

Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций

Role and Place of Modern Macrolides in the Treatment of Bacterial Infections

В настоящее время антимикробная терапия инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза здоровью пациентов. При неэффективности стартовой антибиотикотерапии клиницисты вынуждены использовать антибактериальные препараты второго и третьего ряда, которые часто характеризуются более высокой стоимостью, нередко менее благоприятным профилем безопасности и не всегда доступны. В связи с этим с каждым годом все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся антибактериальных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению, поскольку политика рациональной антибактериальной терапии затрагивает практически все области современной медицины, включая терапию, пульмонологию, фтизиатрию, педиатрию, оториноларингологию, гастроэнтерологию, гинекологию, микробиологию, клиническую фармакологию и пр.

12 февраля 2014 года под эгидой *Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)* состоялось заседание Экспертного совета для обсуждения текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования анти-

бактериальных препаратов в лечении инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекции *Helicobacter pylori*, микобактериозов и инфекций органов малого таза.¹

Для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса антимикробных препаратов: бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие вышеперечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Тем не менее большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Макролидные антибиотики были открыты еще в 1952 году и до сих пор не утрачивают своего значения в терапии различных инфекционных заболеваний. Это обусловлено, в первую очередь, их сохраняющейся высокой эффективностью при лечении распространенных бактериальных внебольничных инфекций. А с другой стороны, макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов [1].

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди макролидов принадлежит азитромицину и кларитромицину. Эти препараты активно используются в клинической практике с начала 90-х годов прошлого века, однако они по сей день сохраняют свою высокую эффективность. Кроме того, за время использования данных лекарственных средств были изучены их дополнительные свойства (например, определенная противовоспалительная активность и пр.). Безопасность и эффективность

¹ **Гарашенко Татьяна Ильинична**, доктор медицинских наук, профессор; **Геппе Наталья Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор; **Гомберг Михаил Александрович**, доктор медицинских наук, профессор; **Зимица Вера Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент; **Карпова Елена Петровна**, доктор медицинских наук, профессор; **Козлов Роман Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор; **Лапина Татьяна Львовна**, кандидат медицинских наук, доцент; **Овчинников Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор; **Рязанцев Сергей Валентинович**, доктор медицинских наук, профессор; **Свиштушкин Валерий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор; **Синопальников Александр Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор.

Совет экспертов проведен 12.02.2014 г. по адресу: г. Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 34, отель «Марриотт Тверская» при поддержке ООО «ТЕВА» (Россия, Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10, корп. 1, тел. (495) 644-22-34, факс (495) 644-23-35/36) и ООО «Эбботт Лэбораториз» (125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, строение 1, тел./факс (495) 258-42-80/81)

азитромицина и кларитромицина подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом использования этой группы препаратов в клинической практике.

Спектр активности

Спектр активности макролидов определяет выбор этих препаратов для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекции *H. pylori*, инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза и нетуберкулезных микобактериозов. Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (кроме MRSA). Макролиды действуют на моракселлы, легионеллы, хламидии, микоплазмы и уреаплазмы. Клинически значимой активностью в отношении *Haemophilus influenzae* обладают только азитромицин и кларитромицин [1].

Наряду со спектром активности, не менее важным является учет резистентности основных возбудителей к макролидам в конкретном регионе.

Резистентность к макролидам

Общеизвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так, в США от 28 до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам [2–5], а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для Азиатского региона [6]. В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Согласно данным, полученным в ходе исследования ПеГАС III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину — 6,3%. Кроме того, о преимущественной циркуляции природночувствительной популяции *S. pneumoniae* в России свидетельствуют низкие значения МПК₅₀ (0,015 мг/л) [7].

Эффективность терапии

Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Азитромицин и кларитромицин активны в отношении большинства актуальных возбудителей,

вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях азитромицин и кларитромицин показали высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспоридами и фторхинолонами [8–18].

Инфекции нижних дыхательных путей

Эффективность азитромицина и кларитромицина при лечении инфекционного обострения *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ) и при *внебольничной пневмонии* (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований, однако наиболее объективную картину представляют результаты метаанализов на очень больших выборках пациентов.

Метаанализ, основанный на результатах 19 рандомизированных клинических исследований с общей выборкой 7405 пациентов, был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов (азитромицин, кларитромицин, дири-тромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) и амоксициллина/клавуланата при лечении больных с обострением *хронического бронхита* (ХБ)/ХОБЛ, требовавшим проведения антибактериальной терапии. По данным этого метаанализа, клиническая эффективность исследуемых препаратов практически не различалась, и они могут считаться эквивалентными для лечения пациентов с обострением ХБ/ХОБЛ, требующим проведения антибактериальной терапии [19].

В метаанализе эффективности лечения 3994 пациентов с ВП азитромицин (1609 пациентов) был сопоставим по клинической эффективности с амоксициллином/клавуланатом (268 пациентов), левофлоксацином (1406 пациентов) и моксифлоксацином (657 пациентов) [20].

В исследованиях по лечению ВП в амбулаторных условиях кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней был столь же эффективен, как и моксифлоксацин [21], а эффективность кларитромицина с замедленным высвобождением (2 таблетки по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) была сопоставима с таковой левофлоксацина [22].

Азитромицин и кларитромицин доказали свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + азитромицин или цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии

респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП [23–25].

При лечении внебольничной пневмонии одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации бета-лактамов и макролидов позволяет уменьшить летальность пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией [26–29].

Нетуберкулезные микобактериозы

Кларитромицин и азитромицин доказали свою эффективность в профилактике и лечении различных форм нетуберкулезных микобактериозов, в том числе инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (МАС-инфекция) [30–34]. Для лечения нетуберкулезных микобактериозов азитромицин и кларитромицин рекомендуется назначать в комбинации с другими препаратами, например с этамбутолом. Согласно современным рекомендациям, при лечении диссеминированной формы МАС-инфекции необходимо использовать комбинированную терапию не менее, чем двумя препаратами [35].

С целью профилактики МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD4 лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл, рекомендовано применение кларитромицина и азитромицина в монотерапии [35].

Инфекция *H. pylori*

В настоящее время роль *H. pylori* в возникновении заболеваний органов пищеварения бесспорно доказана. За прошедшие 30 лет после открытия *H. pylori* этот возбудитель был признан одним из главных этиологических факторов хронического гастрита и язвенной болезни, а, по данным Международного агентства по изучению рака, *H. pylori* рассматривается в качестве канцерогена первой группы. На фоне широкого применения эрадикационной терапии удалось снизить заболеваемость язвенной болезнью и хроническим гастритом. Кроме того, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* может рассматриваться как многообещающая стратегия по уменьшению заболеваемости раком желудка [36].

В Маастрихтском соглашении IV пересмотра значительное место уделено выбору и оптимизации режимов эрадикационной терапии. При этом экспертами рекомендовано учитывать резистентность *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе, а пороговый уровень резистентности предложено считать равным 15–20% [36].

В России, по данным различных исследований, резистентность к кларитромицину не превышает 10% [37–40], что позволяет в качестве первой линии использовать для эрадикации *H. pylori* схему трой-

ной терапии (ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол).

Даже при высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину, возможно использование последовательной (sequential) или одновременной (concomitant) схем эрадикации [36]. С учетом этих данных кларитромицин был включен в рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и стандарты лечения язвенной болезни, опубликованные в 2012 году [41].

Воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают 1-е место в структуре гинекологической заболеваемости, составляя 60,4–65% [42]. У каждой четвертой женщины, перенесшей воспалительные заболевания органов малого таза, впоследствии встречаются такие осложнения, как бесплодие, внематочная беременность, хронические тазовые боли и др. Доля трубного бесплодия среди всех других видов бесплодия варьирует от 10 до 40%. Хламидийная инфекция является лидирующей предотвращаемой причиной трубного бесплодия. Антибактериальные препараты или их комбинации, назначаемые для лечения ВЗОМТ, должны быть активны против большинства потенциальных возбудителей и, прежде всего, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* [42, 43, 47, 49]. Кроме того, в последние годы все больше подчеркивается роль *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ. Считается, что эта инфекция может быть ответственна в 13–14% случаев за развитие ВЗОМТ [48]. Поскольку в мире проведены рандомизированные контролируемые исследования, в результате которых доказана 97–100% микробиологическая и клиническая эффективность азитромицина в отношении хламидийной инфекции, российские и зарубежные руководства рекомендуют этот препарат в дозе 1 г внутрь однократно, наряду с доксициклином, в качестве препаратов выбора [45]. В терапии беременных пациенток с данной патологией азитромицин является наиболее оптимальным с точки зрения безопасности и эффективности лечения [48]. Европейским руководством IUSTI/WHO по ведению пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза 2012 года в качестве альтернативной лечебной схемы при ВЗОМТ впервые было предложено использовать комбинацию цефтриаксона 500 мг внутримышечно однократно с назначением азитромицина в дозе 1 г 2 раза с интервалом в неделю [49]. В 2013 году схемы лечения цефтриаксона с азитромицином включены

в рекомендации по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза Российским обществом акушеров-гинекологов [47].

Безопасность

В целом, широко используемые в амбулаторной практике современные antimикробные препараты имеют благоприятное соотношение эффективности и безопасности (за исключением хлорамфеникола). Макролидные антибиотики характеризуются благоприятным профилем безопасности и хорошо переносятся пациентами [1]. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР), свойственных другим классам antimикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов, в подавляющем большинстве случаев представляющие собой изменения функции различных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами [50]. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

По сравнению с эритромицином, для которого характерны выраженные нарушения со стороны ЖКТ у значительного числа пациентов, «новые макролиды» (такие как азитромицин и кларитромицин) характеризуются существенно лучшей переносимостью. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют. Риск НЛР, связанных с *лекарственным поражением печени* (ЛПП), является одним из наиболее важных критериев безопасности лекарственных средств. Истинная частота ЛПП неизвестна, однако, по результатам исследований, частота данной НЛР может составлять до 14 случаев на 100 тыс. населения в год. При этом antimикробные препараты являются одной из наиболее частых причин развития ЛПП.

Гепатотоксический потенциал макролидов невысок, проявляется преимущественно развитием холестатического гепатита и расценивается в пре-

делах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов. Считается, что риск гепатотоксического действия вследствие образования реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина. Что касается других макролидов, то, например кларитромицин, проявляет гепатотоксичность в больших дозах. Повышение активности печеночных ферментов может наблюдаться при суточной дозе 2000 мг, что существенно превышает дозу, рекомендованную к применению [51].

Что касается азитромицина, то еще более низкий потенциал гепатотоксического действия препарата связан как с незначительным метаболизмом и ничтожно малым риском лекарственных взаимодействий, так и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами [52].

В последние годы пристальное внимание уделяется проблемам кардиологической безопасности лекарственной терапии. Удлинение интервала QT на ЭКГ и аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», могут развиваться при лечении antimикробными препаратами. В 2010 году D. Guo et al. опубликовали результаты метаанализа, в рамках которого было проанализировано 18 клинических исследований и 30 клинических случаев, содержащих данные о кардиологической безопасности макролидов. В 25 случаях макролиды применяли в виде монотерапии, а в 23 случаях — в комбинации с другими препаратами. Оказалось, что риск удлинения интервала QT и развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» более характерен для эритромицина (21 из 48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48) [53].

Важным моментом является то, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением antimикробных препаратов, возникают у пациентов с несколькими факторами риска: лекарственные взаимодействия с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT; женский пол; пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения, в частности гипокалиемия [54].

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что азитромицин и кларитромицин занимают важное место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Они активны в отношении актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекций передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза,

инфекции *H. pylori*, нетуберкулезных микобактерий. Это позволяет использовать «новые макролиды» в качестве лекарственных средств первого выбора при лечении данных инфекций в качестве монотерапии или в сочетании с бета-лактамами антибиотиками. Современные макролиды обладают важными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами и характеризуются благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления при применении макролидов в подавляющем большинстве случаев пред-

ставляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем, являются обратимыми и проходят после завершения лечения макролидами.

Более чем 20-летний успешный опыт безопасного применения азитромицина и кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать их для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией.

Литература

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск МАКМАХ, 2007. - 464 с.
2. Sahm DF, Brown NP, Draghi DC, et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005. *Postgrad Med* 2008; 120 (3 Suppl 1):8-15.
3. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7:1.
4. Critchley IA, Brown SD, Traczewski MM, et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005-2006 U. S. Faropenem surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(12):4382-9.
5. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(8):1260-4.
6. Sahm DF, Brown NP, Thornsberry C, et al. Antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens: a GLOBAL perspective. *Postgrad Med* 2008; 120(3 Suppl 1):16-24.
7. Козлов П.С. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. *Клин микробиол и антимикроб химиотер.* 2010; 12(4):329-41.
8. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992; 11(2):137-52.
9. Portier H, Filipecki J, Weber P, et al. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(2):337-44.
10. Norrby SR, Quinn J, Rangaraju M, et al. Evaluation of 5-day therapy with telithromycin, a novel ketolide antibacterial, for the treatment of tonsillopharyngitis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(7):615-23.
11. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Chew P, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(5):677-89.
12. Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003; 25(2):422-43.
13. McCarty JM, Phillips A, Wiisanen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(12): S122-7.
14. Henry DC, Riffer E, Sokol WN, et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(9):2770-4.
15. Adelglass J, Jones TM, Ruoff G, et al. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Pharmacotherapy* 1998; 18(6):1255-63.
16. Stefansson P, Jacovides A, Jablonicky P, et al. Cefuroxime axetil versus clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rhinology* 1998; 36(4):173-8.
17. Riffer E, Spiller J, Palmer R, et al. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(1):61-70.
18. Castrellon PG, et al. Efficacy and safety of clarithromycin in pediatric patients with upper respiratory infections: a systematic review with meta-analysis. *Revista de Investigacion Clinica* 2012; 64(2):126-35.
19. Siempos I, Dimopoulos G., Korbila I, et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/ clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29:1127-37.
20. Hess G, Hill JW, Raut MK, et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claims analysis. *Adv Ther* 2010; 27(10):743-55.
21. Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral

- clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95(7):553-64.
22. Gotfried MH, Dattani D, Riffer E, et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24(5):736-51.
 23. Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS, et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3(5):329-36.
 24. Frank E, Liu J, Kinasewitz G, et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24(8):1292-308.
 25. Correa JC, Badaro R, Bumroongkit C, et al. Randomized, open-label, parallel group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003; 25(5):1453-68.
 26. Weiss K, Low DE, Cortes L, et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004; 11(8):589-93.
 27. GarciaVazquez E, Mensa J, Martinez JA, et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(3):190-5.
 28. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a betalactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36(4):389-95.
 29. Restrepo MI. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33:153-9.
 30. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med*. Dec 15 1994; 121(12):905-11.
 31. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med*. Aug 8 1996; 335(6):377-83.
 32. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis*. Nov 1998; 27(5):1278-85.
 33. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis*. May 1999; 28(5):1080-5.
 34. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis*. Apr 2000; 181(4):1289-97.
 35. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (15.07.2013) [pp. 87-96].
 36. Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May; 61(5):646-64.
 37. Саблин О. А. и соавт. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. Консилиум Медикум. Гастроэнтерология, 2011; 2:34-38.
 38. Дехнич Н. Н., Костякова Е. А., Пунин А. А., Алимов А. В., Иванчик Н. В., Козлов Р. С. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // РЖГГК 2011; 21(2):37-42.
 39. Бокарев А. А., Перфилова К. М. и соавт. Устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуоденальной патологией. Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта 2010 г.
 40. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Шакалите Ю. Д. и соавт. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2012; 5(прил. 40):36.
 41. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. РЖГГК 2012; 1:87-89.
 42. Подзолкова Н. М. и соавт. Этиология, патогенез и особенности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний у молодых женщин. Гинекология 2010; 13(5):42-7.
 43. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Strydom A, et al. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections // Int J STD AIDS. 2010; 21(11):729-37.

44. Savaris RF, et al. Comparing Ceftriaxone Plus Azithromycin or Doxycycline for Pelvic Inflammatory Disease. *Obstet Gynecol* 2007;110:53-60.
45. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Sex Transm Dis* 2002; 29(9):497-502.
46. Wikstrom A., Jensen JS. Mycoplasma genitalium: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline. *Sex Transm Infect* 2006; 82:276-9.
47. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. - 4-е изд., перераб. и доп. под ред. Серова В.Н., Сухих Г.Т. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1024с.: ил., с. 773, 778.
- Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под редакцией Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. - Смоленск: МАКМАХ, 2013. - 480с., с. 156.
48. Pitsouni E, Iavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:213-21.
49. Ross J, Judlin P, Jensen 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *J Int J STD AIDS*. 2014 Jan; 25(1):1-7. doi: 10.1177/0956462413498714. Epub 2013 Aug 29.
50. Williams JD. Evaluation of the safety of macrolides. *Int Antimicrob Agents* 18 (2001) S77-S81.
51. Serranti D. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J of Chemotherapy* 2013; 25(5):255-72.
52. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*. 2012; 3:23-30.
53. GuoetD, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010 Sep; 65(9):631-40.
54. Simko J, et al. Proarrhythmic Potential of Antimicrobial Agents. *Infection* 2008; 36:194-206.