в России пока не зарегистрированы.

Эритромицин ацистрат - представляет собой 2'-эфир эритромицина, является пролекарством. По сравнению с эритромицином основанием обладает повышенной кислотоустойчивостью, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, создает более высокие и стабильные концентрации в крови.

Эритромицина стинопрат - соль эритромицина, характеризующаяся более высокой биодоступностью, чем эритромицина этилсукцинат. С 1995 года производится в Германии под торговой маркой Erysee, применяется при обострении хронического бронхита. В двойном слепом многоцентровом клиническом исследовании по эффективности и переносимости оказался эквивалентен кларитромицину.

Биолид - некристаллическая форма эритромицина. По биодоступности и уровню сывороточных концентраций превосходит многие другие оральные формы эритромицина.

Эрителан (фирма Elan, США) - жидкая суспензия эритромицина с контролируемым высвобождением активного вещества, назначается два раза в день. По сравнению с традиционными препаратами эритромицина имеет повышенную биодоступность и реже вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. В Великобритании производится под торговой маркой Erymin.

Даверцин (фирма Polfa, Польша) - 11,12-циклический карбонат эритромицина, основной особенностью его является длительный период полувыведения - 9,5 часов.

Лодерм ретиноико (фирма Vinas, Испания) - комбинированный препарат в виде раствора, состоящего из эритромицина (2%) и третиноина (0,05%), для местного лечения угревых поражений кожи.

Актаген - лекарственная форма для местного лечения угревой сыпи, включающая эритромицин, N-ацетилцистеин и салициловую кислоту. Проходит III фазу клинических испытаний.

Резюме

Эритромицин - первый природный 14-членный макролидный антибиотик, эффективность и безопасность которого подтверждена многими контролируруемыми исследованиями и многолетней клинической практикой.

Основное клиническое значение имеет микробиологическая активность эритромицина против стрептококков, стафилококков, хламидий, микоплазм, легионелл, возбудителей дифтерии и коклюша. Наиболее часто препарат применяется при тонзиллофарингитах, внебольничных пневмониях (включая атипичные), инфекциях кожи и мягких тканей, хламидийных инфекциях. Эритромицин может использоваться с профилактическими целями в ревматологии и хирургии.

К достоинствам эритромицина следует отнести:

- возможность применения у беременных, новорожденных и детей всех возрастов;
- отсутствие необходимости коррекции дозы при почечной недостаточности;
- наличие лекарственных форм как для приема внутрь, так и для внутривенного введения;
- низкую стоимость.

Недостатки эритромицина:

- нестабильное всасывание в желудочно-кишечном тракте;

- влияние пищи на биодоступность;
- частое развитие нежелательных реакции со стороны желудочно-кишечного тракта;
- взаимодействие с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, терфенадином и многими другими препаратами.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

14-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ

ОЛЕАНДОМИЦИН

Природный 14-членный макролид, близкий по химической структуре к эритромицину (рис. 12). Олеандомицин впервые был выделен в 1954 году из грибка *Streptomyces antibioticus*. Хорошо растворяется в воде. Более устойчив в кислой среде, чем эритромицин.

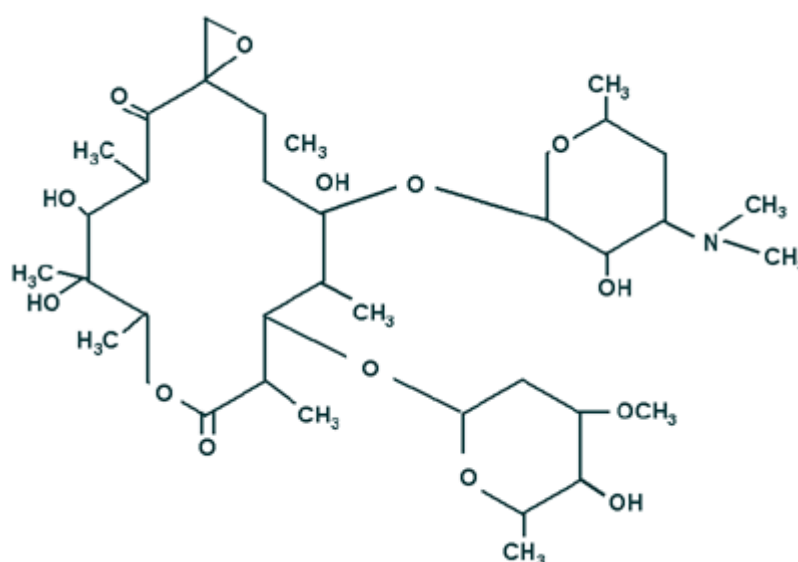


Рис. 12. Химическая структура олеандомицина

Антимикробная активность

По спектру антимикробной активности *in vitro* олеандомицин близок к эритромицину, но менее активен против большинства микроорганизмов, исключая *H.influenzae* (табл. 24). Как правило, у микрофлоры существует перекрестная резистентность к эритромицину и олеандомицину.

Таблица 24. Антимикробная активность олеандомицина в сравнении с эритромицином (МПК *in vitro*).

Сводные данные А. Bryskir, J.P. Butzler (1997) [212]

Микроорганизм	Олеандомицин	Эритромицин
<i>S.aureus</i>	0,25-4	0,1-1
<i>S.pyogenes</i>	0,1-1	0,01-0,25
<i>S.pneumoniae</i>	0,1-2	0,01-0,25

<i>E. faecalis</i>	2-4	0,5-4
<i>N. gonorrhoeae</i>	2-4	0,5-2
<i>N. meningitidis</i>	2-4	0,25-2
<i>H. influenzae</i>	0,1-2	0,5-8
<i>E. coli</i>	R	8-32
<i>Salmonella</i> spp.	R	2-16
<i>Shigella</i> spp.	R	0,5-4

R - полная резистентность

Характер действия олеандомицина на микробную клетку в большинстве случаев является бактериостатическим. Только в очень больших концентрациях против высокочувствительных штаммов олеандомицин может проявлять бактерицидный эффект. В процессе клинического применения к нему довольно быстро развивается устойчивость микрофлоры. Существенным недостатком олеандомицина по сравнению с эритромицином и другими макролидами является то, что он не действует на внутриклеточных возбудителей [212].

По сравнению с другими 14-членными макролидами олеандомицин меньше влияет на функцию нейтрофилов, в частности, не ингибирует образование оксидант [75].

Фармакокинетика

Олеандомицин в виде фосфата применяется внутрь и внутривенно. Кроме того, существует триацетиловый эфир олеандомицина - тролеандомицин, предназначенный для перорального приема. После всасывания в кишечнике тролеандомицин гидролизуется с высвобождением активного олеандомицина.

Олеандомицина фосфат плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому характеризуется низкой биодоступностью при приеме внутрь. Пиковая концентрация в крови после приема 500 мг препарата составляет 0,8 мг/л. В то же время тролеандомицин, имеющий более высокую растворимость в липидах, обладает, соответственно, и улучшенной биодоступностью. После приема его внутрь в дозе 500 мг пиковая концентрация в крови, регистрируемая через 1 час, достигает 2,0 мг/л, а после приема 1 г она составляет 4 мг/л.

Олеандомицин хорошо распределяется в организме, достигая высоких и довольно стабильных концентраций во многих органах и средах, включая экссудат среднего уха, аденоиды, бронхиальный секрет и кожу [7]. Метаболизм препарата осуществляется в печени. Экскреция метаболитов и неизмененного олеандомицина осуществляется, главным образом, с желчью, где создаются довольно высокие концентрации активного препарата, в 10-15 раз превышающие его сывороточные уровни. С мочой выделяется только 10% антибиотика при использовании олеандомицина фосфата и 20% - при назначении тролеандомицина. Период полувыведения по разным данным составляет от 1 до 4,2 часа [6,212].

Нежелательные реакции

Олеандомицин чаще, чем эритромицин, вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта - потерю аппетита, тошноту, рвоту, диарею.

Инъекционная лекарственная форма обладает выраженным местнораздражающим действием. Внутримышечное введение крайне болезненно, при внутривенном часто отмечаются флебиты.

При применении тролеандомицина в течение 2 недель и более примерно у одной трети пациентов наблюдаются гепатотоксические реакции, в основном в виде холестатического гепатита, который проявляется желтухой и изменением функциональных печеночных тестов. Группой риска в данном случае являются женщины, принимающие оральные контрацептивы. После отмены препарата функция печени восстанавливается.

Лекарственные взаимодействия

Тролеандомицин является одним из наиболее сильных ингибиторов микросомальной системы цитохрома P450 и поэтому блокирует печеночный метаболизм многих лекарственных препаратов, назначаемых одновременно с ним [96].

На примере тролеандомицина впервые было показано клинически значимое взаимодействие макролидов с алкалоидами спорыньи - увеличение опасности развития "эрготизма". Тролеандомицин значительно повышает концентрацию в крови теofilлина, карбамазепина, триазолама, что является фактором возрастания риска токсичности этих препаратов.

Тролеандомицин увеличивает период полувыведения преднизолона и метилпреднизолона, что ранее использовалось при терапии бронхиальной астмы, так как считалось, что при назначении данного антибиотика можно снизить дозу глюкокортикоидов [244].

Олеандомицин в меньшей степени влияет на активность цитохрома P450 и практически не взаимодействует с другими лекарствами.

Клиническое применение

В настоящее время олеандомицин и тролеандомицин практически вытеснены из клинической практики другими макролидами и используются крайне редко.

Формы выпуска и дозировка

Олеандомицин выпускается в таблетках по 0,125 и 0,25 г (производители - Россия, Болгария).

Взрослым назначается внутрь по 0,25-0,5 г 4 раза в день.

Детям:

- до 3 лет - 20 мг/кг/день,
- от 3 до 6 лет - 0,25-0,5 г/день,
- от 6 до 14 лет - 0,5 г/день,
- старше 14 лет - 1-1,5 г/день, в 3-4 приема.

Резюме

Природный 14-членный макролид олеандомицин и его эфир тролеандомицин являются устаревшими препаратами. Они не имеют никаких преимуществ перед эритромицином и, как правило, хуже переносятся. Это в полной мере относится и к популярной в

нашей стране комбинации олеандомицина с тетрациклином в соотношении 1:2, известной под названиями олететрин и тетраолеан.

РОКСИТРОМИЦИН

Рокситромицин - первый полусинтетический 14-членный макролид "новой" генерации. Разработан фармацевтической компанией Roussel Uclaf (Франция). В клиническую практику внедрен в 1987 году. Является производным эритромицина А, в химическом отношении представляет собой эритромицин-9-О-2-метокси-этокси-метил оксим (рис. 13). Структурные особенности рокситромицина, отличающие его от эритромицина, придают ему более высокую кислотоустойчивость, улучшенные фармакокинетические и микробиологические параметры.

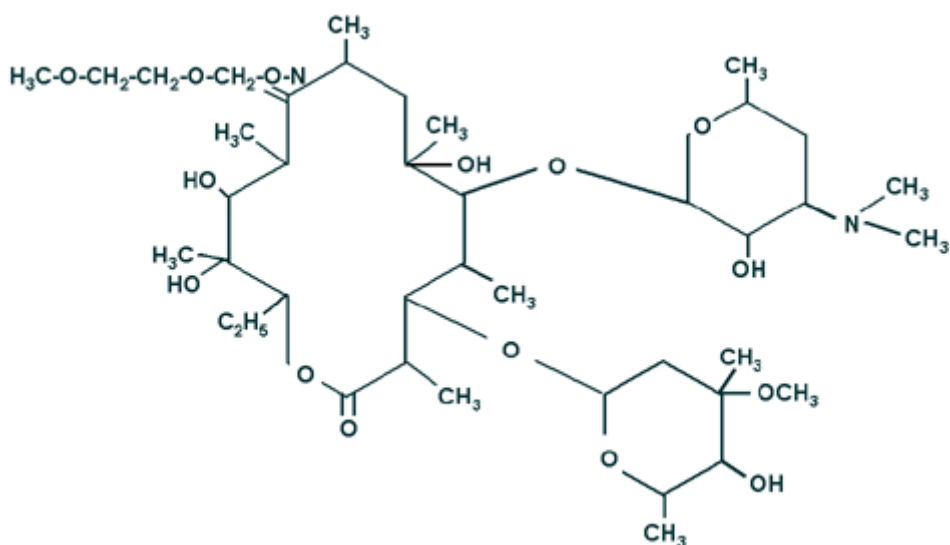


Рис. 13. Химическая структура рокситромицина

Особенности антибактериального действия

Подобно всем другим макролидным антибиотикам рокситромицин реализует свое антибактериальное действие путем связывания с 50S-субъединицей рибосомы микробной клетки и нарушения синтеза белка. При этом установлено, что его аффинитет к участку связывания меньше, чем у эритромицина [245]. Однако этот "недостаток" компенсируется более высокими концентрациями рокситромицина в тканях и жидкостях организма, которые достигаются благодаря улучшенным параметрам его абсорбции и распределения.

Спектр активности

По спектру антимикробной активности рокситромицин не имеет существенных отличий от эритромицина (табл. 25).

Таблица 25. Сравнение активности рокситромицина и эритромицина против некоторых микроорганизмов.

По А. Bauernfeind (1993) [26]; S. Kohno и соавт. (1993) [246]

Микроорганизм	Антибиотик	МПК*, мг/л
---------------	------------	------------

(число штаммов)		диапазон	50%	90%
<i>S.aureus</i> (35)	Рокситромицин	0,39->50	0,78	>50
	Эритромицин	0,1->50	0,2	>50
<i>S.pyogenes</i> (22)	Рокситромицин	0,03-0,13	0,03	0,06
	Эритромицин	0,03-0,06	0,03	0,06
<i>S.agalactiae</i> (38)	Рокситромицин	0,1-6,25	0,1	0,2
	Эритромицин	<0,025-3,13	<0,025	0,05
<i>S.pneumoniae</i> (32)	Рокситромицин	0,05->50	0,1	12,5
	Эритромицин	<0,025->50	<0,025	3,13
<i>E.faecalis</i> (34)	Рокситромицин	0,39->50	3,13	>50
	Эритромицин	0,1->50	0,78	>50
<i>M.catarrhalis</i> (32)	Рокситромицин	0,05->50	0,1	6,25
	Эритромицин	<0,025->50	<0,025	3,13
<i>N.gonorrhoeae</i> (9)	Рокситромицин	0,06-1	0,13	1
	Эритромицин	0,03-0,25	0,06	0,5
<i>H.influenzae</i> (33)	Рокситромицин	3,13-12,5	3,13	12,5
	Эритромицин	0,78-6,25	1,56	3,13
<i>B.fragilis</i> (41)	Рокситромицин	0,2->50	0,39	>50
	Эритромицин	0,2->50	0,39	>50
<i>L.pneumophila</i> (32)	Рокситромицин	<0,03-0,25	0,0625	0,125
	Эритромицин	<0,03-0,25	0,0625	0,25
<i>M.pneumoniae</i> (20)	Рокситромицин	0,004-0,0625	0,008	0,0312
	Эритромицин	<0,004-0,008	0,004	0,008

* МКП - минимальная подавляющая концентрация

Грамположительные кокки

Рокситромицин проявляет различную по выраженности активность *in vitro* против метициллинчувствительных штаммов *S.aureus*, несколько уступая в этом отношении эритромицину. В то же время практически не действует на MRSA, *S.epidermidis*, *S.haemolyticus* и *S.hominis* [247]. Активность рокситромицина против *S.pyogenes* примерно такая же, как у эритромицина. На пневмококк рокситромицин действует слабее, чем эритромицин.

Грамположительные палочки

Также как и эритромицин, рокситромицин активен против *L.monocytogenes* и *C.diphtheriae*

Грамотрицательные кокки

Рокситромицин высоко активен против *M.catarrhalis*. По действию на *N.gonorrhoeae* он несколько уступает эритромицину.

Грамотрицательные палочки

К рокситромицину чувствительны *H. ducreyi*, *B. pertussis*, *Legionella* spp., *C. jejuni*. По активности против *H. pylori* он превосходит эритромицин и почти не уступает кларитромицину [248,249]. Активность рокситромицина в отношении *H. influenzae* ниже, чем у эритромицина, причем некоторые штаммы данного микроорганизма к нему полностью резистентны.

Так же, как и эритромицин, рокситромицин практически не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

Хламидии, микоплазмы

Рокситромицин высоко активен против *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. По действию на *C. trachomatis* и *U. urealyticum* он превосходит эритромицин, тетрациклин и доксициклин [250,251]. Отдельные штаммы *C. psittaci* могут быть более чувствительны к рокситромицину, чем к эритромицину. Подобно эритромицину рокситромицин малоактивен против *M. hominis* [35].

Спирохеты

Отмечен хороший эффект рокситромицина в отношении *B. burgdorferi* (МПК 0,03-0,25 мг/л) и синергизм при сочетании с миноциклином [252].

Атипичные микобактерии

По сравнению с эритромицином рокситромицин лучше действует на *M. avium*-комплекс причем выявлен его синергизм с этамбутолом [253].

Простейшие

Рокситромицин является одним из немногих макролидов, активных против *T. gondii* и *Cryptosporidium* spp. Отмечен синергизм при сочетании его с сульфадиазином или пириметамином [254].

Резистентность микрофлоры

Как уже было отмечено ранее, главным механизмом развития резистентности бактерий к 14-членным макролидам является модификация мишени связывания антибиотика на уровне рибосомы. Поэтому микроорганизмы, выработавшие резистентность к эритромицину, являются устойчивыми и к рокситромицину.

Постантибиотический эффект

Рокситромицин обладает постантибиотическим эффектом против таких возбудителей, как *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [255]. Длительность постантибиотического эффекта рокситромицина примерно такая же, как у эритромицина, но несколько короче, чем у спирамицина и джосамицина [256].

Рокситромицину присущ также постантибиотический суб-МПК эффект, благодаря которому антибиотик способен снижать степень вирулентности некоторых микроорганизмов. Показано, в частности, что в условиях влияния субингибирующих концентраций препарата *in vitro* тормозится выработка коагулазы, лецитиназы, дезоксирибонуклеазы и β -гемолизина золотистым стафилококком [257].

Влияние на нейтрофилы

Рокситромицин так же, как и другие макролиды, способен изменять некоторые функции нейтрофилов. Показано, в частности, что он усиливает фагоцитоз и киллинг золотистого стафилококка, ингибирует окислительный "взрыв" [71,75].

Противовоспалительное действие

Данные некоторых работ свидетельствуют о противовоспалительной активности рокситромицина, которая может быть связана с его антиоксидантными свойствами и способностью ингибировать выработку цитокинов (интерлейкина-3, -4, фактора некроза опухоли) [74,258]. В экспериментальных исследованиях установлено, что по выраженности противовоспалительного эффекта он превосходит кларитромицин и азитромицин [85].

По некоторым сведениям, назначение рокситромицина при бронхиальной астме, протекающей без клинических симптомов сопутствующей бактериальной инфекции, приводит к значительному улучшению состояния больных. В то же время попытка заменить его другим макролидом (тролеандомицином) оказалась неудачной [86].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что рокситромицин снижает чувствительность бронхов к бронхоспастическому действию метахолина [259].

Фармакокинетика

Всасывание. По сравнению со своим прототипом эритромицином рокситромицин имеет более высокую биодоступность при приеме внутрь за счет того, что является более устойчивым к действию соляной кислоты, лучше и быстрее всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища, как правило, не влияет на полноту абсорбции рокситромицина, но может замедлять ее скорость [94].

Существенной фармакокинетической особенностью рокситромицина является развитие наиболее высоких, по сравнению с другими макролидными антибиотиками, концентраций в крови. Максимальный уровень в плазме после перорального приема в дозе 150 мг развивается через 2 часа и достигает в среднем 6,6-7,9 мг/л [212].

Путем прямого сравнения выявлено, что ПФК при приеме 150 мг рокситромицина в 16,2 раза превышает таковую после приема 250 мг эритромицина основания. Такие же различия отмечаются и при многократных приемах этих антибиотиков. Сравнительные исследования фармакокинетических параметров рокситромицина и трех других макролидов, подтвердившие его преимущества, были проведены в Японии (табл. 26).

Таблица 26. Сравнительная фармакокинетика рокситромицина и других макролидов.

По М. Коуама и соавт. (1988) [260]; А. Saito и соавт. (1988) [261]; К. Shiba и соавт. (1988) [262]

Препарат (число исследуемых)	Доза, мг	C_{\max} , мг/л	T_{\max} , час	ПФК, мг/л x час	$T_{1/2}$, час
Рокситромицин (24)	150	5,34	2	30,67	5,50
Эритромицин (12)	400	1,21	6	4,76	2,18
Джосамицин (18)	400	0,94	1	1,88	1,10

Миокамицин (6)	600	1,34	0,5	1,99	0,88
----------------	-----	------	-----	------	------

C_{\max} - максимальная концентрация в крови

T_{\max} - время достижения максимальной концентрации

$T_{1/2}$ - период полувыведения

Высокие уровни рокситромицина в крови регистрируются также и у детей. Через 1-2 часа после перорального приема антибиотика в дозе 2,5 мг/кг концентрации в плазме достигают величин порядка 10 мг/л, причем они не зависят от возраста.

Связывание с белками. Рокситромицин характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы (в основном, с α_1 -кислым гликопротеином) - около 96%. Плазменный клиренс антибиотика зависит от его дозы и содержания белка в плазме.

Распределение. Рокситромицин хорошо распределяется в организме, но практически не проникает в ликвор. Высокие концентрации препарата, сопоставимые с уровнем его в плазме и превышающие МПК₉₀ для чувствительных микроорганизмов, создаются в миндалинах, легких, придаточных пазухах носа, слезной жидкости, предстательной железе, миометрии, эндометрии, синовиальной жидкости, коже, а также в других органах и средах. У детей, как после однократного приема (2,5 мг/кг), так при курсовом назначении (2,5 мг/кг два раза в день), высокие уровни рокситромицина определяются в миндалинах, аденоидах и экссудате среднего уха [263].

Специально проведенными исследованиями установлено, что рокситромицин способен накапливаться в нейтрофилах [264]. По степени аккумуляции он превосходит эритромицин и джосамицин (рис. 14). Соотношение концентрации антибиотика в цитоплазме нейтрофилов и во внеклеточной жидкости для рокситромицина составляет 21,9, для джосамицина - 15,5, а для эритромицина - всего лишь 6,6. Накопление рокситромицина отмечается также и в альвеолярных макрофагах [36].

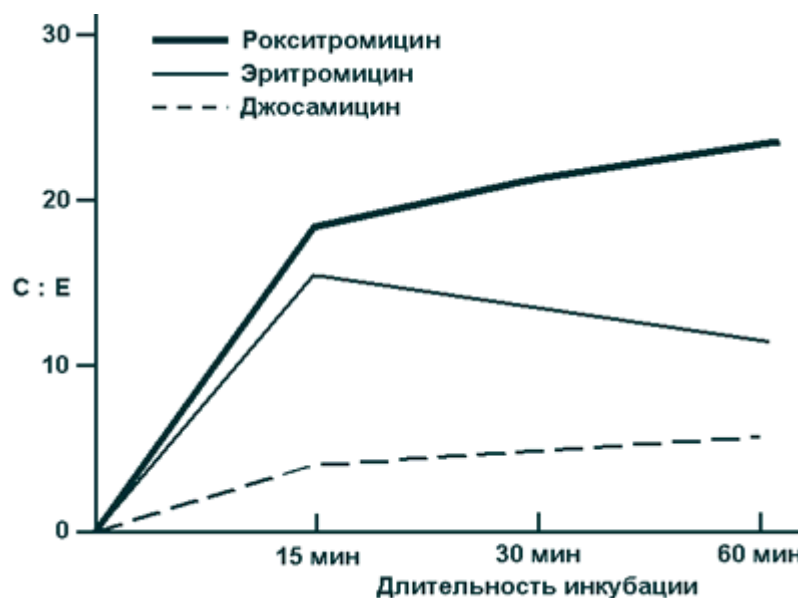


Рис. 14. Аккумуляция макролидов в нейтрофилах (C : E - отношение концентраций клетка/внеклеточное пространство).

По М. Masaki и соавт. (1988) [264]

Метаболизм. Рокситромицин почти не подвергается в организме биотрансформации. Только 5% введенной в организм дозы экскретируется в метаболизированном виде.

Экскреция. Значительная часть препарата выделяется через желудочно-кишечный тракт, от 7 до 10% (включая метаболиты) - с мочой. Кроме того, до 15% может элиминироваться через легкие. В исследованиях на здоровых добровольцах выявлено, что почечный клиренс рокситромицина возрастает при увеличении дозы со 150 до 450 мг. У пожилых выведение через почки снижено.

Период полувыведения у взрослых в среднем составляет 8-10 часов (что значительно дольше, чем у эритромицина) и может увеличиваться до 15 часов при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин), но специальной коррекции дозы в этом случае не требуется. Поскольку рокситромицин не удаляется из организма во время гемодиализа, никакие изменения режима его дозирования у больных, находящихся на диализе, не производятся [265]. Длительность периода полувыведения может значительно увеличиваться у больных циррозом печени, и в этом случае требуется 50-процентное снижение дозы антибиотика [266]. У детей период полувыведения имеет, как правило, большую продолжительность, чем у взрослых - до 20 часов.

Нежелательные реакции

Большим достоинством рокситромицина является его хорошая переносимость при применении как у взрослых, так и у детей. Нежелательные реакции развиваются у 3-4% пациентов, причем в 75-80% этих случаев - со стороны желудочно-кишечного тракта - боли, тошнота, диарея [117]. Лучшая переносимость рокситромицина по сравнению с эритромицином может быть связана с его меньшим стимулирующим влиянием на моторику желудка и кишечника [267].

Изредка могут отмечаться головные боли, головокружения, сыпи, лимфопения, эозинофилия, обратимые изменения функциональных печеночных тестов и содержания глюкозы в крови. Описано очень редкое развитие холестатического гепатита и один случай острого гепатита [268,269].

Рокситромицин оказывает менее выраженное влияние на кишечную флору, чем эритромицин [270].

Лекарственные взаимодействия

Рокситромицин в меньшей степени, чем эритромицин и тролеандомицин, угнетает цитохром P450, поэтому взаимодействие его с препаратами, метаболизирующимися в печени при участии микросомальных ферментов, менее вероятно. Так, не выявлено клинически значимого взаимодействия данного антибиотика с карбамазепином, варфарином, дизопирамидом, оральными контрацептивами [94,96]. При проведении холтеровского мониторирования оказалось, что, в отличие от эритромицина, сочетание рокситромицина с терфенадином не ведет к прогностически неблагоприятным изменениям (удлинению интервала QT) на электрокардиограмме [271,272].

Тем не менее имеются данные, согласно которым, рокситромицин может увеличивать концентрацию в крови таких препаратов, как циклоспорин, теофиллин, мидазолам, триазолам, и, тем самым, повышать их токсичность [119].

При назначении рокситромицина в сочетании с омепразолом отмечается повышение биодоступности обоих препаратов и увеличение концентрации антибиотика в слизистой желудка, что создает благоприятную фармакокинетическую базу для

применения данной комбинации с целью эрадикации *H.pylori* при язвенной болезни [273].

Клиническое применение

Основной областью использования рокситромицина являются инфекции дыхательных путей. Кроме того, как и другие макролиды, препарат довольно часто применяется при инфекциях кожи и мягких тканей, а также при ородентальных и урогенитальных инфекциях. Обычной дозой рокситромицина являются 300 мг в день. Причем, согласно данным специально проведенного рандомизированного исследования, включавшего 1588 пациентов с различными инфекциями, эффективность антибиотика одинаково высока, независимо от того, назначается ли он в один или в два (по 150 мг) приема (табл. 27).

Таблица 27. Эффективность рокситромицина (300 мг/день) при назначении в один и два приема.

Сводные данные J.C. Pechere (1992) [274]

Заболевание	Клиническая эффективность, %			Бактериологическая эффективность*, %		
	число пациентов	два приема	один прием	число пациентов	два приема	один прием
Фарингит	84	100	95,7	31	88,2	92,9
Тонзиллит	139	98,7	98,4	76	89,7	89,2
Синусит	262	92,9	93,4	34	100	100
Отит	39	92,3	92,3	19	93,3	100
Пневмония	344	89,8	93,3	113	92,6	98,3
Острый бронхит	222	98,1	92,1	91	100	95,8
Обострение хронического бронхита	134	90,0	97,1	65	100	100
Другие респираторные инфекции	52	96,9	95,0	15	100	100
Инфекции кожи и мягких тканей	115	93,1	93,0	75	94,2	100

* Выделены следующие патогены:

S.pyogenes (103 штамма), *S.pneumoniae* (148 штаммов), *S.aureus* (105 штаммов), *S.epidermidis* (1 штамм), *H.influenzae* (30 штаммов), *M.catarrhalis* (12 штаммов).

Инфекции верхних отделов дыхательных путей

Эффективность рокситромицина у пациентов с тонзиллофарингитами, средними отитами и синуситами составляет от 82 до 96% [275,276]. В одном сравнительном рандомизированном исследовании показано, что рокситромицин превосходит по эффективности при этих инфекциях кларитромицин [277].

Бронхит

Клинический эффект препарата у больных острым бронхитом превышает 90% и практически не отличается по степени от эффективности как других макролидов -

азитромицина, кларитромицина, джосамицина, так и β -лактамов - ко-амоксиклава и цефаклора [117].

По эффективности при обострениях хронического бронхита, которая составляет от 83 до 95%, рокситромицин, как свидетельствуют результаты контролируемых исследований, не уступает амоксициллину, ко-амоксиклаву, цефаклору, доксициклину, эритромицину и азитромицину [278,279]. Более того, в одном из контролируемых исследований рокситромицин оказался значительно более эффективным (100%), чем кларитромицин (82%), у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, среди которых преобладали острые и хронические бронхиты [280].

Внебольничная пневмония

Аналогично другим макролидам, рокситромицин успешно используется при лечении внебольничных пневмоний. Проведено большое число сравнительных клинических исследований, в которых было установлено, что выраженность клинического эффекта препарата при данном заболевании практически такая же, как у других макролидов - эритромицина, мидекамицина, пенициллинов - амоксициллина, ко-амоксиклава, оральных цефалоспоринов - цефрадина, цефиксима, а также доксициклина и ципрофлоксацина (табл. 28). Также как и другие макролидные антибиотики, рокситромицин эффективен у больных с пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, такими как хламидии, микоплазмы, *Legionella* spp., *C.burnetii* [281,282].

Таблица 28. Эффективность рокситромицина при внебольничной пневмонии.

Сводные данные G. Gialdroni Grassi, C. Grassi (1995) [36]

Сравнение препаратов	Дозы	Число пациентов с положительным эффектом/общее число пациентов (%)	Бактериологическая эрадикация, %*
Рокситромицин/эритромицин	150 мг x 2 р.д.	39/42 (93)	76
	1 г x 2 р.д.	32/39 (82)	80
Рокситромицин/цефрадин	150 мг x 2 р.д.	43/46 (93)	83
	1 г x 2 р.д.	44/44 (100)	76
Рокситромицин/амоксициллин	150 мг x 2 р.д.	14/18 (80)	73
	750 мг x 2 р.д.	11/15 (73)	73
Рокситромицин/ко-амоксиклав	150 мг x 2 р.д.	14/15 (93)	НД
	625 мг x 3 р.д.	10/16 (63)	НД
Рокситромицин/доксициклин	150 мг x 2 р.д.	55/61 (90)	72
	200 мг x 1 р.д.	55/65 (85)	80
Рокситромицин/цефиксим/ципрофлоксацин	150 мг x 2 р.д.	18/20 (90)	НД
	200 мг x 2 р.д.	24/28 (86)	НД
	250 мг x 2 р.д.	15/19 (79)	НД
Рокситромицин/мидекамицин	150 мг x 2 р.д.	57/70 (81,4)	75
	200 мг x 3 р.д.	56/80 (70)	70

* бактериологические исследования проводились не у всех больных

р.д. - раз в день

НД - нет данных

Несмотря на относительно невысокую активность рокситромицина против *H.influenzae in vitro*, клиническая эффективность антибиотика у больных с респираторными инфекциями, вызванными данным микроорганизмом, составляет, по данным мета-анализа нескольких контролируемых исследований, около 80% [278].

Согласно результатам фармакоэкономического исследования применение рокситромицина при инфекциях нижних дыхательных путей является более предпочтительным по сравнению с ко-амоксиклавом, если оценивать данные препараты по критерию стоимость-эффективность [135].

Инфекции кожи и мягких тканей

При инфекциях кожи и мягких тканей (включая хирургические инфекции) рокситромицин оказывает такой же эффект (77-100%), как доксициклин и джосамицин [283,284]. По эффективности при рожистом воспалении он не уступает пенициллину [285].

Ородентальные инфекции

Большое количество клинических исследований было посвящено оценке эффективности рокситромицина при ородентальных инфекциях (периодонтитах и других). Выявлено, что по уровню клинического эффекта у больных с такой патологией (80-100%) он не уступает амоксициллину, эритромицину и джосамицину [117].

Инфекции, передающиеся половым путем

Рокситромицин обладает достаточно высокой эффективностью (74-100%) у пациентов с урогенитальными и гинекологическими инфекциями. В частности, при уретритах, вызванных *C.trachomatis*, клиническая эффективность антибиотика составляет 82-87% [286]. Как показали сравнительные исследования, по выраженности эффекта препарат примерно соответствует таким антибиотикам, как эритромицин, доксициклин и миноциклин [287,288,289]. При негонорейном уретрите рокситромицин одинаково эффективен при назначении в дозе 300 мг/день как в один, так и в два приема [290].

Клещевой боррелиоз

Как уже отмечалось выше, рокситромицин обладает хорошим эффектом *in vitro* в отношении *B.burgdorferi*, однако назначение его при болезни Лайма в виде монотерапии не приводит к улучшению состояния более чем у 50% пациентов [291]. В то же время использование данного препарата в сочетании с ко-тримоксазолом оказалось значительно более эффективным [292].

Криптоспоридиоз

Появилась информация о возможности использования рокситромицина при диарее, вызванной *Cryptosporidium* spp. у больных со СПИДом. Согласно имеющимся данным, эффективность антибиотика в случае применения его в дозе 300 мг два раза в день в течение 4 недель составляет 77-81% [159,293].

Геликобактериоз

Ряд клинических исследований касается применения рокситромицина для эрадикации *H.pylori* у больных язвенной болезнью.

Показано, что при сочетании с омепразолом и висмута субцитратом эрадикация составляет 77,8%, в то время как при применении одного омепразола она значительно меньше - всего лишь 29,2% [294]. При сочетании рокситромицина с метронидазолом и лансоприазолом (новый препарат из группы ингибиторов протонного насоса) эрадикация *H.pylori* также оказалась весьма высокой - порядка 80%, причем при контрольном обследовании пациентов через 3 месяца микроорганизм обнаружен не был [295]. Еще более эффективная эрадикация - 85,7% - достигается при одновременном назначении рокситромицина, лансоприазола и амоксициллина. Обоснованность подобных комбинаций подтверждается результатами исследований *in vitro*, согласно которым, активность рокситромицина против *H.pylori* значительно возрастает в присутствии лансоприазола [248].

Менее выраженный микробиологический синергизм отмечается при сочетании рокситромицина с омепразолом и висмута субцитратом. В то же время, как отмечалось, при одновременном назначении рокситромицина и омепразола повышается биодоступность данных препаратов и увеличивается концентрация рокситромицина в слизистой желудка [273].

Имеются данные об эффективности сочетания рокситромицина с метронидазолом и H₂-блокатором роксатицином [296].

Инфаркт миокарда

В настоящее время имеются доказательства роли *S.pneumoniae* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, аневризма аорты, поражения клапанного аппарата сердца. Присутствие данного микроорганизма обнаружено в атеросклеротических бляшках [180].

В двойном слепом плацебо-контролируемом пилотном исследовании (ROXIS) изучалась эффективность рокситромицина при остром инфаркте миокарда без зубца Q. Антибиотик начинали применять в первые 48 часов от момента развития инфаркта в дозе 150 мг два раза в день в течение 30 дней. Наблюдение за больными осуществлялось в течение 6 месяцев. Критериями оценки являлись частота развития стенокардии в постинфарктном периоде, частота повторных инфарктов и число летальных исходов, причем группы сравнивались как по каждому критерию в отдельности, так и по совокупности двух и трех критериев. Анализ полученных результатов свидетельствует, что назначение рокситромицина сопровождается снижением частоты рецидивов стенокардии, повторных инфарктов и смертельных исходов, но достоверные различия между группой пациентов, получавших антибиотик, и группой плацебо выявлены только при оценке по совокупности трех критериев [184].

Бронхиальная астма

По данным двойного слепого мультинационального плацебо-контролируемого исследования, рокситромицин, назначаемый в дозе 150 мг два раза в день в течение 6 недель, улучшает состояние пациентов с бронхиальной астмой, сопряженной с серологически подтвержденной инфекцией *S.pneumoniae* [640].

Профилактическое применение

Рокситромицин находит применение также и в профилактических целях. У больных со СПИДом назначение препарата в дозе 900 мг в неделю (в три приема) в виде монотерапии или в сочетании с пентамидином (300 мг один раз в месяц) предупреждает развитие пневмоцистоза, церебрального токсоплазмоза и инфекций, вызываемых типичными (*M.tuberculosis*) и атипичными (внутриклеточный комплекс *M.avium*) микобактериями [297].

Рокситромицин, принимаемый в дозе 150 мг перед стоматологическими процедурами, является столь же эффективным в плане профилактики бактериального эндокардита, как и эритромицин в дозе 1 г [298]. Рокситромицин в сочетании с офлоксацином эффективно предупреждает развитие бактериемии *S.viridans* у больных с нейтропенией, возникшей как следствие цитостатической химиотерапии [299].

Применение в педиатрии

В многоцентровом контролируемом исследовании, включавшем 205 детей из различных стран, выявлено, что рокситромицин эффективен при лечении тонзиллита, фарингита, суперинфицированного ринофарингита, пневмококковой пневмонии, импетиго и пиодермии [300]. Антибиотик назначался в дозе 6 мг/кг/день в форме оральных пакетов (сашетов) в течение 8 дней. Клиническое выздоровление отмечено в 87,5-100% случаев с очень высокой степенью эрадикации таких возбудителей, как *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *H.influenzae* и *M.pneumoniae*.

В других исследованиях также показана высокая эффективность рокситромицина при инфекциях дыхательных путей - среднем отите (91-96%), пневмонии и фарингите (100%), а также при инфекциях кожи и мягких тканей (83%) [301,302]. При применении рокситромицина у детей (средний возраст - 9,4 лет): с внебольничными пневмониями клиническая эффективность рокситромицина (5 мг/кг/день в два приема) оказалась выше (100%), чем у амоксициллина (95%) [303]. В рандомизированном исследовании при инфекциях нижних дыхательных путей установлено, что рокситромицин, примененный в виде новой лекарственной формы - растворимых таблеток (5-8 мг/кг в 2 приема), - по клинической эффективности (96%) не уступает эритромицину этилсукцинату [304].

Установлено, что эффект рокситромицина у детей с острыми средними отитами одинаково высок при применении как два, так и один раз в день [305]. Детям, имевшим массу тела меньше 10 кг, антибиотик назначают в дозе 5 мг/кг/день, а имевшим массу более 10 кг - в дозе 10 мг/кг/день.

У детей с кампилобактериозом кишечника назначение рокситромицина приводит к достоверно более быстрому прекращению диареи и выделению возбудителя со стулом, чем при применении плацебо [306].

Противопоказания и меры предосторожности

Рокситромицин противопоказан лицам с известной гиперчувствительностью к данному антибиотику. Его с осторожностью следует применять у больных с тяжелыми нарушениями функции печени. Требуется строгий контроль в случае назначения рокситромицина одновременно с теофиллином или циклоспорином, поскольку возможно повышение токсичности этих препаратов.

В связи с тем, что отсутствуют исчерпывающие данные, доказывающие безопасность рокситромицина для плода, применение препарата при беременности нежелательно.

Оно допускается лишь в том случае, если, по мнению лечащего врача, потенциальная польза от использования рокситромицина превышает возможный риск.

Формы выпуска и дозировка

Рокситромицин зарегистрирован в России под торговой маркой Рулид (фирма Aventis Pharma, Германия), Рокситромицин (фирма Lek, Словения). Выпускается в таблетках по 150 мг для взрослых, в таблетках по 50 и 100 мг для детей, в растворимых таблетках по 50 мг для детей.

Обычная доза рокситромицина взрослых составляет 300 мг в день внутрь. Дневную дозу можно назначать в один прием или разделять на два приема по 150 мг через 12 часов.

Детям препарат назначается из расчета 5-8 мг/кг/день в два приема. При массе тела 6-11 кг - по 25 мг x 2 раза в день, 12-23 кг - по 50 мг x 2 раза в день, 24-40 кг - по 100 мг x 2 раза в день, более 40 кг - по 150 мг x 2 раза в день.

Резюме

Рокситромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, производным эритромицина. Высокая эффективность данного антибиотика при различных инфекциях, прежде всего - респираторных, урогенитальных, кожи и мягких тканей, подтверждена многими контролируруемыми исследованиями. По выраженности клинического и бактериологического эффекта рокситромицин не уступает эритромицину. Его преимущества по сравнению с последним заключаются в следующем:

- создании более высоких и стабильных концентраций в крови и тканях;
- длительном периоде полувыведения и возможности назначения 1-2 раза в день;
- очень хорошей переносимости взрослыми и детьми;
- меньшей вероятности лекарственного взаимодействия;
- более высокой комплаентности.

Имеются данные, свидетельствующие о возможности использования рокситромицина при токсоплазмозе, криптоспориidioзе, боррелиозе. Весьма перспективным является применение его для эрадикации, *H.pylori*, а также в качестве компонента базисной терапии атеросклероза и бронхиальной астмы.

КЛАРИТРОМИЦИН

Кларитромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, производным эритромицина А. Разработан фармацевтической компанией Taisho (Япония) в 1991 году. Представляет собой 6-0-метилэритромицин (рис. 15). Наличие метоксигруппы в позиции 6 лактонного кольца придает ему повышенную кислотостабильность и улучшенные, по сравнению с эритромицином, антибактериальные и фармакокинетические свойства. Устойчивость кларитромицина к гидролизующему действию соляной кислоты в 100 раз выше, чем у эритромицина, однако максимальный антибактериальный эффект препарат проявляет в щелочной среде.

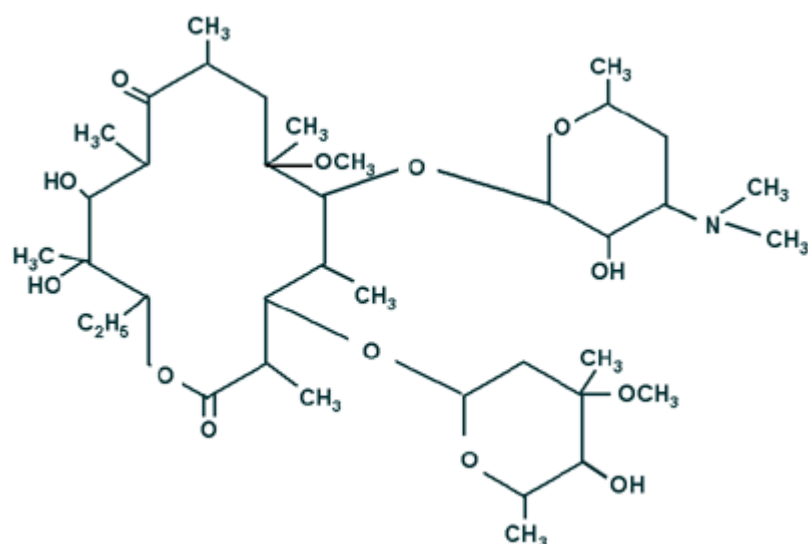


Рис. 15. Химическая структура кларитромицина

Важной особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита - 14-гидрокси-кларитромицина, - который также обладает антибактериальной активностью (табл. 29). На большинство микроорганизмов метаболит действует примерно в 2 раза слабее, но против *H.influenzae* он более активен, чем кларитромицин, как *in vitro*, так и *in vivo* [307,308]. В отношении многих возбудителей антибиотик и метаболит проявляют аддитивный эффект, а на такие патогены, как *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Legionella* spp., некоторые стрептококки и стафилококки, действуют синергидно.

Таблица 29. Сравнительная активность кларитромицина и его метаболита.

По F. Fraschini и соавт. (1993) [309]; D.J. Hardy (1993) [310]

Микроорганизмы	МПК ₉₀ (мг/л)	
	кларитромицин	14-гидрокси-кларитромицин
Грамположительные		
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	8
<i>L.monocytogenes</i>	0,25	0,5
<i>S.pyogenes</i>	0,015	0,03
<i>S.agalactiae</i>	< 0,06	0,06
Стрептококк группы С	0,12	0,12
<i>S.pneumoniae</i>	< 0,015	0,015
<i>Enterococcus</i> spp.	> 52	> 128
Грамотрицательные		
<i>B.pertussis</i>	0,03	0,06
<i>M.catarrhalis</i>	0,06	0,06
<i>H.pylori</i>	0,03	0,06
<i>H.influenzae</i>	8	4
<i>Legionella</i> spp.	< 0,12	0,5

<i>N.gonorrhoeae</i>	1,6	1,32
<i>N.meningitidis</i>	8	4

МПК - минимальная подавляющая концентрация

Особенности антибактериального действия

По механизму действия кларитромицин не отличается от других макролидных антибиотиков. Подобно другим макролидам, на большинство микроорганизмов он действует бактериостатически, но может проявлять бактерицидный эффект против *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *L.pneumophila* и *M.avium* [311]. В отношении *M.catarrhalis* его бактерицидное действие непостоянно [312].

Как считают некоторые исследователи, кларитромицин оказывает "сбалансированный" антибактериальный эффект, проявляя активность против патогенов, имеющих как вне-, так и внутриклеточную локализацию. В то же время другой макролид - азитромицин - хорошо действует на внутриклеточные патогены, но слабее - на микроорганизмы, находящиеся во внеклеточной среде, а амоксициллин (как и другие β -лактамы) оказывает действие только на внеклеточно локализирующуюся микрофлору [313].

Кларитромицину свойственен эффект инокулюма, то есть ослабление антибактериального действия при высокой степени микробной обсемененности. Это показано, в частности, на примере таких патогенов, как *S.pyogenes* и *S.aureus* [314].

Спектр активности

По спектру антибактериальной активности кларитромицин в целом близок к эритромицину, но имеет некоторые отличия (табл. 30).

Таблица 30. Сравнительная активность кларитромицина и эритромицина.

По А. Bauernfeind (1993) [26], G. Gialdroni Grassi, C. Grassi (1995) [36]

Микроорганизм	Антибиотик	МПК, мг/л		
		диапазон	50%	90%
<i>S.aureus</i>	Кларитромицин	0,13-4	0,25	1
	Эритромицин	0,13-4	0,25	1
<i>S.pyogenes</i>	Кларитромицин	0,016-0,06	0,03	0,03
	Эритромицин	0,03-0,06	0,03	0,06
<i>S.agalactiae</i>	Кларитромицин	0,016-0,06	0,03	0,06
	Эритромицин	0,03-0,06	0,03	0,06
<i>S.pneumoniae</i>	Кларитромицин	0,008-0,25	0,03	0,06
	Эритромицин	0,03-0,5	0,06	0,06
<i>E.faecalis</i>	Кларитромицин	1- >64	4	>64
	Эритромицин	1- >64	4	>64
<i>M.catarrhalis</i>	Кларитромицин	0,03-0,013	0,06	0,13
	Эритромицин	0,03-0,25	0,13	0,13
<i>N.gonorrhoeae</i>	Кларитромицин	0,03-1	0,25	1

	Эритромицин	0,03-0,5	0,06	0,5
<i>B.pertussis</i>	Кларитромицин	0,008-0,06	0,008	0,03
	Эритромицин	0,008-0,06	0,008	0,03
<i>H.influenzae</i>	Кларитромицин	1-8	4	8
	Эритромицин	0,5-4	2	4
<i>L.pneumophila</i>	Кларитромицин	0,12-0,25		
	Эритромицин	0,25-2		
<i>M.pneumoniae</i>	Кларитромицин	< 0,01-0,05		
	Эритромицин	0,008-0,03		

МПК - минимальная подавляющая концентрация

Грамположительные кокки

Кларитромицин примерно в 2-4 раза более активен против стрептококков и стафилококков, но не действует на штаммы, резистентные к эритромицину [19]. Кларитромицин сильнее, чем эритромицин, действует на такие респираторные патогены, как *S.pneumoniae* и *S.pyogenes*.

Грамположительные палочки

По действию на листерии кларитромицин несколько превосходит эритромицин. Большинство штаммов *Corynebacterium* spp. малочувствительны к препарату.

Грамотрицательные кокки

Кларитромицин практически равноценен эритромицину по активности против *M.catarrhalis*. Гонококки обладают умеренной чувствительностью к кларитромицину.

Грамотрицательные палочки

Активность кларитромицина против *H.influenzae* можно расценивать как умеренную, но она резко возрастает (в 2-4 раза) в присутствии его активного метаболита - 14-гидрокси-кларитромицина. Данная комбинация действует на некоторые штаммы гемофильной палочки сильнее, чем амоксициллин, лоракарбеф и ко-тримоксазол [315].

Кларитромицин значительно превосходит эритромицин по активности против *Legionella* spp., причем его действие *in vivo* усиливается за счет метаболита. Высокой чувствительностью к кларитромицину обладают также *B.pertussis* и *P.multocida*.

Важным микробиологическим свойством кларитромицина является его мощный эффект *in vitro* и *in vivo* в отношении *H.pylori* [34]. По уровню антигеликобактерной активности он превосходит другие макролиды (эритромицин, азитромицин) и метронидазол [316]. Действие кларитромицина на *H.pylori in vitro* усиливается при сочетании с амоксициллином [317]. Тем не менее встречаются кларитромицинрезистентные штаммы *H.pylori* [57].

По сравнению с некоторыми другими макролидами (эритромицином, рокситромицином, диритромицином) кларитромицин лучше действует на Bartonellae (*B.henselae*, *B.quintana*, *B.elizabethae*), играющие важную роль в этиологии болезни "кошачьих царапин" и бациллярного ангиоматоза [318].

Резистентными к кларитромицину являются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp.

Хламидии

Кларитромицин примерно в 8 раз превосходит эритромицин по активности против *C.trachomatis* [35]. Кроме того, он сильнее, чем эритромицин, действует на *C.psittaci*. В то же время по действию на *C.pneumoniae* кларитромицин уступает эритромицину [36].

Микоплазмы

Активность кларитромицина против *M.pneumoniae* практически равноценна таковой эритромицина. По сравнению с последним он сильнее действует на *U.urealyticum*. Подобно эритромицину, кларитромицин малоактивен против *M.hominis* [35].

Атипичные микобактерии

Существенным преимуществом кларитромицина перед эритромицином является то, что он способен действовать на многие атипичные микобактерии (комплекс *M.avium*, *M.kansasii*, *M.fortuitum*, *M.chelonae*, *M.leprae*), причем по активности против *M.avium* он в 4 раза превосходит другой "новый" макролид - азитромицин [40].

Токсоплазмы

В отношении *T.gondii* кларитромицин, также как и азитромицин, проявляет протозоостатическое действие [311].

Риккетсии

Кларитромицин активен против риккетсий - *R.conorii*, *R.typhi* и *C.burnetii* [319].

Анаэробы

Среди анаэробной флоры наибольшей чувствительностью к кларитромицину обладают *P.acnes*, *B.melaninogenica*, *C.perfringens* и *P.niger* [123].

Постантибиотический эффект

Кларитромицин обладает постантибиотическим эффектом в отношении *S.pyogenes*, *S.aureus*, *S.pneumoniae* (включая пенициллинрезистентные штаммы), *H.influenzae*, *M.catarrhalis* и *L.pneumophila*, который может продолжаться от 2 до 10 часов. У активного метаболита - 14-гидрокси-кларитромицина - также отмечен постантибиотический эффект против *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *M.catarrhalis* [62,63,64].

Как уже было указано в разделе I, при длительном поддержании суб-МПК концентраций кларитромицина отмечается бактерицидный эффект против *P.aeruginosa* [69].

Иммуотропная активность

Установлено, что кларитромицин способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Так, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин и джосамицин [320]. Выявлен синергидный бактерицидный эффект при сочетании кларитромицина с компонентом сыворотки [321]. Кроме того, в присутствии кларитромицина

увеличивается активность Т-киллеров, что, вероятно, имеет значение при лечении бактериальных инфекций, осложненных вирусными суперинфекциями [322].

Противовоспалительное действие

Предполагается, что положительный эффект кларитромицина при хронических синуситах может быть связан не только с антибактериальной активностью, но и с местным противовоспалительным действием, которое обусловлено ингибированием продукции цитокинов и устранением интраназальной гиперсекреции [323].

У больных с респираторными инфекциями кларитромицин тормозит образование мокроты и улучшает ее реологические свойства [324]. Он ингибирует выработку и высвобождение NO альвеолярными макрофагами, что может иметь значение для купирования воспаления дыхательных путей. Эта способность выражена у кларитромицина в значительно меньшей степени, чем у дексаметазона, но в то же время у амоксициллина и цефаклора она отсутствует вообще [325].

Фармакокинетика

Всасывание. Кларитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудка.

Препарат довольно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, независимо от того, принимается ли он до или после еды. Биодоступность составляет 52-55%, что, по-видимому, связано с пресистемным метаболизмом в печени, в процессе которого частично образуется активный метаболит - 14-гидрокси-кларитромицин. У пожилых людей биодоступность несколько возрастает [326].

Биодоступность кларитромицина у детей при назначении в дозе 7,5 мг/кг примерно такая же, как и у взрослых. Отмечено, однако, несколько более медленное всасывание препарата при применении в виде суспензии. Интересен тот факт, что пиковая концентрация в плазме и ПФК возрастают при приеме во время еды - на 28 и 42% соответственно [327].

Пиковая концентрация кларитромицина в плазме крови развивается через 2-3 часа и составляет 0,62-0,84 мг/л и 1,77-1,89 мг/л после приема 250 и 500 мг соответственно [311]. Среднее значение пикового уровня при достижении равновесной концентрации в крови при приеме кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов составляет 1 мг/л, а в дозе 500 мг каждые 12 часов - 2-3 мг/л [46]. Максимальная концентрация 14-гидрокси-кларитромицина в плазме после приема 100-1200 мг кларитромицина достигается через 3 часа и составляет от 0,34 до 1,43 мг/л.

Недавно разработана лекарственная форма кларитромицина для применения один раз в сутки. Фармакокинетические исследования в сравнении с традиционным двукратным режимом приема показали, что ПФК при приеме по 250 или 500 мг два раза в день эквивалентна таковой при однократном приеме 500 или 1000 мг соответственно [328].

Связывание с белками. Степень связывания кларитромицина с белками плазмы крови составляет, по разным данным, от 42-50 до 65-70%, причем наибольший аффинитет препарат имеет к α_1 -кислороду гликопротеину [46,329]. При повышении концентрации антибиотика в плазме выше 1 мг/л процент его несвязанной фракции увеличивается, что свидетельствует о насыщении белкового депо и возрастании тканевой биодоступности.

Распределение. Обладая высокой липофильностью, кларитромицин хорошо распределяется в организме, создавая высокие уровни во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Объем распределения варьирует от 191 до 306 л [330].

В наибольших концентрациях кларитромицин накапливается в различных тканях и секретах респираторного тракта (табл. 31). Его концентрации в бронхиальном секрете в 3,1 раза, в экссудате среднего уха - в 8,82 раза, в легочной ткани - в 28,7 раза, в миндалинах - в 331 раз и в слизистой носа - в 27,5 раза превышают плазменные. Концентрации препарата в слюне и мокроте примерно соответствуют уровню в плазме. Концентрации 14-гидрокси-кларитромицина в перечисленных структурах примерно в 2 раза ниже самого антибиотика. Существенно, что высокие концентрации и кларитромицина, и его метаболита, которые превышают МПК для основных респираторных патогенов, сохраняются в респираторном тракте более длительно, чем в плазме.

Таблица 31. Концентрации кларитромицина и его активного метаболита в различных тканях и секретах.

Сводные данные H.D. Langtry, R.N. Brogden (1997) [334]

Ткань/секрет	Исследуемая группа	Дозировка, мг	Т, час	С _{пл} , мг/л		С _{тк} , мг/л		Отношение С _{тк} /С _{пл}	
				КЛАР	14-ОН	КЛАР	14-ОН	КЛАР	14-ОН
Слюна	Добровольцы	500 (1 доза)	2 12	4,04 0,95		2,72 0,73		0,67 0,77	
	Операции на ротовой полости	250 x 2 р.д. (3 дня)	2 12	1,68 0,2		2,22 0,29		1,32 1,45	
Мокрота	Бронхоэктазы	250 (1 доза)	4 8	0,75 0,54	0,28 0,23	0,43 0,44	0,24 0,26	0,57 0,81	0,85 1,13
		500 (1 доза)	4 8	2,12 1,31	0,57 0,14	1,49 0,91	0,43 0,33	0,71 0,69	0,75 0,73
Легочная ткань	Резекция легкого	500 x 2 р.д. (3 дня)	4 12	1,75 0,2	0,8 0,23	13,5 2,8	7,2 2,08	7,7 14,0	9,0 9,0
		500 x 2 р.д. (5 доз)	4	1,89	0,8	54,32	5,12	28,7	6,4
	Биопсия легкого	500 x 2 р.д. (7 доз)	4,25	3,96	0,68	16,76	2,66	4,23	3,91
Жидкость, выстилающая альвеолы	Бронхоскопия	500 x 2 р.д. (7 доз)	4,25	3,96	0,68	20,46	1,9	5,17	2,79
	Некурящие добровольцы	500 x 2 р.д. (9 доз)	4 12	3,29 0,91	1,43 0,64	34,02 23,01		11 28	
	Добровольцы	500 (1 доза)	6 12	1,0 0,25	0,6 0,44	39,6 0	0 0	39,6 0	0 0

	Добровольцы	500 x 2 р.д. (5 доз)	4 12	2,2 0,8	1,2 0,4	29,3 48,6	1,3 1,2	13,3 61	1,1 3
Альвеолярные макрофаги	Бронхоскопия	500 x 2 р.д. (7 доз)	4,25	3,96	0,68	372,7	38,61	94,1	56,8
	Некурящие добровольцы	500 x 2 р.д. (9 доз)	4 12	3,29 0,91	1,43 0,64	1996 531	317 124	543 1041	222 594
	Добровольцы	500 (1 доза)	6 12	1,0 0,25	0,6 0,44	181 80,1	40,3 32,8	181 3204	67,2 74,5
	Добровольцы	500 x 2 р.д. (5 доз)	4 12	2,2 0,8	1,2 0,4	505,8 236,5	46,4 13,6	230 296	39 34
Бронхиальный секрет	Обострение хронического бронхита	250 x 2 р.д. (3 дня)	2 12	2,58 0,36	1,19 0,18	2,66 1,1	1,34 0,45	1,03 3,1	1,13 2,5
Миндалины	Тонзиллэктомия	250 x 2 р.д. (3 дня)	2 12	1,22 0,0064	0,58 0,32	2,94 2,12	1,7 1,2	2,41 331	2,9 375
Слизистая носа	Ринопластика	250 x 2 р.д. (3 дня)	2 12	1,08 0,08	0,48 0,96	3,42 2,2	2,04 1,54	3,16 27,5	4,25 16
Экссудат среднего уха	Острый средний отит	7,5 мг/кг x 2 р.д. (6 доз)	2 12	2,93 0,68	1,34 0,85	3,02 7,38	2,52 3,77	0,77 8,82	0,69 3,78

C_{пл} - концентрация в плазме;

C_{тк} - концентрация в ткани или секрете

КЛАР - кларитромицин;

14-ОН - 14-гидрокси-кларитромицин

р.д. - раз в день

Кларитромицин хорошо проникает в ткань предстательной железы и создает в ней концентрации, достаточные для лечения хронического простатита, вызванного хламидиями или уреоплазмами [331].

У детей со средним отитом высокие уровни кларитромицина и его активного метаболита зарегистрированы в экссудате среднего уха [332, 333]. Эти концентрации превышают МПК обоих соединений для основных возбудителей данной инфекции, включая многие штаммы *H. influenzae*.

Проникая во многие органы и ткани, кларитромицин, как и другие макролиды, создает высокие концентрации внутри клеток, что является основой для подавления таких внутриклеточно пролиферирующих возбудителей, как хламидии, легионеллы и токсоплазмы. Накапливаясь в иммунокомпетентных клетках, антибиотик, как уже отмечалось выше, усиливает их фагоцитарную функцию.

Подтверждением внутриклеточной аккумуляции кларитромицина являются его высокие уровни в жидкости, выстилающей альвеолы (соотношение с концентрацией в плазме составляет 5,2 : 1), альвеолярных макрофагах (соотношение - 94 : 1), нейтрофилах (20-38 : 1) и мононуклеарных клетках (16-24 : 1) [335]. По величине равновесной концентрации, достигаемой в жидкости, выстилающей альвеолы, и альвеолярных

макрофагах, кларитромицин имеет превосходство не только перед эритромицином, но и перед азитромицином [336,337].

Кларитромицин и его активный метаболит экскретируются в грудное молоко, где их концентрации составляют соответственно 25 и 75% от уровней в плазме [338].

Как и другие макролиды, кларитромицин плохо проходит через гемато-энцефалический барьер.

Метаболизм. Кларитромицин приблизительно на 78% метаболизируется в печени путем окислительного N-деметилирования и гидроксилирования при участии системы цитохрома P450. При использовании высоких доз возможно насыщение ферментных систем и уменьшение степени метаболизма, что сопровождается повышением биодоступности антибиотика. Так, при увеличении пероральной разовой дозы с 250 до 1200 мг площадь под фармакокинетической кривой возрастает в 13 раз [339]. Как отмечалось выше, главным метаболитом (20%) является микробиологически активный 14-гидроксикларитромицин. Он частично образуется уже в процессе пресистемной биотрансформации кларитромицина, поэтому при пероральном приеме антибиотика концентрации 14-гидроксикларитромицина в плазме выше, чем при внутривенном введении [340].

Экскреция. Кларитромицин выделяется из организма двумя путями: через почки и через билиарную систему. В целом функция почек имеет более важное значение для элиминации кларитромицина, поскольку он выделяется с мочой в сочетании со своим активным метаболитом. При приеме кларитромицина внутрь в дозе 250 мг каждые 12 часов около 20% его выделяется с мочой в неизменном виде и 10-15% - в виде активного метаболита, при приеме в дозе 500 мг через аналогичные интервалы доля неизменного антибиотика в моче составляет 30% при сохранении того же количества метаболита (10-15%). При дальнейшем увеличении дозы количество препарата, выделяющегося с мочой в неизменном виде, возрастает еще в большей степени - до 53%. Экскреция со стулом составляет 40% [41].

Период полувыведения кларитромицина зависит от дозы: при приеме в дозе 500 мг/день он составляет 3-4 часа, а в дозе 1000 мг/день - 5-7 часов. При выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) отмечается значительное увеличение периода полувыведения. При тяжелых заболеваниях печени возрастает доля почечной экскреции кларитромицина, и период полувыведения при этом также может увеличиваться [341]. Снижение общего клиренса антибиотика и его активного метаболита наблюдается у пожилых [326].

Нежелательные реакции

Кларитромицин переносится несколько лучше, чем эритромицин. Общая частота нежелательных реакций, вызываемых кларитромицином, составляет 16-29% [112]. Наиболее часто отмечаются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота (3%), диарея (3%), диспепсия (2%), боли в животе (2%). Примерно у 2% больных наблюдаются головные боли. Более редко могут отмечаться рвота, изменения вкусовой чувствительности, привкус желчи во рту, увеличение печени, аллергические реакции. В большинстве случаев выраженность нежелательных реакций расценивается как слабая или умеренная [132,342].

В редких случаях у больных, длительно получающих высокие дозы кларитромицина - 1000 мг два раза в день (как правило, при инфекциях, вызванных *M.avium* у больных

СПИДом), - могут развиваться нарушения слуха [343]. Факторами риска ототоксичности кларитромицина являются снижение массы тела больных и нарушения функции почек, обусловленные ВИЧ-инфекцией [344].

У 5% больных отмечаются различной степени выраженности изменения активности печеночных трансаминаз. Как показали сравнительные исследования, эти сдвиги происходят реже, чем при применении другого макролида - джосамицина [345]. Описаны также случаи развития гипербилирубинемии и гипопротромбинемии.

При внутривенном введении часто отмечается боль в месте инфузии, что нередко требует отмены препарата [346].

При проведении III фазы исследования суспензии кларитромицина у детей характер и частота возникновения нежелательных реакций оказались практически такими же, как и у взрослых. Несколько чаще отмечаются рвота, сыпи, иногда может наблюдаться лихорадка. Сравнительный анализ показывает, что кларитромицин у детей переносится лучше, чем ко-амоксиклав, но несколько хуже, чем феноксиметилпенициллин [112].

Лекарственные взаимодействия

Кларитромицин рассматривается как потенциально более мощный, чем эритромицин, ингибитор цитохрома P450, уступающий по силе блокирующего действия только тролеандомицину [119,132]. Показано, что он достоверно повышает концентрацию в крови варфарина, карбамазепина, фенитоина, теофиллина (на 20%), эрготамина, циклоспорина, мидазолама. Поэтому в случае их применения одновременно с кларитромицином необходимо строгое наблюдение за пациентами, по возможности тщательный фармакокинетический и фармакодинамический мониторинг с коррекцией режимов дозирования.

Применение кларитромицина в сочетании с рифабутином может сопровождаться появлением нежелательных реакций, характерных для рифабутина, поэтому доза последнего не должна в таких случаях превышать 300 мг/день [347].

Благоприятное фармакокинетическое взаимодействие наблюдается при сочетании кларитромицина с ингибиторами протонного насоса. Кларитромицин ингибирует метаболизм омепразола, а омепразол, в свою очередь, способен ингибировать метаболизм кларитромицина, следствием чего является увеличение концентраций обоих препаратов в плазме [348]. При сочетании кларитромицина с амоксициллином и лансопразолом в плазме возрастают концентрации лансопразола и 14-гидрокси-кларитромицина [349]. Принимая во внимание эти факты, можно рассчитывать на потенциально высокую эффективность таких комбинаций при использовании с целью эрадикации *H. pylori*.

Не рекомендуется сочетать кларитромицин с антигистаминными препаратами терфенадином и астемизолом, а также с прокинетиком цизапридом ввиду опасности развития тяжелых желудочковых аритмий, фибрилляции и остановки сердца. Установлено, что кларитромицин повышает концентрацию в плазме крови H₁-блокатора II поколения - лоратадина [350]. Каких-либо фармакодинамических последствий этого взаимодействия пока не выявлено, но, учитывая появившиеся в последнее время данные о проаритмогенных свойствах лоратадина [351], использование его в сочетании с кларитромицином также представляется нежелательным.

Описано взаимодействие кларитромицина с дизопирамидом, которое проявилось развитием желудочковой тахикардии, сопряженной с расширением интервала QT на электрокардиограмме. Концентрация дизопирамида в плазме в этот момент оказалась выше терапевтического уровня [352].

Имеются сообщения о развитии брадикардии и гликозидной интоксикации при одновременном применении дигоксина и кларитромицина, поэтому в случае таких комбинаций необходим строгий клинический контроль и, при возможности, мониторинг концентрации дигоксина в плазме [353].

Данные о взаимодействии кларитромицина с зидовудином - антиретровирусным препаратом, применяющимся при ВИЧ-инфекции, - противоречивы [354,355].

Клиническое применение

Кларитромицин является эффективным антибиотиком прежде всего для лечения инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей. Он используется при инфекциях, вызванных атипичными микобактериями, а также при язвенной болезни с целью эрадикации *H.pylori*. Есть данные о применении кларитромицина при инфекциях кожи и мягких тканей, токсоплазмозе, урогенитальных, ородентальных и глазных инфекциях.

Стрептококковый тонзиллофарингит

В рандомизированных исследованиях у больных стрептококковым тонзиллофарингитом клиническая эффективность антибиотика составила 91-100% и примерно соответствовал эффективности феноксиметилпенициллина и эритромицина. Эрадикация БГСА составила 88-100% (табл. 32).

Таблица 32. Эффективность кларитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите.

Сводные данные D.H. Peters, S.P. Clissold (1992) [311]

Сравнение препаратов	Дозы	Длительность лечения, дни	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эрадикация, %
Кларитромицин/ ФМП	250 мг x 2 р.д. 250 мг x 4 р.д.	≥ 7	ДС	43	95	88
		≥ 7		47	91	91
Кларитромицин/ ФМП	250 мг x 2 р.д. 250 мг x 3 р.д.	10	ПС	179	97	95
		10		175	97	87
Кларитромицин/ ФМП	250 мг x 2 р.д. 250 мг x 4 р.д.	8-10	ДС	67	100	100
		10-14		58	100	97
Кларитромицин/ эритромицин	250 мг x 2 р.д.	10	ОР	115	97	97
				115	94	97

	500 мг x 2 р.д.				
--	--------------------	--	--	--	--

ФМП - феноксиметилпенициллин

р.д. - раз в день

ДС - двойное слепое; ПС - слепое; ОР - открытое рандомизированное

В двух двойных слепых исследованиях кларитромицина, назначаемый в дозе 250 мг два раза в день в течении 10 дней, не уступая феноксиметилпенициллину по клинической эффективности (97%), превосходил его по степени бактериологической эрадикации (95 и 94% против 87% и 88% соответственно) [356].

Синусит

При остром синусите положительный эффект кларитромицина был отмечен у 84-95% больных, а бактериологическая эрадикация составила при этом 89-92% (табл. 33). По клинической эффективности, которая подтверждается рентгенологическими данными, кларитромицин практически не отличается от ампициллина, ко-амоксиклава и цефаклора. Среди выделенных патогенов преобладали *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* и *M.catarrhalis*.

Таблица 33. Эффективность кларитромицина при остром синусите

Сравнение препаратов	Дозы	Длительность лечения, дни	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эрадикация, %	Литературный источник
КЛАР/ АМОКС	500 мг x 2 р.д. 500 мг x 4 р.д.	7-14 7-14	ПС	55 61	85 80	НД НД	Dubois, Saint-Pierre (1991) [357]
КЛАР/ АМОКС	500 мг x 2 р.д. 500 мг x 3 р.д.	9-11 9-11	ПС	32 35	91 91	89 92	Karma и соавт. (1991) [358]
КЛАР/ АМОКС	250 мг x 2 р.д. 500 мг x 2 р.д.	≤ 14 ≤ 14	ОР	57 57	91 84	89 93	Marchi (1990) [359]
КЛАР/ КАМ	500 мг x 2 р.д. 500 мг x 3 р.д.	≤ 14 ≤ 14	ПС	48 46	98 100	91 96	Saint-Pierre и соавт. (1992) [360]
КЛАР/ КАМ	500 мг x 2 р.д. 500 мг x 3 р.д.	8 8	ОР	145 139	86 85	НД НД	Gehanno и соавт. (1995) [361]
КЛАР/ КАМ	500 мг x 2 р.д. 500 мг x 3 р.д.	14 14	ПС	366 373	93 89	НД НД	Dubois, Devcich (1994) [362]
КЛАР/ КАМ	500 мг x 2 р.д.	10	ОР	40	92,5	НД	Guimas и

ЦФКЛ	2 р.д. 500 мг х 3 р.д.	10		35	91,4	НД	соавт. (1997) [363]
------	------------------------------	----	--	----	------	----	------------------------

КЛАР - кларитромицин; АМОКС - амоксициллин; КАМ - ко-амоксиклав; ЦФКЛ - цефаклор

ПС - простое слепое; ОР - открытое рандомизированное

р.д. - раз в день

НД - нет данных

Есть данные о применении кларитромицина при хронических синуситах. В рандомизированном исследовании установлено, что по эффективности у больных с такими инфекциями кларитромицин при назначении в течение 3 месяцев превосходит эритромицин [364]. Предполагается, что положительный эффект препарата при хронических синуситах может быть связан не только с антибактериальной активностью, но и с местным противовоспалительным действием, которое обусловлено ингибированием продукции цитокинов и устранением интраназальной гиперсекреции [323].

Бронхит

По клинической эффективности при обострениях хронического бронхита, которая составляет от 81 до 97%, кларитромицин не уступает пероральным β-лактамам (ампициллину, амоксициллину, цефаклору, цефуроксим аксетилу, цефподоксим проксетилу) и другим макролидам (джосамицину, азитромицину, диритромицину) (табл. 34). Эрадикация возбудителя при этом отмечается у 75-95% больных.

Таблица 34. Эффективность кларитромицина при обострении хронического бронхита

Сравнение препаратов	Дозы	Длительность лечения, дни	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эрадикация, %	Литературный источник
КЛАР/ АМП	250 мг х 2 р.д. 250 мг х 4 р.д.	6-15 6-15	ПС	29 34	97 91	79 95	Bachand (1991) [365]
КЛАР/ АМП	250 мг х 2 р.д. 250 мг х 4 р.д.	7-14 7-14	ДС	310 326	91 91	88 91	Notario и соавт. (1996) [366]
КЛАР/ АМОКС/ ЦФКЛ	250 мг х 2 р.д. 250 мг х 3 р.д. 250 мг х 3 р.д.	7 7 7	ОР	79 71 72	97 93 92	91 94 88	Mehtar и соавт. (1991) [367]
КЛАР/ ЦА	500 мг х 2 р.д. 500 мг х 2 р.д.	≤ 14 ≤ 14	ПС	30 38	90 89	90 89	Jenkinson и соавт. (1992) [368]
КЛАР/ ИФКЛ	500 мг х 2 р.д.	≤ 14 < 14	ДС	110 106	87 84	90 90	Spiritus и соавт. (1992)

	500 мг x 3 р.д.						[369]
КЛАР/ ЦТБ	500 мг x 2 р.д. 400 мг x 1 р.д.	7-14 7-14	ПС	128 134	87 84	89,5 85	Ziering и соавт. (1995) [370]
КЛАР/ ЦФКС	500 мг x 2 р.д. 500 мг x 2 р.д.	≤ 14 ≤ 14	ДС	118 140	91 91	87 84	Spiritus (1995) [375]
КЛАР/ ЦП	250 мг x 2 р.д. 100 мг x 4 р.д.	10 10	ОР	179 153	81 77	НД НД	Leophonte, Chauvin (1996) [371]
КЛАР/ ДЖОС	500 мг x 2 р.д. 500 мг x 3 р.д.	14 14	ОР	40 42	95 95	95 95	Fraschini (1990) [113]
КЛАР/ АЗИТ	250 мг x 2 р.д. 500 мг x 1 р.д.	7 3	ОР	101 99	87 95	75 93*	Pozzi и соавт. (1994) [373]
КЛАР/ ДИР	250 мг x 2 р.д. 500 мг x 1 р.д.	7 5	ПС	96 95	95 89,5	НД НД	Hosie и соавт. (1995) [372]

КЛАР - кларитромицин; АМП - ампициллин; АМОКС - амоксициллин; ЦА - цефуроксим аксетил;
ЦФКЛ - цефаклор; ЦТБ - цефтибутен; ЦФКС - цефиксим; ЦП - цефподоксим проксетил;
ДЖОС - джосамицин; АЗИТ - азитромицин; ДИР - диритромицин
ОР - открытое рандомизированное; ПС - простое слепое; ДС - двойное слепое
НД - нет данных

* - статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между группами

В одном из исследований кларитромицин по бактериологической эрадикации уступал азитромицину (75 и 93% соответственно), однако по клинической эффективности и общеитоговому влиянию на исход заболевания препараты оказались эквивалентными [373].

В многоцентровом исследовании у больных хроническим бронхитом, осложненным бронхоэктазами, эффективность кларитромицина оказалась более высокой (77%), чем у цефаклора (67%) [374].

Кларитромицин эффективен при обострении бронхита как у некурящих, так и у курящих пациентов, а также у больных пожилого возраста [375,376].

Имеющиеся данные позволяют считать кларитромицин вполне приемлемой альтернативой пероральным аминопенициллинам и цефалоспорином при обострениях хронического бронхита.

Внебольничная пневмония

Согласно данным многих сравнительных исследований кларитромицин высокоэффективен при внебольничной пневмонии. По уровню клинического эффекта (76-97%) кларитромицин, применяемый в дозе 250-500 мг 2 раза в день, не имеет существенных отличий от других макролидов (табл. 35).

Таблица 35. Сравнительная эффективность кларитромицина и других макролидов при внебольничной пневмонии.

Сводные данные G. Gialdroni Grassi, C. Grassi (1995) [36]

Сравнение препаратов	Дозы *	Число больных с положительным эффектом / общее число больных (%)	Бактериологическая эрадикация, %
Кларитромицин/ джосамицин	500 мг x 2 р.д.	84 / 93 (90)	87
	1000 мг x 2 р.д.	58 / 65 (89)	94
Кларитромицин/ джосамицин	500 мг x 2 р.д.	43 / 47 (91)	86
	1000 мг x 2 р.д.	20 / 23 (87)	90
Кларитромицин/ эритромицин	250 мг x 2 р.д.	33 / 34 (97)	НД
	500 мг каждые 6 часов	32 / 32 (100)	НД
Кларитромицин/ эритромицин	250 мг x 2 р.д.	21 / 23 (91)	100
	250 мг x 4 р.д.	24 / 24 (100)	89
Кларитромицин/ эритромицин	250 мг x 2 р.д.	57 / 64 (89)	НД
	500 мг каждые 6 часов	43 / 44 (98)	НД
Кларитромицин/ эритромицин/ эритромицин	250 мг x 2 р.д.	137 / 142 (96)	92
	250 мг каждые 6 часов	48 / 48 (100)	92
	500 мг каждые 6 часов	78 / 81 (96)	100
Кларитромицин/ рокситромицин	250 мг x 2 р.д.	26 / 34 (76)	57
	150 мг x 2 р.д.	26 / 31 (84)	83
Кларитромицин/ эритромицин	250-500 мг x 2 р.д.	26 / 30 (87)	НД
	250-500 мг x 4 р.д.	30 / 30 (100)	НД

* - длительность лечения составляла 7-15 дней

р.д. - раз в день

НД - нет данных

Наиболее частыми патогенами, которые выделялись у больных с инфекциями нижних дыхательных путей в описанных выше исследованиях, были *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *S.aureus* и *S.pneumoniae*. При этом наилучший бактериологический эффект кларитромицин проявлял в отношении пневмококка.

Высокая эффективность кларитромицина, сравнимая с эффектом других макролидов, отмечалась при назначении больным атипичной пневмонией, возбудителями которой являлись *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* и *C.psittaci* [377,378,379]. Применение препарата при легионеллезе в дозе 500-1000 мг внутрь два раза в день в течение 14-35 дней также является весьма успешным [380,381]. В открытом исследовании у 20 пациентов с пневмонией, вызванной *L.pneumophila*, клиническая эффективность кларитромицина, который в первые 15 дней назначался внутривенно по 500 мг два раза в день, а в последующие 20 дней - в такой же дозе внутрь, составила 100% [382].

У больных с тяжелыми формами внебольничной пневмонии кларитромицин может быть использован в виде ступенчатой схемы - сначала внутривенно, а затем внутрь [137]. Если пневмония имеет крайне тяжелое течение, кларитромицин в дозе 500 мг два раза в день внутрь может применяться в сочетании с парентеральным введением цефуроксима [383]. При фармакоэкономической оценке по методу стоимость-эффективность данная комбинация не только не уступает сочетанию цефуроксима с эритромицином, вводимым внутривенно, но и может оказаться более рентабельной [384,385].

В других работах, посвященных исследованию фармакоэкономики кларитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей, также продемонстрированы его преимущества перед пенициллином, амоксициллином, цефаклором и эритромицином. Снижение общей стоимости лечения при использовании кларитромицина связано с более быстрым улучшением состояния больных и уменьшением в связи с этим потребности в анальгетиках, отхаркивающих и противокашлевых препаратах [386,387].

Бронхиальная астма

В связи с предполагаемой ролью внутриклеточных возбудителей в патогенезе бронхиальной астмы проведено пилотное двойное слепое исследование эффективности кларитромицина у больных бронхиальной астмой в сравнении с плацебо. Наличие хронической инфекции *S.pneumoniae* у пациентов было определено серологически, а *M.pneumoniae* - методом полимеразной цепной реакции. Кларитромицин, назначаемый внутрь по 500 мг два раза в день в течение 6 недель, приводил к улучшению состояния больных, что объективно подтверждалось пикфлоуметрией, в то время как в группе, получавшей плацебо, позитивных сдвигов не наблюдалось [185].

Микобактериоз

Специфической областью использования кларитромицина является применение его для лечения и профилактики оппортунистических инфекций у больных со СПИДом. Для лечения диссеминированных инфекций, вызванных внутриклеточным комплексом *M.avium* кларитромицин применяют в дозе 500 мг два раза в день в сочетании с этамбутолом и рифабутином [388]. Такой режим, как показали сравнительные рандомизированные исследования, является более эффективным, чем комбинация рифампицина, этамбутола, клофазимина и ципрофлоксацина [389]. Назначение более высоких доз кларитромицина (1000 мг два раза в день) не сопровождается повышением эффективности, а наоборот, ведет к уменьшению продолжительности жизни пациентов [390].

Кларитромицин может быть использован также при диссеминированных кожных и легочных инфекциях, вызванных *M.chelonae*, *M.xenopi*, *M.marinum* [391,392]. При инфекциях, вызванных *M.chelonae*, кларитромицин более эффективен, чем эритромицин и азитромицин, и может применяться в виде монотерапии. В отношении *M.xenopi* эффективность антибиотика повышается в случае его сочетания с офлоксацином, этамбутолом и клофазимином. Кроме того, кларитромицин, как в виде монотерапии, так и в сочетании с миноциклином, эффективен при инфекциях, вызванных *M.leprae* [168].

Геликобактериоз

Поскольку кларитромицин обладает повышенной кислотоустойчивостью, он находит широкое применение у больных язвенной болезнью для эрадикации *H.pylori*. Существенно, что кларитромицин имеет преимущества перед некоторыми другими макролидами (эритромицином, азитромицином) в плане сохранения выраженности антигеликобактерного эффекта при снижении pH среды [393]. Природная устойчивость *H.pylori* к кларитромицину встречается значительно реже (4%), чем к традиционно используемому метронидазолу (11%) [394]. Наилучший эффект отмечается при использовании кларитромицина в различных комбинациях с другими

антибиотиками, активными против данного патогена, и мощными антисекреторными препаратами из группы ингибиторов протонного насоса. Так, в случае сочетания кларитромицина с омепразолом эрадикация геликобактера может достигать 94% [395]. Эффективная (более 90%) и быстрая (в течение 1 недели) эрадикация отмечается при назначении тройной комбинации: омепразол + кларитромицин + нитроимидазоловый препарат [396]. Вместо нитроимидазолов (метронидазола или тинидазола), которые иногда плохо переносятся, в данную комбинацию можно включать амоксициллин [397]. Высокая степень эрадикации *H. pylori* (93-96%) достигается также при сочетании кларитромицина с метронидазолом (или амоксициллином) и пантопразолом [398].

Инфекции кожи и мягких тканей

Результаты контролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности кларитромицина (74-96%) при инфекциях кожи и мягких тканей [311]. Эрадикация возбудителей, наиболее частыми из которых были *S. aureus*, составила 86-93%. В сравнительных исследованиях кларитромицин по эффективности не уступал эритромицину и цефадроксилу [399,400].

Токсоплазмоз

Учитывая протозоостатический характер действия кларитромицина на *T. gondii*, при тяжелых формах токсоплазмоза (например, при энцефалите у больных со СПИДом) его необходимо применять в сочетании с пириметамином [164,401].

Урогенитальные инфекции

Эффективность кларитромицина при лечении урогенитальных инфекций изучена в нескольких контролируемых исследованиях. Наилучший клинический эффект отмечен при хламидийных уретритах и цервицитах [402]. У пациентов с уретритами, вызванными *U. urealyticum*, применение данного антибиотика также является весьма успешным. В то же время недостаточной является эффективность кларитромицина при гонорейных уретритах или имеющих смешанную (хламидии + гонококки) этиологию [403].

Ородентальные инфекции

Отмечена достаточно высокая эффективность кларитромицина при ородентальных инфекциях, таких как периодонтит, перикоронит и оссеит [404,405]. В сравнительных исследованиях установлено, что при данной патологии кларитромицин не уступает джосамицину.

Глазные инфекции

Ряд данных свидетельствует о возможности эффективного применения кларитромицина при блефаритах, дакриоциститах, кератитах [406].

Рак легкого

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Японии, установлено, что кларитромицин при длительном применении (400 мг/день внутрь) увеличивает продолжительность жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Эффект препарата связывают с его иммуномодулирующей активностью [638,639].

Профилактическое применение

Профилактическое использование кларитромицина при СПИДе (500 мг два раза в день в виде монотерапии) уменьшает риск инфицирования *M.avium* и снижает смертность больных [407]. При этом возможен профилактический эффект препарата и в отношении пневмоцистной пневмонии [408].

Согласно последним рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, кларитромицин является одним из альтернативных препаратов для профилактики бактериального эндокардита в стоматологии, при проведении бронхоскопии и эзофагоскопии [190]. Он назначается по 500 мг внутрь за 1 час до манипуляции.

Применение в педиатрии

Кларитромицин в дозе 7,5 мг/кг два раза в день в виде суспензии обладает высокой эффективностью при применении у детей с тонзиллофарингитами, острыми средними отитами, инфекциях кожи и мягких тканей [409,410,411]. По эффективности при тонзиллофарингите он не уступает феноксиметилпенициллину, при остром среднем отите - амоксициллину, ко-амоксиклаву, цефуроксим аксетилу и азитромицину, при инфекциях кожи и мягких тканей (от слабой до умеренной степени) - эритромицину и цефадроксилу.

При некоторых инфекциях верхних дыхательных путей рассматривается возможность назначения кларитромицина коротким курсом. Так, в простом слепом рандомизированном исследовании показано, что у детей от 6 месяцев до 12 лет со стрептококковым тонзиллофарингитом клиническая эффективность кларитромицина при приеме в дозе 7,5 мг/кг в течение 5 дней составляет 95% и не отличается от таковой феноксиметилпенициллина, принимаемого по 13,3 мг/кг 3 раза в день в течение 10 дней. При этом по степени эрадикации БГСА кларитромицин имеет преимущество - 94% против 78% у феноксиметилпенициллина [412]. Согласно данным некоторых авторов, 5-дневный курс приема препарата при остром среднем отите является столь же эффективным, как и 10-дневный [413]. В несравнительном исследовании установлено, что кларитромицин, назначаемый при остром среднем отите по 7,5 мг/кг два раза в день, в 1-й день устраняет боль в ухе у 71,5% детей, а во 2-й день - еще у 25,5%. Полное выздоровление или значительное улучшение у 97 из 98 наблюдавшихся детей было отмечено на 5 день лечения [414]. В то же время имеются сообщения о развитии пневмококкового менингита у детей раннего возраста по окончании 5-дневного лечения кларитромицином [128].

Клиническая эффективность кларитромицина при синуситах, ассоциированных со средними отитами, по данным несравнительного исследования, составляет 74-89% [415].

Инфекции нижних дыхательных путей у детей, такие как острые бронхиты, пневмонии, бронхопневмонии, также хорошо поддаются лечению кларитромицином, назначаемым как в виде суспензии, так и в виде таблеток по 50 мг [311,416]. В сравнительных исследованиях выявлено, что по степени и скорости развития клинического эффекта при этих заболеваниях кларитромицин не уступает амоксициллину, ко-амоксиклаву и цефаклору [417,418]. При атипичных пневмониях, вызванных *M.pneumoniae* или *S.pneumoniae*, кларитромицин в дозе 15 мг/кг/день в 2 приема в течение 10 дней не уступает по эффективности эритромицину (40 мг/кг/день в 2-3 приема) [419].

Отмечен положительный эффект кларитромицина у детей раннего возраста (от 2 месяцев до 3 лет) с бронхопальмональной дисплазией, которая связана с колонизацией дыхательных путей *U.urealyticum* [420]. Предполагается, что

своевременная адекватная терапия детей с такой патологией может предупредить последующее развитие у них бронхиальной астмы.

Кларитромицин превосходит эритромицин по бактериологической эффективности при коклюше. В сравнительном исследовании выявлено, что эрадикация *B.pertussis* в результате 7-дневного применения кларитромицина по 10 мг/кг/день (в 2-3 приема) составляет 100%, в то время как после 2-недельного приема эритромицина (40-50 мг/кг/день) - 89% [141].

Имеются ограниченные данные об эффективности кларитромицина у детей с кишечными инфекциями, вызванными *S.jejuni* [119].

Длительное (в течение 6 месяцев) применение кларитромицина в сочетании с рифабутином эффективно у детей с лимфаденитами, вызванными внутриклеточным комплексом *M.avium* [421].

У детей с факторами риска развития бактериального эндокардита кларитромицин, как и у взрослых, может использоваться профилактически перед стоматологическими процедурами, бронхо- или эзофагоскопией. Назначается по 15 мг/кг за 1 час до манипуляции [190].

Противопоказания и меры предосторожности

Кларитромицин противопоказан у лиц с гиперчувствительностью к нему и другим макролидам. Кларитромицин входит в категорию "С", то есть ту группу препаратов, которые не следует применять при беременности, поскольку имеются данные о возможности его нежелательного влияния на плод [123].

Безопасность кларитромицина не определена у детей до 6 месяцев.

Препарат следует с осторожностью назначать при заболеваниях печени. У больных с почечной недостаточностью и тяжелыми нарушениями функции печени необходимо снижать дозу.

Не рекомендуется применять кларитромицин одновременно с терфенадином, астемизолом и цизапридом ввиду высокого риска развития тяжелых, потенциально фатальных, желудочковых аритмий.

Формы выпуска и дозировка

Кларитромицин зарегистрирован в России под торговыми марками Клацид, Клацид СР (фирма Abbott Laboratories, США; фирма Sanofi-Synthelabo, Франция) и Фромилид (фирма KRKA, Словения). В США используется под торговой маркой Biaxin (Abbott Laboratories).

Выпускается в следующих лекарственных формах:

- таблетки по 250 и 500 мг;
- таблетки замедленного высвобождения, 500 мг;
- порошок для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах: 1,5 г в 60 мл и 2,5 мг в 100 мл; приготовленная суспензия содержит 125 мг в 5 мл;
- порошок для приготовления инъекционных растворов по 500 мг во флаконах.

Обычная доза кларитромицина для взрослых составляет 250 мг два раза в день внутрь или по 500 мг один раз в день таблетки замедленного высвобождения. При тонзиллофарингитах лечение необходимо проводить в течение 10 дней. При синуситах

и инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *H.influenzae* необходимо назначать по 500 мг два раза в день. При тяжелых формах инфекций в первые несколько суток препарат можно вводить внутривенно капельно по 500 мг каждые 12 часов. Длительность курса составляет от 7 до 14 дней, в зависимости от тяжести инфекции.

У больных с инфекциями, вызванными комплексом *M.avium*, кларитромицин назначается по 500 мг два раза в день внутрь в течение длительного времени в сочетании с этамбутолом и рифабутином. Для профилактики данных инфекций препарат следует применять в дозе 500 мг два раза в день внутрь в виде монотерапии. Детям кларитромицин назначается из расчета 7,5 мг/кг два раза в день (максимальная доза - 250 мг/день) в течение 5-10 дней.

Для профилактики бактериального эндокардита - взрослым 500 мг, детям 15 мг/кг за 1 час до стоматологической процедуры, бронхо- или эзофагоскопии.

У пожилых и пациентов с печеночной недостаточностью дозу кларитромицина можно не снижать, если функция почек не нарушена. При выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) доза должна быть уменьшена в 2 раза.

Резюме

Кларитромицин является высокоэффективным макролидным антибиотиком, который может применяться как внутрь, так и парентерально. Он имеет следующие преимущества перед эритромицином:

- устойчивость в кислой среде;
- более стабильная биодоступность, не зависящая от пищи;
- меньшая кратность приема (2 раза в день);
- эффективность против атипичных микобактерий.

Позитивные результаты многих контролируемых клинических исследований дают возможность наиболее широко использовать кларитромицин при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей у взрослых и детей. В отличие от большинства других макролидов он является препаратом выбора для эрадикации *H.pylori* при язвенной болезни, а также при профилактике и терапии микобактериоза у больных со СПИДом.

ДИРИТРОМИЦИН

Диритромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, продуктом конденсации эритромициламина и метоксиацетальдегида. Разработан фармацевтической компанией Dr. Karl Thomae GmbH, являющейся подразделением компании Boehringer Ingelheim (Германия). Представляет собой С9-оксазиновое производное эритромициламина, близкого по структуре к эритромицину (рис. 16). Особенностью диритромицина является то, что он как в условиях *in vivo*, так и *in vitro* подвергается быстрому неферментативному гидролизу с образованием эритромициламина, который, также как и исходное вещество, обладает микробиологической активностью.

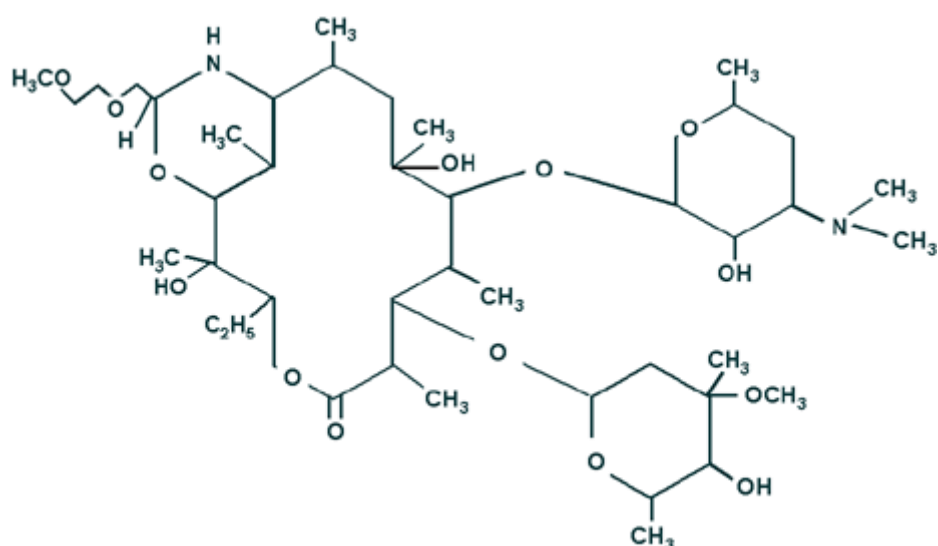


Рис. 16. Химическая структура диритромицина

Особенности антибактериального действия

Характер антибактериального действия диритромицина может зависеть от ряда факторов. Так, его активность *in vitro* против некоторых штаммов *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *S.aureus* и *H.influenzae* возрастает при добавлении в среду сыворотки крови [422]. В отношении *S.aureus*, *S.epidermidis* и *E.faecalis* может иметь место "инокулюм"-эффект, но в то же время чувствительность *S.pyogenes* к диритромицину не зависит от микробного числа. Наиболее выраженную антибактериальную активность диритромицин, также как и эритромицин, и другие макролиды, проявляет в щелочной среде (pH 7,4-8) [423].

Спектр активности

Диритромицин и его активный метаболит эритромициламин обладают практически таким же спектром антимикробной активности, как и эритромицин, но несколько уступают ему по силе действия *in vitro* (табл. 36).

Таблица 36. Сравнительная активность диритромицина и эритромицина против некоторых микроорганизмов.

По А. Bauernfeind (1993) [26]

Микроорганизм	Антибиотик	МПК (мг/л)		
		Диапазон	50%	90%
<i>S.aureus</i>	Диритромицин	0,25-8	0,5	4
	Эритромицин	0,13-4	0,25	1
<i>S.epidermidis</i>	Диритромицин	0,25-4	0,25	1
	Эритромицин	0,13-0,25	0,25	0,25
<i>S.saprophyticus</i>	Диритромицин	0,13-1	0,5	0,5
	Эритромицин	0,13-0,25	0,13	0,25
<i>S.pneumoniae</i>	Диритромицин	0,25-1	0,13	0,25

	Эритромицин	0,03-0,5	0,06	0,06
<i>S.pyogenes</i>	Диритромицин	0,13-0,5	0,13	0,25
	Эритромицин	0,03-0,06	0,03	0,06
<i>C.diphtheriae</i>	Диритромицин	0,03-0,06	0,06	0,06
	Эритромицин	0,008-0,016	0,008	0,016
<i>B.pertussis</i>	Диритромицин	0,03-0,013	0,03	0,03
	Эритромицин	0,008-0,06	0,008	0,03
<i>H.influenzae</i>	Диритромицин	4-8	8	8
	Эритромицин	2-4	2	4
<i>M.catarrhalis</i>	Диритромицин	0,06-0,25	0,13	0,25
	Эритромицин	0,03-0,25	0,13	0,13
<i>N.gonorrhoeae</i>	Диритромицин	0,25-2	1	2
	Эритромицин	0,03-0,25	0,03	0,25
<i>Bacteroidesspp.</i>	Диритромицин	2-32	8	32
	Эритромицин	0,03-4	0,13	2

Грамположительная флора

Диритромицин активен против *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, метициллинчувствительных штаммов стафилококка, *C.diphtheriae*. По величине МПК для грамположительных микроорганизмов диритромицин и эритромициламин, как правило, существенно не отличаются друг о друга, но в некоторых случаях МПК эритромициламина может быть в 2 раза ниже [212]. Метициллинрезистентные штаммы *S.aureus* устойчивы к диритромицину. Препарат практически не действует на энтерококки.

Грамотрицательная флора

Среди грамотрицательной микрофлоры к диритромицину наиболее чувствительны *H.pylori*, *C.jejuni*, *M.catarrhalis*, *B.pertussis* и некоторые штаммы *N.gonorrhoeae* [424]. Диритромицин слабее, чем эритромицин, действует на *H.influenzae* и *L.pneumophila*. Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* устойчивы к диритромицину.

Эритромициламин по активности против грамотрицательной флоры не имеет никаких отличий от диритромицина.

Хламидии, микоплазмы

По активности против *M.pneumoniae* и *C.trachomatis* диритромицин практически не отличается от эритромицина, но слабее действует на *C.pneumoniae* [425,426]. Большинство штаммов *C.psittaci* устойчивы к диритромицину [427].

Анаэробы

Диритромицин в целом уступает эритромицину и другим макролидам по антианаэробной активности. Среди анаэробов к нему чувствительны только *P.acnes*, некоторые штаммы *C.perfringens* и *C.difficile* [26].

Иммунотропная активность

Определенную роль в антибактериальном эффекте диритромицина играет его взаимодействие с иммунокомпетентными клетками макроорганизма. Как сам антибиотик, так и его активный метаболит эритромициламин способны аккумулироваться в нейтрофилах и альвеолярных макрофагах, усиливая при этом их фагоцитарную активность и изменяя некоторые другие функции [428]. Установлено, например, что диритромицин и эритромициламин тормозят нейтрофильный окислительный "взрыв" [74]. В экспериментальных исследованиях выявлено противовоспалительное действие диритромицина, которое связывают именно с антиоксидантными свойствами препарата [429].

Фармакокинетика

Всасывание. Диритромицин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем его абсорбция может несколько усиливаться в присутствии пищи [355]. После приема внутрь в дозе 500, 750 и 1000 мг пиковая концентрация препарата в плазме, развивающаяся через 4-5 часов, составляет соответственно 0,29, 0,64 и 0,41 мг/л [434]. Равновесная концентрация достигается через 4-7 дней. Биодоступность диритромицина довольно низкая - 6-14% .

Связывание с белками. Диритромицин только на 19% связывается с белками плазмы, главным образом, с α_1 -кислым гликопротеином [430].

Распределение. Диритромицин обладает очень высокой липофильностью, благодаря которой он быстро покидает сосудистое русло (это - основная причина низкой биодоступности) и распространяется по различным тканям и средам, создавая в них стабильные депо. Диритромицин имеет большой объем распределения - до 800 л. Высокие концентрации антибиотика и его активного метаболита эритромициламина, в 20-40 раз превышающие их уровни в плазме, зарегистрированы в легочной ткани (причем не только нормальной, но и патологически измененной), слизистой носа и бронхов, бронхиальном секрете, миндалинах, предстательной железе (табл. 37). Важным фармакокинетическим свойством диритромицина является его длительное сохранение в тканях в терапевтических концентрациях. Так, например, терапевтические уровни диритромицина в легких поддерживаются до 48-72 часов [431]. В ткани миндалин высокие концентрации антибиотика, превышающие МПК для *S. pyogenes*, сохраняются в течение 5 дней после его отмены [432].

Таблица 37. Концентрации диритромицина в некоторых тканях и средах.

По E. Bergogne-Berezin (1993) [430]

Ткань/среда	Доза, мг	Время после приема препарата, час	Концентрация в ткани/среде, мг/кг, мг/л	Соотношение тканевой и сывороточной концентрации
Паренхима легких	250 (м.п.)	4	1,58/1,45*	≈ 19
		12	2,03/1,60*	≈ 40
		24	2,39/3,81*	
Слизистая бронхов	500 (2 дня)	12	1,3	> 26
	500 (5 дней)	12	1,7	> 34
	750 (о.п.)	12	1,4	> 28
	500 (5 дней)**	24	6,51	

		48	6,61	
		72	5,67	
Бронхиальный секрет	750 (о.п.)	12	1,3	1,8
	250 (м.п.)	3	1,04	1,7
		6	0,84	6,4
		12	0,41	4,0
		24	0,49	10,0
	500 (5 дней)**	24	1,26	
		48	0,61	
		72	0,84	
Слизистая носа	500 (о.п.)	24	0,59	19,7
	500 (м.п.)	12	1,86	26,5
		24	0,27	
Миндалины	500 (м.п.)	4	3,6	20
		15	1,8	22
		24	1,37	4,4
	500 (о.п.)	12	1,06	12,0
		24	0,6	20
	500 2 р.д. (2 дня)	3-5	2,95	21
		14-16	1,7	
Предстательная железа	500 2 р.д.	17	6,52	34

м.п. - многократные приемы, о.п. - однократный прием

р.д. - раз в день

* - концентрация в патологически измененной ткани

** - более поздние данные, полученные с помощью метода волоконнооптической бронхоскопии и биопсии

Большое клиническое значение имеет свойство диритромицина целенаправленно концентрироваться в воспалительных экссудатах, содержащих фагоцитарные клетки. Как уже указывалось выше, антибиотик способен аккумулироваться в нейтрофилах и альвеолярных макрофагах, создавая в них концентрации значительно более высокие, чем во внеклеточной среде. По степени накопления в фагоцитарных клетках диритромицин превосходит эритромицин. Выявлено, что при инкубации диритромицина *in vitro* в среде, содержащей нейтрофилы человека, его внутриклеточные концентрации достигают значительно больших величин [433]. Концентрации диритромицина в альвеолярных макрофагах на пятый день лечения больного бронхитом в 5,6 раза превышают концентрации эритромицина [428].

Метаболизм. Как отмечалось, диритромицин в организме подвергается быстрому гидролизу, в результате которого образуется активный метаболит эритромициламин. В течение 35 минут после приема гидролизуется 60-90% антибиотика, а спустя 1,5 часа плазменная конверсия диритромицина в эритромициламин является практически полной [434]. Никаких других метаболитов диритромицина в организме не обнаружено.

Экскреция. Выведение препарата осуществляется медленно, главным образом, в виде эритромициламина. Более 90% экскретируется через билиарную систему и далее со стулом [355]. При приеме внутрь 500 мг диритромицина максимальная его концентрация в желчи составляет 139 мг/л [435]. Почечная экскреция составляет всего 1,2-2,9%, причем в основном в течение первых 48 часов.

Длительность периода полувыведения колеблется в большинстве случаев между 30 и 44 часами, но иногда достигает 65 часов [434]. При заболеваниях билиарной системы

снижается как печеночный, так и почечный клиренс препарата. Период полувыведения в этих условиях может увеличиваться почти до 75 часов, однако это не требует коррекции стандартного режима дозирования диритромицина (500 мг один раз в день в течение 10 дней). Никаких изменений дозы не производится и у больных с почечной недостаточностью. Антибиотик практически не удаляется из организма при проведении гемодиализа [436].

Нежелательные реакции

Переносимость диритромицина была оценена в нескольких контролируемых исследованиях, в которых приняло участие большое количество пациентов. Установлено, что диритромицин по частоте нежелательных реакций практически не отличается от других макролидов - эритромицина, рокситромицина, миокамицина, - которые использовались в качестве препаратов сравнения [437].

Наиболее часто регистрировались реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе (5,6%), диареи (5,0%) и тошноты (4,9%). Наблюдались также головные боли, причем они возникали чаще (4,5%), чем у пациентов, принимавших контрольные препараты. Другие нежелательные реакции включали явления ринита (2,9-6%), одышку (2,2-2,5%), приступы бронхоспазма (1,9-4,3%), астенизацию (2,4-3,5%), усиление кашля (3,0-3,8%), головокружение (1,3-2,4%) и сыпи (0,4-3,1%). Некоторые исследователи отмечают, что диритромицин чаще по сравнению с эритромицином вызывает тошноту, диарею и боли в животе [438,439]. По другим данным, диритромицин переносится лучше, чем эритромицин [440].

В подавляющем большинстве случаев степень выраженности нежелательных реакций, вызываемых диритромицином, расценивалась как слабая (63,2%) и умеренная (30,5%). Преждевременное прекращение приема препарата потребовалось всего лишь у 3,1% больных и было связано, в основном, с сильными болями в животе или тошнотой. Существенных изменений лабораторных параметров при применении диритромицина не зафиксировано. У пожилых пациентов каких-либо отличий по частоте и характеру нежелательных реакций по сравнению с пациентами более молодого возраста не выявлено.

Лекарственные взаимодействия

Диритромицин, в отличие от других 14-членных макролидов, практически не образует неактивные комплексы с цитохромом P450 и поэтому является очень слабым его ингибитором [441]. При совместном применении не происходит существенных изменений концентраций в крови таких препаратов (традиционно взаимодействующих с макролидами), как теофиллин, циклоsporин, терфенадин [355]. Исследований, направленных на выяснение возможности взаимодействия диритромицина с карбамазепином, пока не проводилось.

Всасывание диритромицина в желудочно-кишечном тракте несколько усиливается при одновременном приеме H₂-блокатора циметидина или антацидного препарата "Маалокс ТС", что сопровождается увеличением пиковой концентрации в крови и ПФК [434].

Клиническое применение

Основными показаниями к применению диритромицина являются инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, а также инфекции кожи и мягких тканей, при которых эффективность данного антибиотика доказана многими контролируемые клиническими исследованиями.

Стрептококковый тонзиллофарингит

В сравнительных исследованиях, проведенных у пациентов со стрептококковыми тонзиллофарингами, не выявлено существенных отличий диритромицина по клинической (84-100%) и бактериологической (79-96%) эффективности от феноксиметилпенициллина, эритромицина и мидекамицина ацетата (табл. 38). Однако, согласно данным бактериологического обследования больных, которое проводилось в отдаленный период - через 3-5 недель после завершения лечения, - диритромицин уступает эритромицину по способности вызывать эрадикацию БГСА [440]. Возможно, это связано с тем, что эритромицин (МПК₉₀ 0,06) превосходит диритромицин по активности против данного микроорганизма.

Таблица 38. Сравнительная эффективность диритромицина и других антибиотиков при стрептококковом тонзиллофарингите.

Сравнение препаратов	Дозы, мг	Длительность лечения, дни	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %	Литературный источник
ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д. 250 x 4 р.д.	10 10	ДС	169 167	94,1 94,6	79,3 (69,9) * 86,2 (86,1)	Derriennic и соавт. (1993) [440]
ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д. 250 x 4 р.д.	10 10	ДС	111 117	84,7 85,5	80,1 85,5	McCarty и соавт. (1992) [124]
ДИР/ ФМП	500 x 1 р.д. 250 x 4 р.д.	10-14 10-14	ДС	121 136	96,7 94,1	90,1 90,4	McCarty и соавт. (1993) [442]
ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д. 250 x 4 р.д.	10 10	ДС	97 99	91,7 93,9	81,4 86,9	Muller, Wettich (1993) [443]
ДИР/ МИД	500 x 1 р.д. 600 x 2 р.д.	10 10	ДС	30 28	100 96,4	96,7 92,9	Ruggiero и соавт. (1993) [28]

ДИР - диритромицин; ЭР - эритромицин; ФМП - феноксиметилпенициллин; МИД - мидекамицина ацетат
р.д. - раз в день

* - в скобках указаны данные бакобследования через 3-5 недель после завершения лечения

Данные об использовании диритромицина при синуситах и средних отитах в литературе отсутствуют.

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

Ряд контролируемых исследований был посвящен оценке эффективности диритромицина при заболеваниях нижних дыхательных путей: обострениях хронического бронхита и внебольничных пневмониях. Антибиотик назначался больным в дозе 500 мг в день в течение 5-14 дней. Сопоставление его по уровню эффекта с другими макролидами - эритромицином, кларитромицином, рокситромицином и мидекамицина ацетатом - практически не выявило различий между препаратами (табл. 39).

Таблица 39. Сравнительная эффективность диритромицина и других макролидов при инфекциях нижних отделов дыхательных путей.

Сводные данные R.N. Brogden, D.H. Peters (1994) [424]

Инфекция	Сравнение препаратов	Дозы, мг	Длительность лечения, дни	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %
ОХБ	ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д.	7	89	90 (99) *	75
		250 x 4 р.д.	7	113	92 (95)	75
ОХБ	ДИР/ МИД	500 x 1 р.д.	5-7	78	95	86
		600 x 2 р.д.	5-7	83	88	84
ОХБ	ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д.	5	249	83	74
		250 x 4 р.д.	7	250	83	81
ОХБ	ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д.	7	101	86	84 (87)
		250 x 4 р.д.	7	81	89	82 (90)
ОХБ	ДИР/ РОКС	500 x 1 р.д.	5	142	95 (99)	93 (98)
		150 x 2 р.д.	7	146	96 (95)	91 (96)
ОХБ	ДИР/ КЛАР	500 x 1 р.д.	5	95	90 (99)	69 (96)
		250 x 2 р.д.	7	96	96 (95)	72 (93)
ВБП	ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д.	10-14	90	95	91 (90)
		250 x 4 р.д.	10-14	83	100	88 (87)
ВБП	ДИР/ ЭР	500 x 1 р.д.	12	127	92 (95)	93
		250 x 4 р.д.	12	118	92 (92)	90

ОХБ - обострение хронического бронхита; ВБП - внебольничная пневмония

ДИР - диритромицин; ЭР - эритромицин; МИД - мидекамицина ацетат; РОКС - рокситромицин; КЛАР - кларитромицин

р.д. - раз в день

* - в скобках указаны данные клинической и бактериологической эффективности через 10-14 дней после завершения лечения

Клиническая эффективность диритромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей варьировала от 83 до 99%, бактериологическая эрадикация при этом составляла 74-98%. Среди выделенных патогенов преобладали *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, а у некоторых больных были идентифицированы микоплазмы, хламидии и легионеллы. Следует отметить, что по степени эрадикации *H.influenzae* диритромицин уступает эритромицину (62 и 95% соответственно) [444]. Именно ввиду низкой активности диритромицина против данного микроорганизма некоторые исследователи не рекомендуют использовать его в качестве эмпирической

терапии инфекций нижних дыхательных путей [132]. В то же время, согласно другим данным, высокие и длительно поддерживающиеся концентрации диритромицина в слизистой бронхов и бронхиальном секрете позволяют преодолевать относительную устойчивость гемофильной палочки, обеспечивая хороший эффект препарата у больных с обострениями хронического бронхита [445,446].

Инфекции кожи и мягких тканей

В нескольких контролируемых исследованиях у больных с инфекциями кожи и мягких тканей, таких как пиодермия, импетиго, целлюлит, подкожный абсцесс, инфицированные язвы, раневая инфекция, диритромицин сравнивался по эффективности с другими макролидами - эритромицином и мидекамицина ацетатом [27,447,448]. Как клиническая, так и бактериологическая эффективность диритромицина оказалась весьма высокой - 84-96%, причем статистически достоверных различий в эффективности препаратов не отмечено. В большинстве случаев в качестве патогена выявлялся *S.aureus*, эрадикация которого в результате применения диритромицина составила 86,2%. У некоторых больных были выделены *S.pyogenes* и коагулазо-негативные стафилококки.

Противопоказания и меры предосторожности

Диритромицин противопоказан лицам с известной гиперчувствительностью к нему.

В связи с отсутствием данных, доказывающих безопасность диритромицина у детей моложе 12 лет, беременных и кормящих, препарат нельзя назначать этим категориям пациентов.

Формы выпуска и дозировка

Диритромицин зарегистрирован в России под торговой маркой Динабак (фирма Eli Lilly, США). Выпускается в таблетках по 500 мг.

Назначается в дозе 500 мг один раз в сутки, желательно во время еды либо в течение 1 часа до или после еды. При внебольничных инфекциях нижних отделов дыхательных путей продолжительность курса приема препарата может составлять от 5 до 7 дней. При стрептококковых тонзиллофарингитах диритромицин следует принимать не менее 10 дней. У больных пожилого возраста, при почечной недостаточности, при нарушениях функции печени и билиарной системы слабой/умеренной степени никаких коррекций дозировки препарата не требуется.

Резюме

Диритромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом. По эффективности при стрептококковых тонзиллофарингитах, внебольничных инфекциях дыхательных путей, а также при инфекциях кожи и мягких тканей практически не отличается от эритромицина. Преимуществами препарата по сравнению с эритромицином являются:

- хорошее всасывание в желудочно-кишечном тракте, причем улучшающееся в присутствии пищи;
- создание высоких и стабильных тканевых концентраций;

- длительный период полувыведения, что обеспечивает возможность приема один раз в день;
- отсутствие клинически значимого взаимодействия с другими препаратами.

К недостаткам диритромицина следует отнести невозможность применения у детей до 12 лет, беременных и кормящих. Кроме того, на основании имеющихся данных, препарат может быть использован при ограниченном числе заболеваний. Не установлена, в частности, его эффективность при средних отитах, синуситах, урогенитальных и ородентальных инфекциях.

ФЛУРИТРОМИЦИН*

Полусинтетический 14-членный макролид, фторированное производное эритромицина А (рис. 17). Наличие атома фтора в положении С-8 придает препарату стабильность в кислой среде. В виде этилсукцинатного эфира находится на стадии клинического исследования.

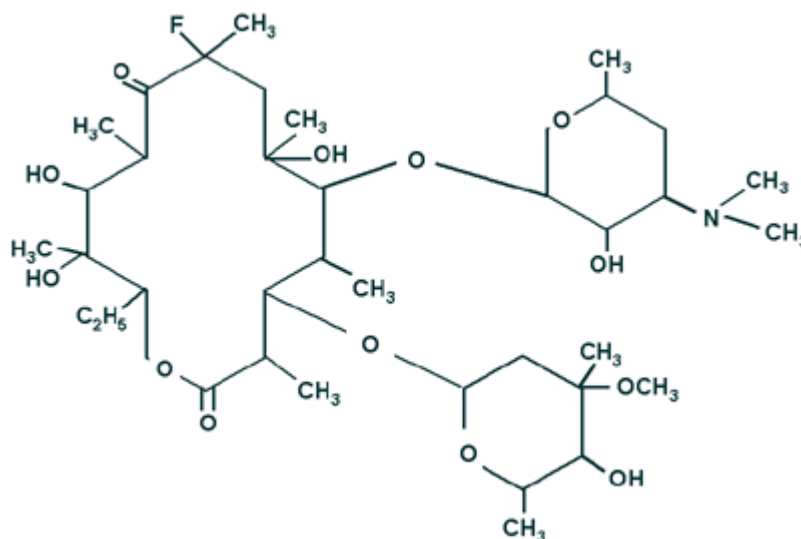


Рис. 17. Химическая структура флуритромицина

По спектру активности флуритромицин практически не отличается от эритромицина. Действие *in vivo* может усиливаться в присутствии сыворотки крови. Отмечен постантибиотический эффект. Как и другие 14-членные макролиды, флуритромицин обладает антиоксидантными свойствами [449].

Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, причем биодоступность не зависит от приема пищи. При приеме флуритромицина этилсукцината в дозе 375 мг внутрь максимальная концентрация в сыворотке отмечается через 1 час и составляет $1,41 \pm 0,49$ мг/л. Период полувыведения - $3,94 \pm 1,42$ часа [450].

Получены данные об эффективности флуритромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей [451].

* Не зарегистрирован в России

КЕТОЛИДЫ

Кетолиды представляют собой новый подкласс полусинтетических 14-членных макролидных антибиотиков, который был разработан фармацевтической компанией Aventis Pharma. Они характеризуются наличием кетогруппы в 3-м положении макролактонного кольца вместо сахара кладинозы (рис. 18).

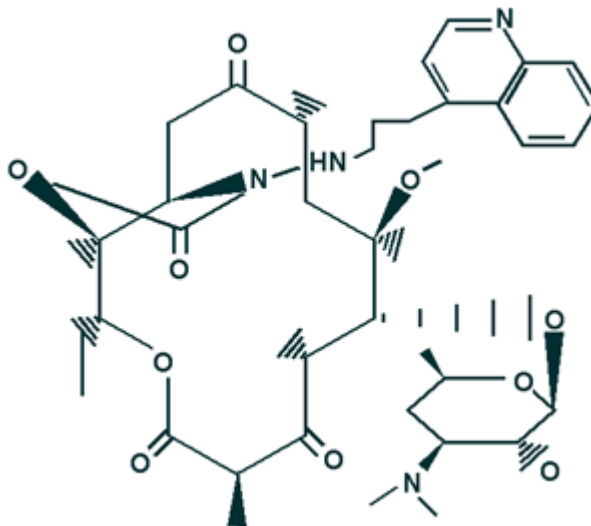


Рис. 18. Химическая структура кетолидов

Кетолиды обладают высокой активностью против различных возбудителей инфекций дыхательных путей, включая полирезистентные штаммы *S.pneumoniae*, других грамположительных кокков и *H.influenzae*. Кетолиды неактивны против аэробных грамположительных палочек (*Enterobacteriaceae*, неферментирующие бактерии) и неспорообразующих анаэробов рода *Bacteroides*.

Механизм действия кетолидов, как и других макролидных антибиотиков, линкосамидов и стрептограминов (MLS-группа), связан с ингибированием синтеза белка на этапе трансляции. Однако имеющиеся различия в участках связывания с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы обуславливают отсутствие перекрестной резистентности между кетолидами и другими MLS-антибиотиками. Поэтому кетолиды активны против стрептококков, пневмококков и стафилококков, устойчивых к эритромицину и другим макролидам (табл. 40 и 41).

Таблица 40. Сравнительная активность HMR 3004 и других макролидных антибиотиков.

По С.Аgouridas и соавт. (1995) [452]

Микроорганизм	Фенотип	Геометрическое среднее МПК			
		HMR 3004	Эритромицин	Кларитромицин	Азитромицин
Стафилококки (65i) *	Ery-R	0,027	>40	23	>40
Энтерококки (13i + 19c)	Ery-R	0,20	22,7	17,7	33,6
Стрептококки (27)	Ery-R	0,027	7,4	3,7	15,1
Пневмококки (38i + 34c)	Ery-R	0,039	29,1	23,6	>40
<i>H.influenzae</i> (80)	-	0,23	1,59	1,77	0,16

* в скобках указано число штаммов
 i - индуцибельная,
 c - конститутивная резистентность по MLS-типу
 ERY-R - штаммы, резистентные к эритромицину

Таблица 41. Сравнительная активность HMR 3647 и других макролидных антибиотиков.

По С. Agouridas и соавт. (1997) [453]

Микроорганизм	Фенотип	Геометрическое среднее МПК			
		HMR 3647	Эритромицин	Кларитромицин	Азитромицин
Стафилококки (66i) *	Ery-R	0,11	>40	35	>40
Энтерококки (11i + 18c)	Ery-R	0,69	26	23	>40
Стрептококки (31)	Ery-R	0,036	10,74	6,42	31,3
Пневмококки (40i + 32c)	Ery-R	0,017	27,41	17,5	32,9
<i>H. influenzae</i> (86)	-	0,46	1,53	2,32	0,16

* в скобках указано число штаммов
 i - индуцибельная,
 c - конститутивная резистентность по MLS-типу
 ERY-R - штаммы, резистентные к эритромицину

По спектру активности первое производное из группы кетолидов (RU 64004, или RU 004, или HMR 3004) больше всего напоминало клиндамицин, относящийся к классу линкосамидов, так как было активно в основном против стрептококков и стафилококков (табл. 38).

В связи с тем, что RU 004 уступает по активности кетолиду HMR 3647, его дальнейшие исследования прекращены. Последний из кетолидов (RU 66647, или HMR 3647) действует на оксациллин/метициллинрезистентные стафилококки, ванкомицинрезистентные *E. faecium* и более активен, чем другие MLS-антибиотики, против ванкомицинчувствительных энтерококков (МПК₉₀ - 0,25-4 мг/л). Препарат HMR 3647 действует на *H. influenzae* (МПК₉₀ - 2 мг/л), патогенные нейссерии (МПК₉₀ - 0,5 мг/л) и *M. catarrhalis* (МПК₉₀ - 0,12 мг/л) [454].

В последние годы путем некоторых модификаций химической структуры кетолидов фармацевтической компанией Abbott Laboratories (США) созданы еще два подкласса макролидных антибиотиков - ангидролиты и трициклические кетолиды, обладающие повышенной активностью *in vitro* против *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *H. influenzae*, в том числе и против штаммов, резистентных к эритромицину [642,643].

Раздел II

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

15-ЧЛЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ-АЗАЛИДЫ

АЗИТРОМИЦИН

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Разработан фармацевтической компанией Pliva (Хорватия). Получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, переставая при этом быть лактонным (рис. 19). Данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата - в 300 раз по сравнению с эритромицином [455].

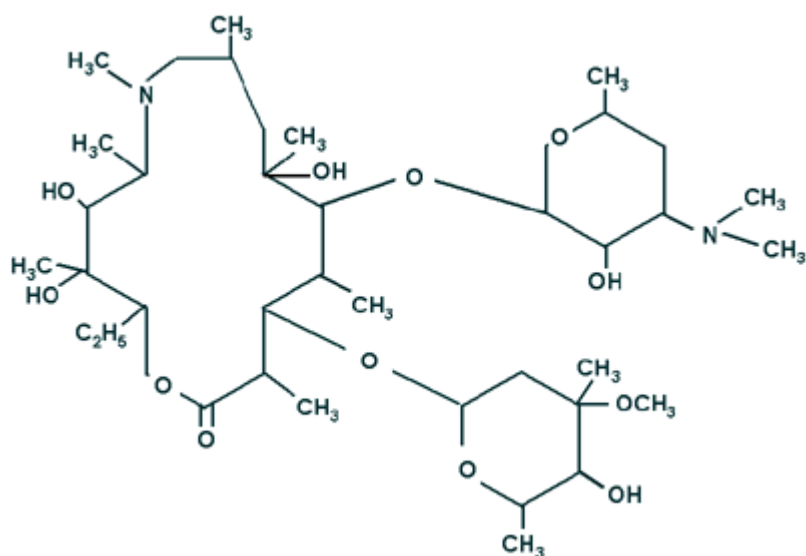


Рис. 19. Химическая структура азитромицина

Кроме повышенной устойчивости к действию соляной кислоты азитромицин, по сравнению с эритромицином, имеет улучшенные фармакокинетические свойства и более широкий спектр антимикробной активности. В частности, азитромицин способен в большей степени, чем эритромицин, проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и проявлять более выраженную активность против *H. influenzae*, а также действовать на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Особенности антибактериального действия

Подобно другим макролидам, азитромицин обладает в основном бактериостатическим эффектом, но благодаря способности создавать очень большие внутриклеточные концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток, может действовать бактерицидно [456]. Гибель *M. pneumoniae* происходит в течение 5 суток, что связано с медленным ростом этих возбудителей [9].

Спектр активности

Грамположительные кокки

Азитромицин в 2-4 раза уступает эритромицину по активности *in vitro* против стафилококков и стрептококков, включая *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и метициллинчувствительные штаммы *S. aureus* (табл. 42). Стрептококки и

стафилококки, устойчивые к эритромицину, резистентны к азитромицину. Азитромицин, также как и эритромицин, практически не действует на большинство штаммов энтерококка.

Таблица 42. Сравнительная активность азитромицина и эритромицина.

По А. Bauernfeind (1993) [26]; G.L. Ridgway (1993) [457]

Микроорганизм	Антибиотик	МПК, мг/л		
		диапазон	50%	90%
<i>S.aureus</i>	Азитромицин	0,25-8	1	4
	Эритромицин	0,13-4	0,25	1
<i>S.pyogenes</i>	Азитромицин	0,03-0,13	0,06	0,13
	Эритромицин	0,03-0,06	0,03	0,06
<i>S.agalactiae</i>	Азитромицин	0,03-0,25	0,06	0,13
	Эритромицин	0,03-0,06	0,03	0,06
<i>S.pneumoniae</i>	Азитромицин	0,06-0,5	0,13	0,25
	Эритромицин	0,03-0,5	0,06	0,06
<i>E.faecalis</i>	Азитромицин	4- >64	8	>64
	Эритромицин	1- >64	4	>64
<i>M.catarrhalis</i>	Азитромицин	0,03-0,06	0,03	0,03
	Эритромицин	0,03-0,25	0,13	0,13
<i>N.gonorrhoeae</i> (ПЧ)	Азитромицин	0,008-0,03	0,016	0,03
	Эритромицин	0,03-0,25	0,03	0,25
<i>N.gonorrhoeae</i> (ПР)	Азитромицин	0,008-0,13	0,03	0,13
	Эритромицин	0,03-0,5	0,06	0,5
<i>B.pertussis</i>	Азитромицин	0,016-0,13	0,016	0,06
	Эритромицин	0,008-0,06	0,008	0,03
<i>H.influenzae</i>	Азитромицин	0,06-2	0,5	0,5
	Эритромицин	0,5-4	2	4
<i>L.pneumophila</i>	Азитромицин	0,06-0,5		
	Эритромицин	0,25-2		
<i>M.pneumoniae</i>	Азитромицин	< 0,002-0,004		
	Эритромицин	0,008-0,03		
<i>U.urealyticum</i>	Азитромицин	0,12-1		
	Эритромицин	0,12-2		
<i>M.hominis</i>	Азитромицин	2-16		
	Эритромицин	>32		
<i>C.pneumoniae</i>	Азитромицин			0,06
	Эритромицин			0,06
<i>C.trachomatis</i>	Азитромицин			0,125
	Эритромицин			0,06

ПЧ - пенициллинчувствительный, ПР - пенициллинрезистентный

Грамотрицательные кокки

Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N.gonorrhoeae* и *M.catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки

Азитромицин является самым активным среди макролидов против *H. Influenzae*, включая β -лактамазопродуцирующие штаммы. По эффективности в отношении данного патогена он в 2-8 раз превосходит эритромицин.

По сравнению с эритромицином азитромицин несколько лучше действует на *Legionella* spp; *H. ducreyi*, *Campylobacter* spp., *E. corrodens* и *P. multocida* [94], А его активность против *B. pertussis* практически такая же, как у эритромицина.

Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *Bartonella* spp., которые играют этиологическую роль при болезни "кошачьих царапин" и бациллярном ангиоматозе [318].

Уникальной особенностью азитромицина является то, что он, в отличие от эритромицина и других макролидов, способен действовать *in vitro* на отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как кишечная палочка, шигеллы и, в меньшей степени, сальмонеллы. К азитромицину нечувствительны *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. [46].

Хламидии, микоплазмы

По активности против хламидий, микоплазм и уреоплазм отличий между азитромицином и эритромицином почти не отмечается.

Спирохеты

Азитромицин в большей степени, чем эритромицин, активен против *B. burgdorferi*, которые вызывают болезнь Лайма [42]. По действию на *T. pallidum* оба антибиотика практически равноценны.

Риккетсии

Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *C. burnetii* - риккетсий, вызывающих атипичную пневмонию [458].

Атипичные микобактерии

Так же, как и кларитромицин, азитромицин действует на внутриклеточный комплекс *M. avium*, обладающий природной устойчивостью к эритромицину [165].

Простейшие

В отличие от эритромицина азитромицин активен против *T. gondii*, причем действует и на цисты [167]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что азитромицин действует на *Cryptosporidium* spp. [459].

Постантибиотический эффект

Азитромицин проявляет постантибиотический эффект и постантибиотический суб-МПК эффект против таких микроорганизмов, как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*. Причем по продолжительности постантибиотического эффекта у гемофильной палочки и легионеллы он превосходит кларитромицин [62,63].

Как указывалось в разделе I, азитромицин в суб-МПК концентрации оказывает бактерицидное действие на *P. aeruginosa* [69], что дает возможность применять препарат при диффузном панбронхиолите (см. ниже).

Влияние на нейтрофилы

Также как и другие макролиды, азитромицин способен накапливаться в нейтрофилах и оказывать позитивное влияние на некоторые функции этих клеток. Установлен, например синергизм препарата с их окислительным и неокислительным бактерицидным эффектом [4]. Кроме того, отмечено усиление киллинга хламидий [73,460].

Фармакокинетика

Всасывание. Азитромицин не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке. При приеме внутрь натощак в дозе 500 мг биодоступность составляет 37% [461]. Пища не влияет на биодоступность антибиотика в случае приема его в виде суспензии, но может уменьшать объем и скорость всасывания примерно в 2 раза при приеме капсул [46,355]. Максимальная концентрация азитромицина в сыворотке крови, развивающаяся в среднем через 2,5-3 часа после приема в дозе 500 мг равна 0,3-0,45 мг/л. При курсовом пяти- или трехдневном приеме возможны ее колебания, отражающие интенсивное поглощение антибиотика тканями и его последующее освобождение (табл. 43). Отмечено, что при приеме по 500 мг/день в течение 3 дней концентрации в сыворотке несколько выше, чем при приеме в 1-й день 500 мг, а последующие 4 дня по 250 мг (рис. 20).

Таблица 43. Фармакокинетика азитромицина при различных режимах дозирования.

По А. Wildfeuer и соавт. (1993) [462]

Параметр	5-дневный курс *		3-дневный курс **	
	1-й день	5-й день	1-й день	3-й день
T _{max} , час	2,50	2,96	2,64	2,86
C _{max} , мг/л	0,31	0,18	0,37	0,42
ПФК ₀₋₂₄ , мг х час/л	1,24	0,80	1,30	1,88
ПФК ₀₋₁₉₆ , мг х час/л		1,99		3,75
T _{1/2(Tmax-8)} , час		2,2		2,4
T _{1/2(0-48)} , час		35,8		27,9
M, %	4,6	5,5		

* - 1-й день - 500 мг в один прием, 2-5-й дни - по 250 мг в один прием

** - 500 мг в один прием ежедневно

T_{max} - время достижения пиковой концентрации в сыворотке

C_{max} - величина пиковой концентрации

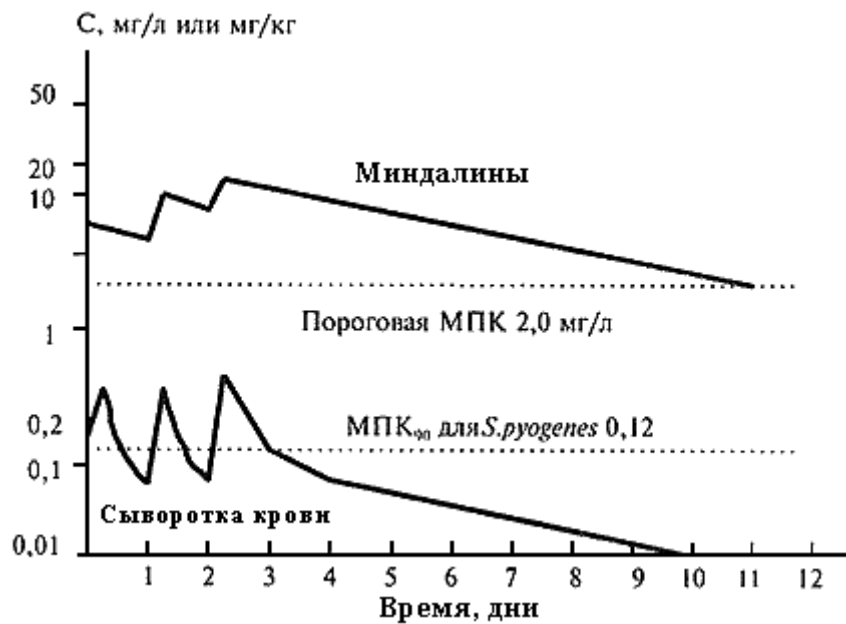
ПФК₀₋₂₄ - площадь под фармакокинетической кривой в течение 24 часов после приема

ПФК₀₋₁₉₆ - площадь под фармакокинетической кривой в течение 196 часов после приема

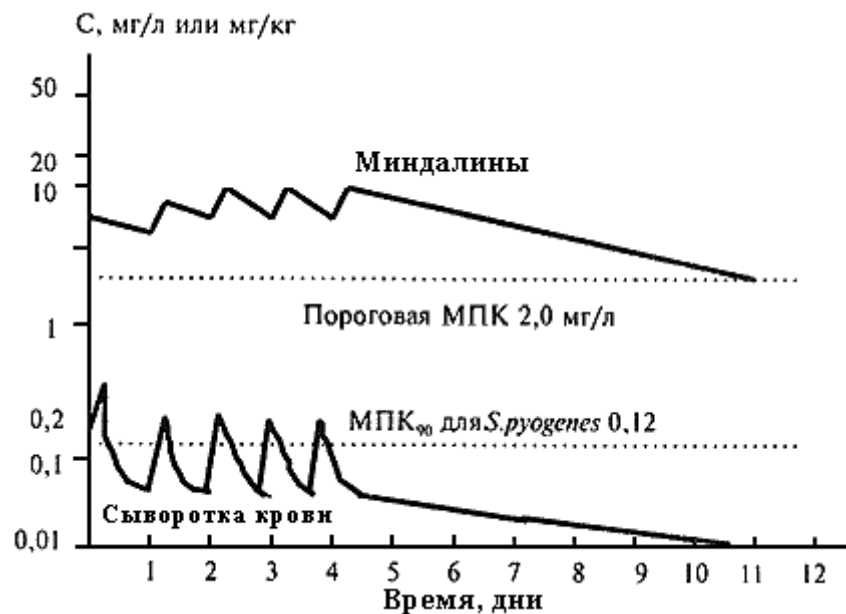
T_{1/2(Tmax-8)} - период полувыведения в течение 8 часов после достижения C_{max}

T_{1/2(0-48)} - период полувыведения в течение 48 часов после приема

M - экскреция препарата с мочой



500 мг/день x 3 дня (G. Foulds, R.B. Johnson, 1993) [465]



1-й день - 500 мг, 2-4 дни - 250 мг (P. Goates и соавт., 1991) [466]

Рис. 20. Концентрации азитромицина в сыворотке крови и миндалинах при различных режимах дозирования.

Внутривенное введение азитромицина позволяет создавать более высокие концентрации в плазме. При инфузии 500 мг антибиотика в течение 1 часа (концентрация раствора 2 мг/мл) пиковая концентрация в плазме достигает 3,6 мг/л. Остаточная концентрация к концу 24 часов составляет 0,2 мг/л [463].

Связывание с белками. Связывание азитромицина с белками плазмы зависит от его концентрации в крови и может варьировать от 37 до 50%.

Распределение. Не создавая высоких концентраций в крови, азитромицин, благодаря высокой липофильности, хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы ткани и среды (табл. 44). Он накапливается в них в очень больших концентрациях (в десятки-сотни раз превышающих сывороточные уровни) и

удерживается в течение длительного времени. Объем распределения антибиотика составляет примерно 31 л/кг.

Таблица 44. Концентрации азитромицина в различных тканях и средах

Ткань/среда	Режим дозирования	Время определения	C _t , мг/кг, мг/л	Отношение C _t :C _s	Литературный источник
Миндалины, аденоиды	10 мг/кг 3 дня	1-й день*	10,3	227	Vaudaux и соавт. (1996) [464]
		2-й день*	7,2	547	
		4-й день*	9,3	956	
		5-й день*	1,5		
Слизистая бронхов	500 мг однократно	12 часов		10,8	Wise и соавт. (1994) [468]
		48 часов		195	
		96 часов		240	
Жидкость, выстилающая эпителий	500 мг однократно	12 часов		4,4	Wise и соавт. (1994) [468]
		48 часов		82	
		96 часов		80	
Слизистая гайморовой пазухи	500 мг 2 р.д. 5 дней	1 час	0,169	8,5	Тихонов (1995) [467]
		2 часа	2,06	8	
		4 часа	0,9	3,5	
		6 часов	0,58	3,7	
		12 часов	0,345	9,6	
		24 часа	0,046	1,8	
Экссудат среднего уха	10 мг/кг однократно	12 часов	1,02	102	Pukander (1994) [471]
		24 часов	3,97	132	
		48 часов	1,42	71	
	1-й день: 10 мг/кг	24 часа**	8,61	215	
	2-5-й дни: 5 мг/кг	48 часов**	9,43	314	
Сок простаты	1 г однократно	48 часов	1,8-2,0		LeBel и соавт. (1994) [473]
Сперма	1 г однократно	48 часов	0,7-0,9		LeBel и соавт. (1994) [473]
		7 дней	0,17		
	1 г однократно	24 часа	1,1	20	Stratchunsky и соавт. (1994) [474]
Ткань простаты	1 г однократно	25 часов	58,3		LeBel и соавт. (1996) [475]
		1 неделя	5,31		
		2 недели	1,7		
		3 недели	1,9		
Слизистая	1 г однократно	1-й день	3,6		Worm, Osterling

цервикального канала	7-й день	1,5	(1994) [476]
	14-й день	0,3	

C_t - концентрация в тканях

C_s - концентрация в сыворотке

* - после последней дозы

** - после первой дозы

р.д. - раз в день

Наиболее высокие концентрации азитромицина развиваются в миндалинах, аденоидах, бронхиальном секрете, слизистой бронхов, жидкости, выстилающей эпителий альвеол, экссудате среднего уха. Они намного превышают минимальные подавляющие концентрации антибиотика для патогенов, наиболее часто вызывающих инфекции соответствующей локализации.

При трехдневном курсе азитромицина его уровни в миндалинах несколько выше, чем при пятидневном (рис. 20). При этом период полувыведения препарата из ткани миндалин составляет 3,2 дня [461]. У детей от 2 до 8 лет при 3-дневном приеме суспензии азитромицина в дозе 10 мг/кг/день его концентрации в миндалинах и аденоидах быстро нарастают и длительно удерживаются, через 4 дня после завершения курса они более чем в 900 раз превышают сывороточные [464].

Согласно результатам исследования, выполненного в нашей клинике, после однократного приема 500 мг азитромицина максимальная концентрация в ткани небных миндалин наблюдалась через 12 часов и составляла $3,6 \pm 0,5$ мкг/мл, что в 14 раз превышало уровень антибиотика в сыворотке крови. Азитромицин длительно удерживается в миндалинах, период полувыведения составляет 9,1 часа. Существенно, что в интервале от 2 до 24 часов после приема препарата его концентрации в ткани миндалин в 30 раз превышают МПК для *S.pyogenes*, являющегося основным возбудителем тонзиллофарингита [467].

Через 24-96 часов после приема азитромицина в дозе 500 мг его концентрации в слизистой бронхов в 200 раз, а в жидкости, выстилающей эпителий, в 80 раз превышают сывороточные [468]. Высокие концентрации антибиотика в различных бронхолегочных структурах сохраняются в течение нескольких дней после его отмены [469].

По сравнению с эритромицином азитромицин значительно лучше проникает в придаточные пазухи носа. Как показали исследования, выполненные в нашей клинике, максимальная концентрация азитромицина в слизистой гайморовой пазухи, развивающаяся через 2 часа после приема 500 мг, составляет 2,06 мкг/мл, что в 8 раз превышает уровень в сыворотке крови. В то же время максимальная концентрация эритромицина в слизистой гайморовой пазухи составляет всего 0,55 мкг/мл, что примерно в 3 раза ниже, чем в сыворотке [467]. При острых синуситах концентрация антибиотика в воспалительном экссудате выше, чем при хронических [470]. У детей со средними отитами при 5-дневном приеме азитромицина высокие концентрации отмечаются в экссудате среднего уха: через 24-18 часов от начала терапии они достигают 8-9 мг/кг [471]. Высокие уровни азитромицина зарегистрированы также в слизистых этмоидального синуса, барабанной полости, ткани подчелюстной слюнной железы [472].

Важной фармакокинетической особенностью азитромицина является создание высоких и стабильных концентраций в тканях и средах репродуктивных органов, причем это

достигается даже при однократном приеме. Так, через 24 часа после однократного приема в дозе 1 г уровень препарата в ткани предстательной железы составляет 94 мг/л, через 48 часов - 54 мг/л и даже через 3 недели он остается выше МПК для *C.trachomatis* - одного из наиболее частых возбудителей простатита [475]. Высокие концентрации азитромицина, превышающие МПК для *N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis* и *U.urealyticum*, создаются также в соке простаты и сперме [473]. При исследовании, проведенном в нашей клинике, максимальный уровень азитромицина в эякуляте, равный 1,1 мкг/мл, зафиксирован через 24 часа после однократного приема в дозе 1 г (рис. 21). Концентрации азитромицина в слизистой цервикального канала в первый день после приема 1 г однократно в 9,5 раз, через 7 дней - в 5,5 раз превышали концентрации препарата в сыворотке [476]. Отмечено накопление антибиотика и в других органах малого таза у женщин [472].

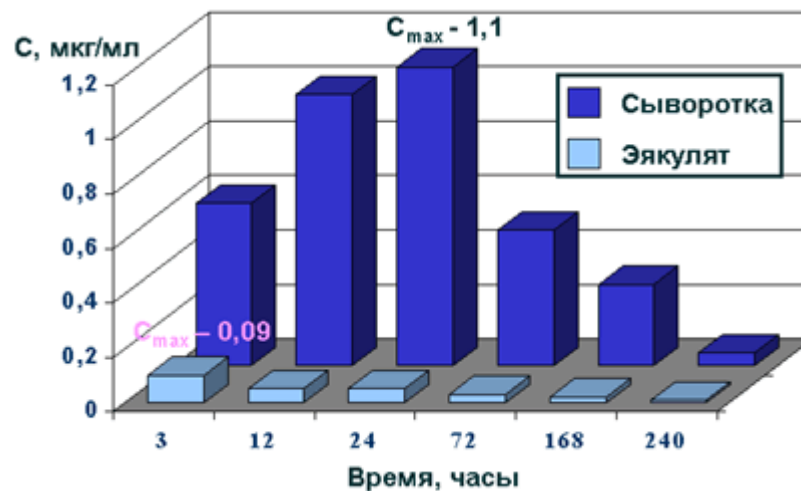


Рис. 21. Концентрации азитромицина в сыворотке и эякуляте после однократного приема в дозе 1 г.

По И.А. Мариновичеву (1995) [477]

При применении у беременных в дозе 500 мг концентрация азитромицина в сыворотке пуповинной крови и амниотической жидкости были близки к уровню в сыворотке крови матери (0,028 мкг/мл). Наиболее высокая концентрация наблюдалась в плаценте (2 мкг/кг) [478].

Азитромицин плохо проникает через гемато-энцефалический барьер, создавая очень низкие концентрации в спинно-мозговой жидкости [46].

В тканях азитромицин локализуется преимущественно внутриклеточно, накапливаясь в особенно больших количествах в лизосомах альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, причем последние представляют собой наиболее объемное и стабильное депо препарата. По степени накопления в данных клетках азитромицин имеет преимущества перед другими макролидами (табл. 45). Благодаря аккумуляции в фагоцитах, способных активно захватывать азитромицин из крови, интерстициальной жидкости и фибробластов, препарат селективно распределяется в очаги инфекционного воспаления. Показано, что концентрации антибиотика в очагах инфекции достоверно выше (примерно на 24-36%), чем в здоровых тканях, причем они коррелируют со степенью воспалительного отека [479]. В то же время в зоне гистаминового отека, не сопровождающегося нейтрофильной инфильтрацией,

накопления азитромицина не отмечается. Предполагается, что возможны и другие механизмы избирательной аккумуляции азитромицина в очаге инфекции [480].

Таблица 45. Внутриклеточная аккумуляция азитромицина.

Сводные данные, обобщенные G. Gialdroni Grassi, C. Grassi (1995) [36]

Препарат	Отношение концентраций клетка/ внеклеточное пространство		
	Нейтрофилы	Альвеолярные макрофаги	Фибробласты
Азитромицин	40- >200	200- >500	>1000
Эритромицин	2-14	15-40	35
Рокситромицин	14-22	≈60	
Кларитромицин	≈12		
Диритромицин	83		
Джосамицин	≈13		

Внутри клеток азитромицин накапливается в фосфолипидном слое лизосом, располагаясь между цепями жирных кислот фосфолипидов, откуда он медленно выходит. Это объясняет уникальную фармакокинетику данного препарата [481].

Метаболизм. Азитромицин в очень незначительной степени метаболизируется, главным образом, посредством деметилирования. В желчи определяются около 10 метаболитов, не обладающих микробиологической активностью [482].

Экскреция. Основным экскретирующим органом для азитромицина является печень, где антибиотик накапливается в концентрациях, в 20 раз превышающих концентрации в сыворотке. Еще более высокие уровни препарата, в 100 раз выше сывороточных, отмечаются в желчи. Через билиарную систему азитромицин экскретируется в кишечник и далее выделяется со стулом. Всего лишь около 6% принятого внутрь антибиотика обнаруживается в моче в течение 1 недели [46]. При внутривенном введении в дозе 500 мг в течение 5 дней суточная экскреция азитромицина с мочой составляет 11% после 1-й дозы и 14% после 5-й дозы.

Период полувыведения азитромицина колеблется в среднем от 35 до 50 часов [93]. В некоторых случаях он может достигать 79 часов [355]. У больных с почечной недостаточностью и циррозом печени продолжительность периода полувыведения препарата не изменяется [483,484].

Нежелательные реакции

Нежелательные реакции при применении азитромицина развиваются редко. Как правило, они проявляются умеренно выраженными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта в виде болей, тошноты, диареи и в подавляющем большинстве случаев не требуют преждевременной отмены препарата. По данным нескольких контролируемых исследований, частота диспептических и диспепсических расстройств при назначении азитромицина составляет 6-9% [485,486,487]. В очень редких случаях могут отмечаться головные боли, аллергические реакции, изменения активности

печеночных ферментов [46]. При длительном назначении азитромицина в дозе 600 мг/день больным со СПИДом отмечены нарушения слуха [488].

Анализ большого количества работ, связанных с изучением переносимости азитромицина у детей, свидетельствует о том, что общая частота развития у них нежелательных реакций так же, как и у взрослых, составляет около 9% [116]. Наиболее часто - более чем у 5% детей - отмечались легкие или умеренные боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Реже наблюдались другие желудочно-кишечные расстройства, такие как запор, анорексия, желтуха, гастрит, энтерит. У отдельных детей отмечались головные боли, головокружения, кожные реакции (сыпь, мультиформная эритема). Иногда после приема суспензии во рту сохраняется горьковатое послевкусие.

При внутривенной инфузии азитромицин переносится гораздо лучше, чем эритромицин (реже тошнота, рвота) и кларитромицин (меньше выражена боль в месте введения) [346].

Лекарственные взаимодействия

В связи с тем, что азитромицин не является ингибитором цитохрома P450, он не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином, варфарином, мидазоламом. Это достоверно подтверждено специально проведенными контролируруемыми работами [489]. В двойном слепом рандомизированном исследовании не выявлено никаких изменений на электрокардиограмме, которые бы свидетельствовали о потенцировании кардиотоксического действия терфенадина при его сочетании с азитромицином [490].

Наряду с этим, имеется сообщение о значительном повышении концентрации циклоспорина в сыворотке крови больного с трансплантированной почкой через 2 дня после начала приема азитромицина [491]. В связи с этим рекомендуется проводить строгий сывороточный мониторинг циклоспорина при назначении его одновременно с данным антибиотиком.

Получены данные о фармакокинетическом взаимодействии азитромицина с дигитоксидом, что сопровождается длительным повышением концентрации последнего в сыворотке крови и рассматривается как фактор риска гликозидной интоксикации [492].

Всасывание азитромицина в кишечнике может нарушаться при сопутствующем назначении антацидов, содержащих магний и алюминий [111]. Данные относительно возможности взаимодействия антибиотика с H₂-блокаторами противоречивы [119,489].

В отличие от кларитромицина азитромицин не взаимодействует с рифабутином [493]. Поэтому его более безопасно использовать для профилактики и лечения инфекций, вызванных комплексом *M.avium* у больных со СПИДом.

Ввиду неуточненности сведений о влиянии азитромицина на концентрацию в крови дигоксина, необходимо контролировать состояние пациентов, которым эти препараты назначены совместно [494]. Не рекомендуется применять азитромицин в сочетании с алкалоидами спорыньи, так как, хотя и не имеется подтвержденных данных об их взаимодействии, нельзя полностью исключить опасность развития эрготизма [495].

Клиническое применение

Азитромицин находит широкое применение как у взрослых, так и у детей. Наиболее часто он используется при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, урогенитальных инфекциях, у больных со СПИДом. Особенности фармакокинетики препарата позволяют применять его один раз в день, что обеспечивает высокую комплаентность лечения. При респираторных и кожных инфекциях одинаковой степени лечебный эффект достигается при назначении антибиотика как пяти-, так и трехдневным курсом [489]. Способность азитромицина создавать высокие и стабильные концентрации в тканях и секретах репродуктивных органов, а также его высокая активность против основных возбудителей урогенитальных инфекций дают возможность назначать препарат пациентам с такой патологией однократно. Имеются сообщения об использовании азитромицина при боррелиозе и ородентальных инфекциях. У больных со СПИДом антибиотик может использоваться для профилактики диссеминированных оппортунистических инфекций, вызываемых внутриклеточным комплексом *M.avium*. Появилась информация о возможности применения азитромицина для профилактики малярии.

Инфекции верхних отделов дыхательных путей

Высокая эффективность азитромицина при инфекциях верхних дыхательных путей у взрослых, таких как тонзиллофарингит, острый средний отит, синусит, доказана многими контролируемыми исследованиями (табл. 46). Как по клинической эффективности, которая составляет 93-100%, так и по степени эрадикации возбудителя (80-99%), азитромицин, назначаемый 3-дневным курсом в дозе 500 мг/день однократно не уступает феноксиметилпенициллину, другим "новым" макролидам - рокситромицину, кларитромицину, а также оральному цефалоспориноу цефаклору.

Таблица 46. Эффективность азитромицина при инфекциях верхних отделов дыхательных путей у взрослых

Инфекция	Сравнение препаратов	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %	Литературный источник
С	АЗИТ	500 мг → 250 мг* (5)**	ОР	24	87,5	НД	Tihonov и соавт. (1991) [499]
	ЭРИТ	500 мг x 4 р.д. (10)		18	66,7***	НД	
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	31	100	80	Bosatра и соавт. (1994) [500]
	РОКС	150 мг x 2 р.д. (7)		34	100	67	
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	41	95	94	Muller (1993) [486]
	КЛАР	250 мг x 2 р.д. (10)		39	96	95	
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	38	98	95	Muller (1996) [501]

	РОКС	150 мг x 2 р.д. (10)		38	97	92	
ТФ, ОСО, С	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	245	93	99	O'Doherty (1996) [502]
	ЦФКЛ	250 мг x 3 р.д. (10)		241	97	97	
ТФ	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ПС	77	96	90	Portier и соавт. (1997) [497]
	АЗИТ	500 мг → 250 мг* (5)		77	92	77	
	ФМП	1 млн ЕД x 3 р.д. (10)		83	93	92	

ТФ - тонзиллофарингит; ОСО - острый средний отит; С - синусит

ЭРИТ - эритромицин; АЗИТ - азитромицин; РОКС - рокситромицин; КЛАР - кларитромицин;

ЦФКЛ - цефаклор; ФМП - феноксиметилпенициллин

р.д. - раз в день

ОР - открытое рандомизированное; ПС - простое слепое

* - 1-й день - 500 мг, 2-4 дни - 250 мг, один раз в день

** - в скобках указано количество дней приема

*** - статистически указано достоверная разница ($p < 0,05$)

НД - нет данных

У пациентов с острыми тонзиллофарингитами при назначении азитромицина происходит более быстрое исчезновение клинических симптомов и улучшение общего состояния, чем при применении феноксиметилпенициллина [496]. В то же время в рандомизированном исследовании Portier и соавт. (1997) [497] установлено, что 5-дневный курс азитромицина при тонзиллофарингите у взрослых уступает по эффективности как 3-дневному его приему, так и феноксиметилпенициллину, принимаемому 10 дней. Фармакоэкономический анализ свидетельствует о преимуществах азитромицина, применяемого при тонзиллофарингитах в течение 3 дней, по сравнению с 10-дневным курсом рокситромицина, с точки зрения критерия стоимость-эффективность [498].

В открытом рандомизированном исследовании, проведенном в нашей клинике, выявлено превосходство азитромицина над эритромицином по клинической эффективности при остром синусите [499].

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта, таких как бронхиты и внебольничные пневмонии, основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, а во-вторых, на высокой активности антибиотика как против классических (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов (*Chlamydia* spp., *M.pneumoniae*, *Legionella* spp., *C.burnetii*).

Высокая эффективность азитромицина у больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей подтверждена результатами многочисленных контролируемых клинических исследований, причем не выявлено достоверной разницы при сравнении азитромицина с другими макролидами, пероральными пенициллинами и цефалоспоридами (табл. 47). Азитромицин, назначаемый преимущественно в течение

3 (и реже в течение 5) дней при бронхитах и внебольничных пневмониях, как по клинической (82-98%), так и по бактериологической (52-100%) эффективности не уступает эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, амоксициллину, ко-амоксиклаву и цефаклору, длительность применения которых при данных инфекциях составляет 7-10 дней. При применении азитромицина отмечены более быстрая нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение [510]. Среди патогенов, которые были идентифицированы у больных, включенных в данные исследования, преобладали *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*. Кроме того, обнаруживались микоплазмы, хламидии и легионеллы.

Таблица 47. Эффективность азитромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей у взрослых

Инфекция	Сравнение препаратов	Режимы дозирования	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %	Литературный источник
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)*	ОР	62	98	90,4	Bisetti и соавт. (1992) [503]
	ЭРИТ	500 мг 4 р.д. (7)		59	93	96,5	
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	241	95	100	Bradbury (1993) [487]
	КЛАР	250 мг x 2 р.д. (10)		247	97	95	
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	99	92	79	Laurent (1996) [504]
	РОКС	150 мг x 2 р.д. (1)		94	87	62	
ОХБ	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ДС	25	96	52	Mertens и соавт. (1992) [505]
	АМОКС	500 мг x 3 р.д. (5)		25	80	40	
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ДС	34	82	100	Gris (1996) [506]
	КАМ	625 мг x 3 р.д. (10)		33	94	100	
ОБ, ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ДС	173	95	100	Zachariah (1996) [507]
	КАМ	325 мг x 3 р.д. (10)		173	96	99	
ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	65	98	100	Treadway и соавт. (1996) [508]
	КАМ	625 мг x 3 р.д. (10)		37	100	100	
ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 → 250 мг** (5)	ОР	191	96	88	Dark (1991) [133]
	ИФКЛ	500 мг x 3		81	95	88	

		р.д. (10)					
ОХБ, ВБП	АЗИТ	500 → 250 мг (5)	ОР	32	94	80	Kinasewitz, Wood (1991) [509]
	ЦФКЛ	500 мг x 3 р.д. (10)		39	100	93	
ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	39	95	НД	Medina Asensio и соавт. (1996) [510]
	ЭРИТ	1 г x 2 р.д. (7)		39	96	НД	
ВБП	АЗИТ	500 мг x 1 р.д. (3)	ОР	101	95	97	Pontani и соавт. (1997) [511]
	КЛАР	250 мг x 2 р.д. (10)		102	94	91	

ОБ - острый бронхит; ОХБ - обострение хронического бронхита; ВБП - внебольничная пневмония;

АЗИТ - азитромицин; ЭРИТ - эритромицин; РОКС - рокситромицин; КЛАР - кларитромицин;

АМОКС - амоксициллин; КАМ - ко-амоксиклав; ЦФКЛ - цефаклор

ОР - открытое рандомизированное; ДС - двойное слепое

р.д. - раз в день

НД - нет данных

* - в скобках указано число дней приема

** - 1-й день - 500 мг, 2-5-й дни - 250 мг, один раз в день

В несравнительном исследовании азитромицин проявил 100-процентную эффективность у больных с легионеллезом [512].

Несмотря на высокую эффективность азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией, следует с осторожностью подходить к его эмпирическому назначению при тяжелых формах, поскольку пневмонии, вызванные *S.pneumoniae*, в 20-30% могут сопровождаться бактериемией [513]. Перспективной для таких ситуаций представляется инъекционная лекарственная форма азитромицина, позволяющая создавать высокие концентрации в плазме. При тяжелом, требующем госпитализации, течении пневмонии антибиотик рекомендуется вводить внутривенно в дозе 500 мг/день не менее 2 дней с последующим переходом на пероральный прием в такой же дозе до общего курса 7-10 дней [514]. Как показали первые контролируемые исследования, клиническая эффективность азитромицина при таком режиме дозирования составляет 83-90% [515,516].

При длительном (в течение 3 месяцев) применении азитромицина в дозе 250 мг в неделю у больных диффузным панбронхиолитом, вызванным *P.aeruginosa*, эффективность его составляет 84,6% [517].

Урогенитальные инфекции

В нескольких контролируемых исследованиях получены убедительные доказательства того, что при приеме в дозе 1 г однократно антибиотик обладает выраженным лечебным эффектом при уретритах и цервицитах, особенно хламидийной этиологии, обеспечивая такой же высокий уровень эрадикации патогена (85-100%), как и доксициклин, назначаемый 7-дневным курсом [518,519]. Высокий уровень эрадикации *C.trachomatis* подтверждается и при исследовании в отдаленный период - через 14, 21 и 35 дней после лечения [520,521]. С 1993 года азитромицин в виде однократного

приема официально рекомендован для лечения острых урогенитальных хламидийных инфекций в качестве альтернативы доксициклину [522].

В Хорватии получены первые данные о возможности применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных. В сравнительном исследовании установлено, что по клинической и бактериологической эффективности при цервиците, вызванном *C. trachomatis*, азитромицин в дозе 1 г однократно не уступает эритромицину, назначаемому по 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней. Не выявлено никаких различий по исходам беременности между группами [523].

Клиническая эффективность азитромицина у больных мягким шанкром при однократном приеме 1 г составляет 89-92% [524].

Согласно результатам нескольких работ, однократный прием 1 г азитромицина при острой гонорее обеспечивает эффективность на уровне 90-93% и практически такую же степень эрадикации гонококка [149,525]. При увеличении дозы до 2 г уровень эффективности повышался до 99%, но при этом более чем у одной трети больных отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, причем у 17% они были расценены как тяжелые [148]. В настоящее время однократный прием азитромицина при гонорее не является общепринятым.

Получены предварительные пилотные данные об эффективности азитромицина при раннем сифилисе [147]. Назначение препарата в дозе 500 мг в день в течение 10 дней или по 500 мг через день до общей дозы 3 г сопровождается более быстрой, чем при применении бензилпенициллина и эритромицина, положительной динамикой клинического состояния пациентов. По скорости эрадикации *T. pallidum* азитромицин превосходит эритромицин, но уступает пенициллину.

При тяжелых формах инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, которые требуют стационарного лечения, азитромицин эффективен при использовании в виде ступенчатой схемы: в первые 1-2 дня по 500 мг/день внутривенно, далее по 250 мг/день внутрь до общего курса 7 дней. Если в этиологии данной инфекции предполагается роль анаэробного патогена, азитромицин необходимо применять в сочетании с препаратом, обладающим высокой антианаэробной активностью [514].

Инфекции кожи и мягких тканей

Согласно результатам контролируемого исследования у пациентов с целлюлитами, подкожными абсцессами и другими инфекциями, он при назначении по 500 мг/день в течение 3 дней, как по клинической, так и по бактериологической эффективности не уступает диклосациллину и флуклосациллину [142,143]. Имеется информация о возможности применения азитромицина при тяжелой угревой сыпи [526,641].

Ородентальные инфекции

Появились данные о возможности использования азитромицина в стоматологии. В двойном слепом исследовании показано, что препарат является весьма эффективным элементом комплексного нехирургического лечения периодонтитов [527].

Клещевой боррелиоз

Ряд сообщений касается использования азитромицина при болезни Лайма, которая вызывается *B. burgdorferi*. В сравнительных исследованиях установлено, что по

быстроте устранения симптомов заболевания и улучшения общего состояния пациентов он не отличается от доксициклина, но по способности предупреждать рецидивы уступает амоксициллину [42,528].

Кишечные инфекции

В сравнительном контролируемом исследовании показано, что азитромицин, назначаемый в дозе 500 мг/день в течение 3 дней при острой диарее, вызванной *Campylobacter* spp., по клинической эффективности не уступает цiproфлоксацину, а по скорости прекращения выделения возбудителя со стулом превосходит его [155].

Появились результаты первых контролируемых клинических испытаний азитромицина при инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями семейства *Enterobacteriaceae*.

В двойном слепом рандомизированном исследовании у взрослых с шигеллезом в Бангладеш азитромицин (500 мг → 250 мг x 4 дня) сравнивался с цiproфлоксацином (500 мг x 2 раза, 5 дней). Клиническая эффективность азитромицина составила 82%, цiproфлоксацина - 89% , бактериологическая - 94 и 100% соответственно. Различия были статистически недостоверными. Интересно отметить, что из 70 шигелл все были чувствительны к азитромицину и цiproфлоксацину, но только 20% были чувствительны к ко-тримоксазолу, 27% - к ампициллину и 47% - к налидиксовой кислоте [529].

В Индии проведено многоцентровое рандомизированное исследование эффективности азитромицина в сравнении с хлорамфениколом при тифозной лихорадке, вызванной *S.typhi* (преимущественно) и *S.paratyphi*. Азитромицин назначался по 500 мг/день внутрь в течение 7 дней, хлорамфеникол - по 2-3 г/день внутрь в 4 приема в течение 14 дней. Клиническое выздоровление/улучшение отмечено на 8-й день у 86% пациентов, получавших азитромицин, и у 88% пациентов, получавших хлорамфеникол. При этом 100% эрадикация сальмонелл из крови отмечалась на 8-й день в группе азитромицина и только на 14-й день в группе хлорамфеникола. При бактериологическом исследовании стула на 21-й и 35-й день от начала терапии возбудитель не выявлялся. Таким образом, азитромицин, применяемый 7-дневным курсом, не уступает по клинической и бактериологической эффективности хлорамфениколу при тифозной лихорадке и может использоваться в регионах, эндемичных по хлорамфениколрезистентным штаммам *S.typhi* [530].

Геликобактериоз

В рандомизированном исследовании установлено, что азитромицин в дозе 1 г/день в течение 3 дней, назначаемый в сочетании с омепразолом и амоксициллином (или без него), вызывает эрадикацию *H.pylori* у 80% пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и у 56% - с гастритом [531].

В Хорватии азитромицин разрешен для применения при язвенной болезни в целях эрадикации *H.pylori*.

Атеросклероз

Как отмечалось выше, *S.pneumoniae* может играть роль в развитии атеросклероза и, на этой почве, ишемической болезни сердца. Учитывая высокую активность азитромицина против данного микроорганизма и способность создавать высокие внутриклеточные

концентрации, в настоящее время планируется проведение широкомасштабных исследований препарата у больных, перенесших инфаркт миокарда.

В Англии проведено первое проспективное контролируемое клиническое испытание азитромицина у 213 мужчин, перенесших инфаркт миокарда. В зависимости от уровня антител к *S.pneumoniae* пациенты были стратифицированы на три группы: без антител, с промежуточным уровнем антител и с высоким их уровнем. Последняя группа была рандомизирована на 2 подгруппы: азитромицин в течение 3-6 дней внутрь или плацебо. При наблюдении в последующие 18 месяцев частота сердечно-сосудистых осложнений (стенокардия, повторный инфаркт) прямо коррелировала с титром антител.

У пациентов из группы плацебо с высоким титром антител к *S.pneumoniae* риск осложнений был в 4 раза выше, чем у лиц без антител. В то же время прием азитромицина приводил к снижению частоты осложнений до уровня больных без антител, независимо от других факторов риска (курение, сахарный диабет), а также от того, был ли назначен аспирин.

Выдвинута гипотеза, что антибиотик, подавляя или уничтожая инфекцию, способствует стабилизации поврежденной атеросклеротической бляшки, купированию воспаления и устранению сопутствующей гиперкоагуляции [181].

Профилактическое применение

Азитромицин применяется не только с лечебной, но с профилактической целью.

Доказана эффективность его применения у больных со СПИДом в дозе 1200 мг в неделю (по 2 таблетки, содержащих 600 мг) для профилактики оппортунистических инфекций, вызываемых *M.avium*. Данный режим хорошо переносится и обеспечивает более надежный профилактический эффект, чем ежедневный прием рифабутина [166].

Сообщается о возможности применения азитромицина в целях профилактики малярии, вызванной *P.falciparum*. Прием антибиотика начинают за 14 дней до попадания в эндемичную зону: в первый день в ударной дозе - 500-750 мг, а затем по 250 мг/день. Завершение приема - через неделю после выезда из эндемичной зоны [192,532].

В пилотном исследовании установлено, что азитромицин в дозе 500 мг однократно может быть использован для санации носителей *N.meningitidis*. При этом по эффективности он не уступает рифампицину, назначаемому четырьмя дозами по 600 мг каждые 12 часов. Данный метод, с учетом его простоты, представляется перспективным для профилактики менингококкового менингита у детей и в других случаях, когда 4-кратный прием антибиотика может быть проблематичным [533].

Согласно последним рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, азитромицин, также как и кларитромицин, рассматривается как один из альтернативных препаратов для профилактики бактериального эндокардита в стоматологии, при проведении бронхоскопии и эзофагоскопии [190]. Назначается по 500 мг внутрь за 1 час до манипуляции.

Применение в педиатрии

Азитромицин широко используется у детей, прежде всего при различных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Так же, как и у взрослых, его можно назначать один раз в день 3-дневным курсом.

В контролируемых исследованиях выявлена высокая клиническая (97-99%) и бактериологическая (91-98%) эффективность препарата при тонзиллофарингитах (табл. 48). По эффективности азитромицин практически не уступает феноксиметилпенициллину и эритромицину. Однако в некоторых работах отмечено, что после лечения азитромицином рецидивы в отдаленном периоде могут возникать несколько чаще, чем после приема феноксиметилпенициллина [534,535]. Это связывают с более быстрой реколонизацией БГСА, которая отмечается именно после терапии азитромицином [536].

Таблица 48. Эффективность азитромицина при инфекциях верхних отделов дыхательных путей у детей

Инфекция	Сравнение препаратов	Режим дозирования	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %	Литературный источник
ТФ	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)*	ОР	41	98	95	Hamill (1993) [538]
	ФМП	125-250 мг/кг х 4 р.д. (10)		44	100	95	
ТФ	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ДС	161	99	98	O'Doherty (1996) [539]
	АЗИТ	20 мг/кг х 1 р.д. (3)		165	100	98	
	ФМП	НД		163	96	91	
ТФ	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ОР	44	97	91	Weippl (1993) [485]
	ЭРИТ	30-50 мг/кг/день в 3 приема (10)		46	98	98	
ОСО	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ОР	77	98	НД	Mohs и соавт. (1993) [540]
	АМОКС	10 мг/кг х 3 р.д. (10)		77	95	НД	
ОСО	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ОР	215	93	94	Principi (1995) [541]
	КАМ	13,3 мг/кг х 3 р.д. (10)		198	94	96	
ОСО	АЗИТ	10 мг/кг → 5 мг/кг (5)**	ОР	85	88	88	Aronovitz (1996) [542]
	КАМ	40 мг/кг/день в 3 приема (10)		84	100	100	
ОСО	АЗИТ	10 мг/кг → 5	ДС	280	87,5	НД	McLynn

ОСО		мг/кг (5)**	ОР				(1996) [543]
	КАМ	40 мг/кг/день в 3 приема (10)		273	87,9	НД	
	АЗИТ	10 мг/кг x 1 р.д. (3)		114	98	НД	Rodriguez (1996) [544]
	ЦФКЛ	40 мг/кг/день в 3 приема (10)		120	97	НД	
ОСО	АЗИТ	10 мг/кг x 1 р.д. (3)	ОР	57	82	46	Dagan и соавт. (1997) [537]
	ЦФКЛ	13,3 мг/кг x 3 р.д. (10)		68	84	57	
	АМОКС	16,5 мг/кг x 3 р.д. (10)		63	93	75	

АЗИТ - азитромицин; ФМП - феноксиметилпенициллин; ЭРИТ - эритромицин; АМОКС - амоксициллин;
КАМ - ко-амоксиклав

ТФ - тонзиллофарингит; ОСО - острый средний отит

ОР - открытое рандомизированное; ДС - двойное слепое

р.д. - раз в день

НД - нет данных

* - в скобках указано число дней приема

** - в 1-й день - 10 мг/кг, в 2-5 дни - 5 мг/кг

Данные об эффективности азитромицина при острых средних отитах у детей противоречивы. Результаты многих контролируемых исследований свидетельствуют, что по клинической эффективности он сравним с амоксициллином, ко-амоксиклавом и цефаклором. Однако по степени эрадикации патогена из экссудата среднего уха, согласно данным последнего времени, азитромицин уступает амоксициллину - 46 и 75% соответственно. Более того, в тех случаях, когда патогеном является *H. Influenzae*, бактериологическая эрадикация при применении азитромицина составляет всего 39% , в то время как при назначении амоксициллина она равна 73% [537]. Имеется сообщение о развитии пневмококковой бактериемии и менингита на фоне лечения острого среднего отита у 10-месячного ребенка [127]. Низкую бактериологическую эффективность азитромицина при остром среднем отите у детей авторы напрямую связывают с его преимущественно внутриклеточным накоплением и сравнительно низкими экстраклеточными концентрациями, которые не обеспечивают подавление возбудителя в воспалительном экссудате [129]. Причиной развития септических осложнений могут быть низкие уровни антибиотика в сыворотке крови, особенно в первые двое суток от начала лечения [127].

Эффективность азитромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей у детей, таких как острый гнойный бронхит и внебольничная пневмония, так же высока, как и у взрослых (табл. 49). Результаты сравнительных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что по клинической эффективности, которая превышает 90%, азитромицин при таких инфекциях не уступает эритромицину, джосамицину, ко-амоксиклаву и цефаклору. В многоцентровом двойном слепом исследовании выявлена высокая эффективность азитромицина при микоплазменных пневмониях у детей [545].

Таблица 49. Эффективность азитромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей у детей

Инфекция	Сравнение препаратов	Режимы дозирования	Дизайн исследования	Число больных	Клиническая эффективность, %	Литературный источник
ВБП	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)*	ОР	78	100	Principi и соавт. (1993) [547]
	ЭРИТ	40-50 мг/кг/день в 3 приема (10)		67	99	
ВБП	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ОР	15	91	Franckart и соавт. (1995) [548]
	ЭРИТ	40-50 мг/кг/день в 3 приема (10)		17	90	
ВБП	АЗИТ	Доза не указана (5)	ДС	НД	90	Harris и соавт. (1996) [549]
	КАМ	- // - (10)		НД	87	
	ЭРИТ**	- // - (10)		НД	87	
ВБП	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ОР	65	98	Ronchetti и соавт. (1994) [550]
	ДЖОС	50 мг/кг х 3 р.д. (7)		45	91	
ОГБ, ВБП	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ОР	55	100	Hofmann и соавт. (1996) [551]
	ЦФКЛ	30-40 мг/кг/день в 2 приема (10)		55	98	
ОИНДП	АЗИТ	10 мг/кг х 1 р.д. (3)	ОР	97	97	Arguedaz и соавт. (1996) [552]
	КАМ	40 мг/кг/день в 3 приема (10)		100	98	

ВБП - внебольничная пневмония; ОГБ - острый гонококковый бронхит; ОИНДП - острая инфекция нижних дыхательных путей (не дифференцирована)

АЗИТ - азитромицин; ЭРИТ - эритромицин; КАМ - ко-амоксиклав; ДЖОС - джосамицин; ЦФКЛ - цефаклор

ОР - открытое рандомизированное; ДС - двойное слепое

НД - нет данных

р.д. - раз в день

* - в скобках указано число дней приема

** - ко-амоксиклав назначался детям до 5 лет, эритромицин - детям старше 5 лет

Азитромицин, назначаемый в 1-й день в дозе 10 мг/кг, а в последующие 4 дня - по 5 мг/кг, оказывает выраженный терапевтический эффект и стойкую эрадикацию *B.pertussis* при коклюше [546]. В сравнительном контролируемом исследовании установлено, что по бактериологической эффективности азитромицин (10 мг/кг/день в течение 5 дней) превосходит эритромицин (40-50 мг/кг/день в течение 2 недель) - 100 и 89% соответственно [141].

Азитромицин может быть использован у детей с различными инфекциями кожи и мягких тканей. В сравнительном контролируемом исследовании выявлено, что по

клинической и бактериологической эффективности (около 98%) при целлюлитах, абсцессах, фурункулах, пиодермиях, инфицированных ранах, импетиго, вызванных преимущественно стафилококками или стрептококками, азитромицин, применяемый по 10 мг/кг/день в течение 3 дней, не уступает цефаклору, назначаемому 10-дневным курсом [553].

В целях профилактики развития бактериального эндокардита азитромицин как альтернативный препарат назначается детям перед стоматологической процедурой, бронхоскопией или эзофагоскопией. Дозируется по 15 мг/кг за 1 час до манипуляции [190].

Противопоказания и меры предосторожности

Азитромицин противопоказан лицам с известной гиперчувствительностью к данному препарату.

Применение при беременности. Азитромицин является единственным из полусинтетических макролидов, относящихся к категории В, которая включает препараты, не вызывающие нежелательного влияния на течение беременности и плод в экспериментах на животных. Появились и первые клинические данные (см. выше), свидетельствующие о его безопасности у беременных.

Формы выпуска и дозировка

Азитромицин зарегистрирован в России под торговым названием Сумамед (фирма Pliva, Хорватия). В США и странах Западной Европы используется под торговой маркой Zithromax (фирма Pfizer, США).

Выпускается в следующих лекарственных формах:

- капсулы по 250 мг № 6;
- таблетки по 500 мг № 3;
- суспензия во флаконах, содержащая 100 мг в 5 мл (сумамед);
- суспензия во флаконах, содержащая 200 мг в 5 мл (сумамед-форте);
- флаконы по 500 мг для инъекций *.

Азитромицин назначается один раз в день.

* Инъекционная форма азитромицина в России не зарегистрирована

Взрослые

Обычная доза составляет 500 мг/день внутрь в течение 3 дней или в 1-й день - 500 мг, а в последующие 4 дня - по 250 мг.

При остром хламидийном уретрите и цервиците - 1 г однократно.

Для профилактики инфекций, вызываемых *M. avium* у больных со СПИДом, - 1200 мг один раз в неделю.

Для профилактики бактериального эндокардита - 500 мг за 1 час до стоматологической манипуляции, бронхо- или эзофагоскопии.

При тяжелом течении внебольничной пневмонии - внутривенно 500 мг/день не менее 2 дней, далее по 500 мг/день внутрь до общей продолжительности курса 7-10 дней.

При тяжелых формах инфекций малого таза - внутривенно 500 мг/день в течение 1-2 дней, далее по 250 мг/день внутрь до общей продолжительности курса 7 дней.

Дети

Внутри 10 мг/кг/день в течение 3 дней, либо в 1-й день - 10 мг/кг, в последующие 4 дня - 5 мг/кг. В США при стрептококковом тонзиллофарингите назначается по 12 мг/день в течение 5 дней. Для профилактики бактериального эндокардита - 15 мг/кг за 1 час до стоматологической манипуляции, бронхо- или эзофагоскопии.

У больных с почечной или печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Капсулы и таблетки азитромицина следует принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Суспензию можно назначать независимо от приема пищи.

Внутривенное введение азитромицина осуществляют в виде раствора, имеющего концентрацию 1 или 2 мг/мл, который готовится *ex tempore*. Сначала готовят концентрированный раствор - 500 мг в 4,8 мл воды для инъекций, а затем разводят его 250-500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Введение производится капельно в течение не менее 1 часа. **Нельзя вводить азитромицин внутримышечно и внутривенно струйно!**

Резюме

Азитромицин является первым представителем 15-членных макролидоподобных антибиотиков, формирующих подкласс азалидов. Препарат наиболее эффективен у пациентов с инфекциями дыхательных путей, кожи и мягких тканей, некоторых урогенитальных инфекциях. Азитромицин имеет следующие преимущества перед эритромицином:

- лучше действует на грамотрицательную флору, особенно на *H.influenzae*;
- действует на *M.avium*;
- не разрушается в кислой среде;
- создает значительно более высокие и стабильные концентрации в тканях;
- имеет длительный период полувыведения, что дает возможность принимать препарат один раз в день;
- используется коротким курсом - 3 или 5 дней, а при остром урогенитальном хламидиозе - однократно;
- реже вызывает нежелательные реакции и лекарственные взаимодействия.

Применение азитромицина позволяет существенно упростить лечение инфекций, улучшить комплаентность и, тем самым, повысить эффективность антибактериальной терапии.

16-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ

СПИРАМИЦИН

Спирамицин - природный антибиотик, полученный в 1954 году из грибка *Streptomyces ambofaciens*, первый представитель 16-членных макролидов. Разработан

фармацевтической компанией Rhone-Poulenc Rorer (Франция). Представляет собой смесь трех близких по химической структуре соединений, главным из которых является спирамицин I [554]. Структурную основу спирамицина составляет лактонное кольцо, состоящее из 16 атомов углерода, к которому присоединены три углеводных остатка: форозамин, микаминоза и микароза (рис. 22). Спирамицин по сравнению с эритромицином значительно более стабилен в кислой среде.

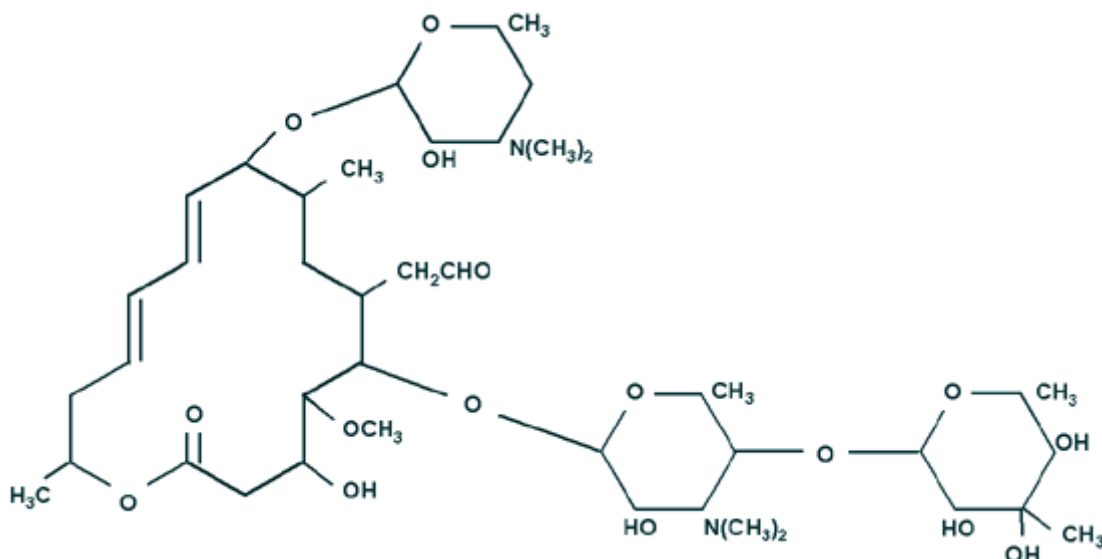


Рис. 22. Химическая структура спирамицина

Модифицированная по сравнению с 14-членными макролидами структура спирамицина предопределяет особенности его антибактериального действия и развития резистентности микрофлоры, фармакокинетики, лекарственного взаимодействия и переносимости больными.

Особенности антибактериального действия

Механизм антибактериального эффекта спирамицина, как и других макролидных антибиотиков, обусловлен торможением синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы. Однако он, в отличие от 14-членных макролидов, способен соединяться не с одним, а с тремя (I-III) доменами субъединицы [3], что, возможно, обеспечивает более стойкое связывание с рибосомой и, следовательно, более длительный антимикробный эффект.

Спектр активности

По спектру антимикробной активности спирамицин в целом близок к эритромицину (табл. 50).

Таблица 50. Сравнительная антибактериальная активность спирамицина и эритромицина.

Сводные данные М. Т. Labro (1993) [5]

Микроорганизм	МПК, мг/л	
	Спирамицин	Эритромицин

<i>S.aureus</i>	1-4	0,06-0,25
Коагулазонегативные стафилококки	0,25- >64	0,06- >64
<i>S.pyogenes</i>	0,06-0,25	0,01-0,03
<i>S.agalactiae</i>	0,12-0,5	0,01-0,06
<i>S.pneumoniae</i>	0,02-0,08*	0,03-0,25*
<i>Enterococcus</i> spp.	1,2- >40	1- >64
<i>L.monocytogenes</i>	0,5-4	0,25-1
<i>H.influenzae</i>	8-16*	2-4*
<i>L.pneumophila</i>	8-64*	0,12-0,25*
<i>C.jejuni</i>	0,25-2	0,06-1
<i>H.pylori</i>	0,25-2	0,12-0,25
<i>M.catarrhalis</i>	1-4	0,03-0,25
<i>B.pertussis</i>	0,12-0,5	0,008-0,03
<i>N.gonorrhoeae</i>	0,25-2	0,06-1
<i>N.meningitidis</i>	0,25-2	0,06-1
<i>C.trachomatis</i>	0,5	0,06-6
<i>C.pneumoniae</i>	4	0,06-0,125
<i>M.pneumoniae</i>	0,03-0,1*	0,002-0,006*
<i>U.urealyticum</i>	3-15*	1-2*
<i>P.acnes</i>	0,12-4	0,03-128

* МПК₅₀-МПК₉₀

Грамположительные кокки

Спирамицин хорошо действует на стрептококки, причем, как было установлено сравнительно недавно, он более активен, чем эритромицин, кларитромицин, рокситромицин и азитромицин, против пневмококков, устойчивых к пенициллину и эритромицину, и эритромицинрезистентных штаммов *S.pyogenes* (табл. 7).

Спирамицин превосходит эритромицин и другие макролиды по активности против пенициллинрезистентных зеленящих стрептококков (*S.mitis* и другие). Если их МПК₉₀ к эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, азитромицину, мидекамицину составляет >128 мг/л, то к спирамицину она равна 8 мг/л [30].

По действию на *S.aureus* спирамицин несколько уступает эритромицину.

Грамположительные палочки

К спирамицину практически в такой же степени, как и к эритромицину, чувствительны *L.monocytogenes* и *C.diphtheriae*.

Грамотрицательные кокки

Спирамицин слабее, чем эритромицин, действует на *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis* и *M.catarrhalis*.

Грамотрицательные палочки

Спирамицин уступает эритромицину по активности против *B.pertussis*, *C.jejuni* и *H.pylori*. Чувствительность к нему *H.influenzae* примерно в 2-4 раза ниже, чем к эритромицину, причем она может зависеть от pH среды, наличия в ней белка и микробного числа [5]. Согласно некоторым данным, при сочетании спирамицина с триметопримом может отмечаться синергизм против данного микроорганизма [555].

Хламидии, микоплазмы

Спирамицин проявляет меньшую, чем эритромицин, активность против *M.pneumoniae*, *U.urealyticum*, *C.trachomatis* и *C.pneumoniae*.

Анаэробы

Наибольшую чувствительность к спирамицину имеют *P.acnes* и некоторые анаэробы, обитающие в ротовой полости - *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Eubacterium* spp., *Porphyromonas* spp. Против многих из них спирамицин проявляет синергизм в сочетании с метронидазолом [556].

Простейшие

Спирамицин является одним из наиболее активных антибиотиков в отношении *T.gondii* и *Cryptosporidium* spp. [37,557].

"Парадокс спирамицина"

Оценивая в количественном и качественном отношении антимикробное действие спирамицина *in vitro*, можно сделать вывод, что он превосходит эритромицин только по нескольким позициям (стрептококки, простейшие). По выраженности эффекта в отношении большинства других микроорганизмов спирамицин уступает эритромицину. Но, как оказалось, по относительно "низкой" активности спирамицина *in vitro*, традиционно основанной на определении МПК, нельзя судить о его эффектах *in vivo*. Как показали многие экспериментальные и клинические исследования, спирамицин эффективен при многих заболеваниях, вызванных патогенами, проявляющими умеренную или низкую чувствительность к данному антибиотику *in vitro*, в связи с чем был сделан вывод о так называемом "парадоксе спирамицина" [558].

Высокая эффективность спирамицина *in vivo* связана с несколькими факторами (табл. 51). Во-первых, он создает высокие и длительно сохраняющиеся концентрации в тканях. При этом величина так называемого ингибирующего коэффициента, представляющего собой отношение тканевой концентрации спирамицина к минимальной подавляющей концентрации, является весьма высокой и обеспечивает подавление даже тех патогенов, для которых МПК данного антибиотика также высока [559].

Таблица 51. Факторы, обеспечивающие эффективность спирамицина *in vivo*

Высокие тканевые концентрации	<ul style="list-style-type: none">• Высокий ингибирующий коэффициент - тканевая концентрация МПК• Действие на возбудители с высоким МПК <i>in vitro</i>
Высокие внутриклеточные	<ul style="list-style-type: none">• Илльное действие на внутриклеточных

концентрации	возбудителей
Высокие концентрации в нейтрофилах и макрофагах	<ul style="list-style-type: none"> • Транспорт в очаги воспаления • Усиление функций фагоцитарных клеток: хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга • Синергизм антибактериального действия спирамицина и фагоцитов
Постантибиотический эффект	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S.aureus, S.pneumoniae</i>
Постантибиотический суб-МПК эффект	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение адгезивных свойств стрептококков и стафилококков
Иммуномодулирующее действие	<ul style="list-style-type: none"> • Супрессия Т-лимфоцитов • Торможение образования интерлейкина-2 • Снижение риска аутоиммунных поражений
Повышение активности в присутствии сыворотки крови	<ul style="list-style-type: none"> • Действие на возбудители с высоким МПК <i>in vitro</i>

Во-вторых, спирамицин в больших количествах накапливается внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении внутриклеточных возбудителей. Депонируясь в макрофагах и нейтрофилах, он, с одной стороны, целенаправленно транспортируется в очаги воспаления, а с другой, усиливает фагоцитарную активность, например, против *S.pyogenes, S.aureus* и *E.faecalis* и других микроорганизмов [31]. "Облегчение" действия фагоцитарных клеток обусловлено изменениями поверхности бактериальных клеток под влиянием спирамицина. Установлено также, что спирамицин благоприятно влияет на хемотаксис фагоцитов и усиливает киллинг [4]. В экспериментальных исследованиях показано, что аккумуляция спирамицина в перитонеальных макрофагах обеспечивает его действие против внутриклеточных форм *S.aureus* на уровне пefлоксацина. И при этом не имеет значения тот факт, что МПК *in vitro* спирамицина для данного патогена составляет 8 мг/л, а пefлоксацина - 1 мг/л. Таким образом, отмечается синергизм между бактерицидным действием фагоцитарных клеток и антибактериальным эффектом спирамицина.

Спирамицин обладает ярко выраженным постантибиотическим эффектом, по длительности которого он превосходит многие другие макролиды. Так, постантибиотический эффект спирамицина против *S.aureus* в 2 раза дольше, чем у эритромицина [560]. Кроме того, спирамицин имеет самый длительный среди макролидов постантибиотический эффект против пневмококка - около 4 часов [65].

Спирамицину присущ постантибиотический суб-МПК эффект. В результате длительного влияния субингибирующих концентраций антибиотика может снижаться вирулентность некоторых микроорганизмов. Показано, например, что отдельные штаммы стрептококков и стафилококков могут утрачивать свои адгезивные свойства, то есть способность прилипать к слизистым оболочкам [561].

Имеются данные об иммуномодулирующем эффекте спирамицина, основанном на способности антибиотика тормозить образование интерлейкина-2, гиперпродукция которого может играть роль в аутоиммунном поражении тканей [562]. Этот феномен является результатом супрессивного влияния спирамицина на Т-лимфоциты.

Установлено, что антибактериальная активность спирамицина усиливается в 2-4 раза в присутствии сыворотки крови [563].

Резистентность микрофлоры

Как рассматривалось выше, одним из важнейших факторов развития резистентности микроорганизмов к 14-членным макролидам является модификация мишени, заключающаяся в метилировании 23S-рибосомальной РНК в результате действия бактериальных метилаз - MLS-тип резистентности. В этой связи существенным является тот факт, что к спирамицину и другим 16-членным макролидам резистентность по MLS-типу не вырабатывается, поскольку они, в отличие от 14-членных препаратов, не индуцируют выработку метилаз [45]. Более того, согласно ряду данных, для спирамицина менее характерны также и такие механизмы резистентности, как изменение проницаемости клеточной стенки (*S.epidermidis*) или инактивация антибиотика (*E.coli*) [564,565]. Следовательно, микрофлора, устойчивая к эритромицину и другим 14-членным макролидам, может сохранять чувствительность к спирамицину.

Фармакокинетика

Всасывание. При приеме внутрь спирамицин не подвергается разрушающему действию соляной кислоты в желудке, но может под ее влиянием частично ионизироваться. Поэтому он всасывается медленнее эритромицина, причем его абсорбция происходит не только в проксимальных, но и в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта [566].

Биодоступность спирамицина при приеме внутрь подвержена колебаниям у различных больных и может варьировать от 10 до 60% [567]. Пища не оказывает на нее влияния. Пиковая концентрация антибиотика в сыворотке крови развивается в среднем через 3-4 часа. Ее величина зависит от дозы: при приеме 1 г она составляет 0,39-1,38 мг/л, а при приеме 2 г - 0,89-3,38 мг/л (табл. 52).

Таблица 52. Некоторые фармакокинетические параметры спирамицина.

По А. М. Frydman и соавт. (1988) [567]

Параметр	Доза спирамицина		
	1 г внутри	2 г внутри	0,5 г внутривенно
C_{max} , мг/л среднее значение диапазон	0,96 0,39- 1,38	1,65/3,1* 0,89-3,38	2,28 1,54-2,88
T_{max} , час среднее значение диапазон	3,0 3-4	4,0 2-5	
$T_{1/2}$, час среднее значение диапазон	5,37 1,96- 7,06	6,23 3,87-8,31	5,54 4,58-6,51

T_{max} - время достижения пиковой концентрации в сыворотке крови

C_{max} - величина пиковой концентрации

T_{1/2}- период полувыведения

* по J. Kavi и соавт. (1988)

При внутривенном введении в дозе 500 мг пиковая концентрация составляет в среднем 2,28 мг/л. При введении такой дозы каждые 8 часов равновесная концентрация, равная около 3 мг/л, достигается в течение 48 часов [567].

Связывание с белками. Попадая в системный кровоток, спирамицин на 30% связывается с белками плазмы, причем, это связывание является непрочным [559].

Распределение. Благодаря высокой липофильности спирамицин хорошо распределяется в организме, проникая во многие ткани и среды (табл. 53). Большой объем распределения - 383 л - напрямую связан с тем, что антибиотик создает очень высокие и стабильные тканевые концентрации, причем в больших количествах накапливается внутри клеток.

Таблица 53. Концентрации спирамицина в тканях и средах после приёма внутрь.

По M. T. Labro (1993) [5]

Ткань/среда	Доза, г/день	Длительность приёма, дни	Время после приёма, час	Концентрация ткани/среде, мг/кг, мг/л
Предстательная железа	2	16	12	21
	3	10	240	1,7
Мышцы	2	16	12	27
Кости	1		12	5,3
	3	10	240	1,7
Селезёнка	3	10	240	6,8
Печень	3	10	240	5,9
Почки	3	10	240	6,1
Лёгкие	3	2	18	45
	3	10	240	1,5
Бронхиальный секрет	11	2	1	2
		2	6	6

Одним из наиболее важных свойств спирамицина является его способность накапливаться во многих участках респираторного тракта [568,569]. Высокие уровни спирамицина, намного превышающие концентрации в крови, регистрируются как в тканях верхних отделов дыхательных путей - миндалинах, аденоидах, слизистых оболочках придаточных пазух носа (табл. 54), так и в нижних отделах, включая легочную ткань (нормальную и ателектазированную), бронхиальный секрет, мокроту. Причем, концентрации спирамицина в инфицированной и гиперплазированной слизистой синусов значительно выше, чем в нормальной слизистой [570]. Сравнение уровней спирамицина в легочной ткани в интервалах между 1 и 10 часами после приема свидетельствует о том, что с течением времени они увеличиваются.

Таблица 54. Концентрации спирамицина в тканях верхних дыхательных путей.

По E. Bergogne-Berezin (1996) [559]

	Доза	Концентрация в ткани, мг/л
Дети		
Слизистая синусов	50, 75 мг/кг	8-14
Миндалины, аденоиды	100 мг/кг	15-49
Взрослые		
Миндалины	3 г	21,5-40
Нормальная слизистая синусов	2 г	2-8,8
Инфицированная слизистая синусов	3 г	21,5-40
Гиперплазированная слизистая синусов	2 г	10-13

Высокие и стабильные концентрации спирамицина в дыхательных путях во многом обусловлены его благоприятной тканевой фармакокинетикой. Как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo*, показано накопление антибиотика внутри клеток, в особенности фагоцитарных, таких как альвеолярные макрофаги и нейтрофилы. Уровни спирамицина в них в 20-30 раз превышают концентрации во внеклеточной среде [31]. О внутриклеточном накоплении антибиотика свидетельствуют данные, полученные Walstad (1996) [571], согласно которым спирамицин характеризуется высокой способностью проникать в альвеолярные макрофаги и жидкость, выстилающую альвеолы, создавая при этом уровни, значительно превышающие концентрации в сыворотке и слизистой бронхов (рис. 23). Локальные фармакокинетические параметры - площадь под фармакокинетической кривой и период полувыведения - достоверно отражают и более длительное удерживание антибиотика в этих структурах (табл. 55).

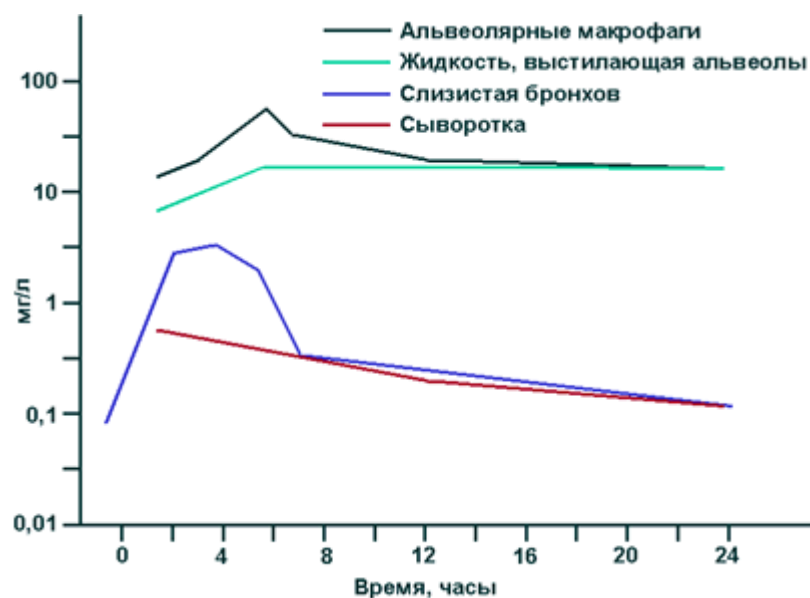


Рис. 23. Концентрации спирамицина в альвеолярных макрофагах, жидкости, выстилающей альвеолы, слизистой бронхов и сыворотке при приеме 2 г/день внутрь.

По R.A. Walstad (1996) [571]

Таблица 55. Фармакокинетика спирамицина в дыхательных путях*.

По R. A. walstad (1996) [571]

Параметр**	Сыворотка	Альвеолярные макрофаги	Жидкость, выстилающая альвеолы	Слизистая бронхов
T _{max} , час	2,8 ± 11	6,3 ± 2,4	5,1 ± 1,8	2,3 ± 2,0
C _{max} , мг/л	2,3 ± 0,06	21,2 ± 3,1	18,9 ± 4,6	0,9 ± 0,8
T _{1/2} , час	16,3 ± 6,9	18,9 ± 1,7	24,8 ± 2,5	15,7 ± 3,2
ПФК, мг · час/л	13,6 ± 2,7	354,7 ± 20,9	207,3 ± 14,3	10,8 ± 3,6
Проникновение, %		2608 ± 131	1513 ± 94	80 ± 7

* доза спирамицина 2 г/день

** для каждого параметра указано среднее значение и стандартное отклонение

T_{max} - время достижения пиковой концентрации

C_{max} - величина максимальной концентрации

T_{1/2} - период полувыведения

На основании величины терапевтического индекса, определяемого как отношение площади под фармакокинетической кривой к минимальной подавляющей концентрации, можно судить о высокой активности спирамицина против основных респираторных патогенов, особенно *S.pneumoniae* и *M.catarrhalis*, локализирующихся именно в альвеолярных макрофагах и жидкости, выстилающей альвеолы (рис. 24)

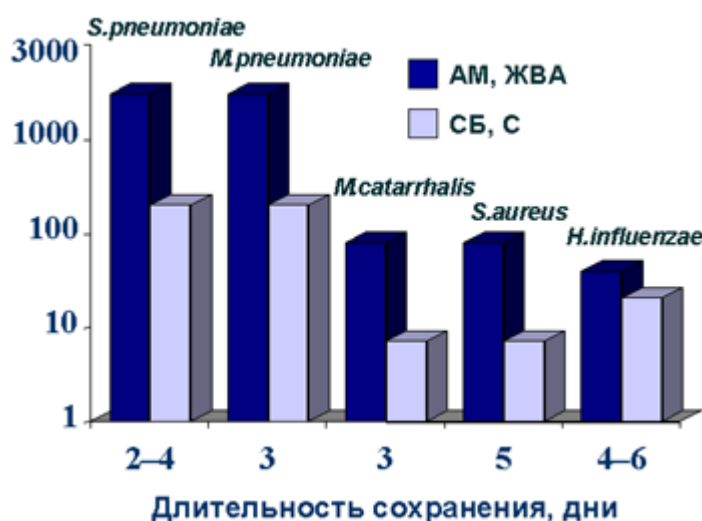


Рис. 24. Терапевтический индекс спирамицина по отношению к респираторным патогенам в альвеолярных макрофагах (АМ), жидкости, выстилающей альвеолы (ЖВА), слизистой бронхов (СБ) и сыворотке (С).

По R.A. Walstad (1996) [571]

В сравнительных экспериментальных исследованиях тканевой фармакокинетики выявлено несомненное превосходство спирамицина перед эритромицином. Пиковая концентрация спирамицина в легочной ткани оказалась в 2 раза выше, чем у эритромицина. Период полувыведения из легких у спирамицина составлял 36 часов, в то время как у эритромицина - 4,9 часа [572].

Весьма показательна динамика внутриклеточной концентрации препаратов. Через 3 часа после введения уровень спирамицина в альвеолярных макрофагах и нейтрофилах был ниже, чем уровень эритромицина. Но через 24 часа концентрация спирамицина достигала в них очень высокого уровня (около 20 мг/л), а концентрация эритромицина

резко снижалась. Через 48 часов сохранялся стабильный внутриклеточный уровень спирамицина, в то время как эритромицин в фагоцитах уже не определялся. Наличие спирамицина в фагоцитарных клетках выявлялось и при определении через 7 дней. В итоге период полувыведения спирамицина из альвеолярных макрофагов составил 69, а из нейтрофилов - 30 часов. У эритромицина данный параметр в обоих случаях был равен 4,2 часа.

Все приведенные выше фармакокинетические особенности спирамицина обеспечивают высокую эффективность препарата при инфекциях дыхательных путей.

В слюне создаются низкие концентрации антибиотиков. Но при курсовом приеме спирамицина в дозе 2 г/день его содержание в слюне постепенно увеличивается и через 3 дня достигает более 4 мг/л [573]. Этот факт, в совокупности с описанными выше данными о высоких концентрациях спирамицина в тканях верхних дыхательных путей, обосновывает его применение для санации носительства *N.meningitidis*.

Очень важной фармакокинетической особенностью спирамицина является то, что он создает высокие и стабильные концентрации в деснах, альвеолярных отростках и слюнных железах, благодаря чему может применяться в стоматологии [174].

Высокие уровни спирамицина, превосходящие его концентрации в крови, создаются в мышцах и костях. При этом они превышают его МПК для *S.aureus*, который является одним из наиболее частых возбудителей инфекций данной локализации [574]. По сравнению с эритромицином спирамицин лучше проникает во внутрипузырную жидкость при ожогах [566].

Высокие концентрации спирамицина отмечаются в предстательной железе и органах и тканях малого таза (фаллопиевы трубы, яичники, миометрий), слизистых наружных половых органов (табл. 56). Кроме того, большие концентрации антибиотика отмечаются в почках, селезенке и печени.

Таблица 56. Концентрации спирамицина в тканях репродуктивных органов у женщин*.

По Н. Н. Allen и соавт. (1988) [576]

Ткань	Диапазон концентраций, мг/кг
Фаллопиевы трубы	13,3-33,3
Яичники	14,72-19,12
Слизистая влагалища	5,9-15,73
Миометрий	12,3-30,8
Шейка матки	4,2-12,1

* Пациентки получали 3 пероральные дозы спирамицина по 2 г. Последняя доза принималась за 4-9 часов до операции, во время которой брались биоптаты тканей для определения концентрации.

Также как и другие макролиды, спирамицин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, даже при воспалении мозговых оболочек [6].

Достаточно детальное исследование фармакокинетики спирамицина при беременности показало, что препарат создает высокие концентрации в плаценте и амниотической жидкости, в связи с чем он рекомендуется для лечения токсоплазмоза у беременных с целью профилактики инфицирования плода [575]. Есть данные о способности спирамицина экскретироваться в грудное молоко.

Метаболизм. Спирамицин практически не метаболизируется в организме.

Экскреция. Основным экскретирующим органом для спирамицина является печень. Выведение его из организма осуществляется преимущественно через билиарную систему, причем уровень препарата в желчи в 15-40 раз превышает его концентрации в сыворотке [6], и далее со стулом. Часть антибиотика может подвергаться повторной реабсорбции из кишечника [577]. С мочой экскретируется около 10% спирамицина.

Спирамицин имеет длительный период полувыведения, который зависит от дозы, пути введения и индивидуальных особенностей пациента. Так, при приеме внутрь в дозе 1 г период полувыведения составляет около 5 часов, при приеме 2 г - около 6 часов [567], при приеме 3 г - 8 часов [559]. По данным Walstad (1996) [571], данный параметр при приеме антибиотика в дозе 2 г оказался равным 16 часам. При внутривенном введении период полувыведения в зависимости от дозы может составлять от 5 до 14 часов [559].

Разница в длительности периода полувыведения, отмеченная в работах различных авторов, возможно, связана с тем, что использовались различные методы для определения спирамицина. В исследованиях последнего времени (Walstad, Bergogne-Berezin) применялась высокоэффективная жидкостная хроматография, чувствительность и специфичность которой значительно превосходит биологический метод [559,571].

Период полувыведения может в 2 раза удлиниться у пожилых. У пациентов с нарушениями функции почек величина периода полувыведения спирамицина не увеличивается, поэтому не требуется изменения его дозы. В то же время при заболеваниях печени или билиарной системы возможно замедление элиминации антибиотика, в связи с чем дозу необходимо снижать.

Нежелательные реакции

Многолетний опыт применения спирамицина свидетельствует о том, что он переносится лучше, чем эритромицин и многие другие 14-членные макролиды. В отличие от них спирамицин не обладает мотилиноподобной прокинетической активностью и значительно реже вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [108]. Отмечаемые иногда диспептические и диспепсические расстройства имеют, как правило, слабый и временный характер. У некоторых пациентов наблюдаются парестезии и гипостезии конечностей и периоральной области, онемение языка [578]. Описаны единичные случаи язвенного эзофагита и острого колита [579,580]. У двух пациентов со СПИДом при применении высоких доз спирамицина по поводу криптоспориоза развилось острое повреждение кишечника [581].

В некоторых случаях у больных, принимающих спирамицин, может наблюдаться слабая транзиторная неспецифическая эритема [582]. У одного пациента такая реакция была отмечена при приеме не только спирамицина, но и эритромицина. Истинно аллергические реакции на спирамицин в виде сыпей, васкулитов, эозинофилии, тромбоцитопении возникают очень редко.

Известен лишь один случай развития холестатического гепатита, связанного с приемом спирамицина [583]. Умеренное повышение активности трансаминаз описано также только у одной беременной женщины, которая принимала антибиотик внутрь в дозе 1,5 г/день в течение 8 недель в связи с токсоплазмозом плода [584]. Малую

вероятность повреждения печени при использовании спирамицина связывают с особенностями его структуры, а именно, с наличием 16-членного лактонного кольца, вследствие чего он, в отличие от 14-членных препаратов, не метаболизируется до нитрозоалкановых форм, которые могут оказывать гепатотоксическое действие [108].

В контролируемом исследовании у детей с тонзиллофарингитами частота нежелательных реакций, вызванных спирамицином, составила 10% [115]. Согласно данным многоцентрового исследования спирамицина в России, общая частота развития нежелательных реакций составляет 10,1%. Наиболее часто отмечалось онемение кончика языка и пальцев рук - у 2,9% больных. Кожный зуд отмечался у 1,9%, боли в эпигастрии и диарея у 1,4%, тошнота и сердцебиение - у 1% и металлический вкус во рту - у 0,5% пациентов.

Лекарственные взаимодействия

В отличие от 14-членных макролидов спирамицин не образует комплексов с цитохромом P450, поэтому он не меняет активность данной микросомальной системы и не влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся с ее участием. Данные специально проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что пирамицин не изменяет концентрацию в крови теофиллина, антипирина и циклоспорина в случае их назначения в сочетании с ним [108].

Клиническое применение

Спирамицин находит широкое применение в клинической практике, прежде всего, при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей. Он используется также при стоматологических, некоторых урогенитальных и кожных инфекциях, при токсоплазмозе, является одним из наиболее эффективных антибиотиков при лечении криптоспоридиоза у больных с иммунодефицитом. В некоторых странах спирамицин применяется для санации носителей менингококка и, кроме того, назначается профилактически лицам, имевшим контакт с больным менингококковым менингитом.

Стрептококковый тонзиллофарингит

В нескольких сравнительных контролируемых исследованиях показано, что по клинической эффективности у пациентов со стрептококковыми тонзиллофарингитами, которая составляет более 90%, спирамицин не уступает эритромицину [99,585,586]. Еще в одном исследовании клиническая эффективность спирамицина, составившая 100%, оказалась выше, чем у феноксиметилпенициллина [587].

Согласно данным Kernbaum (1988) [588], спирамицин эффективен при тонзиллитах при применении как у взрослых, так и у детей. При проведении сравнительного исследования у детей в возрасте от 1,5 до 14 лет с тонзиллитом, вызванным *S.pyogenes*, спирамицин, назначавшийся в дозе 100000 МЕ/кг в течение 5 дней, проявил такую же высокую эффективность - более 96%, как и феноксиметилпенициллин, который применялся 7 дней [115]. При этом спирамицин вызывал бактериологическую эрадикацию несколько меньшей степени, чем феноксиметилпенициллин (78 и 84% соответственно).

Синусит

Клиническая эффективность спирамицина у больных острыми синуситами несколько ниже - на уровне 73-75% [589,590]. Отмечено, однако, что по выраженности эффекта спирамицин не уступает доксициклину и поэтому может рассматриваться как альтернатива последнему.

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

В контролируемом исследовании, целью которого было сопоставление клинической эффективности спирамицина и доксициклина при обострениях хронического бронхита и внебольничных пневмониях, существенных различий между антибиотиками не выявлено. Эффективность в обеих группах составила около 80% [591]. В другом исследовании эффективность спирамицина у пожилых больных с такой же патологией оценивалась в сравнении с эритромицином [592]. Выраженность клинического эффекта спирамицина в этом случае оказалась достоверно больше - 76,3% против 63,4% у эритромицина. В сравнительном контролируемом исследовании установлено, что спирамицин по эффективности у детей с внебольничными пневмониями не уступает цефуроксим аксетилу [593].

При внебольничной пневмонии, согласно данным, полученным в результате проведения несравнительного исследования спирамицина в нашей клинике (в рамках многоцентрового исследования препарата в 8 клиниках России), эффективность оказалась весьма высокой как при применении внутрь в дозе 3 млн МЕ 2 раза в день (при среднетяжелых формах инфекции) - 95%, так и при использовании в виде ступенчатой схемы (при тяжелом течении): сначала внутривенно в дозе 1,5 млн МЕ каждые 8 часов, а после улучшения состояния больных внутрь - 90% [594,595]. Среди выделенных патогенов, преобладали *S.pneumoniae*, *S.aureus* и *H.influenzae*, чувствительные к спирамицину. Общая эффективность препарата, по данным многоцентрового исследования, составила более 90%.

Спирамицин демонстрирует высокую эффективность и при внебольничных пневмониях, вызванных атипичными возбудителями. При назначении его 10 пациентам с тяжелым легионеллезом ступенчатой схемой, то есть сначала внутривенно по 3 млн МЕ каждые 8 часов в течение 8 дней, а затем в такой же дозе внутрь, 7 больных полностью выздоровели. Из трех больных, погибших от тяжелых сопутствующих заболеваний, у двух не отмечалось присутствия *L.pneumophila* в легочной ткани [596]. Vachon и Kernbaum (1986) [597] отметили выздоровление 18 из 18 больных, возбудителем пневмонии у которых была *M.pneumoniae*, 16 из 16 с хламидиальной пневмонией, 13 из 14 с легионеллезом и одного больного, у которого пневмония была вызвана *C.burnetii*. У детей при пневмониях, вызванных *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae*, также отмечен хороший клинический эффект спирамицина [598].

Ородентальные инфекции

Целью нескольких контролируемых исследований было изучение эффективности спирамицина при инфекциях периодонта. Полученные данные свидетельствуют, что спирамицин, применяемый в комплексе со специальными стоматологическими манипуляциями (удаление зубного камня, корня зуба) более эффективен по сравнению с эритромицином и тетрациклином [176,599]. Действие спирамицина при периодонтите проявляется довольно быстрым уменьшением толщины и массы зубного налета, глубины десневых карманов и объема десневой жидкости [175]. Эффективность спирамицина при ородентальных инфекциях как у взрослых, так и у детей повышается при сочетании с метронидазолом [600,601]. Считают, что эту

комбинацию целесообразно использовать профилактически при лицевых переломах и ранах, а также перед стоматологическими операциями [602].

Урогенитальные инфекции

В контролируемых исследованиях при хламидийных цервицитах выявлено, что спирамицин, назначаемый в дозе 1 г два раза в день 14-дневным курсом, не уступает по эффективности доксициклину [578]. Имеются данные о положительном эффекте спирамицина у 64% мужчин с негонорейными уретритами, многие из которых не поддавались лечению тетрациклином [603]. При этом из 10 больных уретритами, вызванными *C. trachomatis*, выздоровели 9. Несмотря на то, что в ряде ранних работ, датированных 70-ми годами, была показана довольно высокая эффективность спирамицина при остром гонорейном уретрите, в настоящее время препарат не входит в группу антибиотиков, рекомендуемых для лечения гонореи.

Токсоплазмоз

Спирамицин является одним из немногих макролидов, которые могут быть использованы при токсоплазмозе. Преимуществом его в этом плане перед рокситромицином, кларитромицином и азитромицином является то, что достоверно установлена его безопасность при назначении беременным: он не оказывает никакого отрицательного влияния на плод. Как уже отмечалось, спирамицин является первым из макролидных антибиотиков, примененным для лечения токсоплазмоза у беременных [160]. Назначение его внутрь в дозе 2-3 г в день в виде двух трехнедельных курсов с двухнедельным интервалом значительно снижало риск внутриутробной инфекции. Согласно современным рекомендациям, при токсоплазмозе у беременных спирамицин должен применяться в дозе 3 млн МЕ 3 раза в день на протяжении всей беременности, вероятность инфицирования плода при этом снижается на 60% [604]. При тяжелых формах токсоплазмоза (например, при энцефалите), а также в случае инфицирования плода его необходимо использовать в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином.

Инфекции кожи

Отмечена высокая эффективность применения спирамицина при кожных инфекциях, таких как стафилококковая пиодермия у взрослых (90%), инфицированная экзема и стафилококковая пузырчатка у детей (100%) [605,606].

Криптоспоридиоз

Спирамицин является единственным из макролидов, эффективность которого доказана при поражении кишечника криптоспоридиями (*Cryptosporidium* spp.), проявляющемся упорной диареей. Такое поражение может отмечаться у лиц с иммунодефицитными состояниями, например, при СПИДе или при применении иммуносупрессантов. Применение спирамицина в таких случаях в дозе 3 г/день внутрь в течение от одной до нескольких недель приводит к значительному улучшению состояния больных и эрадикации ооцист криптоспоридий [156,157]. При криптоспоридиозе у новорожденных без иммунодефицита спирамицин также быстрее, по сравнению с плацебо, приводит к устранению диареи и прекращению выделения ооцист со стулом [158].

Геликобактериоз

У небольшой группы детей проведено проспективное исследование спирамицина с целью эрадикации *H.pylori*. Первый режим включал амоксициллин + метронидазол (2 недели), второй - спирамицин + метронидазол (2 недели). В комбинации с антибиотиками назначали лансопризол (4 недели). Амоксициллин и спирамицин показали одинаковую эффективность. По мнению авторов, эрадикация *H.pylori* зависит от резистентности к метронидазолу, которая составила 26%, по сравнению с 43% - к спирамицину и 0% - к амоксициллину [607].

Профилактическое применение

В ряде европейских стран - Бельгии, Голландии, Франции - спирамицин профилактически назначают лицам, контактировавшим с больным менингококковым менингитом (но не менингитом, вызванным другими патогенами). Препарат назначается взрослым в дозе 2 г/день (1,5 млн МЕ 4 раза в день), а детям - 25-50 мг/кг/день, в течение 5-10 дней [608]. Надежность данного метода обусловлена благоприятными микробиологическими и фармакокинетическими характеристиками спирамицина и подтверждается многолетним положительным опытом [609].

Таблица 57. Показания к применению спирамицина

Инфекции верхних дыхательных путей	<ul style="list-style-type: none"> • Тонзиллит • Фарингит
Инфекции нижних дыхательных путей	<ul style="list-style-type: none"> • Обострение хронического бронхита • Внебольничная пневмония • Атипичная пневмония
Стоматология	<ul style="list-style-type: none"> • Периодонтит • Профилактика инфекций при повреждениях лица • Профилактический приём перед операцией
Урогенитальные инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • Негонорейный уретрит
Инфекции кожи	<ul style="list-style-type: none"> • Пиодермия • Инфицированная экзема
Кишечные инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • Криптоспоридиоз
Токсоплазмоз	
Профилактика менингококкового менингита	

Противопоказания и меры предосторожности

Спирамицин противопоказан лицам с известной гиперчувствительностью к нему. Поскольку препарат проникает в грудное молоко, его не следует назначать кормящим женщинам.

Спирамицин элиминируется из организма преимущественно через билиарную систему, поэтому его необходимо с осторожностью применять при тяжелых заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Формы выпуска и дозировка

Спирамицин зарегистрирован в России под торговой маркой Ровамицин (фирма Rhone-Poulenc Rorer, Франция).

Выпускается в следующих лекарственных формах:

- таблетки по 1,5 млн МЕ (0,5 г) и 3 млн МЕ (1 г);
- пакетики с гранулами для приема внутрь по 0,375 МЕ (0,125 г), 0,75 МЕ (0,25 г) и 1,5 млн МЕ (0,5 г);
- порошок для приготовления инъекционных растворов по 1,5 млн МЕ (0,5 г) во флаконах.

Доза спирамицина у взрослых составляет внутрь 6-9 млн МЕ (2-3 г)/день в 2 приема, внутривенно - 4,5-9 млн МЕ (1,5-3 г) в 3 введения. Перед внутривенным введением содержимое флакона растворяется сначала в 4 мл воды для инъекций, а затем в 100 мл 5% глюкозы. Инфузия осуществляется медленно - в течение 1 часа.

Детям спирамицин назначается только внутрь: при массе тела более 20 кг - в дозе 1,5 млн МЕ на 10 кг массы тела в день в 2 приема; при массе тела от 10 до 20 кг - 2-4 пакетика по 0,75 млн МЕ в день; при массе тела менее 10 кг - 2-4 пакетика по 0,375 млн МЕ в день.

Резюме

Спирамицин является природным 16-членным макролидным антибиотиком, по эффективности не уступающим эритромицину при многих инфекциях дыхательных путей, урогенитального тракта и кожи. Он может применяться как внутрь, так и внутривенно.

Спирамицин имеет следующие преимущества перед эритромицином:

- более высокая кислотоустойчивость и независимость биодоступности от приема пищи;
- значительно более высокие концентрации в тканях и средах;
- хорошие параметры тканевой и клеточной фармакокинетики (на уровне "новых" макролидов);
- активность против некоторых возбудителей, устойчивых к 14-членным макролидам;
- редкое развитие нежелательных реакций и отсутствие лекарственных взаимодействий;
- возможность применения при токсоплазмозе и криптоспориidioзе;
- более высокая эффективность при периодонтитах;
- разнообразие лекарственных форм и возможность проводить ступенчатую терапию.

Таким образом, по фармакокинетическим параметрам, прежде всего, способности создавать высокие тканевые концентрации, а также по переносимости, спирамицин примыкает к макролидам, полученным в последние 10 лет.

МИДЕКАМИЦИН, МИДЕКАМИЦИНА АЦЕТАТ

Мидекамицин является природным 16-членным макролидом, продуцируемым грибом *Streptomyces mycarofaciens*. Мидекамицина ацетат - полусинтетический макролидный антибиотик, диацетиловое производное мидекамицина (рис. 25). Оба препарата разработаны фармацевтической компанией Meiji Seika (Япония). Применяются в

клинике с 1985 года. Мидекамицина ацетат по сравнению с природным мидекамицином имеет улучшенные микробиологические и фармакокинетические свойства (лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте и создает более высокие тканевые концентрации).

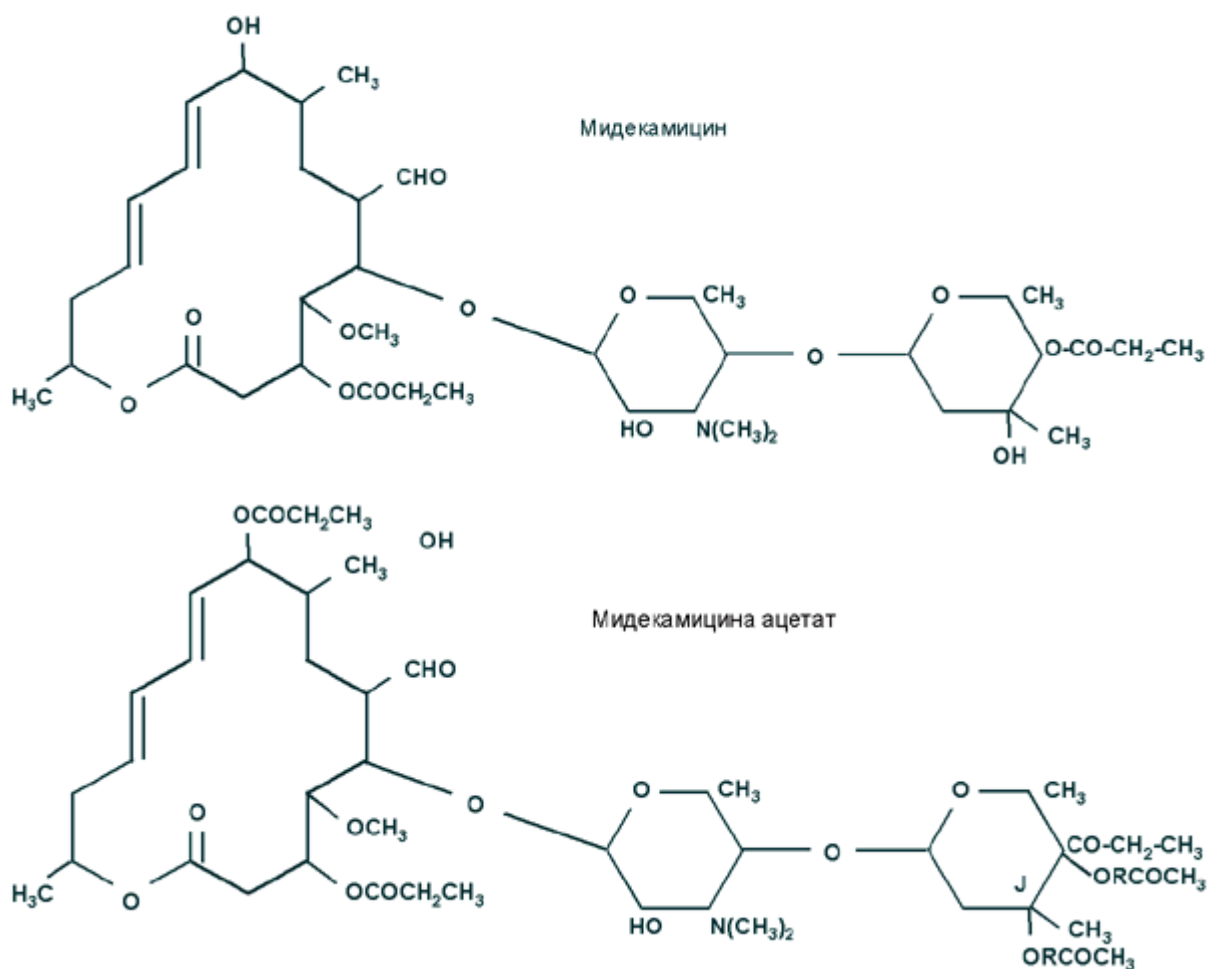


Рис. 25. Химическая структура мидекамицина и мидекамицина ацетата

Спектр активности

По спектру антибактериальной активности *in vitro* мидекамицин и мидекамицина ацетат практически не имеют существенных отличий от эритромицина (табл. 58).

Таблица 58. Сравнительная антибактериальная активность мидекамицина, мидекамицина ацетата и эритромицина (МПК, мг/л).

По А. Bryskier, J.P. Butzler (1997) [212]; G.L. Ridgway (1993) [457]

Микроорганизм	Мидекамицин	Мидекамицина ацетат	Эритромицин
<i>S.aureus</i>	0,5-2	0,5-1	0,1-1
<i>S.pyogenes</i>	0,1-2	0,5-2	0,01-0,25
<i>S.pneumoniae</i>	0,1-0,5		0,01-0,25
<i>E.faecalis</i>	1-4	0,5-R	0,5-4
<i>H.influenzae</i>	1-4	0,25-32	0,5-8

<i>N.gonorrhoeae</i>	0,05-0,78		0,03-0,5
<i>M.pneumoniae</i>		0,004-0,03	0,008-0,03
<i>M.hominis</i>		0,008-0,12	>32
<i>U.urealyticum</i>		0,003-0,25	0,12-2
<i>C.pneumoniae</i>		0,5	0,06
<i>C.trachomatis</i>		0,06	0,06
<i>Legionella spp.</i>		0,06-0,5	0,25-2

R - полная резистентность

Грамположительная флора

Оба антибиотика действуют на грамположительные кокки - *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и др., причем могут проявлять активность против некоторых штаммов *S.aureus*, устойчивых к эритромицину. К ним чувствительны грамположительные палочки - *C.diphtheriae*, *L.monocytogenes*.

Грамотрицательная флора

Мидекамицин и мидекамицина ацетат действуют на грамотрицательные кокки и палочки, такие как *N.gonorrhoeae*, *B.pertussis*, *H.influenzae*, *C.jejuni*.

Хламидии, микоплазмы

Также как и другие макролиды, мидекамицин и мидекамицина ацетат активны против внутриклеточных патогенов причем, по выраженности эффекта в отношении *C.trachomatis*, *M.pneumoniae* и *Legionella spp.* они практически не отличаются от эритромицина, по активности против *C.pneumoniae* уступают ему, а по действию на *M.hominis* и *U.urealyticum* имеют превосходство перед эритромицином и другими макролидами.

Анаэробы

Оба антибиотика умеренно активны против анаэробной флоры, за исключением фузобактерий.

Постантибиотический эффект

Мидекамицина ацетат обладает постантибиотическим эффектом против некоторых микроорганизмов. По длительности постантибиотического эффекта против *S.pyogenes* и *H.influenzae* он примерно равноценен эритромицину и другим 14-членным макролидам, а против стрептококка группы В, пневмококка, энтерококка, *S.aureus* и *S.epidermidis* превосходит их проявляя такой эффект даже в отношении штаммов, устойчивых к эритромицину. При этом, наряду с прекращением размножения *S.aureus*, происходят существенные изменения его ультраструктуры [610,611].

Иммуотропное действие

Согласно некоторым данным, мидекамицина ацетат обладает иммуотропными свойствами, повышая активность Т-киллеров [612].

Фармакокинетика

Всасывание. Мидекамицин довольно быстро, но не в большой степени, всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приеме внутрь в дозе 600 мг пиковая концентрация в сыворотке, развивающаяся через 1 час, составляет 0,8 мг/л. При приеме 1000-1200 мг максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа и равна 1,27-1,9 мг/л.

Мидекамицина ацетат быстрее, чем мидекамицин, и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища не влияет на скорость и полноту абсорбции при приеме таблеток, но может замедлить всасывание в случае использования суспензии [212]. Пиковая концентрация в сыворотке крови развивается через 40-60 минут. Она колеблется в диапазоне 1,3-3 мг/л, зависит от дозы и, в меньшей степени, от лекарственной формы (табл. 59). У детей после приема препарата в дозе 10-30 мг/кг пиковая концентрация развивается через 1 час и составляет, по различным данным, от 0,76 до 2,3 мг/л [7,613].

Таблица 59. Фармакокинетические параметры мидекамицина ацетата.

Сводные данные P.Periti и соавт. (1989) [7]

Доза	C _{max} , мг/л	T _{max} , час	T _{1/2} , час	M, %
400	1,65	1	0,61	0,9*
600	2,7-3	0,66	0,83	4-5
600 (т)	1,31	1	0,78	
600 (сс)	1,36	0,66	0,86	
800 (ор)	2,7	0,72	1	<0,5
800 (ор)*	1,3	0,75	0,73	0,225
800 (ор)**	1,9	0,75	1,52	0,4

C_{max} - пиковая концентрация в сыворотке, T_{max} - время достижения пиковой концентрации, T_{1/2} - период полувыведения, M - количество препарата, экскретируемое с мочой

(т) - таблетки, (сс) - сухой сироп, (ор) - оральный сироп

* 1-я доза

** 12-я доза

Связывание с белками. Связывание мидекамицина ацетата с белками плазмы составляет около 47% и не зависит от дозы.

Распределение. Ограниченные сведения о распределении мидекамицина в организме свидетельствуют, что он не создает высоких тканевых концентраций. Наибольшие уровни, примерно равные концентрациям в сыворотке, определяются в бронхиальном секрете (табл. 60). Значительно меньшие количества обнаруживаются в миндалинах, и лишь следы антибиотика выявляются в слизистой гайморовой пазухи.

Таблица 60. Концентрации мидекамицина и мидекамицина ацетата в некоторых тканях и средах.

Сводные данные P.Periti и соавт. (1989) [7]

Ткань/среда	Препарат	Доза, мг	Время после приема,	C _s , мг/л	C _t , мг/кг или мг/л	Отношение C _t /C _s
-------------	----------	----------	---------------------	-----------------------	---------------------------------	--

			час			
Миндалины	Мидекамицин	1000	1	1,9	0,3	0,16
	Мидекамицина ацетат	600	1	1,6	2,4	1,5
			2	1,3	4	3
Бронхиальный секрет	Мидекамицин	1200	4	0,52*	0,56* 0,47** 0,37***	1,08
	Мидекамицина ацетат	600	2	0,81	5,16	6,37
			4	0,32	1,82	5,69
Мокрота	Мидекамицина ацетат	600	1	0,54	1,45	2,69
			3	0,6	0,68	1,0
			6	0,26	0,40	1,5

C_s - концентрация в сыворотке; C_t - концентрация в ткани или среде

* 1-й день

** 3-й день

*** 10-й день

Мидекамицина ацетат быстро диффундирует в экстраваскулярное пространство, создавая, в отличие от природного мидекамицина, терапевтические концентрации во многих тканях и средах. Наиболее высокие уровни, в несколько раз превышающие концентрации в сыворотке, создаются в миндалинах, легких, бронхиальном секрете, слизистой носа, предстательной железе. Мидекамицина ацетат экскретируется в грудное молоко. Данные о проникновении антибиотика через гемато-энцефалический барьер отсутствуют.

Метаболизм. Мидекамицин и мидекамицина ацетат подвергаются интенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования в позиции С-14 лактонного кольца и деацетилированию С-4'' микарозы. Некоторые из метаболитов обладают микробиологической активностью, примерно в 2 раза более слабой по сравнению с исходными веществами [7].

Экскреция. Главным путем выведения мидекамицина, мидекамицина ацетата и их метаболитов из организма является билиарная экскреция, с мочой экскретируется менее 10% [6]. Препараты имеют короткий период полувыведения - 0,6-1,5 часа, который может увеличиваться у пациентов с циррозом печени [614].

Нежелательные реакции

Как мидекамицин, так и мидекамицина ацетат обладают хорошей переносимостью. В редких случаях могут отмечаться диспептические и диспепсические расстройства, проявляющиеся болями в животе, анорексией, тошнотой, рвотой, диареей. У некоторых больных отмечаются изменения активности трансаминаз печени и аллергические реакции в виде сыпей.

По данным многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования мидекамицина/мидекамицина ацетата у детей, координаторами которого мы являлись, нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта при применении этих антибиотиков отмечаются в 2 раза реже, чем при применении эритромицина [594]. Это связано, по-видимому, с тем, что мидекамицин, являясь 16-членным макролидом, не влияет, в отличие от эритромицина и других 14-членных препаратов, на моторику кишечника [103].

Лекарственные взаимодействия

Несмотря на то, что мидекамицин и мидекамицина ацетат характеризуются как слабые ингибиторы микросомальной системы цитохрома P450, они, согласно некоторым данным, могут в случае сочетания с теофиллином, карбамазепином или циклоспорином, повышать концентрации этих препаратов в крови [96,212]. Поэтому при таких комбинациях необходимо целенаправленно контролировать состояние пациентов.

Клиническое применение

Мидекамицин и мидекамицина ацетат находят довольно широкое применение в клинической практике как у взрослых, так и у детей. Основными показаниями к их назначению являются инфекции дыхательных путей, в том числе дифтерия и коклюш, инфекции кожи и мягких тканей, а также урогенитальные инфекции.

Инфекции верхних отделов дыхательных путей

Мидекамицин при 10-дневном приеме обладает высокой клинической эффективностью - 96% - при стрептококковых ринофарингитах у больных в возрасте от 11 месяцев до 66 лет, эрадикация возбудителя составляет 87% [615]. В контролируемом исследовании при тонзиллофарингите у детей установлена высокая клиническая (96%) и бактериологическая (85%) эффективность мидекамицина ацетата, который применялся 10-дневным курсом внутрь в дозе 50 мг/кг/день в 2 приема [616].

В сравнительном исследовании установлено, что по клинической (67%) и бактериологической (71%) эффективности при остром среднем отите мидекамицина ацетат в дозе 200 мг три раза в день не уступает рокситромицину [617]. При обострении хронического среднего отита его клиническая и бактериологическая эффективность ниже (44 и 50% соответственно).

По данным уже упоминавшегося многоцентрового исследования у детей в России, мидекамицин/мидекамицина ацетат (30-50 мг/кг/день в 2 приема, в среднем в течение 7 дней), по клинической эффективности при инфекциях верхних отделов дыхательных путей (тонзиллиты, тонзиллофарингиты, ринофарингиты, отиты, синуситы), которая составляет 98%, не уступают эритромицину (рис. 26).

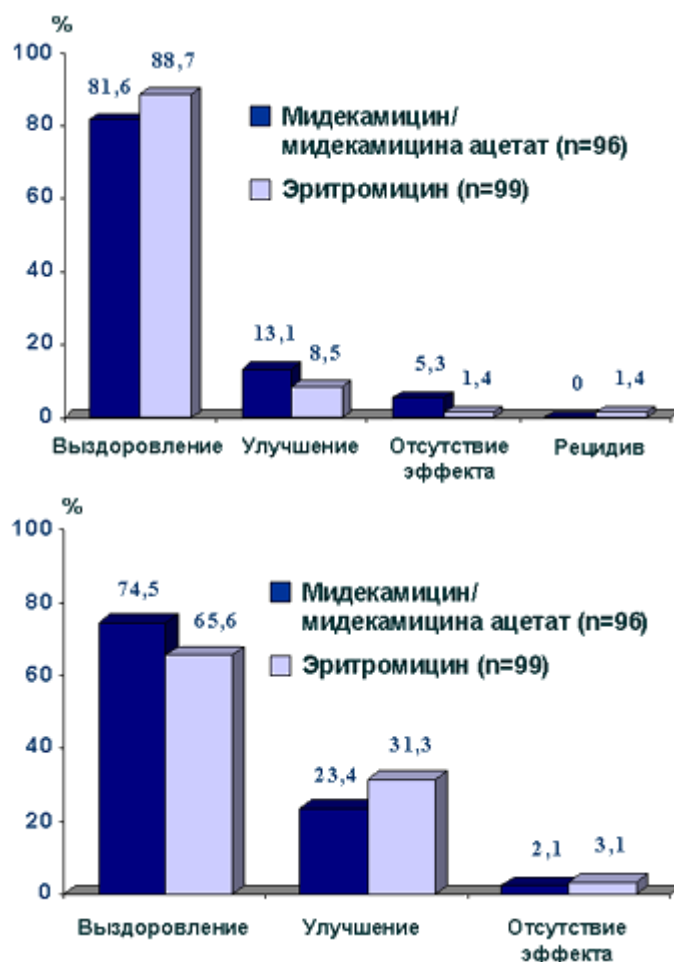


Рис. 26. Сравнительная клиническая эффективность мидекамина/мидекамина ацетата и эритромицина при инфекциях верхних (внизу) и нижних (вверху) отделов дыхательных путей у детей.

По Л.С. Страчунскому и соавт. (1995) [594]

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

При инфекциях нижних дыхательных путей у детей (острые бронхиты, бронхопневмонии) мидекамина ацетат по эффективности не уступает амоксициллину [612]. Согласно данным проведенного нами сравнительного рандомизированного исследования, у детей с бронхитами и внебольничными пневмониями, которые не поддавались лечению другими антибиотиками (пенициллин, ампициллин, ампиокс, олеандомицин, линкомицин, ко-тримоксазол), клиническая эффективность мидекамина/мидекамина ацетата не отличается от таковой эритромицина и составляет около 95% (рис. 26). Имеются данные об успешном применении мидекамина ацетата при пневмониях, вызванных легионеллой [618].

Инфекции кожи

Как свидетельствуют данные проведенного в нашей клинике контролируемого исследования, мидекамицин и мидекамина ацетат по эффективности у детей с пиодермиями (90%) не уступает эритромицину [594].

Урогенитальные инфекции

Ряд контролируемых исследований посвящен оценке эффективности мидекамицина ацетата при урогенитальных инфекциях. Отмечен 100% эффект препарата при применении в дозе 1200 мг/день в течение 12 дней у больных обоего пола с неспецифическими уретритами, возбудителями которых были *C.trachomatis* и *U.urealyticum* [619]. Высокая эффективность мидекамицина ацетата зарегистрирована также при хламидийных цервицитах у женщин [620]. У мужчин с "уретропростатитами" препарат не уступает по выраженности клинического эффекта доксициклину [621].

Противопоказания и меры предосторожности

Мидекамицин и мидекамицина ацетат противопоказаны лицам с известной гиперчувствительностью к данным антибиотикам. Поскольку мидекамицина ацетат в больших количествах экскретируется в грудное молоко, его нельзя применять у кормящих женщин. В связи с отсутствием данных, подтверждающих безопасность препаратов для плода, назначение при беременности допустимо лишь в тех случаях, когда, по мнению врача, потенциальная польза превышает возможный риск.

Формы выпуска и дозировка

Мидекамицин и мидекамицина ацетат зарегистрированы в России под торговым названием Макропен (фирма KRKA, Словения). Выпускаются в следующих лекарственных формах:

- мидекамицин - таблетки по 400 мг;
- мидекамицина ацетат - порошок для приготовления суспензии, содержащей 175 мг в 5 мл.

Препараты назначаются внутрь: взрослым по 400 мг 3 раза в день, детям - 50 мг/кг/день в 3 приема.

Резюме

Мидекамицин является природным 16-членным макролидом, мидекамицина ацетат - его полусинтетическое производное, обладающее улучшенными фармакокинетическими свойствами. По сравнению с эритромицином мидекамицина ацетат имеет следующие преимущества:

- биодоступность не зависит от пищи;
- создает более высокие тканевые концентрации, особенно в миндалинах, бронхиальном секрете, предстательной железе;
- более активен *in vitro* против некоторых возбудителей урогенитальных инфекций - *M.hominis*, *U.urealyticum*;
- реже вызывает нежелательные реакции.

Проведенные клинические исследования позволяют определить место мидекамицина/мидекамицина ацетата при лечении инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, урогенитальных инфекциях, инфекциях кожи и мягких тканей.

ДЖОСАМИЦИН

Джосамицин является природным 16-членным макролидом, который продуцируется грибом *Streptomyces narvonensis* var. *josamyceticus* (рис. 27). Был разработан фармацевтической компанией Yamanouchi (Япония). Применяется в клинике с 1970 года. По сравнению с эритромицином более кислотоустойчив.

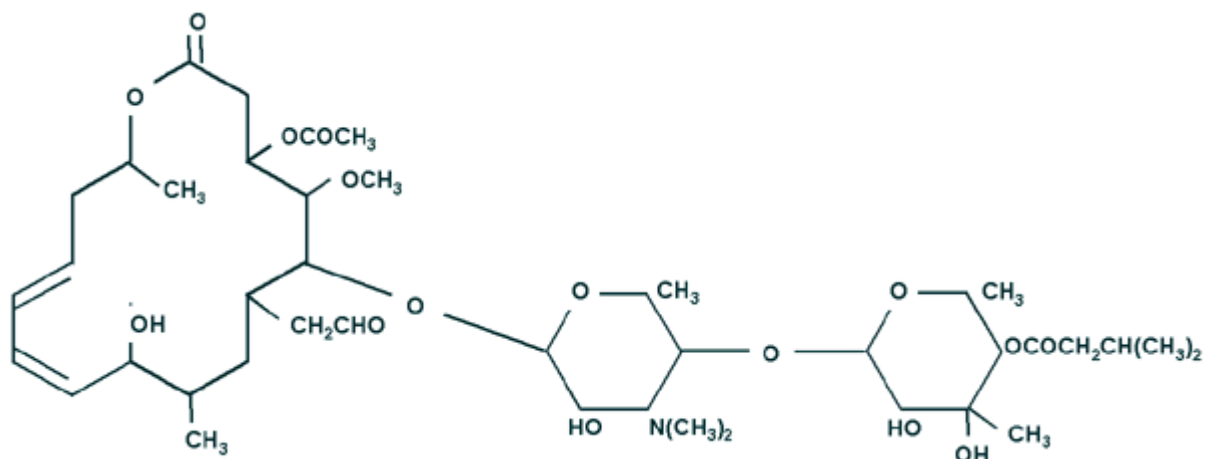


Рис. 27. Химическая структура джосамицина

Спектр активности

По спектру антимикробной активности джосамицин не имеет существенных отличий от эритромицина, но величина его МПК для большинства чувствительных микроорганизмов в 2-4 раза выше, чем у эритромицина (табл. 61).

Таблица 61. Сравнительная антибактериальная активность джосамицина и эритромицина.

По А. Bauernfeind (1993) [26]

Микроорганизм	Антибиотик	МПК (мг/л)		
		диапазон	50%	90%
<i>S. aureus</i>	Джосамицин	0,25-8	1	2
	Эритромицин	0,13-4	0,25	1
<i>S. pyogenes</i>	Джосамицин	0,13-0,25	0,25	0,25
	Эритромицин	0,03-0,06	0,03	0,06
<i>S. pyogenes</i> (резистентный к эритромицину)*	Джосамицин	<0,06	<0,06	<0,06
	Эритромицин	2-8	4	8
<i>S. pneumoniae</i>	Джосамицин	0,13-0,25	0,25	0,25
	Эритромицин	0,03-0,5	0,06	0,06
<i>S. pneumoniae</i> (полирезистентные штаммы)*	Джосамицин	0,12-4	0,5	2
	Эритромицин	4- >64	8	>64
<i>Listeria</i> spp.	Джосамицин	0,5-2	1	1
	Эритромицин	0,13-0,25	0,13	0,25

<i>C.diphtheriae</i>	Джосамицин	0,06-0,25	0,13	0,25
	Эритромицин	0,008-0,016	0,008	0,016
<i>B.pertussis</i>	Джосамицин	0,03-0,25	0,03	0,25
	Эритромицин	0,008-0,06	0,008	0,03
<i>H.Influenzae</i>	Джосамицин	8-16	8	16
	Эритромицин	2-4	2	4
<i>M.catarrhalis</i>	Джосамицин	0,13-1	0,5	1
	Эритромицин	0,03-0,25	0,13	0,13
<i>N.gonorrhoeae</i>	Джосамицин	0,06-1	0,25	1
	Эритромицин	0,03-0,25	0,03	0,25

* данные К. Klugman, W. Moser (1996) [29]

Грамположительная флора

Джосамицин активен против стафилококков, стрептококков, листерий, коринебактерий. Он является самым активным среди макролидов против полирезистентных штаммов *S.pneumoniae* и резистентных к эритромицину штаммов *S.pyogenes* [29]. Установлено также, что джосамицин активен против некоторых эритромицинустойчивых штаммов *S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков [622]. В то же время отмечено быстрое развитие резистентности к джосамицину у оральных стрептококков (*S.sanguis*, *S.mitis*) при попытке использования препарата для профилактики бактериального эндокардита в стоматологии [623].

Грамотрицательная флора

К джосамицину чувствительны *B.pertussis*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, легионеллы, кампилобактеры. Как и другие макролиды, он не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

Хламидии, микоплазмы

По действию на *C.trachomatis*, *S.pneumoniae* и *M.pneumoniae* джосамицин не имеет существенных отличий от эритромицина.

Анаэробы

Антибиотик проявляет умеренную активность против *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P.acnes* и *Bacteroides* spp. [212].

Резистентность микрофлоры

В связи с тем, что к джосамицину, поскольку он является 16-членным макролидом, труднее развивается резистентность по MLS-типу, он может действовать на некоторые патогены, выработавшие устойчивость к эритромицину.

Влияние на нейтрофилы

Накапливаясь в нейтрофилах, джосамицин влияет на некоторые функции этих клеток. Под действием препарата усиливается окислительный "взрыв", фагоцитоз и киллинг.

Выявлен выраженный синергизм антибиотика с бактерицидной активностью пероксидазных систем нейтрофилов [74].

Фармакокинетика

Всасывание. Джосамицин хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После приема внутрь его максимальная концентрация в крови развивается через 1 час. Ее величина, как правило, зависит от дозы и варьирует по разным данным от 0,6 до 3,8 мг/л. Более высокую биодоступность имеет джосамицина пропионат. Пища несколько задерживает быстроту всасывания, но биодоступность при этом может даже увеличиваться [7].

Связывание с белками. Связывание джосамицина с белками плазмы очень низкое и составляет 15%.

Распределение. Данные о распределении джосамицина в организме свидетельствуют о его проникновении во многие ткани, органы и среды (табл. 62). Высокие концентрации препарата создаются в миндалинах, аденоидах, отделяемом придаточных пазух носа, легочной ткани, простате. Джосамицин значительно лучше проникает в экссудат среднего уха при остром отите, чем при хроническом. В то же время довольно низкие уровни препарата наблюдаются в мокроте, бронхиальном аспирате, костях, внутриглазной жидкости, деснах.

Таблица 62. Концентрации джосамицина в различных тканях и средах.

Сводные данные P. Periti и соавт. (1989) [7]

Ткань/среда	Режим дозирования	Время после первой дозы, час	C ₁ , мг/кг, мг/л	Отношение C _t /C _s
Бронхиальный аспират	1000 мг (о.п.)	1	0,52	0,3
		2	0,35	0,28
		4	0,27	0,48
Мокрота	500 мг (о.п.)	1	0,45	0,33
	500 мг x 4 р.д.	1	0,53	0,30
	1000 мг (о.п.)	1	0,75	0,23
	1000 мг x 2 р.д.	1	1,00	0,26
Нормальные лёгкие	500 мг x 4 р.д.	4	0,9	1,28
Патологически изменённые лёгкие	500 мг x 4 р.д.	4	1,3	1,85
Лёгкие	1000 мг x 2 р.д.	2,5	3,68	2,85
Миндалины	500 мг (о.п.)*	1	21,24	27,94
	500 мг (о.п.)**	1	13,65	7,54
Аденоиды	1000 мг x 2 р.д.	3	1,6	3,55
Экссудат среднего уха				
острый отит	1000 мг x 2 р.д.	3	1,24	2,25
хронический отит	1000 мг x 2 р.д.	3	0,97	0,49

Отделяемое синусов	1000 мг x 2 р.д.	3	2,8	3,07
Внутриглазная жидкость	500 мг каждые 4 часа ***	НД	0,4	0,14
Субретинальная жидкость	500 мг каждые 4 часа ***	НД	6,0	2,0
Слезная жидкость	500 мг каждые 4 часа ***	НД	2,3	0,82
Кости	500 мг x 4 р.д.	2,5	1,0	0,83
Челюстная кость	500 мг x 4 р.д.	2,5	0,57	0,39
Нормальные дёсны	500 мг x 4 р.д.	2,5	0,43	0,29
Паталогически изменённые дёсны	500 мг x 4 р.д.	2,5	0,5	0,34
Слюна	400 мг (о.п.)	1	0,15	0,44
	500 мг x 4 р.д.****	НД	1,03	
Пот	500 мг x 4 р.д.****	НД	0,95	
Предстательная железа	500 мг x 3 р.д.	2	5,00	

C_t - концентрация в ткани или среде

C_s - концентрация в сыворотке

о.п. - однократный приём

р.д.- раз в день

НД - нет данных

* - джосамицина пропионат у детей

** - джосамицин основание у взрослых

*** - после приёма ударной дозы 1 г

**** - после приёма ударной дозы 1,5 г

Джосамицин, как и другие макролиды, способен хорошо проникать внутрь клеток. Наиболее выраженная аккумуляция данного антибиотика отмечается в альвеолярных макрофагах, нейтрофилах и моноцитах, где его уровни в 20 раз превышают концентрации во внеклеточном пространстве [624].

Метаболизм. Джосамицин метаболизируется в печени, главным образом, путем гидроксилирования с образованием нескольких метаболитов, один из которых обладает слабой антибактериальной активностью.

Экскреция. Экскреция осуществляется преимущественно через билиарную систему. Менее 20% активного препарата обнаруживается в моче [6]. Период полувыведения джосамицина из организма составляет в среднем 1-1,5 часа. У пожилых он может возрасти до 3,5 часов. Значительное увеличение периода полувыведения отмечается также при циррозе печени.

Нежелательные реакции

Джосамицин переносится несколько лучше, чем эритромицин. Согласно результатам контролируемых исследований, частота развития нежелательных реакций, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, при использовании джосамицина составляет

8-13% [113,114]. В отличие от эритромицина джосамицин не стимулирует моторику кишечника. Описаны случаи развития гипотензии [625].

Лекарственные взаимодействия

Джосамицин в более слабой степени, чем эритромицин и кларитромицин, ингибирует микросомальную систему цитохрома P450. Он не вызывает клинически значимых изменений концентрации теофиллина в крови при одновременном назначении. В то же время при сочетании с карбамазепином или циклоспорином возможно значительное замедление их элиминации, что требует тщательного мониторинга сывороточных концентраций данных препаратов [96].

Клиническое применение

Инфекции верхних отделов дыхательных путей

Отмечен клинический эффект джосамицина у детей старшего возраста с тонзиллофарингитами при пятидневном приеме [626]. В то же время имеются сообщения, что после лечения тонзиллофарингита джосамицином рецидивы наблюдаются чаще, чем после лечения феноксиметилпенициллином [627]. В двойном слепом исследовании установлено, что клиническая и бактериологическая эффективность джосамицина при остром среднем отите составляет 63% [628].

Инфекции нижних отделов дыхательных путей

Эффективность джосамицина при инфекциях нижних дыхательных путей подтверждается результатами нескольких контролируемых исследований. В многоцентровом рандомизированном исследовании у больных с обострением хронического бронхита установлено, что по клинической эффективности джосамицин, назначаемый в дозе 750 мг 2 раза в день в течение 12 дней, не уступает рокситромицину и кларитромицину [629]. При применении в дозе 1000 мг 2 раза в день у больных внебольничной пневмонией джосамицин как по клинической, так и по бактериологической эффективности не уступает кларитромицину [114,630]. У детей с внебольничными пневмониями джосамицин, применяемый 7-дневным курсом в дозе 50 мг/кг 3 раза в день, по уровню эффекта существенно не отличается от азитромицина [550]. Имеются данные об эффективности джосамицина при легионеллезе у небольшого числа больных [631].

В контролируемых исследованиях показана довольно высокая эффективность джосамицина (0,5-1 г каждые 8-12 часов, 10 дней) при хламидийной уrogenитальной инфекции [632,633].

Противопоказания и меры предосторожности

Джосамицин противопоказан лицам с известной гиперчувствительностью к данному препарату. В связи с отсутствием информации, доказывающей безопасность препарата для плода, его не рекомендуется назначать при беременности.

Формы выпуска и дозировка

Джосамицин зарегистрирован в России под торговыми названиями Вильпрафен (фирма Heinrich Mack, Германия) и Стомакс Солютаб (фирма Yamanouchi Europe, Голландия). Выпускается в следующих лекарственных формах:

- таблетки по 0,05, 0,2 и 0,5 г;
- суспензия во флаконах, содержащая 150 мг в 5 мл.

Джосамицин назначается внутрь независимо от приема пищи. Взрослым - 0,8-2 г/день в 2-3 приема. Детям: 30-50 мг/кг/день в 3 приема.

У больных циррозом печени дозу необходимо снижать.

Резюме

Джосамицин является природным 16-членным макролидом, который, согласно данным контролируемых клинических исследований, наиболее эффективен при инфекциях нижних отделов дыхательных путей и урогенитальных хламидийных инфекциях.

Препарат имеет следующие преимущества перед эритромицином:

- более устойчив в кислой среде;
- пища не снижает биодоступность;
- активен против эритромициноустойчивых штаммов *S.pyogenes*, *S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков;
- действует на полирезистентные штаммы *S.pneumoniae*;
- реже вызывает нежелательные реакции;
- меньше взаимодействует с теофиллином.

РОКИТАМИЦИН*

Полусинтетическое 3''-0-пропионовое производное природного 16-членного макролида лейкомицина А₅ (рис. 28). Разработан фармацевтической компанией Asachi Chemicals (Япония) в 1986 году. Широко используется в Японии, в том числе у детей, в виде сухого сиропа. Из европейских стран до последнего времени применялся только в Италии.

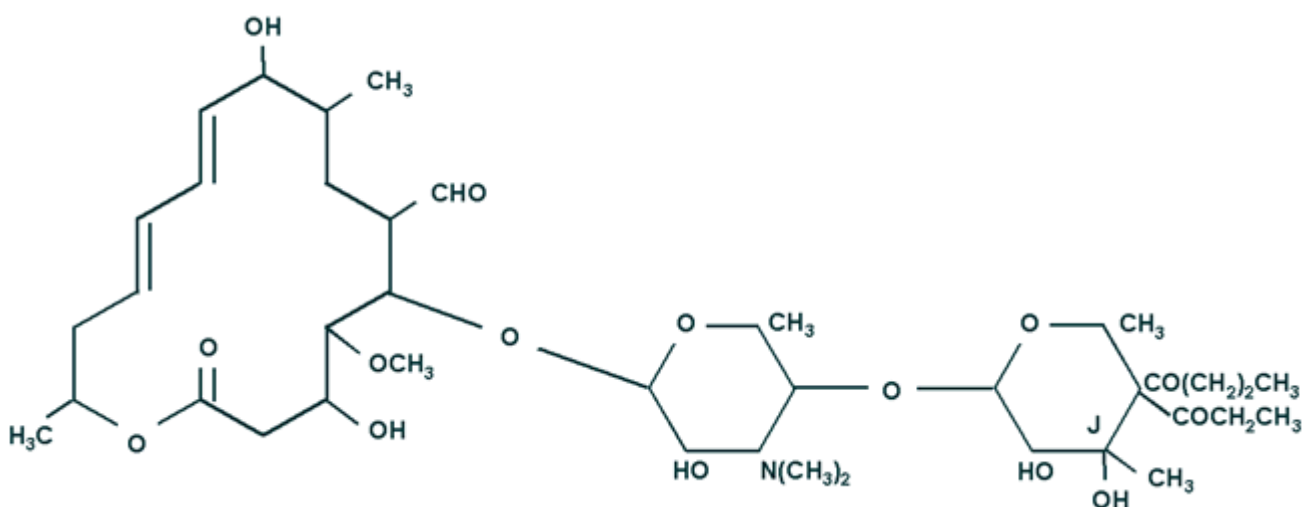


Рис. 28. Химическая структура рокитамцина

Рокитамцин является наиболее микробиологически активным среди 16-членных макролидов, в особенности против *Legionella* spp. и *Mycoplasma* spp. Действует на

микроорганизмы, имеющие индуцибельную (но не конститутивную) резистентность к макролидам по MLS-типу. Активен против некоторых штаммов коагулазонегативных стафилококков и энтерококков, устойчивых к эритромицину [634].

Хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь. Пиковая концентрация в сыворотке крови, равная 1,9 мг/л, развивается через 0,58 часа. В процессе биотрансформации образует два активных метаболита (лейкомицин А₇ и 10''-ОН-рокитамицин).

Экскретируется преимущественно с желчью. Период полувыведения составляет 2 часа.

Имеются данные об эффективности рокитамицина при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей, ородентальных инфекциях. Описаны случаи успешного применения препарата при глубоком шейном лимфадените у детей, вызванном *C.psittaci* [636].

* Не зарегистрирован в России

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макролиды, история клинического применения которых насчитывает уже почти пятьдесят лет, представляют собой один из наиболее интересных и перспективных классов антибиотиков. Уникальность макролидов определяется прежде всего благоприятными фармакокинетическими свойствами, наиболее важным из которых является хорошее проникновение во многие ткани и органы и создание при этом высоких концентраций в клетках, что позволяет им действовать на внутриклеточные возбудители, такие как хламидии, микроплазмы, легионеллы, кампилобактеры, причем активность макролидов *in vivo* нередко бывает выше, чем *in vitro*. В этом заключается их существенное превосходство перед β -лактамами антибиотиками и аминогликозидами. Кроме того, макролиды способны проявлять активность против некоторых грамположительных кокков, резистентных к пенициллинам. Несомненным достоинством макролидов является хороший профиль безопасности, что существенно отличает их, например, от тетрациклинов, также хорошо проникающих внутрь клеток.

Особенно интенсивное изучение макролидов пришлось на 90-е годы, когда были разработаны и внедрены в клинику многие новые препараты с улучшенными микробиологическими и фармакокинетическими свойствами, появились подклассы азалидов и кетолидов. Целенаправленные исследования позволили уточнить некоторые элементы механизма антибактериального действия, закономерности развития резистентности микрофлоры, усовершенствовать методы определения ее чувствительности к макролидам. Выявлены такие важные в практическом отношении свойства, как активность в субингибирующих концентрациях и при длительном воздействии на возбудителя, влияние на функции нейтрофилов, иммуноотропное и противовоспалительное действие.

В настоящее время макролидные антибиотики занимают одно из первых мест в мире по частоте клинического использования. Ежегодный объем их продажи составляет около 3 миллиардов долларов. Первоначально предлагавшиеся как альтернатива пенициллину, макролиды сейчас при многих инфекциях рассматриваются как основные антибиотики. Так, результаты многочисленных контролируемых клинических исследований позволяют считать макролиды препаратами выбора при внебольничной пневмонии у лиц с нормальным иммунным статусом. Эффективность макролидов при данной инфекции обусловлена их высокой активностью против "типичных" и

"атипичных" возбудителей, а также способностью создавать высокие и стабильные концентрации в тканях и секретах нижних дыхательных путей. Дополнительное удобство макролидов, имеющих инъекционные лекарственные формы, заключается в том, что при тяжелых, требующих стационарного лечения формах пневмонии они могут назначаться ступенчатым курсом: сначала внутривенно, а затем внутрь. В особо тяжелых случаях макролиды могут применяться в сочетании с β -лактамами антибиотиками. Между ними не отмечается, как считали ранее, клинически значимого антагонизма.

Традиционными показаниями к применению макролидов являются также инфекции верхних отделов дыхательных путей (тонзиллофарингит), обострение хронического бронхита, ородентальные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, урогенитальные инфекции (особенно хламидийные). Причем, как свидетельствуют данные сравнительных клинических исследований, не выявлено существенных различий по эффективности при этих инфекциях между различными макролидами. Разработанные в последнее десятилетие рокситромицин, кларитромицин и азитромицин имеют превосходство перед первым из макролидов - эритромицином - главным образом по фармакокинетике и переносимости. Возможность меньшей кратности приема обеспечивает более высокую комплаентность лечению. В этой связи, на наш взгляд, представляется упрощенным разделять макролиды на "старые" и "новые", имея в виду только хронологию их разработки и появления на лекарственном рынке. Так, спирамицин, который всего "на два года моложе" эритромицина, по совокупности свойств ближе стоит к "новым" макролидам. По-видимому, истинно "старыми" препаратами следует считать только эритромицин и олеандомицин, уступающие другим макролидам по фармакокинетическим характеристикам и чаще вызывающие нежелательные лекарственные реакции.

Работы последних лет выявляют ранее неизвестные стороны действия макролидных антибиотиков, которые открывают новые возможности для их практического использования. Причем от первоначального универсализма в применении макролидов наблюдается переход к их дифференцированному назначению при отдельных инфекциях исходя из микробиологических и фармакокинетических данных, подтвержденных контролируруемыми клиническими исследованиями. Так, кларитромицин используется в гастроэнтерологии в комплексной терапии, направленной на эрадикацию *H. pylori*. Получены данные о возможности применения с этой целью рокситромицина и азитромицина. Азитромицин и кларитромицин являются также наиболее эффективными среди макролидов для лечения оппортунистических инфекций у больных со СПИДом, вызванных атипичными микобактериями. Эритромицин до настоящего времени остается препаратом выбора при легионеллезе. Спирамицин наиболее широко среди макролидов применяется при криптоспориidioзе и токсоплазмозе, в том числе является препаратом выбора при токсоплазмозе у беременных. При хламидийной инфекции у беременных препаратами выбора остаются эритромицин и спирамицин. Перспективы макролидов связаны с появившимися в последнее время данными о роли некоторых внутриклеточных возбудителей в патогенезе ряда тяжелых заболеваний, которые ранее не связывались с какой-либо инфекцией. Так, в развитии атеросклероза и саркоидоза определенное значение придается *S. pneumoniae*, в формировании и прогрессировании бронхиальной астмы - *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *U. urealyticum*. В этой связи начато проведение широкомасштабных эпидемиологических контролируемых клинических исследований

макролидов при инфаркте миокарда и бронхиальной астме с целью определения возможности их применения в качестве базисной терапии этих заболеваний.

Будущее макролидных антибиотиков, без сомнения, будет очень захватывающим. Их применение позволит изжить представление об антибиотиках как о препаратах с узкой сферой использования и расширить диапазон показаний для их назначения

ПРИЛОЖЕНИЕ

I. Коммерческие диски с макролидами

№	Антибиотик	Код	Содержание антибиотика в диске, мкг	Компания-изготовитель
1	Эритромицин	E	15	АО Ферейн, Россия Sensi-Disc, Becton Dickinson, США bioDiscs, bioMerieux, Франция Oxoid, Великобритания
2	Олеандомицин	OL	15	АО Ферейн, Россия Sensi-Disc, Becton Dickinson, США bioDiscs, bioMerieux, Франция Oxoid, Великобритания
3	Азитромицин	AZM	15	Sensi-Disc, Becton Dickinson, США
4	Рокситромицин	RO	15	Oxoid, Великобритания
5	Кларитромицин	CLR	15	Sensi-Disc, Becton Dickinson, США Oxoid, Великобритания
6	Спирамицин	SP	100	Sensi-Disc, Becton Dickinson, США bioDiscs, bioMerieux, Франция Oxoid, Великобритания
7	Мидекамицин	MID	30	Showa Yakuhin Kako Co., Япония

II. Критерии интерпретации чувствительности

A. Критерии интерпретации чувствительности "непривередливых" микроорганизмов к макролидам на агаре Мюллер-Хинтон (инокулюм 0,5 McFarland, инкубация 35°C в обычной атмосфере в течение 16-18 часов)

Антибиотик	Содержание антибиотика в диске, мкг	Диаметр зоны, мм			МПК, мг/л		
		P	У/P	Ч	P	Ч	
Эритромицин	15	≤ 13	14-22	≥ 23	≥ 8	≤ 0,5	NCCLS
Азитромицин	15	≤ 13	14-17	≥ 18	≥ 8	≤ 2	NCCLS
Кларитромицин	15	≤ 13	14-17	≥ 18	≥ 8	≤ 2	NCCLS
Диритромицин	15	< 16	16-27	≥ 28	> 4	≤ 0,12	SFM *
Рокситромицин		< 17	17-21	≥ 22	> 4	≤ 1	SFM
Спирамицин	100	< 19	19-23	≥ 24	> 4	≤ 1	SFM
Джосамицин		< 19	19-23	≥ 24	> 4	≤ 1	SFM
Мидекамицин		< 19	19-23	≥ 24	> 4	≤ 1	SFM

* SFM - критерии Французского общества микробиологов (Societe Francaise de Microbiologie), 1996
 P - резистентны, У/Р - умеренно резистентны, Ч - чувствительны

Б. Критерии интерпретации чувствительности *S.pneumoniae* и других стрептококков к макролидам на агаре Мюллер-Хинтон с 5% дефибринированной бараньей крови (инокулюм 0,5 McFarland, инкубация 35°C, 5% CO₂ в течение 20-24 часов)

Антибиотик	Содержание антибиотика в диске, мкг	Диаметр зоны, мм			МПК, мг/л		
		Р	У/Р	Ч	Р	Ч	
Эритромицин	15	≤ 15	16-20	≥ 21	≥ 1	≤ 0,25	NCCLS
Азитромицин	15	≤ 13	14-17	≥ 18	≥ 2	≤ 0,5	NCCLS
Кларитромицин	15	≤ 16	17-20	≥ 21	≥ 1	≤ 0,25	NCCLS

В. Критерии интерпретации чувствительности *H.influenzae* к макролидам на агаре НТМ (инокулюм 0,5 McFarland, инкубация 35°C, 5% CO₂ в течение 16-18 часов)

Антибиотик	Содержание антибиотика в диске, мкг	Диаметр зоны, мм			МПК, мг/л		
		Р	У/Р	Ч	Р	Ч	
Эритромицин	15	-	-	≥ 12	-	≤ 4	NCCLS
Кларитромицин	15	≤ 10	11-12	≥ 13	≥ 32	≤ 8	NCCLS

Г. Допустимые пределы диаметров зон подавления роста контрольных штаммов для макролидов на агаре Мюллер-Хинтон (инокулюм 0,5 McFarland, инкубация 35°C в обычной атмосфере в течение 16-18 часов)

Антибиотик	Содержание антибиотика в диске, мкг	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>S.aureus</i> ATCC 29213	<i>H.influenzae</i> ATCC 49247		<i>S.pneumoniae</i> ATCC 49619	
		∅зоны, мм	МПК, мг/л	∅зоны, мм	МПК, мг/л	∅зоны, мм	МПК, мг/л
Эритромицин	15	22-30	0,25-1			25-30	0,03-0,12
Азитромицин	15	21-26	0,5-2	13-21	1-4	19-25	0,06-0,25
Кларитромицин	15	26-32	0,12-0,5	11-17	4-16	25-31	0,03-0,12
Диритромицин	15	18-26				18-25	0,06-0,25
Спирамицин *	100	25-27					

* Критерии для всех макролидов, кроме спирамицина, приведены в соответствии со стандартами NCCLS (1997), критерии для спирамицина разработаны SFM (1996)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mazzei T., Mini E., Novelli A., et al. Chemistry and mode of action of macrolides. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. C): 1-9.

2. Vanuffel P., Cocito C. Mechanism of action of streptogramins and macrolides. *Drugs*, 1996, 51 (suppl. 1): 20-30.
3. Di Giambattista M., Nyssen E., Engelborghs Y., et al. Kinetics of binding of macrolides, lincosamides and synergimycins to ribosomes. *J. Biol. Med.*, 1987, 262: 8591-8597.
4. Smilack J.D., Wilson W.R., Cockerill III F.R. Tetracyclins, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, and metronidazol. *Mayo Clin. Proc.*, 1991, 66: 1270-1280.
5. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin. *Drug Invest.*, 1993, 6 (suppl. 1): 15-28.
6. Neu H.C. Bacterial resistance to other agents. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lorian V. (Ed.). 3rd ed. Baltimore etc., 1991: 714-722.
7. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (part I). *Clin. Pharmacokinet.*, 1989, 16: 193-214.
8. Bolmstrom A., Esberg K., Wiman A., et al. Effects of CO₂ incubation on macrolides. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: abstr. D38.
9. Kenny G.E., Cartwright F.D. Effect of pH on killing of *Mycoplasma pneumoniae* by azithromycin. In: *The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: abstr. E69.
10. Pontani D. Comparison of CO₂ effect within different testing methodologies on azithromycin MIC levels for *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated in a multicenter, multinational surveillance study. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 4205.
11. Tanaka S.K., Jones R.N., Lartey P. New and "unusual" antimicrobial properties of clarithromycin. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 225-230.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Sixth Edition; Approved Standard NCCLS. Document M2-A6, 1997,17: 1.
13. Woods G.L., Washington J.A. Antibacterial Susceptibility Tests: Dilution and Disk Diffusion Methods. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Murray P., et al. (Eds.), 6th ed. Washington, 1995: 1327-1341.
14. Jorgensen J.H., Sahm D.F. Antimicrobial Susceptibility Testing: General Considerations. In: *Manual of Clinical Microbiology*. Murray P., et al. 6th ed. Washington. 1995: 1277-1280.
15. Acar J.F., Goldstein F.W. Disk Susceptibility Test. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lorian V. (Ed.). Baltimore etc., 1996: 1-51.
16. Ericsson H.M., Sherris J.C. Antibiotic Sensitivity Testing. Report of an International Collaborative Study. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1971, 217 (suppl. B): 1-90.
17. Fiese E.F., Steffen S. Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 25 (suppl. A): 39-47.
18. Retsema J.A., Brennan L.A., Girard A.E. Effects of the environmental factors on the *in vitro* potency of azithromycin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, 10: 834-842.
19. Hardy D.J., Hensey D.M., Beyer J.M., et al. Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32: 1710-1719.
20. Wanger A., Mills K., Wiman A., Bolmstrom A. Effect of CO₂ on Erythromycin MICs of *Streptococcus pneumoniae*. In: *The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, 1995: abstr. E146.

21. Dabernat H., De Pina T., Derriening M., et al. Influence of medium and culture conditions on susceptibility of *Haemophilus influenzae* to dirithromycin. Comparison with Erythromycin. In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1995: abstr. D16.
22. Crokaert F., Aoun M., Duchateau V., et al. Are macrolides active against *Haemophilus influenzae*? Are the *in vitro* tests reliable? In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1995: abstr. D15.
23. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. - Министерство здравоохранения СССР, 1983.
24. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides, azalides, and streptogramins. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 31-40.
25. Williams J.D., Sefton A.M. Comparison of macrolide antibiotics. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. C): 11-26.
26. Bauernfeind A. *In vitro* activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. C): 39-49.
27. Derriennic M., Escande J.P. Dirithromycin in the treatment of skin and skin structure infections. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. C):159-168.
28. Ruggiero G., Utili R., Adinolfi L.E., et al. Clinical efficacy of dirithromycin versus miocamycin in tonsillopharyngitis. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. C): 103-109.
29. Klugman K., Moser W. MIC-testing of 40 multi-resistant (erythromycin and penicillin) strains of *Streptococcus pneumoniae* and 40 erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates against 6 different macrolides. In; The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 3.01.
30. Alcaide F., Carratal J., Llyares J., et al. *In vitro* activity of eight macrolide antibiotics and RP-59500 against viridans streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995: abstr. E51.
31. Desnottes J.F. New aspects of spiramycin's effect on bacteria - host cell interactions. In: Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: 4-6.
32. Endtz H.P., Broeren M., Mouton R.P. *In vitro* susceptibility of quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* to new macrolide antibiotics. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1993, 12: 48-50.
33. Liebers D.M., Baltch A.L., Smith R.P., et al. Susceptibility of *Legionella pneumophila* to eight antimicrobial agents including four macrolides under different assay conditions. J. Antimicrob. Chemother., 1989, 23: 37-41.
34. Goddard A.F., Logan R.P.H. Antimicrobial resistance and *Helicobacter pylori*. J. Antimicrob. Chemother., 1996, 37: 639-643.
35. Ridgway G.L. Chlamydia and other sexually transmitted diseases. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 147-154.
36. Gialdroni Grassi G., Grassi C. Clinical application of macrolides and azalides in *Legionella*, *Mycoplasma*, and *Chlamydia* respiratory infections. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 95-119.

37. Chang H.R., Pechere J.C. *In vitro* effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin [CP-62993] and A-56268) on *Toxoplasma gondii*. Antimicrob. Agents Chemother., 1988, 35: 524-529.
38. Huskinson-Mark J., Araujo F.G., Remington J.S. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. J. Infect. Dis., 1991, 164: 170-177.
39. Ridgway G.L. The *in vitro* activity of macrolides, azalides and streptogramins against *Mycoplasma* spp. and intracellular organisms. In: The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Santa Fe, 1992: abstr. 3.
40. Naik S., Ruck R. *In vitro* activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex. Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33: 1614-1616.
41. Piscitelli S.C., Danziger L.H., Rodvold K.A. Clarithromycin and azithromycin; new macrolide antibiotics. Clin. Pharmacol., 1992, 11: 137-152.
42. Luft B.J., Bosler E.M. Treatment of early Lyme borreliosis with macrolide antibiotics. In; New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 141-145.
43. Sturgill M.G., Rapp R.P. Clarithromycin: a review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse event profiles. Ann. Pharmacother., 1992, 26: 1099-1108.
44. Drew R.H., Gallis H.A. Azithromycin - spectrum of activity, pharmacokinetics and clinical applications. Pharmacotherapy, 1992, 12: 161-173.
45. Kamimiya S., Weisblum B. Induction of ermCV by 16-membered ring macrolide antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41: 530-534.
46. Steigbigel N.H. Macrolides and clindamycin. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds.). New York, etc., 1995: 334-346.
47. Bermudez L.E., Petrofsky M., Kolonsky P., et al. Emergence of *Mycobacterium avium* population resistant to macrolides during experimental chemotherapy. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: abstr. C145.
48. Nightingale C.H., Nicolau D., Vanhove G.F., et al. Bronchopulmonary concentrations of Clarithromycin once-daily vs. azithromycin once-daily. In: The 20th International Congress of Chemotherapy. Abstracts of symposium Innovations in Macrolide Therapy. Sydney, 1997: 6.
49. Hyatt J.M., Schentag J.J. Relative potential for selection for resistant *Streptococcus pneumoniae* from previously susceptible strains following exposure to azithromycin, ampicillin or cefaclor. In: The 36th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: abstr. C110.
50. Ridley M., Lynn R., Barrie D., et al. Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and hospital antibiotic policies. Lancet, 1970, 1: 230-233.
51. Hofman J., Cetron M.S., Farley M.M., et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. N.Engl.J.Med., 1995, 333: 481-486.
52. Nakae M., Murai T., Kaneko Y., et al. Drug resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan in (1974-1975). Antimicrob. Agents Chemother., 1977, 12: 427-428.
53. Seppala H., Nissinen A., Jarvinen H., et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. N. Engl. J. Med., 1992, 326: 292-297.
54. Seppala H., Klaukka T., Lehtonen R., et al. Erythromycin resistance of group A streptococci from throat samples is related to age. Pediatr. Infect. Dis. J., 1997, 16: 651-656.

55. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varicla J., et al. The effect of changes of the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337: 441-446.
56. Seppala H., Nissinen A., Yu Q., et al. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 32: 885-891.
57. Cayla R., Zerbib F., Talbi P., et al. Pre- and post-treatment clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* strains: a key factor of treatment failure. *Gut*, 1995, 37 (suppl. 1): A55.
58. Shah P.M., Bryskier A. Epidemiology of resistance to macrolide antibiotics. In: *Macrolides*. Bryskier A.J., Butzler J.P., Neu H.C., Tulkens P.M. (Eds.). Paris, 1993: 143-166.
59. Heifets L., Mor N., Vandekolk J. *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37: 2364-2370.
60. Craig W.A., Gudmundson S. Postantibiotic effect. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Lorian V. (Ed.). Baltimore etc., 1996: 403-431.
61. Bergogne-Berezin E. Clinical significance of studies on antibiotic concentrations in the lower respiratory tract. In: *Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases*. Hong Kong, 1996: 7-8.
62. Odenholt-Tornqvist I., Lowdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39: 221-226.
63. Fang G.D., Stout J.E., Yu V.L. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup 1. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans, 1996; abstr. A91.
64. Dubois J., Saint-Pierre C. Post antibiotic effect and bactericidal activity of clarithromycin against *Haemophilus*, *Streptococcus* and *Moraxella* strains isolated from maxillary sinus aspiration. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 2203.
65. Fuursted K., Knudsen J.D., Petersen M.B., et al. Comparative study of bactericidal activities, postantibiotic effects and effects on bacterial virulence of penicillin G and six macrolides against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41: 781-784.
66. Hirakata Y., Kaku M., Tomono K., et al. Efficacy of erythromycin lactobionate for treating *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36: 1198-1203.
67. Kita E., Sawaki M., Misaka K., et al. Immunomodulatory effects of roxithromycin in mice. In: *The 17th International Congress of Chemotherapy*. Berlin, 1991: abstr. 765.
68. Tateda K., Ishii Y., Matsumoto T., et al. New evidence of antipseudomonal activity of macrolides. In: *The 36th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: abstr. C82.
69. Tateda K., Ishii Y., Matsumoto T., et al. Direct evidence for antipseudomonal activity of macrolides; exposure-dependent bactericidal activity and inhibition of protein synthesis by erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, 40: 2271-2275.
70. Labro M.T., Amit N., Babin-Chevaye C., et al. Synergy between RU 28965 (roxithromycin) and human neutrophils for bactericidal activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986, 30: 137-142.

71. Labro M.T., Babin-Chevaye C. Synergistic interaction of josamycin with human neutrophils bactericidal function *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989, 24: 731-740.
72. Horn W., Jantzen R., Lucke J. Determination of intracellular antibacterial activity of antibiotics by means of a fluorochrome microassay. In: *The Influence of Antibiotics on the Host-Parasite Relationship*, vol. III. Gillissen G., Opferkuch W., Peters G., Pulverer G. (Eds.). Berlin, 1989: 152-159.
73. Moore L., Summers P., Humbert J., et al. Synergism between azithromycin and TNF-primed PMNs in bacterial activity against Chlamidia. In: *The 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Atlanta, 1990: abstr. 157.
74. Labro M.T., El Benna J., Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 51-64.
75. Labro M.T., Abdelghaffar H., Bryskier A. L-cladinose is involved in the antioxidant and degranulating effect of erythromycin A-derived macrolides. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: abstr. G22.
76. Labro M.T. Intracellular bioactivity of macrolides. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1996, 1 (suppl. 1): S24-30.
77. Gemmell C.G. Macrolides and host defences to respiratory tract pathogens. *J. Hosp. Infect.*, 1991, 19 (suppl. A): 11-19.
78. McDonald P.J., Pruul H. Macrolides and the immune system. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1992, 83 (suppl. 1): 34-40.
79. Van den Broek P.J., Bril-Bazuin C., Mattie H. Antibacterial activity of defensins against *Staphylococcus aureus* pretreated with benzylpenicillin or azithromycin. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: abstr. C88.
80. Tarayre J.P., Aliaga M., Barbara M., et al. Cutaneously applied erythromycin base reduces various types of inflammatory reaction in mouse ear. *Int. J. Tissue React.*, 1987, 9: 77-85.
81. Misaka K., Kita E., Sawaki M., et al. The antiinflammatory effect of erythromycin in zimozan induced peritonitis of mice. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1992, 30: 339-348.
82. Miyatake H., Taki F., Taniguchi H., et al. Erythromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest*, 1991, 99: 670-673.
83. Tsang K.W.T., Ho P.L., Ho C.S., et al. Low dose erythromycin is highly efficacious in patients with active bronchiectasis. In: *European Respiratory Society. Annual Congress*. Berlin, 1997: abstr. 740.
84. Agen C., Danesi R., Blandizzi C., et al. Macrolide antibiotics as antiinflammatory agents: roxithromycin in an unexpected role. *Agents Action*, 1993, 38: 85-90.
85. Scaglione F., Rossini G. Comparative antiinflammatory effect of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*, Lisbon, 1996: abstr. 9.04.
86. Black P.N. The use of macrolides in the treatment of asthma. *Eur. Respir. Rev.*, 1996, 6: 240-243.
87. Bryskier A., Agouridas C., Chantot J.F. New insights into the structure-activity relationship of macrolides and azalides. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 3-30.
88. Sugiyama Y., Kitamura S., Kasahara T. Cytokines production from alveolar macrophages of rats fed by long term, low dose erythromycin. In: *European Respiratory Society. Annual Congress*. Berlin, 1997: abstr. P0432.

89. Hori S., Sato J., Kawamura M. Macrolides increase endogenous glucocorticoid levels. In: The 36th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: abstr. A83.
90. Kobayashi O., Ohtani H., Nagino K., et al. Immunologic manifestation and therapeutic possibilities of macrolides in diffuse panbronchiolitis. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 9.07.
91. Catnach S.M., Fairclough P.D. Erythromycin and the gut. *Gut*, 1992, 33: 397-401.
92. Janssens J., Peeters T.L., Vantrappen G., et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322: 1028-1031.
93. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 51-60.
94. Guay D.R.P. Macrolide antibiotics in pediatric infectious diseases. *Drugs*, 1996, 51: 515-536.
95. Nilsen O. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1987, 20 (suppl. B): 81-88.
96. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin. Pharmacokinet.*, 1992, 23: 106-131.
97. Haviland J.W. Advances in antibiotic therapy. *Ann. Int. Med.*, 1953, 39: 307-317.
98. Downey K.M., Chaput de Saintonge D.M. Gastrointestinal side effects after intravenous erythromycin lactobionate. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1986, 21: 295-299.
99. Zulkifli, Fachr H., Efiaty S., et al. A comparative study of spiramycin and erythromycin in acute tonsillopharyngitis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1984, 8: 708-713.
100. Sefton A.M., Maskell J.P., Kerawala C., et al. Comparative efficacy and tolerance of erythromycin and josamycin in the prevention of bacteremia following dental extraction. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 25: 975-984.
101. Norrby S.R. Safety and drug-drug interactions of macrolides, azalides, and streptogramins. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 61-69.
102. Zara G., Qin X.Y., Pilot M.A., et al. Response of the human gastrointestinal tract to erythromycin. *J. Gastrointest. Motil.*, 1991, 3: 26-31.
103. Sifrim D., Janssens J., Vantrappen G. Effect of midecamycin acetate on gastrointestinal motility in humans. *Int. J. Clin. Pharm.*, 1992, 12: 71-79.
104. Nakayoshi T., Izumi M., Tatsuta K. Effects of macrolide antibiotics on gastrointestinal motility in fasting and digestive states. *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1992, 18: 103-109.
105. Peeters T.L., Matthys G., Depootere I., et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am. J. Physiol.*, 1989, 257: 470-474.
106. Depootere I., Peeters T.L., Matthys G., et al. Structure activity relation of erythromycin-related macrolides in inducing contractions and in displacing bound motilin in rabbit duodenum. *J. Gastrointest. Motil.*, 1989, 1: 150-159.
107. Tomomasa T., Kuruome T., Arai H., et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Digest. Dis. Sci.*, 1986, 31: 157-161.
108. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin. *Drug Invest.*, 1993, 6 (suppl. 1): 43-48.
109. Brummett R.E. Ototoxic liability of erythromycin and analogues. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 1992, 26: 811-819.

110. Stein G.E., Havlichek D.H. The new macrolide antibiotics. *Postgrad. Med.*, 1992, 269-282.
111. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am. J. Med.*, 1991, 91 (suppl. 3A): 40-45.
112. Craft J.C., Siepmann N. Overview of the safety profile of clarithromycin suspension in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993, 12: 142-147.
113. Fraschini F. Clinical efficacy and tolerance of two new macrolides, clarithromycin and josamycin, in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Int. Med. Res.*, 1990, 18: 171-176.
114. Straneo G., Scarpazza G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin, in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. *J. Int. Med. Res.*, 1990, 18: 164-170.
115. Gendrel D., Bourrillon A., Bingen E., et al. Five-day spiramycin vs. seven-day penicillin V in the treatment of streptococcal tonsillitis in children. *Clin. Drug. Invest.*, 1997, 13: 338-344.
116. Treadway G., Pontani D. Paediatric safety of azithromycin; worldwide experience. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37 (suppl. C): 143-149.
117. Markham A., Faulds D. Roxithromycin: an update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 1994, 48: 297-326.
118. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf.*, 1993, 9: 346-364.
119. Jacobs R.F., Schutze G.E., Young R.A., et al. Antimicrobial agents. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. (Eds.). New York, etc., 1997: 1604-1662.
120. Cisapride drug interactions can be fatal. *Drugs Therap. Perspect.*, 1997, 9: 11-13.
121. Latore P.A., Setness P.A. Using erythromycin. *Postgrad. Med.*, 1989, 86: 55-63.
122. Rodvold K.A., Piscitelli S.C. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions, and safety. *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17 (suppl. 1): 192-199.
123. Zinner S.H. Macrolides and streptogramins. In: *Current Infectious Disease Drugs*. Andriole V.T. (Ed.), 1st ed. Philadelphia, 1995: 139-147.
124. McCarty J.M., Guthrie E.H., Huck W., et al. Dirithromycin versus erythromycin base in streptococcal pharyngitis/tonsillitis. In: *The 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Los Angeles, 1992: abstr. 1673.
125. Still J.G., Palmer R. An evaluation of clarithromycin and penicillin in patients with streptococcal pharyngitis. In: *The 2th International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 240.
126. Schito G.C., Pesce A., Marchese A. The role of macrolides in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997, 39: 562-565.
127. Jackson M.A., Burry V.F., Olson L.C., et al. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1996, 15: 1049-1051.
128. Reid J.R., Bradley J.S., Hindler J. Pneumococcal meningitis during therapy for otitis media with clarithromycin. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995, 14: 1104-1105.
129. Dagan R., Leibowitz E., Jacobs M., et al. Bacteriologic response to acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* treated with azithromycin. In: *The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, 1997: abstr. K-102.

130. Falck G., Engstrand I., Gnarpe J., et al. *Chlamydia pneumoniae* in otitis media. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. K-109.
131. Gwaltney J.M. Acute bronchitis. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds.). New York, etc., 1995; 606-608.
132. Charles L., Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic: a guide to selection. *Drugs*, 1997, 53: 349-357.
133. Dark D. Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. *Am. J. Med.*, 1991, 91 (suppl. 3A): 31-35.
134. Aldons P.M. A comparison of clarithromycin and ampicillin in the treatment of outpatients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991, 27 (suppl. A): 101-108.
135. Karalus N.C., Garrett J.E., Lang S.D.R., et al. A clinical and economic comparison of roxithromycin 150 mg twice daily vs. amoxicillin 500 mg/clavulanic acid 125 mg three times daily for the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. *Drug. Invest.*, 1994, 8: 179-190.
136. Gotfried M H. Macrolide use in the treatment of lower respiratory tract infections. *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 1995, 4: 349-358.
137. Ramirez J.A., Ahkee S. Early switch from intravenous antimicrobials to oral clarithromycin in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 12.04.
138. American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148: 1418-1426.
139. Edelstein P.H. Legionnaires' disease. *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16: 741-749.
140. Modai J. The clinical use of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 145-153.
141. Aoyama T., Sunakawa K., Iwata S., et al. Efficacies of shortterm treatments of pertussis by clarithromycin and azithromycin; comparisons with the standard regimen by erythromycin. In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1995: abstr. LM48.
142. Amaya-Tapia G., Aguirre-Avalos G., Andrade-Vilianueva J., et al. Once-daily azithromycin in the treatment of adult skin and skin-structure infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 129-135.
143. Rodriguez-Solarez A., Perez-Gutierrez F., Prospero J., et al. A comparative study of the efficacy, safety and tolerance of azithromycin, dicloxacillin and flucloxacillin in the treatment of children with acute skin and skin-structure infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 103-109.
144. Centers for Disease Control (CDC) Report. Recommendations for the prevention and management of *Chlamydia trachomatis* infections, 1993. *MMWR*, 1993, 42 (RR-12): 27-28.
145. Bowie W.R. Urethritis and infections of the lower urogenital tract. *Urol. Clin. North Am.*, 1980, 7: 17-21.
146. Bowie W.R. Epidemiology and therapy of *Chlamydia trachomatis* infections. *Drugs*, 1984, 27: 459-468.
147. Mashkilleyson A.L., Gomberg M.A., Mashkilleyson N., et al. Treatment of syphilis with azithromycin. *Int. J. STD & AIDS*, 1996, 7 (suppl. 1): 13-15.

148. Handsfield H.H. Sexually transmitted chlamydial infections, gonorrhoea and syphilis. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. (Eds.). New York, 1993: 167-172.
149. Waugh M.A. Open study of the safety and efficacy of a single oral dose of azithromycin for the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men and women. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. E): 193-198.
150. Francois A., Carli-Basset C. Treatment of acute gonococcal urethritis. Sci. Med., 1973, 4: 67-70.
151. Ancelle G. Infectious lesions of the vulva. Contracept. Fertil. Sex., 1978, 6: 663-668.
152. Mandal B.K., Ellis M.E., Dunbar E.M., et al. Double-blind placebo- controlled trial of erythromycin in the treatment of clinical campylobacter infection. J. Antimicrob. Chemother., 1984, 13: 619-623.
153. Salazar-Lindo E.R., Sack R.B., Chea-Woo E., et al. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. J. Pediatr., 1986, 109: 355-360.
154. Gorbach S.L. Bacterial diarrhoea and its treatment. Lancet, 1987, ii. 1378-1382.
155. Kuschner R.A., Trofa A.F., Thomas R.J., et al. Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. Clin. Infect. Dis., 1995, 21: 536-541
156. Portnoy D., Whiteside M.E., Buckley E., et al. Treatment of intestinal cryptosporidiosis with spiramycin. J. Antimicrob. Chemother., 1985, 16 (suppl. A): 167-173.
157. Moskovitz B.L., Stanton T.L., Kusmierk J.J.E. Spiramycin therapy for cryptosporidial diarrhoea in immunocompromised patients. J. Antimicrob. Chemother., 1988, 22 (suppl. B): 189-191.
158. Saez-Llorens X., Odio C.M., Umana M.A., et al. Spiramycin vs. placebo for treatment of acute diarrhea caused by *Cryptosporidium*. Pediatr. Infect. Dis., 1989, 8: 136-140.
159. Sprinz E. AIDS-related cryptosporidium diarrhea: a pilot study with roxithromycin. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 7.26.
160. Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. N. Engl. J. Med., 1974, 290: 1110-1116.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

161. Araujo F.G., Shepard R.M., Remington J.S. *In vivo* activity of the macrolide antibiotics azithromycin, roxithromycin and spiramycin against *Toxoplasma gondii*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1991, 10: 519-524.
162. Leport C., Vilde J.L., Katlama C., et al. Failure of spiramycin to prevent neurotoxoplasmosis in immunosuppressed patients. JAMA, 1986, 255: 2290.
163. Decazes J.M., Doco-Lecompte T., Modai J. Echec de fortes doses de roxithromycine dans le traitement de la toxoplasmose cerebrale des patients atteints de SIDA. In: Reunion Interdisciplinaire de Chimiotherapie Antiinfectieuse. Paris, 1988: abstr. 202/C12.
164. Leport C., Fernandez-Martin J., Morlat P., et al. Combination of pyrimethamine-clarithromycin for acute therapy of toxoplasmic encephalitis. A pilot study in 13 AIDS patients. In: The 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, 1990: abstr. 1158.

165. Young L.S. Macrolides as antimycobacterial agents. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 121-129.
166. Havlir D.V., Dube M.P., Sattler F.R., et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. N. Engl. J. Med., 1996, 335: 392-398.
167. Chang H.R., Pechere J.C. Macrolides in toxoplasmosis. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 131-140.
168. Ji B., Jamet P., Perani E.G., et al. Powerful bactericidal activity of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in the treatment of lepromatous leprosy. J. Infect. Dis., 1993, 168: 188-190.
169. Young L.S. Atypical mycobacteria. In: Textbook of AIDS Medicine. Broder S., Merigan T.C., Bolognesi D. (Eds.). Baltimore, 1993: 283-294.
170. Gorzynski E.A., Gutman S.I., Allen W. Comparative antimycobacterial activities of difloxacin, temafloxacin, enoxacin, pefloxacin, reference fluoroquinolones, and a new macrolide, clarithromycin. Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33: 591-592.
171. Luna-Herrera J., Reddy V.M., Gangadharam P.R.J. Synergistic effect of clarithromycin and isoniazid and rifampin against tubercle bacilli. In: The 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Orlando, 1994: abstr. E134.
172. Massarotti E.M., Luger S.W., Rahn D.W., et al. Treatment of Lyme disease. Am. J. Med., 1992, 92: 396-403.
173. Strle F., Ruzic E., Cimperman J. Erythema migrans comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoximethylpenicillin. J. Antimicrob. Chemother., 1992, 30: 543-550.
174. Freeman E. Periodontal disease. Part III. Chemotherapeutics. Can. Fam. Physician, 1988, 34: 1395-1397.
175. Mills W.H., Thompson G.W., Beagrie G.S. Clinical evaluation of spiramycin and erythromycin in control of periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 1979, 6: 308-316.
176. Chin Quee T., AI-Joburi W., Lautar-Lemay C., et al. Comparison of spiramycin and tetracycline used adjunctively in the treatment of advanced chronic periodontitis. J. Antimicrob. Chemother., 1988, 22 (suppl. B): 171-177.
177. Desnica B., Burek V., Makek N. Azithromycin/ranitidine combined treatment of *H. pylori* in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis - a pilot study. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 5.22.
178. Lamouliatte H., Courrier A., Mion F., et al. Roxithromycin 300 mg b.i.d. in association with amoxycillin and lansoprazole on eradication of *Helicobacter pylori*: results of an open, non-comparative, multicentre study. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996, Roxithromycin Posters: 22.
179. Saikku P., Leinonen M., Mattila K., et al. Serologic evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet ii, 1988: 983-985.
180. Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* and cardiovascular disease. Clin. Microbiol. Infect., 1996, 1 (suppl. 1): S19-22.
181. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D., et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation, 1997, 96: 404-407.

182. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*, 1997, 350: 430-436.
183. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D., et al. The effect of azithromycin in post myocardial infarction patients with elevated *Chlamydia pneumoniae* antibody titres. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 29 (suppl. A): 209A.
184. Gurfinkel E., Bozovich G., Daroca A., et al. Randomised trial of roxithromycin in non Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet*, 1997, 350: 404-407.
185. Kraft M., Cassell G.H., Aerni M., et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a cofactor in the pathogenesis of chronic asthma. In: European Respiratory Society. Annual Congress. Berlin, 1997; abstr. P0292.
186. Blasi F., Cosentini R., Fagetti L., et al. *Chlamydia pneumoniae* and sarcoidosis. In: European Respiratory Society. Annual Congress. Berlin, 1997: abstr. P2097.
187. Frangova-Youroukova V., Ivanov S., Popov G. *Chlamydia pneumoniae* and respiratory tract diseases in Bulgaria. In: European Respiratory Society. Annual Congress. Berlin, 1997: abstr. P2096.
188. Herbaut A.G., Dachy A., Thys J.P. Chemoprophylaxis for bacterial meningitis, *Acta Clin. Belg.*, 1986, 41: 402-410.
189. Prevention of Recurrent Attacks of Rheumatic Fever. Recommendation of AHA Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council of Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 1988, 78: 1082.
190. Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W., et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Clin. Cardiol.*, 1997, 27: 1794-1801.
191. Van Scoy R.E., Wilkowske C.J. Prophylactic use of antimicrobial agents in adult patients. *Mayo Clin. Proc.*, 1992, 76: 288-292.
192. Anderson S.L., Berman J., Kuschner R. Prophylaxis of Plasmodium falciparum malaria azithromycin administered to volunteers. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 8.15.
193. Linares J., Garau J., Dominiguez C., et al. Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from patients with community acquired pneumococcal disease. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1983, 23: 545-547.
194. Acar J.F., Buu-Hoi A.Y. Resistance patterns of important gram-positive pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 21 (suppl. C): 41-47.
195. Maruyama S., Yoshioka H., Fujita K., et al. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Am. J. Dis. Child.*, 1979, 133: 1143-1145.
196. Stratchounsky L., Krechikova O., Bolmstrom A., et al. Susceptibility patterns of clinical strains of *Streptococcus pyogenes* in Russia. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. C-71.
197. Leclercq R., Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolides, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 35: 1273-1276.
198. Garrod L.P., Lambert H.P., O'Grady F. *Antibiotic and Chemotherapy*. 5th ed. Edinburgh, 1981: 183.
199. Mapple P.A.C., Hamilton-Miller J.M.T. Brumfitt W. World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 1989, 1: 537-539.
200. Vanhoff R., Gordts B., Dierickx R., et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1980, 18: 118-121.

201. Brittain D.C. Erythromycin. *Med. Clin. North. Am.*, 1987, 71: 1147.
202. Sabath L.D., Gerstein D.A., Loder P.B., et al. Excretion of erythromycin and its enhanced activity in urine against gram-negative bacilli with alkalization. *Lab. Clin. Med.*, 1968, 72: 916-923.
203. Jao R.L., Finland M. Susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* to 21 antibiotics *in vitro*. *Am. J. Med. Sci.*, 1967, 253: 639-650.
204. Niitu Y., Hasegawa S., Kubota H. *In vitro* development of resistance to erythromycin, other macrolide antibiotics, and lincomycin in *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974, 5: 513-519.
205. Washington J.A., Wilson W.R. Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (I). *Mayo Clin. Proc.*, 1985, 60: 189-203.
206. Giving erythromycin by mouth. *Drug Therap. Bull.*, 1995, 33: 77-79.
207. Antibacterial Products and Markets. *Scrip Reports*. 1997: 59-72.
208. Janicki R.S., Garnham J.C., Worlaud M.C., et al. Comparison of erythromycin ethylsuccinate, stearate and estolate treatments of group A streptococcal infections of the upper respiratory tract. *Clin. Pediatr.*, 1975, 14: 1098-1107.
209. Ginsburgh C.M., McCracken J.G.U., Crow S.D., et al. Erythromycin therapy for group A streptococcal pharyngitis: results of comparative study of the estolate and ethylsuccinate formulations. *Am. J. Dis. Child.*, 1984, 138: 536-539.
210. Страчунский Л.С. Оптимизация антибактериальной терапии новорожденных детей. Автореф. докт. дисс. - М., 1993.
211. Butler D., Kuhn R.J., Chandler M.H.H. Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin. Pharmacokinet.*, 1994, 26: 374-395.
212. Bryskier A., Butzler J.P. Macrolides. In: *Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy*. O'Grady E., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. (Eds.). Churchill Livingstone. New York, etc., 1997: 377-393.
213. Howard J.E., Nelson J.D., Clahsen J., et al. Otitis media of infancy and early childhood. *Am. J. Dis. Child.*, 1976, 130: 965-970.
214. Washington J.A. Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (II). *Mayo Clin. Proc.*, 1985, 60: 271-278.
215. Disse B., Gundert-Remy U., Weber E., et al. Pharmacokinetics of erythromycin in patients with different degrees of renal impairment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1986, 24: 460-464.
216. Ellsworth A.J., Christensen D.B., Voipone-McMahon M.T. Prospective comparison of patient tolerance to enteric-coated vs. nonenteric-coated erythromycin. *J. Fam. Pract.*, 1990, 31: 265-270.
217. Tolman K.G., Sannella J.J., Freston J.W. Chemical structure of erythromycin and hepatotoxicity. *Ann. Int. Med.*, 1974, 81: 58-60.
218. Pessayre D., Larrey D., Funck-Brentano C., et al. Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1985, 16 (suppl. A): 181-194.
219. Ball A.P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infection: the role of new macrolides and fluoroquinolones. *Infec. Med.*, 1991, 8 (suppl. A): 7-17.
220. Reese R.E., Betts R.F. Antibiotic use. In: *A Practical Approach to Infectious Diseases*. Reese R.E., Betts R.F. (Eds.). 3rd ed. Boston etc., 1991: 821-1007.
221. Schonenberger R.A., Haefel W.E., Weiss P., et al. Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with Q-T prolongation (torsades de pointes). *Br. Med. J.*, 1990, 300: 1375-1376.

222. Farrar H.C., Walsh-Sukys M.C., Kyllonen K., et al. Cardiac toxicity associated with intravenous erythromycin lactobionate: two case reports and a review of the literature. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993, 12: 688-691.
223. Haefeli W.E., Schoenenberger R.A., Weiss P., et al. Possible risk for cardiac arrhythmia related to intravenous erythromycin. *Intensive Care Med.*, 1992, 18: 469-473.
224. Zhang Z.Q., Antzelevitch C. Erythromycin produces prominent action potential prolongation and early after depolarization-induced triggered activity in M but not epicardial and endocardial regions of the canine ventricle. *Circulation*, 1993, 88 (suppl. C): 1753.
225. Haydon R.C., Thaelin J.W., Davis W.E. Erythromycin ototoxicity: Analysis and conclusions based on 22 case reports. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1984, 92: 678-684.
226. Swanson D.J., Sung R.J., Fine M.J., et al. Erythromycin ototoxicity: Prospective assessment with serum concentrations and audiograms in a study of patients with pneumonia. *Am. J. Med.*, 1992, 92: 61-68.
227. Disney F.A., Downton M.I., Higgins J.E., et al. Comparison of once-daily cefadroxil and four-times-daily erythromycin in Group A streptococcal pharyngitis. *Adv. Ther.*, 1990, 7: 312-326.
228. Milatovic D. Evaluation of cefadroxil, penicillin and erythromycin in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr. Infect. Dis.*, 1991, 10: 61-63.
229. Lisby-Sutch S., Nemeč-Dwyer M., Deeter R.G., et al. Therapy of otitis media. *Clin. Pharm.*, 1990, 9: 15-34.
230. Kirby B.D., Snyder K.M., Myer R.D., et al. Legionnaires' disease: Report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine*, 1980, 59: 188-205.
231. Muder R.F., Yu V.L., Zuravleff M.S. Pneumonia due to the Pittsburgh pneumonia agent: New clinical perspective with a review of the literature. *Medicine*, 1983, 62: 120-128.
232. Dournon E., Mayaud C., Wolff M., et al. Comparison of the activity of three antibiotic regimens in severe Legionnaires' disease. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 26 (suppl. B): 129-139.
233. Sprauer M.A., Cochi S.L., Zell E.R., et al. Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. *Am. J. Dis. Child.*, 1992, 146: 177-181.
234. Atmar R.L., Greenberg S.B. Pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* and the TWAR agent. *Semin. Resp. Infect.*, 1989, 4: 19-31.
235. Grayston J.I. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR pneumonia. *Ann. Rev. Med.*, 1992, 43: 317-323.
236. Schlick W. The problems of treating atypical pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 111-120.
237. Waites K.B., Sims P.J., Crouse D.T., et al. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994, 13: 287-293.
238. Eady E.A., Holland K.T., Cunliff W.L. The use of antibiotics in acne therapy: oral or topical administration? *J. Antimicrob. Chemother.*, 1982, 10: 89-115.
239. Goldstein E.J.C. Bite wounds and infection. *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14: 633-640.
240. Anders B.J., Lauer B.A., Paisley J.W., et al. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis. *Lancet*, 1982, 1: 131-132.

241. Berger T.G. Dermatologic care in the AIDS patient. In *The Medical Management of AIDS*. Sande M.A., Volberding P.A. (Eds.). Philadelphia, 1992: 151.
242. Clarke J.S., Condon R.E., Fenton L.J., et al. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations; Results of prospective randomized, double-blind clinical study. *Ann. Surg.*, 1977, 186: 251-259.
243. *Handbook of Antimicrobial Therapy*. The Medical Letter on Drug and Therapeutics. New Rochelle, NY: Medical Letter, 1992.
244. Spector S.L., Katz F.H., Farr R.S. Troieandomycin; effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, 6: 367-379.
245. Paulsen O. Roxithromycin - a macrolide with improved pharmacokinetic properties. *Drugs Today*, 1991, 27: 193-222.
246. Kohno S., Hara K., Matsumoto F. A review of Japanese studies of roxithromycin. Pharmacokinetics, microbiology and clinical studies, particularly in the treatment of respiratory infection. *Drug Invest.*, 1993, 5: 93-97.
247. Rolston K.V., Ho D.V., LeBlanc B. Comparative *in vitro* activity of the new erythromycin derivative dirithromycin against Grampositive bacteria isolated from cancer patients. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1990, 9: 30-33.
248. Tejada M., Malizia T., Marchetti F., et al. *In vitro* synergic interaction of roxithromycin with proton pump inhibitors and bismuth subcitrate against *Helicobacter pylori*. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996, Roxithromycin Posters: 14.
249. Perez-Trallero E., Alcorta M., Montes M., et al. Comparative activity of macrolides against *H.pylori*. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: abstr. E62.
250. Samra Z., Rosenberg S., Kaufman L. Antibiotic susceptibility of *Ureaplasma urealyticum*. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 146.
251. Samra Z., Rosenberg S., Luzon A. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 2.04.
252. Bryskier A., Bretz A.G., Peter O. Lyme disease - *in vitro* activity of the combination of roxithromycin and minocycline against the three subspecies of *B.burgdorferi*, In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 1.07.
253. Rastogi N., Seng Gon K., Bryskier A. Activity of roxithromycin used alone and in combination with ethambutol, rifampin, amikacin, ofloxacin and clofazimine against the *Mycobacterium avium* complex. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: absrt. 299.
254. Romand S., Derouin F. Synergism of roxithromycin and pyrimethamin or sulfadiazine against *Toxoplasma gondii*. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 334-340.
255. Young R.A., Gonzalez J.P., Sorokin E.M. Roxithromycin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs*, 1989,37: 8-41.
256. Rolin O., Bouanchaud D.H. Comparison of *in vitro* post-antibiotic effect induced by 14-membered-ring macrolides (erythromycin and roxithromycin) and 16-membered-ring macrolides (josamycin and spiramycin) in *Staphylococcus aureus*. *Pathol. Biol.*, 1989, 37: 375-377.
257. Moneib N.A., Shibl A.M., El-Said M.A., et al. Macrolides induced suppression of virulence factors produced by *Staphylococcus aureus*. *J. Chemother.*, 1993, 5: 289-292.

258. Konno S., Asano K., Kurokawa M., et al. Antiasthmatic activity of a macrolide antibiotic: analysis of possible mechanisms *in vitro* and *in vivo*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1994, 105: 308-316.
259. Wongtim S., Charoenlap P., Limthongkul S., et al. Effect of roxithromycin on bronchial hyperresponsiveness in patients with cough variant asthma. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 3028.
260. Koyama M., Tateno M., Shiotsuka M., et al. Absorption, metabolism and excretion of RU 28965 in humans. *Chemotherapy*, 1988, 36 (suppl. 4): 164-183.
261. Saito A., Kato Y., Odagaki E., et al. Pharmacokinetics and clinical results of RU 28965. *Chemotherapy*, 1988, 36 (suppl. 4): 216-223.
262. Shiba K., Saito A., Shimada J., et al. Basic and clinical studies on RU 28965. *Chemotherapy*, 1988, 36 (suppl. 4): 292.
263. Begue P., Kafetzis D.A., Albin H., et al. Pharmacokinetics of roxithromycin in paediatrics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1987, 20 (suppl. B): 101-106.
264. Masaki M., Inoue Y., Mashimoto H., et al. Laboratory and clinical studies on RU 28965. *Chemotherapy*, 1988, 36 (suppl. 4): 421-437.
265. Hoffler D., Koeppe P., Sorgel F., et al. The pharmacokinetics of roxithromycin in dialysis patient. In: *The 18th International Congress of Chemotherapy*. Stockholm, 1993: abstr. 260.
266. Babany G., Roulot D., Chretien P., et al. Pharmacokinetics of single and repeated oral doses of roxithromycin in patients with cirrhosis. In: *The 16th Congress of Chemotherapy*. Jerusalem, 1989: abstr. 222.
267. Wehrmann T., Rudolph U., Lembcke B., et al. Roxithromycin and erythromycin exert different effects on postprandial antroduodenal motor function and gastrointestinal symptoms in healthy subjects. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1993, 5: 829-834.
268. Esteban A., Molina M.J., Soto C. Acute cholestatic hepatitis due to roxithromycin. *Rev. Clin. Esp.*, 1993, 192: 352-353.
269. Pedersen F.M., Bathum L., Fenger C. Acute hepatitis and roxithromycin. *Lancet*, 1993, 341: 251-252.
270. Pecquet S., Chachaty E., Tancrede C., et al. Effects of roxithromycin on fecal bacteria in human volunteers and resistance to colonization in gnotobiotic mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 35: 548-552.
271. Niki Y., Soejima R. Roxithromycin does not affect electrocardiograms of healthy volunteers in the case of concomitant use with terfenadine. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.34.
272. Nilsen O. Roxithromycin does not change terfenadine pharmacokinetics or electrocardiology. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.33.
273. Kees F., Ittner K.P., Mair G., et al. Kinetic synergism: omeprazole and roxithromycin. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 4222.
274. Pechere J.-C. Clinical evaluation of roxithromycin 300 mg once daily as an alternative to 150 mg twice daily. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992, 15 (suppl. 4): 111S-117S.
275. Lorenz J. Multicenter study on the efficacy and tolerance of roxithromycin in the treatment of respiratory tract infections. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 413-417.

276. Saldarriaga A. Roxithromycin, 150 mg bid, for treatment of sinusitis. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 435-438.
277. DeCampora E., Camaioni A., Leonardi M. Comparative efficacy and safety of roxithromycin and clarithromycin in upper respiratory tract infections. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992, 15 (suppl. 4): 119S-122S.
278. Cooper B.C., Mullins P.R., Jones M.R., et al. Clinical efficacy of roxithromycin in the treatment of adults with upper and lower respiratory tract infection due to *Haemophilus influenzae*. A meta-analysis of 12 clinical studies. *Drug Invest.*, 1994, 7: 299-314.
279. Portier H. Overview of the efficacy and safety of roxithromycin versus control antibiotics in the treatment of infections in adults. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 403-408.
280. Bisetti A., Grassi L., Fiorucci F., et al. Open randomized comparison of activity and tolerance of roxithromycin vs clarithromycin in the treatment of lower respiratory tract infections. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 271.
281. Stamboulian D., Perianu M. The efficacy of roxithromycin (300 mg once daily or 150 mg BID) in the treatment of "atypical" pneumonia in an international multicentre study. In: *The 17th International Congress of Chemotherapy*. Berlin, 1991.
282. Antela A., Guerrero A., Escudero R., et al. Efficacy and safety of roxithromycin as empiric therapy for lower respiratory tract infections. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 278.
283. Agache P., Amblard P., Moulin G., et al. Roxithromycin in skin and soft tissue infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1987, 20 (suppl. B): 153-156.
284. Nohara N., Akagi M., Kanzaki H. Comparative double blind test of roxithromycin and josamycin on purulent diseases. *Chemotherapy Tokyo*, 1989, 37: 1518-1519.
285. Bernard P., Plantin P., Roger H., et al. Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults: a comparative study. *Br. J. Dermatol.*, 1992, 127: 155-159.
286. Choroszy-Krol I., Ruczkowska J. Roxithromycin (Rulid) in the treatment of chlamydial urethritis in men. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 2.25.
287. Negostani N., d'Antuono A. Efficacy of roxithromycin vs minocycline in the treatment of non gonococcal urethritis: clinical and microbiological aspects. In: *The 16th Congress of Chemotherapy*. Jerusalem, 1989: abstr. 252.
288. Narimatsu A., Ito T., Ono M., et al. Chlamydial infections in the fields of gynecology and obstetrics. In: *The 18th International Congress of Chemotherapy*. Stockholm, 1993: abstr. 283.
289. Rosales M., Dominguez V., Bonacho I. Roxithromycin versus doxycycline in the treatment of cervicitis due to *Chlamidia trachomatis* in asymptomatic women. *Rev. Clin. Esp.*, 1993, 192: 253-255.
290. Bircher A.J., Gelzer D., Ruffli T. Roxithromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis. A double blind comparison of two treatment regimens. In: *The 16th Congress of Chemotherapy*. Jerusalem, 1989: abstr. 226.
291. Hansen K., Hovmark A., Lebech A.-M., et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an *in vitro* and *in vivo* animal susceptibility study

- and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm. Venerol.*, 1992, 72: 297-300.
292. Gasser R., Wendelin I., Reisinger E., et al. Combined therapy with roxithromycin and co-trimoxazole in Lyme disease. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 508-515.
293. Uip D.E., Lima A.L.M., Amato V.S., et al. The use of roxithromycin in the diarrhea caused by *Cryptosporidium* spp. associated to AIDS. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 7.27.
294. Okamoto S., Haruma K., Kawaguchi H., et al. Study on eradication of *Helicobacter pylori* by the combination use of roxithromycin, bismuth subnitrate, and omeprazole. In: *The 18th International Congress of Chemotherapy*. Stockholm, 1993: 282.
295. Burette A., Glupczynski Y., Deprez C., et al. Lansoprazole plus roxithromycin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*: results of pilot study. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 520-523.
296. Damann H.-G., Walter T.A. Roxithromycin, metronidazole and roxatidine acetate triple therapy and *H.pylori* eradication rates. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 5.24.
297. Durant J., Hazime F., Bernard E., et al. An open randomized study of roxithromycin efficacy and tolerance in the primary prevention of pneumocystosis and cerebral toxoplasmosis in 52 HIV-patients. In: *The 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Anaheim, 1991: abstr. 1216.
298. Rahn R., Linde H.J., Riffel C., et al. Macrolides in prophylaxis for endocarditis. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 516-519.
299. Kern W.V., Hay B., Kern P., et al. Efficacy of roxithromycin to prevent viridans streptococcal bacteriemia following cytotoxic chemotherapy. A randomized trial in patients with acute leukemia and bone marrow transplant patients receiving ofloxacin prophylaxis. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 314.
300. Bazet M.C., Blanc F., Chumdermpadetsuk S., et al, Roxithromycin in the treatment of paediatric infections. *Br. J. Clin. Pract.*, 1988, 42 (suppl. 55): 117-118.
301. Casellas J.M., Rodriguez H.A., Fernandez-Macloughlin G.J., et al. Efficacy of roxithromycin in the treatment of acute otitis media in infants. *Br. J. Clin. Pract.*, 1988, 42 (suppl. 55): 113-114.
302. Stamboulian D., Fernandez-Macloughlin G.J., Lanoel J.L., et al, Clinical evaluation of roxithromycin in 101 children. *Br. J. Clin. Pract.*, 1988, 42 (suppl. 55): 115-116.
303. Salvarezza C., Villar E., Ballario M. Estudio comparativo de la eficacia y tolerancia clinica de roxitromicina vs. amoxicillina en neumopatia extrahospitalarias en pediatria. *Prensa Med. Argent.*, 1989, 76: 127-130.
304. Guggenbichler J.P. First results of a new formulation of roxithromycin: a randomized controlled study in lower respiratory tract infections in infants and children. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 13.24.
305. Laurencena E., Forti M.J. Roxithromycin in the treatment of acute otitis media in children. *Prensa Med. Argent.*, 1992, 79: 577-579.

306. Haentjes M., Levy J., De Boeck M., et al. Early treatment with roxithromycin of campylobacter associated enteritis in children. In: The 16th Congress of Chemotherapy. Jerusalem, 1989.
307. Hardy D.J., Swanson R.N., Rode R.A., et al. Enhancement of the *in vitro* and *in vivo* activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 34: 1407-1413.
308. Vallee E., Azoulay-Dupuis E., Swanson R., et al. Individual and combined activities of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite in a murine model of *Haemophilus influenzae* infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991, 27 (suppl. A): 31-41.
309. Fraschini F., Scaglione F., Demartini G. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 25: 189-204.
310. Hardy D.J. Extent and spectrum of the antimicrobial activity of clarithromycin. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993, 12: 99-105.
311. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1992, 44: 117-164.
312. Lemmen S.W., Anding K., Engels I., et al. Bactericidal activity of clarithromycin and cefaclor against *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, 33: 763-674.
313. Scaglione F., Demartini G., Fraschini F. Distribution of clarithromycin to intracellular and extracellular sites of infection: an overview. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 380-385.
314. Chin N.-X., Neu N.M., Labthavikul P., et al. Activity of A-56268 compared with that of erythromycin and other oral agents against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987, 31: 463-466.
315. Dubois J., Saint-Pierre C. *An in vitro* susceptibility study of clarithromycin against *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Moraxella* and other strains isolated from maxillary sinus aspiration. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 3031.
316. Shortridge D., Beyer J., Flamm R.K., et al. Comparative *in vitro* activity of clarithromycin, azithromycin and other agents against clinical isolates of *Helicobacter pylori*. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 5.10.
317. Yamaji E., Nakayama I., Yoshikawa E. *In vitro* antibacterial activity of amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, and tinidazole against *Helicobacter pylori*. In: *The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, 1997: abstr. E-21.
318. Ives T.E., Regeney R.L., Manzewitsch P., et al. *In vitro* evaluation, of macrolide antibiotics against *Bartonella (Rochalimaea) henselae* B.quintana and *B.clizabethae* via immunofluorescent antibody testing. In; *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Siroptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 8.10.
319. Keren G., Rubinstein E., Keysary A., et al. Evaluation of antirickettsial activity of azithromycin and clarithromycin in *in vitro* systems. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 291-296.
320. Kohno S., Koga H., Yamaguchi K., et al. A new macrolide, TE-031 (A-56268), in treatment of experimental Legionnaires' disease. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989, 24: 397-405.

321. Yokota T., Suzuki E., Arai K. TE-031 (A-56268), a new macrolide, its *in vitro* antibacterial activity, synergy of bactericidal effect with serum complement and mouse cultured macrophages, and incorporation into leucocytes. *Chemotherapy*, 1988, 36: 59-70.
322. Takeda H., Miura H., Kawahira M., et al. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis. *Kansenshogaku Zasshi*, 1989, 63: 71-78.
323. Ohyama M., Furuta S., Fukuda K., et al. Clarithromycin therapy for chronic sinusitis - basic and clinical studies. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 9.14.
324. Tamaoki J., Takeyama K., Tagaya E., et al. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39: 1688-1690.
325. Tamaoki J., Kohri K., Kondo M., et al. Clarithromycin inhibits induction of NOS and NO release from alveolar macrophages. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 3024.
326. Chu S.-Y., Deaton R., Cavanaugh J. Absolute bioavailability of clarithromycin after oral administration in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36: 1147-1150.
327. Gan V.N., Chu S.Y., Kusmiesz H.T., et al. Pharmacokinetics of a clarithromycin suspension in infants and children. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36: 2478-2480.
328. Stamler D. Pharmacokinetics of a new once-daily formulation of clarithromycin. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy. Abstracts of symposium Innovations in Macrolide Therapy*. Sydney, 1997: 5.
329. Suwa T., Yoshida H., Kohno Y., et al. Metabolic fate of TE-031 (A-56268) III: absorption, distribution and excretion of ¹⁴C-TE-031 in rats, mice and dogs. *Chemotherapy*, 1988, 36: 213-226.
330. Chu S.-Y., Wilson D.S., Deaton R.L., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. *J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 33: 719-726.
331. Giamarellou H., Koratzanis G., Palaskas L., et al. Clarithromycin pharmacokinetics in the prostatic adenoma tissue of patients undergoing prostatectomy: a preliminary report. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 203.
332. Gustavson L.E., Craft J.C. Pharmacokinetic profile of clarithromycin suspension for children: an overview. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 187.
333. Carr R.A., Gustavson L.E., Palmer R.N., et al. Penetration of clarithromycin into middle ear fluid after multiple doses of clarithromycin suspension to pediatric patients with acute otitis media. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.04.
334. Langtry H.D., Brogden R.N. Clarithromycin - a review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs*, 1997, 53: 973-1004.
335. Kees F., Wellenhofer M., Grobecker H. Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg q.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers. *Infection*, 1995, 23: 168-172.
336. Gotfried M.H., Morris D., Palmer R., et al. Meta-analysis of bronchopulmonary concentrations of clarithromycin, 14-OH clarithromycin, azithromycin and erythromycin at steady state in normal healthy adults. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 3026.

337. Rodvold K.A., Gotfried M.H., Danziger L.H., et al. Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41: 1399-1402.
338. Sedlmayr T., Peters F., Raasch W., et al. Clarithromycin - pharmacokinetics, clinical effectiveness transmission into breast milk of a new macrolide antibiotic in patients with puerperal infections. *Geburtshilfe. Frau-enheilkd*, 1993, 53: 488-491.
339. Ferrero J.P., Bopp B.A., Marsh K.C., et al. Metabolism and disposition of clarithromycin in man. *Drug Metabol. Disposit.*, 1990, 18: 441-446.
340. Davey P.G. The pharmacokinetics of clarithromycin and its 14-OH metabolite. *J. Hosp. Infect.*, 1991, 19 (suppl. A): 29-37.
341. Hardy D.J., Guay D.R.P., Jones R.N. Clarithromycin, a unique macrolide. A pharmacokinetic, microbiological, and clinical overview. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992, 15: 39-53.
342. Coles S.J., Macklin J.M., Humphreys J.M., et al. Safety and efficacy of clarithromycin confirmed in large adult and pediatric UK population. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 14.05.
343. Guay D.R.P., Patterson D.R., Seipman N., et al. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf.*, 1993, 8: 350-364.
344. Wallace R.J., Brown B.A., Griffit D.E. Drug intolerance to high dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1993, 16: 215-221.
345. Pichotta P., Gupta S., Prokocimer P., et al. The overall safety of oral clarithromycin in comparative clinical studies. In: *The 30th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Atlanta, 1990.
346. Zimmermann T., Riedel K.-D., Laufen H., et al. Intravenous toleration of azithromycin in comparison to clarithromycin and erythromycin. In: *The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: A82.
347. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., et al. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21: 594-598.
348. Gustavson L.E., Kaiser J.F., Edmonds A.L., et al. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady state. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39: 2078-2083.
349. Mainz D., Borner K., Koeppe P., et al. Pharmacokinetics of lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin after simultaneous and single administration. In: *The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, 1997: abstr. A-120a.
350. Carr R.A., Gustavson L.E., Palmer R.N., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction potential between clarithromycin and loratadine. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.32.
351. Lindquist M., Edwards R. Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet*, 1997, 349: 1322.
352. Paar D., Terjung B., Sauerbruch T. Life-threatening interaction between clarithromycin and disopyramide. *Lancet*, 1997, 349: 326-327.
353. Midoneck S.R., Etingin O.R. Clarithromycin-related toxic effects of digoxin (letter). *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333: 1505.

354. Vance E., Watson-Bitar M., Gustavson L., et al. Pharmacokinetics of clarithromycin and zidovudine in patients with AIDS. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, 39: 1355-1360.
355. Amsden G.W. Review of the comparative pharmacokinetics of the new macrolides and azalide. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.13.
356. Srock C.G. Clarithromycin vs penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J. Fam. Pract.*, 1992, 35: 622-626.
357. Dubois J., Saint-Pierre C. Safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of patients with acute maxillary sinusitis. In: *The 17th International Congress of Chemotherapy*. Berlin, 1991.
358. Karma P., Pukander J., Penttila M. Azithromycin concentrations in sinus fluid and mucosa after oral administration. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, 10: 856-859.
359. Marchi E. Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of out-patients with acute maxillary sinusitis. *Cur. Med. Res. Opin.*, 1990, 12: 19-24.
360. Saint-Pierre E., Dubois J., Prokocimer P., et al. An evaluation of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute maxillary sinusitis. In: *The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Santa Fe, 1992.
361. Gehanno P., Chauvin J.P., Hazebroucq J. Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in acute maxillary sinusitis in adults. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 428-434.
362. Dubois J., Devcich K. Clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 236.
363. Goumas P., Naxakis S., Bassaris C., et al. Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and cefaclor in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. *Clin. Drug. Invest.*, 1997, 13: 128-133.
364. Hashiba M., Baba S. Clinical efficacy of long-term macrolides therapy for chronic sinusitis: comparison between erythromycin and clarithromycin. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 9.13.
365. Bachand J.R.T. Comparative study of clarithromycin and ampicillin in the treatment of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991, 27 (suppl. A): 91-100.
366. Notario G., Reitmeyer R., Horn R. Clarithromycin 250 mg BID in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis with COPD. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 11.06.
367. Mehtar S., Macklin J.L., Coles S.J., et al. Clinical efficacy of clarithromycin compared with amoxicillin and cefaclor in the treatment of bronchitis. In: *The 17th International Congress on Chemotherapy*. Berlin, 1991.
368. Jenkinson S., Anzueto A., Smith B., et al. Clarithromycin compared with cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. In: *The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Santa Fe, 1992.
369. Spiritus E., Devcich K., Drnec J., et al. Clarithromycin vs cefaclor for acute exacerbations of bronchitis. In: *The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Santa Fe, 1992.

370. Ziering W., McElvaine P., Taglieti M. Cedax (ceftibuten) in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1995: abstr. LM39.
371. Leophonte P., Chauvin J.P. Safety and efficacy of clarithromycin compared with cefpodoxim proxetil in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 11.05.
372. Hosie J., Quinn P., Smits P., et al. A comparison of 5 days of dirithromycin and 7 days of clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. J. Antimicrob. Chemother., 1995, 36: 173-183.
373. Pozzi E., Grossi E., Pecori A., et al. Azithromycin versus clarithromycin the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Curr. Ther. Res., 1994, 55: 759-764.
374. Hara K., Hirota M., Kohno S., et al. Double-blind comparative study on TE-031 (clarithromycin) and cefaclor in the treatment of chronic respiratory tract infections. Chemotherapy, 1989, 37: 314-332.
375. Spiritus E. Clarithromycin in the treatment of bacterial exacerbations of chronic bronchitis in smokers. Curr. Ther. Res., 1995, 56: 16-23.
376. Craft J.C., Olson C. Clarithromycin in the treatment of lower respiratory tract infection by age. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 13.08.
377. Martin R., Rank R., Persson K., et al. *Chlamidia pneumoniae* (TWAR): comparative efficacy of clarithromycin and erythromycin. In: The 30th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, 1990.
378. Cassell G.H., Drnec J., Waites K.B., et al. Efficacy of clarithromycin against *Mycoplasma pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemother., 1991, 27 (suppl. A): 47-59.
379. Chien S., Pichotta P., Siepman N., et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. Chest, 1993, 103: 697-701.
380. Hamedani P., Hafeez S., Bachand J.R., et al. The safety and efficacy of clarithromycin in patients with *Legionella pneumoniae*. Chest, 1991, 100: 1503-1506.
381. Craft J.C., Stamler D. The role of clarithromycin in patients with *Legionella pneumoniae*. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 359-362.
382. Parola D., De Maio F., Minniti R., et al. Clarithromycin in Legionnaires disease. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 1.06.
383. Gotfried M.H., Killian A., Servi R., et al. Oral clarithromycin vs IV erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 12.03.
384. Skupien D., Margulis A., Kaczander N., et al. Randomized comparative trial of the safety, efficacy and cost of intravenous (IV) cefuroxime plus erythromycin vs. IV cefuroxime plus oral clarithromycin in the therapy of community acquired pneumonia. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 12.08.
385. Gotfried M.H., Killian A., Servi R., et al. IV cefuroxime plus oral clarithromycin or IV erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalised patients: a pilot study. Clin. Drug Invest., 1997, 14: 23-34.
386. Reinharz D., Tessier G., Laurier C., et al. Pharmacoeconomic evaluation of clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. In: The 2nd

- International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994: Poster Session.
387. Vogel F., Oberender P. Pharmacoeconomical evaluation: therapy with clarithromycin vs. other antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infection. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: Poster Session.
 388. Horsburgh C.R. Advances in the prevention and treatment of *Mycobacterium avium* disease. N. Engl. J. Med., 1996, 335: 428-430.
 389. Shafran S.D., Singer J., Zarowny D.P., et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteriemia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. N. Engl. J. Med., 1996, 335: 377-383.
 390. Cohn D.L., Fisher E., Franchino B., et al. Comparison of two doses of clarithromycin in a randomized trial of four 3-drug regimens for treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. In: The 11th International Conference on AIDS. Vancouver, 1996.
 391. Wallace R.J., Tanner D., Brennan P.J., et al. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. Ann. Int. Med., 1993, 119: 482-486.
 392. Dautzenberg B., Chauvin J.P. Treatment of nontuberculosis mycobacteria. The french experience with clarithromycin. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 488-496.
 393. Darmaillac V., Bouchard S., Lamouliatte H., et al. Effects of pH on susceptibility of *Helicobacter pylori* to macrolides. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 5.13.
 394. Olson C., Edmonds A. Primary susceptibility of *H.pylori* to clarithromycin compared to metronidazole in patients with duodenal ulcers associated with *H.pylori* infection. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 5.02.
 395. Hunt R., Schwartz H., Fitch D., et al. Dual therapy of clarithromycin and omeprazole for treatment of patients with duodenal ulcers associated with *H.pylori* infection. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 5.18.
 396. Chiba N., Wilkinson J.M., Hunt R.H. Clarithromycin or amoxicillin dual and triple therapies in *H.pylori* eradication: a meta-analysis. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 5.26.
 397. Goodwin C.S., Mendall M.M., Northfield T. *Helicobacter pylori* infection. Lancet, 1997, 349: 265-269.
 398. Frevel M., Daake H., Janisch H.-D., et al. Pantoprazol + clarithromycin + metronidazol im vergleich mit pantoprazol + clarithromycin + amoxicillin zur *H.pylori*-eradikation. Dtsch. Ubrstz. Gastroenterol, 1997, 112 (suppl.): A119.
 399. Gupta S., Siepman N. Comparative safety and efficacy of clarithromycin versus reference agents in the treatment of mild to moderate bacterial skin or skin structure infections. In: The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Santa Fe, 1992.
 400. Parish L.C. Clarithromycin in the treatment of the skin and skin structure infections: two multicenter clinical studies. Int. J. Dermatol., 1993, 32: 528-532.

401. Fernandes-Martin J., Leport C., Morlat P., et al. Pyrimethamine-clarithromycin combination for therapy of acute *Toxoplasma encephalitis* in patients with AIDS. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991, 35: 2049-2052.
402. Stein G.E., Mummaw N., Christensen S. Randomized trial of clarithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis/cervicitis. In: The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Santa Fe, 1992: abstr. 257.
403. Ito Y., Komeda H., Kobayashi K., et al. TE-031 (A-56268) against gonococcal and non-gonococcal urethritis. *Chemotherapy*, 1988, 36: 832-837.
404. Yanagi F., Kusama M., Tanaka K., et al. TE-031 (A-56268) in acute dental infections in the stomatognathic area. *Chemotherapy*, 1988, 36: 1086-1090.
405. Sasaki J., Morishima T., Sakamoto H., et al. Clinical evaluation of clarithromycin in the treatment of acute dental infections. *Jap. J. Antib.*, 1989, 42: 983-1013.
406. Hatano H., Wakamatsu K. TE-031 (A-56268) In ophthalmology. *Chemotherapy*, 1988, 36: 1109-1113.
407. Pierce M., Crampton S., Henry D., et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335: 384-391.
408. Crampton S., Craft J.C., Notario G., et al. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients by clarithromycin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 7.09.
409. Schaad U., Siepmann N., Northcutt V.J., et al. Clarithromycin in pediatric patients. In: The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Santa Fe, 1992.
410. Coles S.J., Macklin J.M., Addlestone M.B., et al. Clarithromycin versus amoxicillin suspensions in the treatment of acute otitis media in children. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 451-455.
411. Kafetzis D.A., Malaka-Zafirioiu C., Bairamis T., et al. Comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin suspension and cefuroxim axetil suspension in the treatment of acute otitis media in paediatric patients. *Clin. Drug Invest.*, 1997, 14: 192-199.
412. Hedrick J., Gooch M., Kaplan E. A short course of clarithromycin suspension vs. penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. LM-26.
413. Ramet J. A comparative safety and efficacy of clarithromycin and azithromycin in the short course treatment of children with acute otitis media. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 10.09.
414. Scholz H., Study Group Collegues. Study of the efficacy and toleration of clarithromycin suspension in children with acute otitis media. *Pediatrician*, 1996, 27: 540-542.
415. Tachibana F., Hiraga S., Ishida T., et al. Clinical efficacy of clarithromycin therapy for chronic sinusitis and secretory otitis media in children. *Jibi to Rinsho*, 1994, 87: 421-427.
416. Toyonaga Y. Clinical and bacteriological evaluation of clarithromycin 50 mg tablets in children with lower respiratory tract infection. In: The 3rd International

- Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 13.10.
417. Macklin J.L., Coles S.J. Safety and efficacy of clarithromycin compared with amoxicillin or cefaclor in children with lower respiratory tract infections. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 394-398.
418. Zarkovic J., Haider-Salaberger I. Efficacy and safety of clarithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in children with lower respiratory tract infections. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 13.12.
419. Block S., Hedrick J., Hammerschlag R., et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamidia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995, 14: 471-477.
420. Delollis R.D., Kundsinn R.B., Poulin S. Could clarithromycin prevent asthma? In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 2.19.
421. Berger C.H., Pfyffer G.E., Nadal D. Drug therapy of lymphadenitis with non-tuberculous Mycobacteria. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 7.22.
422. Kwok-Woon Y., Neu H.C. *In vitro* activity of dirithromycin (LY 237216) compared with activities of other macrolide antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 34: 1839-1842.
423. Grayson M.L., Eliopoulos G.M., Ferraro M.J., et al. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, 8 (suppl. 10): 888-889.
424. Brogden R.N., Peters D.H. Dirithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1994, 48: 599-616.
425. Segreti J., Kapell K. *In vitro* activity of dirithromycin against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, 38: 2213-2214.
426. Bryskier A., Labro M. Macrolides, nouvelles perspectives therapeutiques. *Pres. Med.*, 1994, 23: 1762-1766.
427. Orfila J., Haider F., Bryskier A. *In vitro* activity of eleven macrolides and pristinamycin against *Chlamydia psittaci*. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 151.
428. Baughman R.P., De Sante K.A., Lanier T.L., et al. The penetration of dirithromycin into bronchoalveolar lavage fluid and alveolar macrophages. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, 33: 1045-1050.
429. Delatour F., Faurisson F., Rouveix B. Evaluation of anti-inflammatory activity of dirithromycin in a lung inflammation murine model. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 9.01.
430. Bergogne-Berezin E. Tissue distribution of dirithromycin: comparison with erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 77-87.
431. Cazzola M., Tufano M.A., Polverino M., et al. Pulmonary penetration of dirithromycin in chronic bronchitis. In: *6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Seville, 1993: abstr. 320.
432. Muller-Serieys C., Lemaitre F., Derriennic M., et al. Penetration of dirithromycin in tonsillar tissue: a multiple dose study. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.11.

433. Hand W.L., Hand D.L. Interactions of dirithromycin with human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37: 2557-2562.
434. Sides G.D., Cerimele B.J., Black H.R., et al. Pharmacokinetics of dirithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 65-75.
435. LaBrecque D.R., Geraets D., Johlin F.C., et al. Biliary elimination of dirithromycin following single-dose administration. In: *The 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Los Angeles, 1992: abstr. 748.
436. Ripley E.D., Sica D.A., Gehr T.W., et al. Dirithromycin pharmacokinetics in hemodialysis and chronic renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 51:137.
437. Sides G.D., Conforti P.M. Safety profile of dirithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 175-185.
438. Jacobson K. Clinical efficacy of dirithromycin in pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 121-129.
439. Liippo K., Tala E., Puolijoki H., et al. A comparative study of dirithromycin and erythromycin in bacterial pneumonia. *J. Infect.*, 1994, 28: 131-139.
440. Derriennic M., Conforti P.M., Sides G.D. Dirithromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 89-95.
441. Lindstrom T.D., Hanssen B.R., Wrighton S.A. Cytochrome P-450 complex formation by dirithromycin and other macrolides in rat and human livers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37: 265-269.
442. McCarty J.M., Huck W., Guthrie E.H., et al. Dirithromycin vs. penicillin VK in the treatment of streptococcal pharyngitis and/or tonsillitis. In: *The 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1993: abstr. 399.
443. Muller O., Wettich K. Clinical efficacy of dirithromycin in pharyngitis and tonsillitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 97-102.
444. Sides G.D. Clinical efficacy of dirithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 131-138.
445. Cazzola M., Santangelo G., Vingiguerra A., et al. A five-day course of dirithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 11.01.
446. Leroyer C., Muller-Serieys C., Quiott J.J., et al. High dirithromycin tissue concentrations and clinical efficacy in acute exacerbations of chronic bronchitis. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 4.10.
447. Diloranzo P., Shupbach C., Salisbury J., et al; Dirithromycin in the treatment of skin and skin structure infections. In: *The 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1993: abstr. 402.
448. Varanese L., Sides G. Dirithromycin efficacy in skin and skin structure infections. In: *The 2th International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994: abstr. 308.
449. Meloni F., Ballabio P., Gorrini M., et al. Anti-inflammatory effects of flurithromycin and erythromycin. In: *European Respiratory Society. Annual Congress*. Berlin, 1997: abstr. P0438.
450. Cocuza C.E., Mattina R., Lanzafame A., et al. Serum levels of flurithromycin ethylsuccinate in healthy volunteers. *Chemotherapy*, 1994, 40: 157-160.

451. Bariffi F., Clini V., Ginesu F., et al. Flurithromycin ethylsuccinate in the treatment of lower respiratory tract bacterial infections. *Infection*, 1994, 22: 226-230.
452. Agouridas C., Bonnefoy A., Chantot J.F. *In vitro* antibacterial activity of RU 004, a novel ketolide highly active against respiratory pathogens. In: The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1995: abstr. F156.
453. Agouridas C., Bonnefoy A., Chantot J.F. *In vitro* antibacterial activity of HMR 3647, a novel ketolide highly active against respiratory pathogens. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. F123.
454. Jones R.N., Biedenbach D.J. *In vitro* evaluation of a novel ketolide antimicrobial agent, RU 64004. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997, 27: 7-12.
455. Djokic S., Kobrehel G., Lazarevski G. Antibacterial *in vitro* evaluation of 10-dihydro-10-deoxy-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives. *J. Antibiot.*, 1987, 40: 1006-1015.
456. Scorneaux B., Ouadrhiri Y., Anzalone G., et al. Intracellular activity of azithromycin in relation to its cellular disposition towards bacteria infecting distinct subcellular compartments. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 4.17.
457. Ridgway G.L. *In vitro* activity against *Mycoplasma* spp. and intracellular organisms. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins - Pharmacology and Clinical Applications*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H. (Eds.). New York, etc., 1993: 25-30.
458. Keysary A., Itzhaki A., Rubinstein E., et al. The *in vitro* antirickettsial activity of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 38: 727-731.
459. Rehg J.E. A comparison of anticryptosporidial activity of paromomycin with that of other aminoglycosides and azithromycin in immunosuppressed rats. *J. Infect. Dis.*, 1994, 170: 934-938.
460. Knight S., Paul T., Raulston J., et al. Delivery of biologically active azithromycin migrating polymorphonuclear leukocytes to and killing of chlamydia in infected polarized human epithelia. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 2.02.
461. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 25 (suppl. A): 73-82.
462. Wildfeuer A., Laufen H., Leitold M., et al. Comparison of pharmacokinetics of three-day and five-day regimens azithromycin in plasma and urine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31: 51-56.
463. Thakker K.M., Caridi F., Powell M., et al. Multiple dose pharmacokinetics of azithromycin following 1 hour intravenous infusions in hospitalized patients with community acquired pneumonia. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. A-118.
464. Vaudaux B.P., Cherpillod J., Dayer P. Tonsillar/adenoid tissue concentrations of azithromycin. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 4.12.
465. Foulds G., Johnson R.B. Selection of dose regimens of azithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 39-50.
466. Coates P., Daniel R., Houston A.C., et al. An open study to compare the pharmacokinetics, safety and tolerability of a multiple-dose regimen of azithromycin in young and elderly volunteers. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, 10: 850-852.

467. Тихонов В.Г. Бактериологическое фармакокинетическое обоснование применения макролидных антибиотиков при гнойных гайморитах. Автореф. канд. дисс. - М., 1995.
468. Wise R., Andrews J.M., Honeybourne D., et al. The penetration of azalides and macrolides into the respiratory tract. In: The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994: abstr. 193.
469. Olsen K.M., San Pedro G.S., Gann L.P., et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin in healthy volunteers given five oral doses. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 4.09.
470. Karma P., Pukander J., Penttila M., et al. The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991, 27 (suppl. A): 83-90.
471. Pukander J. Penetration of azithromycin into middle ear effusion in acute and secretory otitis media in children. In: The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994: abstr. 199
472. Onodera S., Shiba K. Tissue and body fluid concentrations of azithromycin. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 4.14.
473. LeBel M., Bisson S., Allard S., et al. Prostatic fluid and ejaculate penetration of single 1 g dose azithromycin. In: The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994: abstr. 201.
474. Strachunsky L., Firsov A., Dombrovsky V., et al. Azithromycin penetration into human seminal fluid. In: The 2th International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994: abstr. 202.
475. LeBel M., Gregoire M., Vallee F., et al. Prostate tissue concentrations following a single 1 gm dose of azithromycin. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 4.15.
476. Worm A.-M., Osterling A. Azithromycin levels in cervical mucous and plasma after a single oral dose. In: The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Venice, 1994: abstr. 200.
477. Мариновичев И.А. Клинико-фармакокинетическое обоснование лечения острых хламидийных уретритов у мужчин макролидными антибиотиками. Автореф. канд. дисс. - Смоленск, 1995.
478. 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.
479. Girard A.E., Cimochoowski C.R., Faiella J.A. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37 (suppl. C): 9-19.
480. Takahashi K., Duchateau V., Husson M., et al. A human model of local abscess using skin chambers: penetration of azithromycin and the chemiluminescence response of neutrophil. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 4.16.
481. Montenez J.P., Van Bambeke F., Mingeot-Leclercq M.P., et al. Azithromycin causes an accumulation of lipids in lysosomes of cultured cells: biochemical mechanism and potential relationship with its long time retention in cell. In: The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: abstr. A85.
482. Lalak N.J., Morris D.L. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.*, 1993, 25: 370-374.

483. Mazzei T., Surrenti C., Novelli A., et al. Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. C): 57-63.
484. Shiba K., Shindo N., Sakai O. Pharmacokinetics of azithromycin in patients with renal failure. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 363-366.
485. Weippl G. Multicentre comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 95-101.
486. Muller O. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 137-146.
487. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 153-162.
488. Tseng A., Dolovich L., Salit I. Azithromycin ototoxicity in HIV patients. In: *The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, 1995: abstr. LM19.
489. Dunn C.J., Barradell L.B. Azithromycin: a review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs*, 1996, 51: 483-505.
490. Harris S., Hilligoss D.M., Colangelo P.M., et al. Azithromycin and terfenadine: lack of drug interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 58: 310-315.
491. Ljusic D., Rumboldt Z. Possible interaction between azithromycin and cyclosporin: a case report. *Nephron*, 1995, 70: 130.
492. Thalhammer F., Hollenstein U., Janata K., et al. Interactions between azithromycin and digitoxin. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 5234.
493. Vincent J., Foulds G., Apseloff G., et al. Interaction of rifabutin with the macrolides azithromycin and clarithromycin. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996: abstr. A29.
494. von Rosenstiel N.-A., Adam D. Macrolide antibacterials: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.*, 1995, 13: 105-122.
495. Association of the British Pharmaceutical Industry. Zithromax. In: Walker G. (Ed.). *APBI Data Sheet Compendium 1994-95*. London, 1994: 1285-1286.
496. Dubois J., Saint-Pierre C., Sampalis J., et al. Azithromycin vs penicillin-V in the management of acute tonsillitis/pharyngitis. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 13.33.
497. Portier H., Garre M., Lucht F., et al. Azithromycin 3 days, or 5 days versus penicillin V 10 days in the treatment of streptococcal pharyngitis in adults. In: *The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, 1997: abstr. LM-25.
498. Carbon C., Hotton J.M., Pepin L.F., et al. Economic analysis of antibiotic regimens in pharyngitis: a prospective naturalistic comparison of azithromycin versus roxithromycin. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 14.03.
499. Tihonov V., Stratchunsky L., Asmolovsky V. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of sinusitis. In: *The 5th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Oslo, 1991: abstr. 229.

500. Bosatra A., Tattoni P., Podda M., et al. Study on effectiveness and tolerance to azithromycin vs. roxithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *Clin. Ter.*, 1994, 144: 27-30.
501. Muller O. An open comparative study of azithromycin and roxithromycin in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37 (suppl. C): 83-92.
502. O'Doherty B. An open comparative study of azithromycin versus cefaclor in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37 (suppl. C): 71-81
503. Bisetti A., Grassi L., Morelli G., et al. Confronto tra azitromicina ed eritromicina nel trattamento delle infezioni acute delle vie respiratorie superiori ed inferiori in pazienti adulti. *Farm. Ter.*, 1992, 9: 135-142.
504. Laurent K. Efficacy, safety and tolerability of azithromycin versus roxithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37 (suppl. C): 115-124.
505. Mertens J.C.C., van Barneveld P.W.C., Asin H.R.G., et al. Doubleblind randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of azithromycin and 5-day course of amoxicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36: 1456-1459.
506. Gris P. Once-daily, 3-day azithromycin versus a three-times-daily, 10-day course of co-amoxiclav in the treatment of adults with lower respiratory tract infections: results of a randomized, double-blind comparative study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37 (suppl. C); 93-101.
507. Zachariah J. A randomized, comparative study to evaluate the efficacy and tolerability of a 3-day course of azithromycin versus a 10-day course of co-amoxiclav as treatment of adult patients with lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37 (suppl. C): 103-113.
508. Treadway G., Castillo Z., Smith A., et al. Treatment of community-acquired pneumonia: an open, multicenter, comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*, Lisbon, 1996: abstr. 12.13.
509. Kinasewitz G., Wood R.G. Azithromycin versus cefaclor treatment for acute bacterial pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991, 10: 872-877.
510. Medina Asensio J., Jerez Basurgo B., Brusint Olivares B., et al. Azithromycin compared with erythromycin as initial therapy for community acquired pneumonia: a prospective randomized study. In: *The 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1993: abstr. K6.
511. Pontani D., The Azithromycin Pneumonia Study Group. A randomized, multicenter study to compare the efficacy and toleration of azithromycin and clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, 1997: abstr. 5239.
512. Kuzman I., Schonwald S., Culig J. Azithromycin in the treatment of community acquired legionnaires' disease. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996, abstr. 1.05.
513. Donowitz G.R., Mandell G.L. Acute pneumonia; In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds.). 4th ed. New York, etc., 1995: 619-637.
514. Zithromax, data on file. Pfizer, 1997.
515. Hammerschlag M.R., Gregory W.W., Schwartz D.B., et al. Azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*. In: *The*

- 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. K-138.
516. Cassell G.H., Gregory W.W., Greenberg R.N., et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. K-139.
517. Kobayashi H., Shimada K., Nakata K., et al. Study on azithromycin in treatment of diffuse panbronchiolitis. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 9.12.
518. Martin D.H., Mroczdowski T.F., Dalu Z.A., et al. A Controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327: 921-925.
519. Ridgway G.L. Azithromycin in the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int. J. STD & AIDS*, 1996, 7 (suppl. 1): 5-8.
520. Lauharanta J., Saarinen K., Mustonen M.-T., et al. Single oral azithromycin versus seven day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 177-183.
521. Lister P.J., Balechandran T., Ridgway G.L., et al. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993, 31 (suppl. E): 185-192.
522. Centers for Disease Control (CDC) Report. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR*, 1993, 42 (RR-14): 47-52.
523. 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.
524. Ballard R.C., Ye H., Matta A., et al. Treatment of chancroid with azithromycin. *Int. J. STD & AIDS*, 1996, 7 (suppl. 1): 9-12.
525. Okkerse A., Lijnen R.L.P., Stolz E., et al. The effect of azithromycin given as a single oral dose of 1 gram in men and women with uncomplicated gonorrhoea: a retrospective comparison between capsules and tablets. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 524-527.
526. Fernandes-Obregon A.C. Azithromycin for the treatment of acne: a retrospective study. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996; abstr. 14.08.
527. Maskell J.P., Sefton A., Williams J.D., et al. A double-blind, placebo-controlled trial of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of periodontitis in adults. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 6.05.
528. Strle F., Cimperman J., Maraspin V., et al. Erythema migrans: clinical and microbiological findings in borrelia culture positive patients treated with azithromycin and doxycycline. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 1.09.
529. Khan W.A., Seas C., Dhar U., et al. Azithromycin is equivalent to ciprofloxacin in the treatment of shigellosis: results of a randomized, blinded, clinical trial. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: abstr. LM29.
530. Butler T., Spidhar C.B., Daga M.K., et al. Treatment of typhoid fever with azithromycin vs chloramphenicol in randomized multicenter trial in India. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. LM-18.

531. Desnica B., Beus I., Makek N., et al. Azithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. Clin. Microbiol. Infect., 1997, 3 (suppl. 2): 232.
532. Taylor W.R.J., Richie T.L., Fryauff D.J., et al. The tolerance to daily azithromycin malaria prophylaxis by adults in Irian Jaya, Indonesia. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. LM-80.
533. Girgis N.I., Frenck R.W., Sultan Y. Single dose azithromycin compared to a four dose rifampin regimen for the eradication of meningococcal nasopharyngeal carriage. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. LM-4.
534. Still J.G. Azithromycin suspension versus penicillin V suspension in the treatment of children with streptococcal pharyngitis. Clin. Pharmacol. Ther., 1993, 53: 195.
535. O'Doherty B. Azithromycin versus penicillin V in the treatment of pediatric patients with acute pharyngitis/tonsillitis. In: The 7th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, 1995: abstr. 1388.
536. Schaad U.B., Heynen G. The swiss tonsillopharyngitis study group. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs. penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. Pediatr. Infect. J., 1996, 15: 791-795.
537. Dagan R., Piglanski L., Yagupski P., et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin. In: The 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 1997: abstr. K-103.
538. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. E): 89-94.
539. O'Doherty B. Azithromycin versus penicillin V in the treatment of pediatric patients with acute pharyngitis/tonsillitis. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 3.36.
540. Mohs E., Rodriguez-Solares A., Rivas E. A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. J. Antimicrob. Chemother., 1993, 31 (suppl. E): 73-79.
541. Principi N. Multicentre comparative study of the efficacy and safety of azithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of paediatric patients with otitis media. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1995, 14: 669-676.
542. Aronovitz G. A multicenter, open label trial of azithromycin vs. amoxicillin/clavulanate for the management of acute otitis media in children. Pediatr. Infect. Dis. J., 1996, 15: S15-19.
543. McLynn S. A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. Pediatr. Infect. Dis. J., 1996, 15: S20-23.
544. Rodriguez A.F. An open study to compare azithromycin with cefaclor in the treatment of paediatric patients with acute otitis media. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 10.11.
545. Cassell G.H., Duffy L., Glass J., et al. Evaluation of azithromycin in the treatment of pneumonia associated with *Mycoplasma pneumoniae* in children. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 2.14.

546. Bace A., Kuzmanovic N., Zrnica T. Azithromycin in the treatment of pertussis in children - a pilot study. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 8.06.
547. Principi N., Marchisio P., Biasini G., et al. Azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Res.*, 1993, 4: 127-133.
548. Franckart G., Waelbroeck A., Demol P., et al. Azithromycin vs. erythromycin in the treatment of lower respiratory tract infections in children. In: The 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, 1995: 269.
549. Harris J., Campbell M., Kolokathis A., et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. In: The 36th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: abstr. LM30.
550. Ronchetti R., Blasi F., Grossi E., et al. The role of azithromycin in treating children with community-acquired pneumonia. *Curr. Ther. Res.*, 1994, 55: 965-970.
551. Hofmann D., Schafer V., Springsklee M. Multicentre comparative study of azithromycin versus cefaclor in the treatment of children with acute bacterial lower respiratory tract infections. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 13.20.
552. Arguedas A.G., Rodriguez A.F., Zartarian M., et al. An open clinical trial of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of community-acquired acute lower respiratory tract infections in children. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 13.19.
553. Montero L. A comparative study of the efficacy, safety and toleration of azithromycin and cefaclor in the treatment of paediatric patients with acute skin and/or soft tissue infections. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 14.07.
554. Liu L., Roets E., Busson R., et al. Two novel spiramycins obtained from commercial samples: isolation and elucidation of structure. *J. Antibiot.*, 1996, 49: 398-401.
555. Arditi M., Yogev R. Spiramycin alone and in combination with trimethoprim against *Haemophilus influenzae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22: 57-62.
556. Roche Y., Yoshimori R.N. *In vitro* activity of spiramycin and metronidazole alone or in combination against clinical isolates from odontogenic abscesses. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1997, 40: 353-357.
557. Voss L.M., Farmer K. Cryptosporidium: newly recognized cause of diarrhoea. *Curr. Ther.*, 1987, 9: 23-26.
558. Smith C.R. The spiramycin paradox. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 141-144.
559. Bergogne-Berezin E. Predicting antibiotic efficacy in respiratory tract infections. In: The 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: abstr. 6003.
560. Watanabe T., Kanno M., Tejima E., et al. Effects of macrolides on ultrastructure of *Staphylococcus aureus* during the post-antibiotic phase. In: Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy. Berlin, 1991: 726-727.
561. Desnottes J.F., Diallo N., Santonja R., et al. Effect of subinhibitory concentrations of spiramycin on the adherence of Gram-positive cocci to human cells. *Drugs Und. Exper. Clin. Res.*, 1987, 13: 69-73.
562. Morikawa K., Oseko F., Morikawa S., et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1994, 38: 2643-2647.

563. Fernandes P.B. The macrolide revival: thirty five years after erythromycin. *Antimicrob. Newslet.*, 1987, 4: 25-44.
564. Brisson-Noel A., Trieu-Cuot P., Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 13-23.
565. Chabbert Y.A. Early studies on *in vitro* and experimental activity of spiramycin: a review. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 1-11
566. Kavi J., Webberly J.M., Andrews J.M., et al. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 105-110.
567. Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F., et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 93-103.
568. Lamy P., Antoine D., Zack P., et al. Etude pharmacocinetique de la spiramycine en pathologie infectieuse respiratoire. *Ann. Med. Nancy*, 1977, 16: 109-112.
569. Bergogne-Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 117-122.
570. Bremond G., Magnan J., de Micco C. Sinusites maxillaires. Etude clinique, microscopique, ultrastructurale et pharmacologique. *J. Fr. Oto-Rhino-Laryngol.*, 1976, 25, 681-689.
571. Walstad R.A. Predicting spiramycin efficacy in pneumonia and tonsillitis. In: *Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases. Hong Kong, 1996: 9-10.*
572. Pocidalo J.J., Albert F., Desnottes J.F., et al. Intraphagocytic penetration of macrolides: *in vivo* comparison of erythromycin and spiramycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1985, 16 (suppl. A): 167-173.
573. Kamme C., Kahlmeter G., Melander A. Evaluation of spiramycin as a therapeutic agent for elimination of nasopharyngeal pathogens. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1978, 10: 135-142.
574. McFarlane J., Mitchell A., Walsh J., et al. Spiramycin in the prevention of postoperative staphylococcal infection. *Lancet*, 1968, 1: 1-4.
575. Farhat C.K., Calvalho L.H.F.R., Chung S.S., et al. Toxoplasmosis II. *J. Pediatr.*, 1981, 51: 344-347.
576. Allen H.H., Khalil M.W., Vachon D., et al. Spiramycin concentrations in female pelvic tissues, determined by HPLC: a preliminary report. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 111-116.
577. Wise R. Clinical pharmacokinetics of spiramycin. *Drug Invest.*, 1993, 6 (suppl. 1): 29-34.
578. 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: 1373-1374.
579. Decaux ., Devroede C. Acute colitis related to spiramycin. *Lancet*, 1978, 2: 993.
580. Perreard M., Klotz F. Oesophagite ulceree apres prise de spiramycine. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.*, 1989, 25: 313-314.
581. Weikel C., Lazenby A., Belitsos P., et al. Intestinal injury associated with spiramycin therapy for Cryptosporidium infection in AIDS. *J. Protozool.*, 1991, 38: 147.
582. Igea J.M., Quirce S., De la Hoz B., et al. Adverse cutaneous reactions due to macrolides. *Ann. Allergy*, 1991, 66: 216-218.
583. Denie C., Henrion J., Schapira M., et al. Spiramycin-induced cholestatic hepatitis. *J. Hepatol.*, 1992, 16: 3.

584. Osterle L.S., Langtry J.A., Staughton R.C. Allergy to spiramycin during prophylactic treatment of fetal toxoplasmosis. *Br. Med. J.*, 1991, 302: 970.
585. Soekrawinata t., Ibrahim T., Driyatno E. Spiramycin and erythromycin in the treatment of acute tonsillopharyngitis: a comparative study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1984, 9: 296-300.
586. Suprihati, Noersinggih, Hoedijono R. Treatment of acute tonsillopharyngitis: a comparative study of spiramycin and erythromycin. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1984, 9: 192-196.
587. Manolopoulos L., Adamopoulos C., Tzagourolakis A., et al. Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis. *Br. J. Clin. Pract.*, 1989, 43: 94-96.
588. Kernbaum S. Tonsillitis. *Concours Med.*, 1988, 110: 2435-2440.
589. Buyukgebiz B., Buyukgebiz A., Kanra G., et al. Acute maxillary sinusitis treated with spiramycin. *Mikrobiyol. Bul.*, 1987, 21: 181-184.
590. Boezeman A.J., Kayser A.M., Siemelink R.J.G. Comparison of spiramycin and doxycycline in the empirical treatment of acute sinusitis: preliminary results. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 165-170.
591. Biermann C., Loken A., Riise R. Comparison of spiramycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory tract infections in general practice. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22: 152-158.
592. De Cock L., Poels R. Comparison of spiramycin with erythromycin for lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22: 159-163.
593. Krcmery V., Hrachova J., Nogeova A., et al. Spiramycin versus cefuroximaxetil in initial therapy of pneumonia in children: randomized study. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996, abstr. 12.01.
594. Страчунский Л.С., Жаркова Л.П., Авдеева Т.Г. и др. Первое в России контролируемое сравнительное исследование антибиотиков у детей: макропен vs. эритромицин. - *Педиатрия*, 1995, 4: 123-128.
595. Страчунский Л.С., Судилова Н.Н., Ширяева Н.В. и соавт. Спирамицин (ровамицин) - макролидный антибиотик для пероральной терапии внебольничных пневмоний. - *Клин. мед.*, 1995, 2: 45-48.
596. Mayaud C., Dournon E., Montagne V., et al. Efficacy of IV spiramycin in the treatment of severe legionnaire's disease, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 179-182.
597. Vachon F., Kernbaum S. Traitement des bronchopneumopathies aiguës par la spiramycine IV. *Infectiologie*, 1986, 10: 19-23.
598. Gendrel D., Moulin F., Raymond J., et al. Community acquired pneumonia in children: underestimation of Mycoplasma infection and efficacy of spiramycin and macrolides. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 2.16.
599. Sznajder N., Plovano S., Bernat M.I., et al. Effect of spiramycin therapy on human periodontal disease. *J. Periodontal Res.*, 1987, 22: 255-258.
600. Piccione N. Clinical appraisal of the therapeutic effect of spiramycin-metronidazole association in odontostomatological situations. *Minerva Stomatol.*, 1978, 27: 195-201.
601. Couly G., Catz G., de Prost Y. Aetiological and therapeutic forms of stomatitis in paediatrics. *Rev. Pédiatrie*, 1986, 22: 363-372.
602. Delaire J., Talmant J.-C., Le Roux J.-C., et al. Study of an antibacterial combination in stomatological and maxillo-facial surgery. *Quest Med.*, 1973, 26: 1307-1310.

603. Segev S., Samra Z., Eliav E., et al. The efficacy and safety of spiramycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1988, 22 (suppl. B): 183-188.
604. Wong S.-Y., Remington J.S. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, 18: 853-862.
605. Gavanou J., Bordes M. Choice of antibiotic therapy following a study of the sensitivity of 568 strains of pathogenic staphylococci. *Med. Armee*, 1976, 4: 249-253.
606. Batellier H., Jouk P.S. Value of rovamycin syrup in paediatrics. *Lyon Mediterr. Med. Sud-Est*, 1982, 17: 5411-5416.
607. Raymond J., Kalach N., Bergeret M., et al. Influence of antimicrobial resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected children. In: The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1996: abstr. LM60.
608. Aujard Y., Kasse M.C. Prophylaxis of bacterial meningitis in children. *Concours Med.*, 1986, 108: 559-563.
609. Engelen F., Vandepitte J. Verbist L., et al. Effect of spiramycin on the nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Chemother.*, 1981, 27: 325-333.
610. Ghosh G., Felmingham D., Ridgway G.L. Post-antibiotic effect studies with midecamycin acetate. In: Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy. Berlin, 1991: 2466-2467.
611. Hamilton-Miller J.M.T., Shach S. Post-antibiotic effects of miocamycin, roxithromycin and erythromycin on Gram-positive cocci. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1993, 2: 105-109.
612. Agostoni C., Giovannini M., Fraschini F., et al. Comparison of miocamycin versus amoxicillin in lower respiratory tract infections in children. Clinical response and effect on natural killer activity. *J. Int. Med. Res.*, 1988, 16: 305-311.
613. Tarani L., Teggi A., Bruni L., et al. Studio preliminare sulla farmacocinetica della miocamicina nell'eta pediatrica. *Riv. Inf. Ped.*, 1989, 4: 251-255.
614. Miglioli P.A., Pivetta P., Orlando R., et al. Pharmacokinetics of miocamycin, in patients with liver cirrhosis. *Chemother.*, 1989, 35: 330-332.
615. Ivankovic D. Clinical trial on midecamycin: statistical analysis. Midecamycin: data on file. KRKA.
616. Marchisio P., Calanchi A., Onorato J., et al. Studio multicentrico sulla faringotonsillite in eta pediatrica. *Riv. Inf. Ped.*, 1989, 4: 239-249.
617. Baba S. Double blind comparison of roxithromycin and midecamycin acetate in the treatment of suppurative otitis media. In: The 16th International Congress of Chemotherapy. Jerusalem, 1989 (abstr.).
618. Crose G.F., Mazzei L., Zechini F., et al. Terapia con miocamicina della polmonite da *Legionella pneumophila*: tre casi clinici. *Ann. Inst. Forlanini*, 1987, 7: 201-212.
619. Furneri P.M., Roccasalva L., Fallica L., et al. Efficacy of miocamycin in the therapy of non-specific genital infections: non-gonococcal urethritis and acute urethral syndrome. *Int. J. Pharm. Res.*, 1988, 8: 111-116.
620. Signorelli C., Boni P., Galli M.G. Uso della miocamicina nella terapia delle infezioni cervicali da *Chlamydia trachomatis*. *Clin. Terap.*, 1988, 124:383-386.
621. Melloni D., Cacciatore M., Curti Giardina M., et al. Studio clinico comparativo di efficacia e di tollerabilita fra dossiciclina e miocamicina in pazienti con uretroprostatite da *Chlamydia trachomatis*. *Min. Urol. Nefrol.*, 1987, 39: 355-358.

622. Karthein J., Spohr M., Traub W.H. Josamycin: interpretation of inhibition zones with the Bauer-Kirby agar disc diffusion test as compared with erythromycin. *Chemother.*, 1986, 32: 336-343.
623. Maskell J.P., Sefton A., Cannell H., et al. Predominance of resistant oral streptococci in saliva and the effect of a single course of josamycin or erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 26: 539-548.
624. Wildfeuer A., Laufen H., Muller-Wening D., et al. The effect of antibiotics on the intracellular survival of bacteria in human phagocytic cells. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1987, 37: 1367-1370.
625. Cohen L.S., Wechsler A.S., Mitchell J.H., et al. Depression of cardiac function by streptomycin and other antimicrobial agents. *Am. J. Cardiol.*, 1970, 26: 505-511.
626. Portier H., Houriez-Bernard S., Kazmierczak A., et al. Five days josamycin 1 g b.i.d. vs 10 days Peni V 1 MIU t.i.d. for streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and children over 8 years. In: *The 32th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Anaheim, 1992: abstr. 1678.
627. Gehanno P., Lescale O., Scheimberg A., et al. Kinetic of *Streptococcus pyogenes* eradication in tonsillitis by a 5-day course of josamycin or by a 10-day course of penicillin V. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996: abstr. 3.37.
628. Baba S., Soyano K., Takasaka T., et al. Evaluation of TE-031 in the treatment of suppurative otitis media: results of a double-blind comparative clinical study with josamycin. *Jibi to Rinsho*, 1989, 35: 113-133.
629. Muhlbacher J., Ridi W., Sarffy-Panosch B., et al. Josamycin in comparison with clarithromycin and roxithromycin in the treatment of bronchitis. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995: 447-450.
630. Periti P. Recenti progressi nella chemioterapia antimicrobica orale: la claritromicina. *Farm. Ter.*, 1990, 7 (suppl. 1): 37-63.
631. Stahl J.P., Leclercq P., Bru J.P., et al. Empiric therapy of 246 acute pneumonias of adults. In: *The 15th International Congress of Chemotherapy*. Istanbul, 1987: abstr. 91.
632. Fedele L. Multicentre epidemiological study in gynecology and treatment of *Chlamydia trachomatis* infections with josamycin. *Symposium: Josamycin: New Clinical Perspectives*. Paris, 1992.
633. Soltz-Szotz J., Scheider 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.
634. Hamilton-Miller J.M.T., Maple P.A.C. *In vitro* assessment of rokitamycin against problem Gram-positive cocci. *J. Chemother.*, 1992, 4: 6-8.
635. Nagino K., Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 1997, 3: 432-439.
636. Mukai S., Mukai C., Asaoka K., et al. Use of rokitamycin dry syrup in cases of upper deep cervical lymphadenitis and otitis media with exudatives. *J. Japan. Assoc. Infect. Dis.*, 1989, 63: 98-102.
637. Finch R.G., Woodhead M.A. Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Drugs*, 1998, 55: 31-45.
638. Mikasa K., Sawaki M., Kita E., et al. Significant survival benefit of clarithromycin treatment for patients with unrespectable lung cancer. In: *The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides*. Barcelona, 1998: abstr. 4.05.

639. Sawaki M., Teramoto S., Sakamoto M., et al. Beneficial effects of clarithromycin treatment to inoperable non-small-cell lung cancer patients. In: The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides. Barcelona, 1998: abstr. 4.06.
640. Jenkins C., Blasi F., Allegra L., et al. *Chlamydia pneumoniae* asthma roxithromycin multinational study (CARM); seroprevalence results. In: The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides. Barcelona, 1998: abstr. 4.22.
641. Fernandes-Obregon A.C. Comparison of azithromycin with other antimicrobials in the treatment of acne. In: The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides. Barcelona, 1998: abstr. 4.41.
642. Ewing P.J., Alder J., Nilus A., et al. Efficacy and potency of anhydrolides, a new class of macrolide antibacterial agents. In: The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides. Barcelona, 1998: abstr. 1.28.
643. Or Y.S., Spina K., Phan L.T., et al. Synthesis and activity of new tricyclic ketolide antibacterial agents. In: The 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides. Barcelona, 1998: abstr. 1.26.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

I. Препараты и заболевания

А	Б	В	Г	Д
---	---	---	---	---

А	
Азитромицин	Факторы, влияющие на антимикробную активность
	Определение чувствительности микрофлоры
	Активность против пиогенных кокков
	Активность против грамотрицательных бактерий
	Активность против внутриклеточных возбудителей
	Активность против простейших и атипичных микобактерий
	Активность против другой микрофлоры
	Развитие резистентности микроорганизмов
	Сравнительная активность макролидов против пенициллин/эритромицинрезистентных <i>S.pneumoniae</i> и эритромицинрезистентных <i>S.pyogenes</i>
	Постантибиотический эффект
	Влияние на бактериальные биопленки
	Влияние на функцию нейтрофилов
	Лекарственные взаимодействия
	Клинический эффект при атипичной пневмонии
	Инфекции, передающиеся половым путем
Кампилобактериоз	
Токсоплазмоз	

	Микобактериоз
	Клещевой боррелиоз
	Атеросклероз
	Профилактическое применение
	Коммерческие диски
	Критерии интерпретации чувствительности
Актаген*	Новые препараты эритромицина
Амоксициллин	Внебольничная пневмония
	Взаимодействие с кларитромицином и лансопразолом
Аскорбиновая кислота	Взаимодействие с эритромицином
Астемизол	Лекарственное взаимодействие
	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
Атеросклероз	Клиническое применение макролидов при атеросклерозе
	Использование рокситромицина при сердечно-сосудистых заболеваниях
	Применение азитромицина
Б	
Бациллярный ангиоматоз	Применение эритромицина
Бензилпенициллин	Длительность постантибиотического эффекта против пневмококка
	Инфекции кожи и мягких тканей
	Урогенитальные инфекции
Биолид	Новые препараты эритромицина
Блефарит	Клиническое применение кларитромицина при глазных заболеваниях
Болезнь Лайма	Клиническое применение макролидов при клещевом боррелиозе
	Клиническое применение рокситромицина при клещевом боррелиозе
	Спектр активности азитромицина: спирохеты
	Клиническое применение азитромицина при клещевом боррелиозе
Боррелиоз	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение рокситромицина
	Использование рокситромицина
	Клиническое применение азитромицина
Бромокриптин	Лекарственные взаимодействия макролидов
	Лекарственные взаимодействия эритромицина

Бронхит	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение эритромицина при обострении хронического бронхита
	Клиническое применение рокситромицина при бронхите
	Эффективность рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина при бронхите
	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
	Клиническое применение диритромицина при обострениях хронического бронхита
	Клиническое применение азитромицина при бронхите
	Клиническое применение азитромицина в педиатрии при остром гнойном бронхите
	Клиническое применение спирамицина при обострении хронического бронхита
	Показания к применению спирамицина
	Клиническое применение медикамицина ацетата при острых бронхитах
	Клиническое применение джосамицина при обострении хронического бронхита
	Традиционные показания к применению макролидов
Бронхопневмония	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
	Клиническое применение медикамицина ацетата при бронхопневмонии
Бронхопульмональная дисплазия	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
В	
Вальпроевая кислота	Лекарственные взаимодействия макролидов
	Лекарственные взаимодействия с эритромицином
Варфарин	Лекарственные взаимодействия макролидов
	Лекарственные взаимодействия эритромицина
	Лекарственные взаимодействия рокситромицина
	Лекарственные взаимодействия кларитромицина
	Лекарственные взаимодействия азитромицина
Венерическая лимфогранулема	Эритромицин как альтернативный антибиотик
	Клиническое применение эритромицина при инфекциях, передающихся половым путем
Вильпрафен*	Форма выпуска джосамицина
Висмута субцитрат	Клиническое применение рокситромицина при геликобактериозе
Г	
Гастрит	Клиническое применение макролидов

	Нежелательные реакции при применении азитромицина
	Клиническое применение азитромицина при геликобактериозе
Гастропарез	Прокинетический эффект макролидов
	Клиническое применение эритромицина
Гастроэнтерит	Эритромицин как препарат выбора
	Эритромицин как альтернативный антибиотик
	Клиническое применение эритромицина
Геликобактериоз	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Клиническое применение спирамицина
Гепарин	Взаимодействие с эритромицином
Гепатит	Нежелательные реакции при применении рокситромицина
Гепатит холестатический	Нежелательные реакции при применении макролидов
	Нежелательные реакции при применении эритромицина
	Противопоказания и меры предосторожности при применении эритромицина
	Нежелательные реакции при применении олеандомицина
	Нежелательные реакции при применении рокситромицина
Гломерулонефрит	Клиническое применение макролидов
Гонорея	Клиническое применение макролидов при инфекциях, передающихся половым путем
	Клиническое применение азитромицина при урогенитальных инфекциях
Д	
Даверцин*	Препарат эритромицина
Дакриоцистит	Клиническое применение кларитромицина при глазных инфекциях
Дексаметазон	Противовоспалительное действие
	Противовоспалительное действие дексаметазона в сравнении с кларитромицином
Джосамицин	Классификация макролидов
	Определение чувствительности микрофлоры к макролидам, при различных рН
	Определение чувствительности микрофлоры к макролидам
	Активность против пиогенных кокков
	Активность против другой микрофлоры
	Механизмы резистентности

	Резистентность пневмококков
	Влияние на функцию нейтрофилов <i>in vitro</i>
	Метаболизм и экскреция
	Нежелательные реакции
	Лекарственные взаимодействия макролидов
	Сравнительная фармакокинетика рокситромицина и других макролидов
	Нежелательные реакции кларитромицина по сравнению с джосамицином
	Клиническая эффективность при бронхите кларитромицина по сравнению с джосамицином
	Сравнительная эффективность кларитромицина и других макролидов при внебольничной пневмонии
	Эффективность кларитромицина по сравнению с джосамицином при ородентальных инфекциях
	Внутриклеточная аккумуляция
	Сравнение азитромицина с джосамицином при применении в педиатрии
	Критерии интерпретации чувствительности

* Курсивом выделены торговые марки препаратов

З	И	К
----------	----------	----------

З	
Зидовудин	Взаимодействие кларитромицина с зидовудином
Зитромакс (Zithromax)	Азитромицин в США и странах Западной Европы используется под торговой маркой Zithromax (Pfizer, США)
И	
Изониазид	Клиническое применение кларитромицина с изониазидом при микобактериозе
Илозон*	Торговая марка эритромицина
Импетиго	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение рокситромицина в педиатрии
	Клиническое применение диритромицина при инфекциях кожи и мягких тканей
	Клиническое применение азитромицина в педиатрии
Инфаркт миокарда	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение азитромицина
Инфекции верхних дыхательных путей	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина

Инфекции глазные	Клиническое применение диритромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Клиническое применение азитромицина в педиатрии
	Клиническое применение спирамицина
	Показания к применению спирамицина
	Клиническое применение мидекамицина и мидекамицина ацетата
	Клиническое применение джосамицина
	Традиционные показания к применению макролидов
Инфекции кишечные	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Показания к применению спирамицина
Инфекции кожи	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение эритромицина
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение рокситромицина в педиатрии
	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
	Клиническое применение диритромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Клиническое применение азитромицина в педиатрии
	Показания к применению спирамицина
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническое применение мидекамицина и мидекамицина ацетата
	Клиническое применение рокитамицина
	Традиционные показания к применению макролидов
Инфекции мягких тканей	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение эритромицина
	Эффективность рокситромицина (300 мг/день) при назначении в один и два приема
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение рокситромицина в педиатрии
	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
	Клиническое применение диритромицина
	Клиническое применение азитромицина
Клиническое применение азитромицина в педиатрии	

	Клиническое применение рокситромицина
	Традиционные показания к применению макролидов
Инфекции нижних дыхательных путей	Клиническое применение рокситромицина в педиатрии
	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
	Дозировка кларитромицина
	Клиническое применение диритромицина
	Дозировка диритромицина
	Клиническое применение флуритромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Клиническое применение азитромицина в педиатрии
	Эффективность азитромицина у детей
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническое применение мидекамицина и мидекамицина ацетата
	Клиническое применение джосамицина
Инфекции ородентальные	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина
	Эффективность диритромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническое применение рокситромицина
	Традиционные показания к применению макролидов
Инфекции оппортунистические при СПИДе	Атипичные внутриклеточные микобактерии <i>M. avium</i>
	Клиническое применение макролидов при микобактериозе
	Клиническое применение кларитромицина при микобактериозе
	Клиническое применение азитромицина при инфекциях, вызванных <i>M. avium</i>
	Профилактическое применение азитромицина при инфекциях, вызываемых <i>M. avium</i>
Инфекции урогенитальные	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина
	Эффективность диритромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Показания к применению спирамицина
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническое применение мидекамицина ацетата
	Джосамицин

	Традиционные показания к применению макролидов
Инфекция микоплазменная	Макролиды как препараты выбора
Инфекция раневая	Клиническое применение эритромицина
	Клиническое применение диритромицина
Инфекция хламидийная	Клиническое применение макролидов
	Эритромицин как препарат выбора
	Клиническое применение эритромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Клиническое применение джосамицина
	Традиционные показания к применению макролидов
К	
Кампилобактериоз	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение эритромицина
	Клиническое применение рокситромицина в педиатрии
Кандидоз	Нежелательные реакции эритромицина
Карбамазепин	Нежелательные реакции в сочетании с макролидами
	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
	Лекарственное взаимодействие с олеандомицином
	Лекарственное взаимодействие с рокситромицином
	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
	Лекарственное взаимодействие с диритромицином
	Лекарственное взаимодействие с азитромицином
	Лекарственное взаимодействие с мидекамицином и мидекамицина ацетатом
	Лекарственное взаимодействие с джосамицином
Кератит Кларитромицин	Клиническое применение кларитромицина
	Классификация макролидов
	Факторы, влияющие на антимикробную активность
	Определение чувствительности микрофлоры к макролидам
	Спектр антимикробной активности
	Резистентность микрофлоры
	Влияние макролидов на функцию нейтрофилов
	Неантибактериальная активность макролидов
	Фармакокинетика
	Нежелательные реакции
	Клиническое применение макролидов
	Сравнение активности рокситромицина против грамотрицательных палочек

	Сравнение клинической активности рокситромицина при бронхите
	Сравнительная эффективность диритромицина при инфекциях нижних отделов дыхательных путей
	Сравнительная активность HMR 3004 и других макролидных антибиотиков
	Сравнительная активность HMR 3647 и других макролидных антибиотиков
	Сравнение активности азитромицина против грамотрицательных палочек и других возбудителей
	Внутриклеточная аккумуляция
	Сравнение спектра активности спирамицина
	Сравнение лекарственного взаимодействия джосамицина
	Коммерческие диски
	Критерии интерпретации чувствительности
Клацид*	Торговая марка кларитромицина в России
Клиндамицин	Распределение
	Эритромицин как альтернатива при инфекции кожи и мягких тканях
Клоксациллин	Чувствительность эритромицинрезистентных штаммов <i>S.pyogenes</i>
	Отличие макролидов по эффективности при инфекциях кожи и мягких тканей
Клофазимин	Использование кларитромицина при микобактериозе в сочетании с разными препаратами
Ко-амоксиклав	Препарат выбора при остром среднем отите, остром синусите и обострении хронического бронхита
	Отличие эффективности рокситромицина при бронхите от других антибиотиков
	Эффективность кларитромицина и других антибиотиков при синусите
	Эффективность азитромицина и других антибиотиков при применении в педиатрии
Коклюш	Механизм и характер действия макролидов
	Спектр антимикробной активности макролидов
	Клиническое применение макролидов
	Профилактическое применение макролидов
	Активности эритромицина против грамотрицательной палочки
	Эритромицин как препарат выбора
	Клиническое применение эритромицина
	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
	Клиническое применение мидекамицина и мидекамицина ацетата

Кольпит	Клиническое применение макролидов
Конъюнктивит хламидийный	Клиническое применение макролидов
	Фармакокинетика эритромицина
	Клиническое применение эритромицина
Ко-тримоксазол	Как альтернативный антибиотик при применении эритромицина
	Сочетание рокситромицина при клещевом боррелиозе
	Применение мидекамицина и мидекамицина ацетата при инфекции нижних отделов дыхательных путей при резистентности к другим антибиотикам
Кофеин	Лекарственные взаимодействия
Криптоспоридиоз	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение спирамицина

* Курсивом выделены торговые марки препаратов

Л	М	Н	О	П
----------	----------	----------	----------	----------

Л	
Лансопразол	Сочетание с рокситромицином при геликобактериозе
	Сочетание с кларитромицином
	Применение со спирамицином при геликобактериозе
Легионеллез	Клиническое применение макролидов
	Эритромицин как препарат выбора
	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Клиническое применение джосамицина
Лейкомицин	Классификация макролидов
	Влияние на двигательную функцию ЖКТ
	Рокитамицин - производное лейкомицина А ₅
Лепра	Клиническое применение макролидов
Лимфаденит	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
Линкомицин	Применение рокитамицина у детей
	Определение типа резистентности к макролидам у стафилококков, используя диско-диффузный тест
	Применение мидекамицина и мидекамицина ацетата при инфекции нижних отделов дыхательных путей при резистентности к другим антибиотикам
Ловастатин	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
Лодерм ретиноико*	Комбинированный препарат
Попаканбед	Сравнение действия кларитромицина на штаммы

	гемофильной палочки
Лоратадин	Лекарственное взаимодействие кларитромицина
М	
Маалокс ТС*	Лекарственное взаимодействие диритромицина
Макропен*	Торговая название мидекамицина и мидекамицина ацетата в России
Малярия	Профилактическое применении азитромицина
Менингит	У детей раннего возраста после окончания курса лечения
	Применение азитромицина
	Клиническое применение спирамицина
Метилпреднизолон	Клинически значимые лекарственные взаимодействия макролидов
	Лекарственное взаимодействие с тролеандомицином
Метронидазол	Сочетание кларитромицина с другими антибиотиками при геликобактериозе
	Сочетание рокситромицина с метронидазолом при геликобактериозе
	Природная устойчивость <i>H. pylori</i> в сравнении с кларитромицином
	Синергизм метронидазола со спирамицином против анаэробов
	Сочетание со спирамицином при геликобактериозе
Меромицин*	Основные торговые марки эритромицина
Мидазолам	Клинически значимые лекарственные взаимодействия макролидов
	Лекарственное взаимодействие с рокситромицином
	Лекарственное взаимодействие с азитромицином
Мидекамицин	Классификация макролидов
	Определение чувствительности микроорганизмов на среде АГВ
	Активность против зеленящих стрептококков, выделенных у пациентов с нейтропенией
	Активность против генитальных микоплазм <i>M. hominis</i>
	Влияние на бактериальные биопленки
	Влияние на двигательную функцию ЖКТ
	Сравнение клинического эффекта рокситромицина при внебольничной пневмонии
	Сравнение эффективности спирамицина в отношении пенициллинрезистентных зеленящих стрептококков
	Коммерческие диски с макролидами
	Критерии интерпретации чувствительности
Мидекамицина ацетат	Классификация макролидов

	Сравнительная фармакокинетика макролидов
Микобактериоз	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение кларитромицина
Миоциклин	Совместное применение с макролидами при лепре
	Совместное применение с рокситромицином против спирохет
	Совместное действие с кларитромицином против <i>M.leprae</i>
Миокамицин	Классификация макролидов
	Отношение к pH
	Чувствительность коагулазонегативных стафилококков к макролидам
	Активность против генитальных микоплазм <i>M.hominis</i>
	Влияние на функции нейтрофилов <i>in vitro</i>
	Сравнительная фармакокинетика рокситромицина и других макролидов
Миопатия Мономицин*	Лекарственное взаимодействие эритромицина с ловастатином Основные торговые марки эритромицина
Мягкий шанкр	Использование макролидов
	Активность эритромицина
	Эритромицин как альтернативный антибиотик
	Клиническая эффективность азитромицина
Н	
Налидиксовая кислота Неомицин	Чувствительность шигелл
	Сочетание с эритромицином в профилактических целях в хирургии Профилактика инфекции при колоректальных операциях
О	
Олеандомицин	Классификация макролидов
	Отсутствие постантибиотического суб-МПК эффекта
	Влияние макролидов на функции нейтрофилов <i>in vitro</i>
	Фармакокинетика макролидов: всасывание
	Нежелательные реакции Коммерческие диски с макролидами
Олететрин	Комбинация олеандомицина с тетрациклином
Омепразол	Сочетание рокситромицина при геликобактериозе
	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
	Эрадикация геликобактера при сочетании с кларитромицином
	Эрадикация <i>H.pylori</i> при сочетании с азитромицином
Оссеит	Эффективность кларитромицина при орофарингеальных

	инфекциях
Отит	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение эритромицина
	Эффективность рокситромицина
	Эффективность рокситромицина (300 мг/день) при назначении в один и два приема
	Эффективность рокситромицина в педиатрии
	Уровни и активность метаболита кларитромицина у детей
	Применение в педиатрии
	Курс применения кларитромицина в педиатрии
	Эффективность диритромицина
	Эффективность азитромицина
	Эффективность азитромицина в педиатрии
	Клиническая и бактериологическая эффективность мидекамицина и мидекамицина ацетата
	Фармакокинетика джосамицина: распределение
Клиническая и бактериологическая эффективность джосамицина	
Офлоксацин	Сочетание с рокситромицином в профилактических целях
	Сочетание с кларитромицином против <i>M. хепопи</i>
П	
Панбронхиолит	Клиническая эффективность макролидов за счет антибиопленочного действия
	Неантибактериальная активность макролидов: противовоспалительная активность
	Постантибиотический эффект азитромицина
	Клиническое применение азитромицина
Пантопразол	Сочетание с кларитромицином для эрадикации <i>H. pylori</i>
Паронихия	Клиническое применение макролидов
Пентамидин	Сочетание с рокситромицином
Перикорнит	Клиническое применение кларитромицина при ородентальных инфекциях
Периодонтит	Клиническое применение макролидов при ородентальных инфекциях
	Клиническое применение рокситромицина при ородентальных инфекциях
	Клиническое применение кларитромицина при ородентальных инфекциях
	Клиническое применение азитромицина при ородентальных инфекциях
	Показания к применению спирамицина

Периостит	Клиническое применение спирамицина при ородентальных инфекциях
	Клиническое применение макролидов при ородентальных инфекциях
Пефлоксацин	Действие спирамицина против внутриклеточных форм <i>S.aureus</i> на уровне пефлоксацина
Пиодермия	Клиническое применение рокситромицина в педиатрии
	Клиническое применение диритромицина
	Клиническое применение азитромицина в педиатрии
	Показания к применению спирамицина
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническое применение мидекамицина и мидекамицина ацетата
Пириметамин	Сочетание с макролидами при токсоплазмозе
	Рекомендации по применению макролидов при токсоплазмозе
	Синергизм с рокситромицином против простейших
	Сочетание с кларитромицином при токсоплазмозе
	Сочетание со спирамицином при тяжелой форме токсоплазмоза
Пневмония	Эффективность макролидов
	Клиническое применение макролидов при внебольничной пневмонии
	Клиническое применение эритромицина при внебольничной пневмонии
	Клиническое применение рокситромицина при внебольничной пневмонии
	Клиническое применение рокситромицина при пневмококковой пневмонии в педиатрии
	Клиническое применение кларитромицина при внебольничной пневмонии
	Клиническое применение кларитромицина в педиатрии
	Клиническое применение диритромицина при внебольничной пневмонии
	Клиническое применение азитромицина при внебольничной пневмонии
	Клиническое применение азитромицина при внебольничной пневмонии в педиатрии
	Дозировка азитромицина при тяжелом течении внебольничной пневмонии
	Клиническое применение спирамицина при внебольничной пневмонии
	Клиническое применение джосамицина при внебольничной пневмонии
Пневмония	Клинический эффект макролидов при "атипичной" пневмонии

"атипичная"	Клиническое применение кларитромицина при "атипичной" пневмонии		
	Клиническое применение кларитромицина при "атипичной" пневмонии в педиатрии		
	Показания к применению спирамицина		
Пневмоцистоз	Профилактическое применение рокситромицина		
Преднизолон Простатит	Лекарственное взаимодействие с тролеандомицином Фармакокинетика: распределение кларитромицина Концентрации азитромицина в простате		
Псевдомембранозный колит	Нежелательные реакции эритромицина		
	Частота возникновения при применении эритромицина		
Пситакоз	Эффективность при клиническом применении эритромицина		
Пузырчатка стафилококковая	Клиническое применение спирамицина		
Р	С	Т	У

Р	
Рамбдомиолиз	Сочетание эритромицина с ловастатином
Ревматизм	Профилактика осложнений тонзиллофарингита
	Профилактическое применение макролидов
	Эритромицин как альтернативный антибиотик
Ринофарингит	Клиническое применение рокситромицина в педиатрии
	Клиническое применение мидекамицина при инфекциях верхних отделов дыхательных путей
Рифабутин	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
	Сочетание с кларитромицином при микобактериозе
	Дозировка кларитромицина при сочетании с рифабутином при инфекциях, вызванных комплексом <i>M.avium</i>
	Лекарственное взаимодействие в азитромицином
	Сравнение эффективности профилактического применения азитромицина и рифабутина против инфекций, вызванных <i>M.avium</i> у больных со СПИДом
Рифампицин	Сочетание с эритромицином в тяжелых случаях легионеллеза
	Синергизм с кларитромицином против туберкулезных микобактерий
	Эритромицин как препарат выбора
	Сочетание кларитромицина с рифампицином менее эффективно, чем с этамбутолом и рифабутином при лечении диссеминированных инфекций вызванных <i>M.avium</i>
	Сравнение эффективность азитромицина при санации носителей <i>N.meningitidis</i>

Ровамицин*	Торговая марка спирамицина в России
Рожа	Клиническое применение макролидов
Рокитамицин	Классификация макролидов Чувствительность к рН
Роксатидин	Сочетание с рокситромицином при геликобактериозе
Рокситромицин	Классификация макролидов Чувствительность к рН Активность против микрофлоры Сравнительная активность макролидов против пенициллин/эритромицинрезистентных <i>S.pneumoniae</i> и эритромицинрезистентных <i>S.pyogenes</i> Потребление макролидов амбулаторными пациентами в Финляндии Сравнительная длительность постантибиотического эффекта макролидов и бензилпенициллина против пневмококка Влияние макролидов на функции нейтрофилов <i>in vitro</i> Всасывание при приеме пищи Клиническая эффективность в сравнении с эритромицином при инфекциях дыхательных путей Клинический эффект макролидов при атипичной пневмонии Эффективность при инфекциях, передающихся половым путем Эффективность при криптоспориidioзе у больных со СПИДом Сравнение эффективности с кларитромицином при действии на бартонеллы Сравнительная эффективность кларитромицина и других макролидов при внебольничной пневмонии Сравнительная эффективность диритромицина и других антибиотиков при стрептококковом тонзиллофарингите Сравнительная эффективность диритромицина и других макролидов при инфекциях нижних отделов дыхательных путей Внутриклеточная аккумуляция азитромицина и других макролидов Эффективность азитромицина при инфекциях верхних отделов дыхательных путей у взрослых
Рулид*	Торговая марка рокситромицина в России
С	
Саркоидоз	Клиническое применение макролидов
Синусит	Клиническое применение макролидов Клиническое применение эритромицина Клиническое применение рокситромицина Действие кларитромицина при хронических синуситах Клиническое применение кларитромицина

	Клиническая эффективность кларитромицина в педиатрии
	Дозировка кларитромицина
	Фармакокинетика азитромицина
	Эффективность азитромицина
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническая эффективность мидекамицина и мидекамицина ацетата
Сифилис	Клиническое применение макролидов Эритромицин как альтернативный антибиотик Клиническое применение эритромицина Клиническое применение азитромицина
Спирамицин	Классификация макролидов Чувствительность к pH Активность против <i>S.aureus</i> Сравнительная активность макролидов против пенициллин/эритромицинрезистентных <i>S.pneumoniae</i> и эритромицинрезистентных <i>S.pyogenes</i> Постантибиотический эффект Влияние макролидов на функции нейтрофилов <i>in vitro</i> Нежелательные реакции Частота нежелательных реакций при назначении макролидов Выраженность ингибирования цитохрома P450 Клиническое применение при внебольничной пневмонии Клиническое применение при инфекциях, передающихся половым путем Клиническое применение при ородентальных инфекциях Коммерческие диски с макролидами Критерии интерпретации чувствительности
Стенокардия	Риск развития
Стомакс Солютаб*	Торговая марка джосамицина в России
Стрептодермия	Препарат выбора
Сульфадиазин	Сочетание с макролидами при токсоплазмозе Синергизм с рокситромицином против простейших Сочетание со спирамицином при токсоплазмозе
Сульфизоксазол	Альтернативный препарат при инфекции <i>C.trachomatis</i>
Сумамед*	Торговое название азитромицина в России
Т	
Теofilлин	Лекарственное взаимодействие с макролидами Клинически значимые лекарственные взаимодействия

Терфенадин	макролидов
	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
	Лекарственное взаимодействие с тролеандомицином
	Лекарственное взаимодействие с рокситромицином
	Предосторожности при назначении рокситромицина
	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
	Лекарственное взаимодействие с диритромицином
	Лекарственное взаимодействие с азитромицином
	Лекарственное взаимодействие с спирамицином
	Лекарственное взаимодействие с мидекамицином и мидекамицин ацетатом
	Лекарственное взаимодействие с джосамицином
	Лекарственное взаимодействие с макролидами
	Клинически значимые лекарственные взаимодействия макролидов
	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
	Лекарственное взаимодействие с рокситромицином
	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
Лекарственное взаимодействие с азитромицином	
Тетраолеан	Сочетание олеандомицина с тетрациклином
Тетрациклин	Эритромицин как альтернатива при угревом поражении кожи
	Сравнение эффективности макролидов против инфекций, передающихся половым путем
	Преимущества макролидов при периодонтите
	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
Тифозная лихорадка	Эффективность азитромицина
Токсоплазмоз	Клиническое применение макролидов
	Рекомендации по применению макролидов при токсоплазмозе
	Профилактическое применение рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина
	Применение спирамицина у беременных
	Нежелательные реакции спирамицина
	Показания к применению спирамицина
Клиническое применение спирамицина	
Тонзиллофарингит	Клиническое применение макролидов
	Фармакокинетика эритромицина
	Клиническое применение эритромицина
	Клиническое применение рокситромицина
	Эффективность рокситромицина

	Применение рокситромицина в педиатрии
	Клиническое применение кларитромицина
	Эффективность кларитромицина
	Применение кларитромицина в педиатрии
	Дозировка кларитромицина
	Клиническое применение диритромицина
	Дозировка дизитромицина
	Фармакокинетика азитромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Эффективность азитромицина
	Применение азитромицина в педиатрии
	Эффективность азитромицина у детей
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническое применение мидекамицина и мидекамицина ацетата
	Клиническое применение джосамицина
Триазолам	Клинически значимые лекарственные взаимодействия макролидов
	Лекарственное взаимодействие с тролеандомицином
	Лекарственное взаимодействие с рокситромицином
Триметоприм	Синергизм с спирамицином
Тролеандомицин	Классификация макролидов
	Нежелательные реакции
	Степень выраженности ингибирования цитохрома P450
	Сравнение с кларитромицином силы ингибирования цитохрома P450
Тромбофлебит	Нежелательные реакции при назначении макролидов
	Нежелательные реакции эритромицина
	Профилактика при применении эритромицина
	Меры предосторожности при применении эритромицина
Туберкулез	Вопрос о возможности применения макролидов для лечения
У	
Угревое поражение кожи (угревая сыпь)	Системное применение макролидов при среднетяжелых и тяжелых формах
	Эритромицин как альтернативный антибиотик
	Клиническое применение эритромицина
	Клиническое применение азитромицина
Уреаплазмоз	Клиническое применение эритромицина у новорожденных
Уретрит	Эффективность макролидов при негонококковом уретрите

	Эритромицин как альтернативный антибиотик
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение азитромицина
	Дозировка азитромицина
	Клиническое применение спирамицина
	Клиническое применение мидекамицина ацетата

* Курсивом выделены торговые марки препаратов

© 2000-2007 НИИАХ СГМА

Ф	Х	Ц	Ш	Э	Я
---	---	---	---	---	---

Ф	
Фарингит	Клиническое применение в педиатрии
	Показания к применению спирамицина
Фенитоин	Лекарственное взаимодействие с макролидами Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
Феноксиметил-пенициллин	Эффективность в сравнении с макролидами при тонзиллофарингите
	Переносимость у детей в сравнении с кларитромицином
	Эффективность кларитромицина при стрептококковом тонзиллофарингите
	Эффективность в сравнении с кларитромицином при применении у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом
	Сравнительная эффективность диритромицина и других антибиотиков при стрептококковом тонзиллофарингите
	Сравнительная эффективность диритромицина и других антибиотиков при стрептококковом тонзиллофарингите
	Сравнение применения азитромицина у детей при тонзиллофарингитах
	Эффективность в сравнении с кларитромицином при стрептококковом тонзиллофарингите
	Частота рецидивов в сравнении с джосамицином при лечении тонзиллофарингита
	Флебит
Нежелательные реакции при внутривенном введении олеандомицина	
Флуклоксациллин	Эффективность в сравнении с азитромицином при инфекциях кожи и мягких тканей
Флуритромицин	Классификация макролидов
	Чувствительность к pH среды

Фолликулит	Клиническое применение макролидов
Фромилид*	Торговая марка кларитромицина в России
Фурункулез	Клиническое применение макролидов Клиническое применение азитромицина в педиатрии
Х	
Хламидиоз	см. Инфекция хламидийная
Хлорамфеникол	Связывание с 50S-субъединицами рибосом Лекарственное взаимодействие с эритромицином Эффективность при тифозной лихорадке в сравнении с азитромицином
Ц	
Целлюлит	Клиническое применение макролидов Клиническое применение диритромицина Клиническое применение азитромицина Применение азитромицина в педиатрии
Цервицит	Клиническое применение макролидов Клиническое применение кларитромицина Клиническое применение азитромицина Сравнение эффективности азитромицина с эритромицином Дозировка азитромицина Клиническое применение спирамицина Клиническое применение мидекамицина ацетата
Цефадроксил	Сравнение эффективности с кларитромицином при инфекциях кожи и мягких тканей
Цефаклор	Формирование резистентности <i>S.pneumoniae</i> в сравнении с макролидами Сравнение эффективности с рокситромицином при бронхите Отсутствие способности ингибировать выработку и высвобождение NO альвеолярными макрофагами Фармакоэкономические преимущества кларитромицина при внебольничной пневмонии Сравнение кларитромицина по степени и скорости развития клинического эффекта при инфекциях нижних дыхательных путей при применении в педиатрии Сравнение с азитромицином клинической эффективности при применении в педиатрии против средних острых отитов Сравнение с азитромицином клинической эффективности при применении в педиатрии против инфекций нижних отделов дыхательных путей
Цефалотин	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
Цефиксим	Сравнение эффективности с макролидами при внебольничной

	пневмонии
	Сравнение эффективности с рокситромицином при внебольничной пневмонии
Цефподоксим-проксетил	Сравнение эффективности с кларитромицином при бронхите
Цефрадин	Сравнение эффективности с рокситромицином при внебольничной пневмонии
Цефтазидим	Отсутствие бактерицидного эффекта против <i>P.aeruginosa</i>
Цефтриаксон	Препарат выбора при мягком шанкре
Цефуроксим	Сочетание с кларитромицином при тяжелой пневмонии
Цефуроксим-аксетил	Сравнение эффективности с кларитромицином при обострении хронического бронхита
	Сравнение эффективности с кларитромицином при среднем отите в педиатрии
	Сравнение эффективности со спирамицином при внебольничной пневмонии в педиатрии
Цизаприд	Клинически значимые лекарственные взаимодействия макролидов
	Нежелательное сочетание с кларитромицином
	Противопоказания при применении кларитромицина
Циклоспорин	Лекарственные взаимодействия с макролидами
	Лекарственное взаимодействие с эритромицином
	Лекарственное взаимодействие с рокситромицином
	Меры предосторожности при применении рокситромицина
	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
	Лекарственное взаимодействие с диритромицином
	Лекарственное взаимодействие с азитромицином
	Лекарственное взаимодействие с спирамицином
	Лекарственное взаимодействие с мидекамицином и мидекамицина ацетатом
	Лекарственное взаимодействие с джосамицином
Циметидин	Лекарственные взаимодействия с диритромицином
Ципрофлоксацин	Синергизм с макролидами
	Сравнение эффективности с макролидами при внебольничной пневмонии
	Сравнение эффективности с макролидами при кампилобактериозе
	Как препарат выбора при гастроэнтерите, вызванным <i>C.jejuni</i>
	Сравнение эффективности с рокситромицином при внебольничной пневмонии
	Наилучшее сочетание препаратов для лечения микобактериоза
	Сравнение эффективности с азитромицином при кишечных

	инфекциях
Ш	
Шигеллез	Сравнение клинической эффективности азитромицина и ципрофлоксацина
Э	
Экзема инфицированная	Показания к применению спирамицина
	Эффективность применения спирамицина
Энцефалит токсоплазменный	Клиническое применение макролидов
	Клиническое применение кларитромицина
	Клиническое применение спирамицина
Эндокардит	Клиническое применение макролидов в целях профилактики в стоматологии
	Клиническое применение эритромицина в профилактических целях
	Клиническое применение рокситромицина в профилактических целях
	Клиническое применение кларитромицина в профилактических целях
	Клиническое применение кларитромицина в профилактических целях в педиатрии
	Дозировка кларитромицина при профилактике
	Клиническое применение азитромицина в профилактических целях
	Клиническое применение азитромицина в профилактических целях в педиатрии
	Дозировка азитромицина при профилактике
	Развитие резистентности у оральных стрептококков при применении джосамицина в профилактических целях
Эрацин*	Торговая марка эритромицина в Финляндии
Эрготамин	Лекарственное взаимодействие с кларитромицином
Эригексал*	Торговая марка эритромицина в Германии
Эригран*	Всасываемое отечественного препарата эритромицина
Эрик*	Торговая марка эритромицина в Венгрии
Эритразма	Эритромицин препарат выбора
Эритран*	Торговая марка эритромицина в Болгарии
Эритромицин	Классификация макролидов
	Антимикробная активность при различной pH
	Объяснение наибольшей активности макролидов при pH > 7,5
	Сравнение чувствительности макролидов к pH
	Определение чувствительности микрофлоры к макролидам
	Активность макролидов против грамотрицательных

	микроорганизмов (МПК <i>in vitro</i>)
	Активность макролидов против внутриклеточных возбудителей (МПК <i>in vitro</i>)
	Сравнительная активность макролидов против пенициллин/эритромицинрезистентных <i>S.pneumoniae</i> и эритромицинрезистентных <i>S.pyogenes</i>
	Сравнительная длительность постантибиотического эффекта макролидов и бензилпенициллина против пневмококка
Эритромицин бэйз*	Торговая марка эритромицина в США
Эритромицин-Ратиофарм*	Торговая марка эритромицина в Германии
Эритромицина ацетилцистеинат	Классификация макролидов
Эритромицина ацистрат	Классификация макролидов
	Кислотоустойчивость и биодоступность
	Характеристика
Эритромицина глюцептат	Фармакокинетика различных лекарственных форм эритромицина
Эритромицина лактобионат	Фармакокинетика различных лекарственных форм эритромицина
	Формы выпуска эритромицина
Эритромицина меркаптосукцинат	Классификация макролидов
	Химическая структура эритромицина основания, его солей и эфиров для приема внутрь
Эритромицина пропионил	Классификация макролидов
	Химическая структура эритромицина основания, его солей и эфиров для приема внутрь
Эритромицина стеарат	Классификация макролидов
	Повышенная кислотоустойчивость
	Частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при применении макролидов
	Профилактическое применение
	Химическая структура эритромицина основания, его солей и эфиров для приема внутрь
	Сравнительная характеристика различных препаратов эритромицина для приема внутрь
	Фармакокинетика различных лекарственных форм эритромицина
Формы выпуска эритромицина	
Эритромицина стинопрат	Переносимость
	Характеристика
Эритромицина	Динамика концентрации эритромицина в сыворотке крови новорожденных после применения его в различных

фосфат	лекарственных формах
	Концентрации в крови новорожденных при внутривенном введении
	Формы выпуска эритромицина
Эритромицина 11, 12-циклический карбонат	Период полувыведения
	Новый препарат даверцин
Эритромицина эстолат	Классификация макролидов
	Биодоступность в присутствии пищи
	Профилактическое применение для санации носителей <i>B.pertussis</i>
	Химическая структура эритромицина основания, его солей и эфиров для приема внутрь
	Фармакокинетика
	Экскреция
	Нежелательные реакции
	Формы выпуска эритромицина
Эритромицина этилсукцинат	Классификация макролидов
	Биодоступность в присутствии пищи
	Частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при применении макролидов
	Профилактическое применение для санации носителей <i>B.pertussis</i>
	Химическая структура эритромицина основания, его солей и эфиров для приема внутрь
	Фармакокинетика
	Формы выпуска эритромицина
Эритропед*	Торговая марка эритромицина в США
Эрителан	Новый препарат эритромицина
Этамбутол	Синергизм с рокситромицином против атипичных микобактерий
	Сочетание с кларитромицином для лечения микобактериоза
	Дозировка кларитромицина при инфекциях вызванных <i>M.avium</i>
Я	
Язвенная болезнь	Наилучшая эффективность эрадикации кларитромицином <i>H.pylori in vitro</i> у больных с язвенной болезнью
	Клиническое применение рокситромицина
	Клиническое применение кларитромицина
	Кларитромицин как препарат выбора
	Клиническое применение азитромицина