

УДК 615.33-577.182.62

Азитромицин: современные аспекты клинического применения

А.В. Веселов, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Открытие и внедрение в клиническую практику антибиотиков группы макролидов стало одним из крупнейших достижений в истории антимикробной терапии. Наиболее часто назначаемым макролидом является азитромицин, что связано с рядом его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Это позволило азитромицину на протяжении уже более 10 лет быть одним из самых востребованных макролидных антибиотиков при разных видах инфекционных заболеваний. В данном обзоре

дана характеристика азитромицина с позиций клинической фармакологии и клинической микробиологии с учётом положений доказательной медицины, а также результатов его практического применения при широком спектре нозологических форм, включая использование в педиатрической практике.

Ключевые слова: азитромицин, фармакокинетика, спектр активности, показания к применению, обзор.

Azithromycin: Current Clinical Use

A.V. Veselov, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Discovery and introduction into the clinical practice of macrolide antibiotics is one of the major advances in the history of antimicrobial therapy. The most prescribed macrolide is azithromycin, which is due to a number of its unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. This allowed azithromycin to be one of the most commonly used macrolides in different types of infections

over the last 10 years. This review describes azithromycin characteristics from the viewpoints of evidence-based medicine, clinical pharmacology, and clinical microbiology. Results of its clinical use in variety of the diseases, including pediatric infections, are presented.

Key words: azithromycin, pharmacokinetics, antimicrobial activity, clinical indications review.

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 611321, 611327

Эл. почта: alex.veselov@antibiotic.ru

Введение

Открытие и внедрение в клиническую практику антибиотиков группы макролидов стало одним из крупнейших достижений в истории антимикробной терапии. Оно пришлось на период, когда в арсенале клиницистов имелось крайне ограниченное число препаратов. Эритромицин, первый представитель класса макролидов, появился на фармацевтическом рынке в 1952 г. и рассматривался исключительно как альтернатива бета-лактамам антибиотикам при инфекциях, вызванных грамположительной микрофлорой, прежде всего стафилококками и стрептококками (включая *Streptococcus pneumoniae*), а также при наличии у пациента аллергии к бета-лактамам антибиотикам. Позже была обнаружена *in vitro* активность эритромицина в отношении «атипичных» возбудителей, таких как *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., а также *Helicobacter pylori* [1], что стало одной из самых важных особенностей препаратов этого класса.

До определенного момента темпы создания новых препаратов в этой группе значительно отставали от интенсивных исследований по созданию пенициллинов и цефалоспоринов. Макролиды, получившие название «новые», появились в медицинской практике только в начале 90-х годов прошлого столетия. Это были, прежде всего, азитромицин и кларитромицин, которые сейчас широко используются в большинстве стран. Наиболее назначаемым в мире является азитромицин, превосходя самых успешных представителей класса макролидов почти в 2 раза [2]. Спирамицин и рокситромицин получили распространение преимущественно в странах Восточной и Западной Европы, отсутствуют в Северной Америке [3].

Почему макролиды до сих пор являются одним из основных классов антибиотиков? Это связано с несколькими причинами, среди них: повышение роли «атипичных» возбудителей в качестве этиологических агентов, прежде всего пневмонии [4], возрастание проблемы *инфекций, передаваемых половым путем* (ИППП), при лечении которых макролиды являются одними из ведущих антимикробных средств [5], и рост резистентности традиционных возбудителей ряда инфекционных заболеваний к различным классам антимикробных препаратов [6].

Появление азитромицина в практической медицине стало одним из важных достижений в истории этого класса антибиотиков. Это связано с рядом уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата, что позволило ему в течение уже более 10 лет быть одним из самых

востребованных макролидных антибиотиков при разных видах инфекционных заболеваний.

Азитромицин был открыт в 1980 г. исследователями (Slobodan Dokic, Gabrijela Kobrehel, Gorjana Radobolja-Lazarevski, Zrinka Tamburasev) из компании «Плива» (Хорватия) и запатентован в 1981 г. В 1986 г. компании «Плива» и «Пфайзер» (США) заключили официальное соглашение о том, что компания «Плива» оставляет за собой право заниматься рынком препарата в Центральной и Восточной Европе, где азитромицин появился в 1988 г. под торговой маркой «Сумамед®» (Sumamed®), предоставляя компании «Пфайзер» эксклюзивные права на продажу азитромицина в странах Западной Европы и США, где препарат появился в 1991 г. под торговым названием «Зитромакс®» (Zithromax®).

В России азитромицин (Сумамед®) официально зарегистрирован с 1994 г. [7].

Клиническая фармакология азитромицина

Структура азитромицина. Азитромицин относится к группе 15-членных макролидов. В отличие от типичного представителя 14-членных макролидов эритромицина, в лактонном кольце азитромицина имеется дополнительный атом азота, что структурно позволяет отнести данный препарат к 15-членным макролидам, которые, в свою очередь, также выделяют в отдельный подкласс – *азалиды*. Название «азитромицин» также непосредственно связано со структурной заменой в молекуле эритромицина (англ. *azane* – международное название азотистого остатка -NH₃, который входит в состав лактонного кольца азитромицина, и *erythromycin*) [1] (рисунок).

Механизм действия и спектр активности. Механизм действия азитромицина аналогичен основным принципам действия других макролидных антибиотиков. Основной точкой приложения является 50S субъединица рибосомы, взаимодействуя с которой макролиды нарушают синтез белка, опосредованный мРНК. Все макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако в определенных условиях в отношении некоторых микроорганизмов они могут проявлять бактерицидный эффект. Указанное свойство наиболее выражено у азитромицина за счет возможности создания более высоких внутриклеточных концентраций [1, 8].

Азитромицин активен в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая внутриклеточные патогены (табл. 1).

Наибольшая активность азитромицина как представителя класса макролидов отмечена в отно-

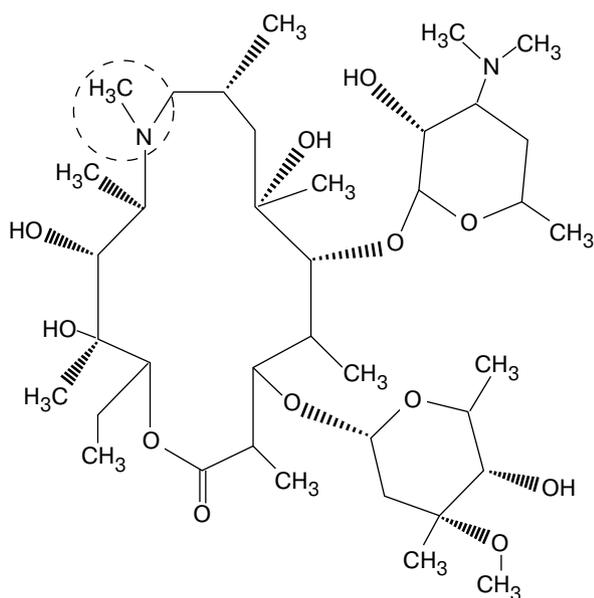


Рис. 1. Структура азитромицина.

шении грамположительных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинорезистентных штаммов). Азитромицин, как и все макролиды, не активен в отношении энтерококков [1, 9].

В отношении грамотрицательной микрофлоры значимым отличием азитромицина можно назвать его высокую активность в отношении *Haemophilus influenzae* (максимальную среди всех макролидов), включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы. Азитромицин умеренно активен в отношении *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, однако менее активен, нежели кларитромицин, в отношении *Helicobacter pylori* [10–12].

Одной из наиболее клинически важных характеристик является высокая активность азитромицина в отношении «атипичных» и внутриклеточных патогенов, а также возбудителей ИППП. Препарат действует на *Legionella pneumophila* и *Mycoplasma pneumoniae*, причем в отношении микоплазм он более активен, чем эритромицин и кларитромицин. Азитромицин является одним из двух макролидов, активных *in vitro* в отношении *Mycoplasma hominis*. Он действует на *Chlamydomphila pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum* [1, 13–17].

В настоящее время есть как лабораторные, так и клинические данные, свидетельствующие об активности азитромицина в отношении некоторых видов возбудителей малярии (*Plasmodium* spp.), токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*), коклюша (*Bordetella*

pertussis), болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*), а также комплекса *Mycobacterium avium* [18, 19–22].

Проблема резистентности

В основе приобретенной резистентности к макролидам лежит несколько механизмов [23].

1. Модификация мишени действия:

- метилирование рибосом, обусловленное наличием у бактерий особых *erm*-генов (*Erm* – erythromycin ribosome methylase), ответственных за синтез белков-метилаз, которые вызывают диметилирование аденина 50S-субъединицы рибосомы, что нарушает связывание макролидов с мишенью действия;

- мутации в рРНК;

- мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22.

2. Активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки за счет помпы, кодируемой генами *mefA* и *mefE*.

3. Ферментативная инактивация (описана у некоторых штаммов энтеробактерий, в первую очередь *Escherichia coli*, и у ряда грамположительных микроорганизмов, но она существенного клинического значения не имеет).

В отношении всех макролидных антибиотиков достаточно четко показано, что уровень резистентности к ним, в том числе и региональный, напрямую зависит от частоты применения самих макролидов. Также следует отметить, что в настоящее время клинически значимая резистентность к макролидам, в том числе и к азитромицину, у *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila* отсутствует [24].

Одной из основных проблем сегодняшнего дня является устойчивость к макролидам пневмококков, существенный рост которой был отмечен еще в начале 90-х годов прошлого века. Частота резистентности пневмококков колеблется в зависимости от региона и составляет от 1–4% (Швеция, Нидерланды и др.) до 80% (Гонконг, Сингапур, Испания, Франция и др.) [25].

Однако следует подчеркнуть, что в России проблема резистентности пневмококков к макролидам не является злободневной, наиболее весома проблема устойчивости к ко-тримоксазолу и тетрациклам. Количество резистентных к азитромицину пневмококков находится в пределах всего 6%, что приблизительно соответствует количеству резистентных штаммов к кларитромицину и эритромицину [26, 27].

По механизму резистентности к макролидам у пневмококков в России доминирует эффлюкс (> 60%), хотя также встречаются и метилирование рибосом, и мутации в рибосомальных белках. Резистентные штаммы наиболее часто обнаружи-

Таблица 1. Активность азитромицина в отношении основных возбудителей инфекционных заболеваний человека

Возбудитель	МПК ₉₀ , мг/л		
	азитромицин	klarитромицин	эритромицин
<i>Haemophilus influenzae</i> :	0,5–4	8–16	4–16
продуцирующие бета-лактамазы	1–4	8–16	4–16
не продуцирующие бета-лактамазы	1–4	8–16	4–16
<i>Moraxella catarrhalis</i> :	0,06	0,25	0,25
продуцирующие бета-лактамазы	2	0,19	0,25
не продуцирующие бета-лактамазы	0,094–2	0,125	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :	0,12–4	0,015–16	0,06–4
чувствительные к пенициллину	0,12–4	0,06–0,12	0,06–0,12
умеренно резистентные к пенициллину	16–>32	16–>32	8–>32
резистентные к пенициллину	16–>32	8–>32	8–>32
<i>Staphylococcus aureus</i> :			
MSSA*	1–8	0,05–>8,7	1–>10,7
MRSA**	>27,3–128	>59,9	>64–>100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12–0,5	0,015–0,16	0,03–0,18
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5–1,2	0,06–0,22	0,46–0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	4	8
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,05–0,25	0,25–2	0,25–2
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0,25–0,33	0,11–0,25	0,19–0,5
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<0,125–0,25	0,008–0,125	0,06–2
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,004	0,015	0,03
<i>Mycobacterium avium</i> комплекс	64	2–4	>64
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,00024–<0,01	0,008–0,5	0,011
<i>Borrelia burgdorferi</i>	0,015–0,03	0,015–0,06	0,03–0,06
<i>Helicobacter pylori</i>	0,25	0,03	0,25
<i>Bordetella pertussis</i>	0,06	0,03	0,03

Примечание: MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*, MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*.

ваются у детей (особенно находящихся в закрытых детских коллективах), у пациентов после недавней госпитализации и в случаях выделения пенициллинорезистентных штаммов.

Механизм резистентности к макролидам является одним из предопределяющих факторов клинической эффективности лечения. Показатели МПК в отношении резистентных штаммов *S. pneumoniae* с *ermB*-детерминированным механизмом устойчивости, как правило, превышают 128 мг/л, что значительно превышает возможные концентрации макролидов в крови или жидкости, выстилающей альвеолы (ЖВА), в связи с чем клиническая неэффективность достаточно предсказуема. С другой стороны, если резистентность определяется геном *mefA*, показатели МПК в большинстве слу-

чаев находятся в пределах допустимых значений для достижения оптимальных терапевтических концентраций в крови и ЖВА, в частности при назначении стандартных доз не только 16-членных макролидов, но и других представителей класса макролидов [1].

Другой потенциальной проблемой является устойчивость *Streptococcus pyogenes*. Хотя в России и США количество резистентных к азитромицину штаммов пиогенных стрептококков не превышает 7–8% [28, 29], есть сообщения из отдельных центров (Китай), где уровень резистентности к макролидам, в частности к эритромицину, достигает 90% и более [30]. Доминирующим механизмом резистентности в России у *S. pyogenes* является эффлюкс, кодируемый геном *mefA*.

Неантимикробные свойства азитромицина

По данным большого числа как экспериментальных, так и клинических исследований, макролиды, особенно азитромицин, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукоурегирующим действием.

Вышеперечисленные свойства препаратов этого класса связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов [31, 32]. Под влиянием макролидов происходит подавление так называемого окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которые способны повреждать клетки и ткани [32–34]. Кроме того, воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют как синтез, так и секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), а также усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 [31, 34]. Азитромицин, в отличие от некоторых других макролидов, например кларитромицина, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию ИЛ-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [35]. Кроме того, необходимо отметить дополнительное опосредованное действие азитромицина, проявляющееся в замедлении миграции лейкоцитов за счет подавления специальной киназы, осуществляющей диapedез [36].

Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и значительно дольше задерживается в них, что в большей степени повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Кларитромицин, эритромицин и телитромицин, по-видимому, элиминируются из моноцитов за счет эффлюкса, причина чего пока не установлена. В отличие от азитромицина, действие вышеперечисленных препаратов неспецифично и вследствие эффлюкса не имеет продолжительного эффекта [37].

Макролиды также способны уменьшать гиперреактивность бронхального дерева за счет их противовоспалительной активности и выраженность бронхоконстрикции, что, возможно, обусловлено угнетением высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний [31].

Вышеперечисленные эффекты азитромицина нашли свое отражение в целом ряде клинических исследований и обзоров, прежде всего при муковисцидозе [38, 39], облитерирующем бронхолите [40, 41] и бронхиальной астме [42, 43]. Потенциал

азитромицина на этом не исчерпан, и, несомненно, будут интересны дальнейшие исследования по установлению практического значения противовоспалительного, иммуномодулирующего и мукоурегирующего свойств макролидов вообще и азитромицина в частности.

Фармакокинетика

Азитромицин для приема внутрь. После приема 500 мг азитромицина *показатель площади под фармакокинетической кривой* (ПФК₀₋₇₂) составляет 4,3 (1,2) мг \times ч/л, *максимальная концентрация в сыворотке* (C_{\max}) равна 0,5 (0,2) мкг/мл; время достижения максимальной сывороточной концентрации T_{\max} составляет 2,2 (0,9) ч. Фармакокинетические параметры при назначении азитромицина по схеме: 500 мг в 1-й день, затем 250 мг ежедневно со 2-го по 5-й день приведены в табл. 2. Биодоступность азитромицина при приеме внутрь составляет 38%. Пища, прием антацидов, содержащих соли магния и алюминия, не влияют на показатель ПФК, однако изменяют показатель его максимальной концентрации (увеличение при приеме пищи, снижение при совместном назначении с антацидами) [44, 45].

Таблица 2. Фармакокинетические параметры азитромицина при пероральном курсовом применении [44]

Параметр	1-й день	5-й день
C_{\max} , мкг/мл	0,41	0,24
T_{\max} , ч	2,5	3,2
ПФК ₀₋₂₄ , мг \times ч/л	2,6	2,1
C_{\min} , мкг/мл	0,05	0,05
Экскреция с мочой, % дозы	4,5	6,5

Показатель связывания с белками плазмы азитромицина напрямую связан с его концентрацией в сыворотке: 51% при 0,02 мкг/мл до 7% при 2 мкг/мл. После приема внутрь азитромицин создает высокие тканевые концентрации, которые выше таковых в плазме крови (табл. 3). Объем распределения азитромицина составляет 31,1 л/кг [44].

Выводится азитромицин в значительной степени в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт. Примерно 6% от принятой дозы выводится в неизменном виде с мочой. Азитромицин подвергается печеночному метаболизму, однако он не выражен. Период полувыведения составляет в среднем 68 ч [44, 45].

Азитромицин для внутривенного введения. Азитромицин для внутривенного применения представляет собой комбинацию азитромицина дигидрата, лимонной кислоты и гидроксида натрия.

Таблица 3. Тканевые концентрации азитромицина при пероральном применении [44]

Ткань, жидкость	Время после приема дозы	$C_{\text{ткань/жидкость}}$	$C_{\text{плазма}}$	$C_{\text{ткань/жидкость}}, C_{\text{плазма}}$
Кожа	72-96	0,4	0,012	35
Легкие	72-96	4,0	0,012	>100
Мокрота*	2-4	1,0	0,64	2
Мокрота**	10-12	2,9	0,1	30
Миндалины***	9-18	4,5	0,03	>100
Миндалины***	180	0,9	0,006	>100
Шейка матки****	19	2,8	0,04	70

Примечание: * – через 2–4 ч после первой дозы; ** – через 10–12 ч после первой дозы; *** – две дозы по 250 мг через 12 ч; **** – через 19 ч после приема 500 мг.

У здоровых добровольцев после инфузии 500 мг азитромицина в течение 3 ч средний показатель C_{max} составил $1,14 \pm 0,14$ мкг/мл, а ПФК_{24} $8,03 \pm 0,86$ мг \times ч/л [46]. Аналогичные показатели были получены при использовании внутривенного азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией в течение 2–5 дней [47]. У 18 здоровых добровольцев, которые получали азитромицин в дозе от 1 до 4 г в виде инфузии (1 мг/мл в течение 2 ч) показатель общего плазменного клиренса и объема распределения составили 10,18 мл/мин/кг и 33,3 л/кг, соответственно. Сравнение фармакокинетических параметров после первой и пятой доз по 500 мг азитромицина выявило увеличение C_{max} на 8%, а ПФК_{24} – на 61% [46].

Нежелательные лекарственные реакции

Макролиды по праву относятся к самым безопасным антибактериальным препаратам.

Одно из самых крупных исследований безопасности азитромицина было проведено S. Hopkins [48]. В исследовании приняло участие 6600 пациентов (42% женщин и 58% мужчин; 61% старше 16 лет). Нежелательные явления были зарегистрированы у 15,4% пациентов, у которых большую часть – 12,6% составили нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Менее 1,5% составили проявления со стороны нервной системы, сердечно-сосудистой системы, кожи, печени. Азитромицин хорошо переносился как молодыми, так и пожилыми пациентами. По тяжести 64% всех явлений были легкой, 30% – среднетяжелой и 6% тяжелой степени. Ни один из пациентов не прекратил лечение азитромицином в связи с изменениями в лабораторных показателях, среди которых доминировали клинически незначимые отклонения в уровне лейкоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, мочевины, калия и кальция [48].

По данным G. Treadway, общее количество нежелательных явлений при приеме азитромицина у детей не превышает 9%, при этом более половины из них (5,3%) представлены симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта [49].

При приеме азитромицина были зафиксированы случаи вагинита и нефрита, головная боль, головокружение, сонливость, повышенная утомляемость, парестезии, аллергические проявления в виде ангионевротического отека, кожной сыпи, крапивницы. Однако следует отметить, что их частота встречаемости не превышает 1% [44].

В настоящее время по безопасности применения у беременных азитромицин относится к категории В (по классификации FDA), т.е. к препаратам, при применении которых риск повреждения плода не ожидается и нет свидетельств токсического действия на плод при исследованиях у животных [50].

Лекарственные взаимодействия

В отличие от эритромицина и кларитромицина, азитромицин не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином и терфенадином. Ифавиренц и флуконазол оказывают незначительное влияние на фармакокинетику азитромицина, а нелфинавир значительно увеличивает C_{max} и ПФК азитромицина [44, 51].

Клиническое применение

Инфекции дыхательных путей

Обострение ХОБЛ. Основными возбудителями инфекционного обострения *хронической обструктивной болезни лёгких* (ХОБЛ) являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*, в отношении которых азитромицин является высокоактивным препаратом [52].

Целый ряд исследований подтвердил клиническую эффективность и безопасность азитромицина

при данном заболевании. В целом, трехдневный курс азитромицина сравним по клинической эффективности как с амоксициллином/клавуланатом, так и с кларитромицином, назначаемым в течение 10 дней. В рандомизированном двойном слепом исследовании азитромицин в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней сравнивался с кларитромицином в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В зависимости от возбудителя была зафиксирована следующая клиническая эффективность азитромицина и кларитромицина соответственно: *H. influenzae* – 85,7 и 87,5%, *M. catarrhalis* – 91,7 и 80%, *S. pneumoniae* – 90,6 и 77,8% [53]. В другом исследовании при сравнении азитромицина в вышеуказанном режиме с амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 раза в сутки клиническая эффективность составила 90 и 80% для азитромицина и амоксициллина/клавуланата соответственно [54]. Азитромицин также сравним по клинической и бактериологической эффективности с респираторными фторхинолонами, в частности моксифлоксацином: клиническая эффективность составила 88% для 5-дневного курса моксифлоксацина (500 мг 1 раз в сутки) и 86% для курса азитромицина (500 мг однократно в первый день, затем 250 мг 1 раз в сутки) той же продолжительности. Бактериологическая эффективность была сопоставима в обеих группах и находилась в пределах 95% [55]. Среди других антибиотиков, в отношении которых азитромицин продемонстрировал сравнимую или лучшую клиническую и бактериологическую эффективность, необходимо отметить амоксициллин [56].

Внебольничная пневмония. Уже в течение многих лет азитромицин с успехом используется для лечения пациентов с *внебольничной пневмонией* (ВП). Макролиды вообще и азитромицин в частности активны как в отношении «классических» возбудителей ВП (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), так и «атипичных» микроорганизмов (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) [1, 52].

Макролиды (азитромицин и кларитромицин) являются препаратами выбора при лечении ВП у пациентов в возрасте до 60 лет и у которых отсутствуют сопутствующие заболевания и/или факторы риска [57]. Это, безусловно, препараты выбора при ВП, вызванной «атипичными» возбудителями и при наличии у пациента аллергии к бета-лактамам антибиотикам. У госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВП добавление макролидов к терапии бета-лактамами в первые 24 ч после поступления в стационар достоверно улучшает прогноз, в частности это касается уменьшения сроков госпитализации [58]. Необходимость добавления в терапию

макролидов особенно подчеркивается большинством рекомендаций для пожилых пациентов при тяжелой ВП [59].

Учитывая низкую гепатотоксичность азитромицина, он был рекомендован в сочетании с бета-лактамами в качестве препарата выбора у пациентов с заболеваниями печени и/или страдающих хроническим алкоголизмом [60].

Внутривенная форма азитромицина (в России зарегистрирована только под торговым названием «Сумамед®») делает сегодня возможным применение ступенчатой терапии при внебольничной пневмонии, что наиболее актуально для госпитализированных пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, а также для пациентов из закрытых учреждений (дома престарелых и т.п.). Азитромицин для внутривенного применения является обязательным компонентом терапии аспирационной пневмонии в сочетании с бета-лактамами и клиндамицином [60].

Азитромицин в лечении ВП сравнивался в клинических исследованиях с разными антибактериальными препаратами. Результаты некоторых исследований приведены в табл. 4.

Нозокомиальная пневмония. Безусловно, азитромицин не является препаратом выбора для лечения нозокомиальной пневмонии, в силу отсутствия достаточной активности в отношении основных ее возбудителей, прежде всего представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Однако в последних рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) назначение азитромицина при госпитальной пневмонии рекомендовано в сочетании с бета-лактамами (пенициллинами, цефалоспоридами, карбапенемами) при подозрении на легионеллезную пневмонию [66].

Инфекции ЛОР-органов

Тонзиллофарингит. Высокая активность в отношении *Streptococcus pyogenes* – основного возбудителя бактериального тонзиллофарингита обуславливает возможность применения азитромицина при данном заболевании. Азитромицин (500 мг в первый день, затем по 250 мг во 2–5-й дни) сравнивался с феноксиметилпенициллином (по 250 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней). Клиническая эффективность была сопоставима в обеих группах и находилась на уровне 99%. Уровень бактериологической эрадикации составил 91% в группе азитромицина и 96% в группе феноксиметилпенициллина [67].

В настоящее время имеются результаты мета-анализа, в котором была сделана попытка сравнить несколько режимов терапии тонзиллофарингита.

Таблица 4. Сравнительные исследования эффективности азитромицина и других антибиотиков при ВП

Препарат	Дозы	Длительность	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %	Ссылка
Азитромицин	500 мг 1 раз в сутки	3 дня	97	100	[61]
Кларитромицин	250 мг 2 раза в сутки	10 дней	100	95	
Азитромицин	2 г	Однократно	92,6	91,8	[62]
Кларитромицин	1 г 1 раз в сутки	7 дней	94,7	90,5	
Азитромицин	2 г	Однократно	89,7	90,7	[63]
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в сутки	7 дней	93,7	92,3	
Азитромицин	*	7–10 дней	77	94	[64]
Цефуросим + эритромицин	**	7–10 дней	74	73	
Азитромицин + цефтриаксон	***	НД	91,5	100 [†]	[65]
Левифлоксацин	****	НД	89,3	44 [†]	

Примечание: * – 500 мг внутривенно в течение 2–5 дней, затем 500 мг внутрь до 7–10 дней; ** – 750 мг в/в каждые 8 ч 2–7 дней, затем 500 мг 2 раза в сутки до 7–10 дней плюс 500–1000 мг в/в до 21 дня; *** 500 мг внутривенно 1 раз в сутки плюс 1 г внутривенно 1 раз в сутки, затем 500 мг внутрь 1 раз в сутки; **** 500 мг внутривенно 1 раз в сутки, затем 500 мг внутрь 1 раз в сутки; [†] разница только для *S. pneumoniae*; НД – нет данных.

Было обнаружено, что азитромицин в курсовой дозе 60 мг/кг у детей и по 500 мг в сутки в течение 3 дней у взрослых пациентов более эффективен, чем другие схемы терапии азитромицином, как по клиническому, так и бактериологическим показателям [68].

Острый средний отит. Азитромицин прошел достаточное количество сравнительных исследований при *остром среднем отите* (ОСО), как у взрослых, так и у детей, включая метаанализ [69]. Трехдневный курс азитромицина (10 мг/кг в сутки) сравним по клинической эффективности с 10-дневным курсом амоксициллина/клавуланата (45 мг/кг в сутки) у детей [70]. При сравнении у детей азитромицина, назначаемого однократно в дозе 30 мг/кг с высокими дозами амоксициллина (90 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 10 дней) клиническая эффективность была сопоставима в обеих группах и составила 84%. Количество нежелательных явлений было больше в группе амоксициллина – 29%, чем среди пациентов, принимавших азитромицин – 20% ($p=0,064$) [71]. Однократный прием азитромицина при ОСО у детей надежно зарекомендовал себя по данным уже четырех завершенных исследований. При ОСО азитромицин также сравнивался с такими препаратами, как кларитромицин, цефаклор и рокситромицин. Результаты данных исследований достаточно полно отражены в вышеупомянутом метаанализе [69].

Синузит. Как и при ВП основными возбудителями синусита являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также *M. catarrhalis* [52]. Наряду с бета-лактамами макролиды вообще и азитромицин, в частности,

являются препаратами выбора для терапии синусита. Так, при сравнении амоксициллина, амоксициллина/клавуланата и азитромицина были получены сопоставимые результаты. При сравнении с амоксициллином по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней в обеих группах была получена 100% клиническая и бактериологическая эффективность [72]. При сравнении с амоксициллином/клавуланатом по 500 мг 3 раза в сутки также в течение 10 дней клиническая эффективность в группе азитромицина составила 88%, а в группе амоксициллина/клавуланата – 84% [73].

Инфекции, передаваемые половым путем

Высокая активность азитромицина, прежде всего в отношении представителей рода *Chlamydia* spp., обуславливает возможность его применения в качестве препарата выбора при целом ряде заболеваний, которые относятся к группе ИППП.

Азитромицин сопоставим по клинической эффективности с доксициклином при лечении урогенитального хламидиоза, в частности хламидийного уретрита и цервицита. Назначение азитромицина в дозе 1 г однократно сопровождалось 96%-й клинической эффективностью, в сравнении с 98%-й эффективностью 7-дневного курса доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки [75]. При сравнении азитромицина (1 г однократно в неделю в течение 4 недель) и доксициклина (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель) при лечении хламидийного простатита клиническая эффективность была сопоставима в группах сравнения: для азитромици-

на – 56 (68%) из 82, для доксициклина – 33 (76,7%) из 43 больных; $p=0,82$) [76].

В настоящее время азитромицин для внутривенного введения является препаратом выбора для терапии острых воспалительных заболеваний органов малого таза, что было показано в сравнительном исследовании внутривенного азитромицина в виде монотерапии (по 500 мг в/в в течение 1–2 дней, затем по 250 мг внутрь до 7 дней) или в комбинации с метронидазолом (по 400 или 500 мг в/в, затем внутрь до 12–14 дней) в сравнении с двумя стандартными комбинациями: метронидазол + доксициклин + цефокситин + пробенецид и доксициклин + амоксициллин/клавуланат. Клиническая эффективность в группе монотерапии азитромицином составила 97,1% и была сопоставима с таковой при комбинации азитромицина с метронидазолом (98,1%) и с группами сравнения (94,6%) [77].

При применении азитромицина однократно в дозе 1 г была достигнута клиническая эффективность и при неосложненной гонорее [78].

Клиническое применение азитромицина при гонококковой инфекции достаточно прочно подкреплено данными исследований *in vitro*, которые показывают, что активность азитромицина в отношении гонококков высока. В России количество резистентных к азитромицину штаммов *N. gonorrhoeae* составляет не более 3% (МПК₅₀ 0,06 мг/л; МПК₉₀ 0,125 мг/л), в то время как, например, к ципрофлоксацину этот показатель уже в 2002 г. составил порядка 35% [79, 80].

Есть данные, свидетельствующие о возможности применения азитромицина для терапии раннего сифилиса. В одном недавно завершившемся пилотном исследовании азитромицин в дозе 2 г в сравнении с бензатинбензилпенициллином в дозе 2,4 млн. ЕД сопровождался клинической эффективностью в 97,7% случаев, в то время как в группе бензатинбензилпенициллина этот показатель составил 95%. Через 3 и 6 мес после завершения терапии показатели излечения были также сопоставимыми [81].

Азитромицин уже длительное время используется для лечения шанкроида (инфекция, вызываемая *Haemophilus ducreyi*) [82], негонококкового уретрита [83] и паховой гранулемы (донованоз, вызываемый *Calymmatobacterium granulomatis*) [84].

Разные заболевания

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей. Азитромицин официально одобрен для терапии неосложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *Staphylococcus aureus* (кроме MRSA), *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus*

agalactiae. Было проведено несколько клинических исследований, которые позволили рекомендовать данный препарат для лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей [85, 86].

Профилактика и лечение инфекции, вызванной бактериями комплекса *Mycobacterium avium* (MAC). Доказано, что профилактика инфекции, вызванной MAC, улучшает прогноз у пациентов с ВИЧ-инфекцией [87]. По современным рекомендациям профилактическая терапия должна быть начата при уровне CD4 лимфоцитов менее 50 в 1 мкл. Препаратами выбора в данном случае являются азитромицин или кларитромицин. Кроме того, в одном из исследований было показано, что комбинация азитромицина с рифабутином более эффективна, нежели применение одного азитромицина [88].

Профилактика инфекционного эндокардита. В настоящее время азитромицин является препаратом выбора для профилактики инфекционного эндокардита у пациентов после процедур в полости рта, дыхательных путях, пищеводе, в случае, если у пациента имеет место аллергия на бета-лактамы антибиотиков [89, 90].

Сальмонеллез. Есть данные нескольких клинических исследований, свидетельствующие об эффективности применения азитромицина при некоторых клинических формах сальмонеллеза. Азитромицин успешно прошел сравнительное исследование с цефтриаксоном при неосложненном брюшном тифе у детей [91]; с ципрофлоксацином при неосложненном брюшном тифе у взрослых, вызванном полирезистентными штаммами, а также в исследованиях на животных [92, 93].

Кампилобактериоз. Азитромицин активен в отношении *Campylobacter jejuni* – возбудителя кампилобактериоза, который часто вызывает «диарею путешественников» [94]. В настоящее время азитромицин рекомендован как препарат выбора для лечения данного заболевания, прежде всего в районах с высокой устойчивостью данного возбудителя к фторхинолонам, а также у беременных и детей [95].

Токсоплазмоз. Азитромицин в комбинации с пириметамином *in vitro* активен в отношении *Toxoplasma gondii*, и по результатам одного из исследований данная комбинация была рекомендована в качестве терапии второй линии при энцефалите, вызванном *T. gondii* [96]. По экспериментальным данным азитромицин в комбинации с сульфадиазином или пириметамином приводит к выживаемости 40% животных, а при его сочетании и с сульфадиазином, и с пириметамином данный показатель достигает 90% [97].

Малярия. Азитромицин эффективен при применении с целью профилактики малярии, что было

показано в одном из исследований [98]. Данные, полученные *in vitro*, также свидетельствуют об активности азитромицина в отношении *Plasmodium falciparum*, причем как в отношении чувствительных, так и резистентных к хлорохину штаммов [99]. В одном из недавно завершившихся исследований на животной модели было показано, что только азитромицин обладает активностью в отношении полирезистентных штаммов *Plasmodium yoelii nigeriensis* [100]. M.W. Dunne и соавт. провели исследование, в котором сравнили азитромицин и хлорохин, а также их комбинацию при лечении малярии, вызванной *P. falciparum*. Было обнаружено, что монотерапия любым из препаратов недостаточно эффективна, в то время как их комбинация сопровождается хорошими клиническими результатами [101].

Болезнь кошачьей царапины. Азитромицин достаточно давно используется для лечения болезни кошачьей царапины, которая вызывается *Bartonella henselae* [102]. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании была показана эффективность азитромицина в сравнении с плацебо при лечении данного заболевания у детей [103].

Болезнь Лайма. *In vitro* азитромицин активен в отношении основного возбудителя болезни Лайма – *Borrelia burgdorferi*, что позволяет его применять для лечения данного заболевания. Азитромицин успешно прошел сравнительные клинические исследования, где в качестве препаратов сравнения применялись пенициллин, доксициклин, амоксициллин, однако окончательно роль азитромицина в терапии болезни Лайма пока не установлена [104, 105].

Язва желудка/двенадцатиперстной кишки. В отношении эффективности применения азитромицина в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* существуют противоречивые данные. Необходимо сразу отметить, что азитромицин не входит в официально одобренные схемы эрадикационной терапии, в частности в Маастрихтский консенсус как основополагающий в отношении данного заболевания документ [106]. Результаты исследований *in vitro* показывают, что азитромицин активен в отношении *H. pylori* [107]. По данным целого ряда клинических исследований, применение азитромицина в комбинации с различными препаратами (антисекреторными и антибактериальными) может быть клинически эффективным [108–110].

Применение в педиатрии

При описании клинических исследований применительно к отдельным нозологиям уже упоминались отдельные данные о результатах применения азитромицина у детей. Необходимо отметить, что в настоящее время азитромицин разрешен FDA для

применения у детей в возрасте от 6 мес. и старше по следующим показаниям: острый средний отит, острый бактериальный синусит, внебольничная пневмония, фарингит и тонзиллофарингит [112].

Отдельным показанием в отношении детей является применение азитромицина для лечения коклюша. J.M. Langley и соавт. показали, что азитромицин (10 мг/кг в первый день, затем 5 мг/кг во 2–5-й дни) сравним по эффективности с эритромицином (40 мг/кг в сутки в течение 10 дней). В данном исследовании приняли участие 477 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет. К концу исследования у всех пациентов была достигнута эрадикация возбудителя, однако комплаентность была выше в группе азитромицина: 90 и 55% соответственно [113].

Есть данные отдельных исследований по применению азитромицина у детей при шигеллезе [114], неосложненном брюшном тифе [115] и вульгарных угрях [116].

По фармакокинетике имеются отличия некоторых показателей в зависимости от возраста при приеме препарата внутрь. Это было обнаружено в рамках двух основных исследований фармакокинетики азитромицина у детей при назначении его в дозе 10 мг/кг в первый день и 5 мг/кг во 2–5-й дни. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста: от 6 мес до 5 лет и от 6 до 15 лет. На пятый день в первой группе C_{max} в сыворотке крови составила 0,224 мкг/мл, в сравнении с 0,383 мкг/мл в старшей группе. Показатель ПФК был также несколько ниже у детей младшего возраста: 1,8 мг·ч/л и 3,1 мг·ч/л [117, 118]. При внутривенном введении не зависит фармакокинетика от возраста пациента [119].

У детей азитромицин хорошо переносится и профиль его безопасности не имеет принципиальных отличий от взрослых. Из нежелательных лекарственных реакций доминируют симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, причем наиболее часто отмечаются диарея (1–6%), боли в животе (1–4%), тошнота (0,5–2%) и рвота (1–6%) [120].

Формы выпуска

Впервые в России азитромицин был зарегистрирован под торговой маркой «Сумамед®» (Плива, Хорватия). Основными формами выпуска являются таблетки и порошок для приготовления суспензии для внутривенного введения [121]. Ниже приведен полный перечень присутствующих на российском рынке лекарственных форм:

- порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 500 мг (в России зарегистрирована форма для внутривенного введения только для препарата «Сумамед®»);

- таблетки по 125 и 500 мг;
- капсулы по 250 мг;
- порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл.

Дозы и способы введения

Взрослые. Внутрь при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей: в первый день – 0,5 г, со 2-го по 5-й день – 0,25 г в сутки, или по 0,5 г в сутки в течение 3 дней. При урогенитальных инфекциях – 1 г однократно; при Лайм-боррелиозе – 1 г в первый день, со 2-го по 5-й день – по 500 мг (курсовая доза – 3 г). **Внутривенно** как при внебольничной пневмонии, так и при воспалительных заболеваниях органов малого таза 500 мг 1 раз в сутки в течение первых 2 дней, затем с переходом на прием препарата внутрь до завершения курса лечения в течение 7–10 дней [44, 46].

Дети. Для детей старше 6 мес возможно использование одного из трех режимов [44]:

- в первый день 10 мг/кг, затем со 2-го по 5-й день 5 мг/кг;
- 10 мг/кг в день в течение 3 дней;
- 30 мг/кг однократно.

При урогенитальном хламидиозе у детей старше 8 лет или с массой тела более 45 кг рекомендован однократный прием 1 г внутрь [122]. Азитромицин для внутривенного применения пока не получил одобрения для использования у детей.

Заключение

Азитромицин продолжает оставаться уникальным препаратом при целом ряде инфекционных

заболеваний. Прежде всего, этот препарат является важнейшим компонентом терапии при респираторных и урогенитальных инфекциях.

Уникальные фармакокинетические параметры азитромицина позволили снизить длительность его применения сначала до нескольких дней, а затем и до однократного приема, в частности при обострении хронического бронхита, остром среднем отите, синусите, урогенитальном хламидиозе.

Проблема резистентности как грамположительных, так и грамотрицательных клинических штаммов основных возбудителей к азитромицину в России пока не является актуальной. Хороший профиль переносимости позволяет применять данный препарат у широкого контингента пациентов.

Сегодня стало возможным применение азитромицина и для ступенчатой терапии, прежде всего при внебольничной пневмонии и воспалительных заболеваниях органов малого таза, в связи с появлением формы для внутривенного применения.

Азитромицин является одним из немногих антибиотиков, который разрешен для применения у детей с раннего возраста, а также при беременности.

Отдельной темой для дальнейших исследований являются неантибиотические свойства азитромицина, которые, несомненно, со временем найдут свое полноценное клиническое применение.

Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что азитромицин не только не исчерпал свой практический потенциал, но и продолжает оставаться одним из важнейших препаратов современной антибактериальной терапии, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Литература

1. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2nd edition. Academic Press; 2002.
2. Available from: <http://www.imshealth.com>.
3. Blondeau J.M., DeCarolis E., Metzler K.L., Hansen G.T. The macrolides. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11:189-215.
4. Thibodeau K., Viera A. Atypical pathogens and challenges in community-acquired pneumonia. Am Fam Physician 2004; 69:1699-706.
5. Genuis S.J., Genuis S.K. Managing the sexually transmitted disease pandemic: a time for reevaluation. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1103-12.
6. Management of multiple drug-resistant infections. Edited by Gillespie S. Humana Press, 2004.
7. Data available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Azithromycin>.
8. Drew R.H., Gallis H.A. Azithromycin – spectrum of activity, pharmacokinetics and clinical application. Pharmacother 1992; 12:161-73.
9. Mendes C.M., Sinto S.I., Oplustil C.P., et al. *In vitro* susceptibility of gram-positive cocci isolated from skin and respiratory tract to azithromycin and twelve other antimicrobial agents. Braz J Infect Dis 2001; 5:269-76.
10. Delmee M., Carpenter M., Glupczynski Y., et al. *In vitro* susceptibilities of 180 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* to ampicillin, amoxicillin/clavulanate, cefaclor, cefuroxime, cefotaxime, clarithromycin and azithromycin. Acta Clin Belg 1996; 51:237-43.
11. Gordillo M.E., Singh K.V., Murray B.E. *In vitro* activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1203-5.
12. Trautmann M., Riediger C., Moricke A., et al. Combined activity of azithromycin and lansoprazole against *Helicobacter pylori*. Helicobacter 1999; 4:113-20.
13. Stout J.E., Sens K., Mietzner S. Comparative activity of quinolones, macrolides and ketolides against *Legionella*

- species using *in vitro* broth dilution and intracellular susceptibility testing. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:302-7.
14. Renaudin H., Bebear C. Comparative *in vitro* activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:838-41.
 15. Welsh L., Gaydos C., Quinn T.C. *In vitro* activities of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and tetracycline against 13 strains of *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:212-4.
 16. Lefevre J.C., Escaffre M.C., Courdil M., Larens M.B. *In vitro* evaluation of activities of azithromycin, clarithromycin and sparfloxacin against *Chlamydia trachomatis*. *Pathol Biol* 1993; 41:313-5.
 17. Aydin D., Kucukbasmaci O., Gonullu N., Aktas Z. Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma urealyticum* isolates from male patients with urethritis to several antibiotics including telithromycin. *Chemotherapy* 2005; 51:89-92.
 18. Ohrt C., Willingmyre G.D., Lee P., et al. Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2518-24.
 19. Cantin L., Chamberland S. *In vitro* evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1993-6.
 20. Mortensen J.E., Rodgers G.L. *In vitro* activity of gemifloxacin and other antimicrobial agents against isolates of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(Suppl 1):47-9.
 21. Hunfeld K.P., Kraiczky P., Wichelhaus T.A., et al. Colorimetric *in vitro* susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:11-7.
 22. Bermudez L.E., Yamazaki Y. Effects of macrolides and ketolides on mycobacterial infections. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3221-8.
 23. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482-92.
 24. Carbone C., Poole M.D. The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infections. A review of experimental and clinical data. *J Chemother* 1999; 11:107-18.
 25. Heilmann K., Beekmann S., Richter S., et al. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in 2003 – results of the Multinational GRASP Surveillance Program. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1130.
 26. Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Kosowska K., et al. Results of multicenter study of antimicrobial resistance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in children from day-care centres and orphanages in Asian Russia (SPARS-ASIA study). Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1146.
 27. Kosowska K., Kozlov R.S., Stratchounski L.S., Appelbaum P.C. Macrolide and quinolone resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* population from day-care centres and orphanages in Asian Russia. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1143.
 28. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:154-66.
 29. Richter S.S., Heilmann K.P., Beekmann S.E., et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2003. *Clin Infect Dis* 2005; 41:599-608.
 30. Reinert R., Felmingham D. Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to telithromycin and erythromycin: results from PROTEKT. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic, 2004. Abstr. #P1088.
 31. Woo P.C., Lau S.K., Yuen K.-Y. Macrolides as immunomodulatory agents. *Curr Med Chem - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* 2002; 1:131-41.
 32. Culic O., Erakovic V., Pamham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 209-29.
 33. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J. Chemother.* 2001; 13:3-8.
 34. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125:41S-51S.
 35. Uriate S.M., Molestina R.E., Miller R.D., et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by *Chlamydia pneumoniae* infection and tumor necrosis factor- α . *J Infect Dis* 2002; 185:1631-6.
 36. Tsai W.C., Rodriguez M.L., Young K.S., et al. Azithromycin blocks neutrophil recruitment in *Pseudomonas* endobronchial infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1331-9.
 37. Bosnar M., Kelneric Z., Munic V., et al. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, and cethromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2372-7.
 38. Bell S.C., Senini S.L., McCormack J.G., et al. Macrolides in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 2005; 2:85-98.
 39. Prescott W.A. Jr., Johnson C.E. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. *Pharmacotherapy* 2005; 25:555-73.
 40. Shitrit D., Bendayan D., Gidon S., et al. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1440-3.
 41. Yates B., Murphy D.M., Forrest I.A., et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:772-5.
 42. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:10-21.

43. Ekici A., Ekici M., Erdemoglu A.K. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma* 2002; 39:181-5.
44. Data available from: www.pfizer.com/download/uspi_zithromax.pdf.
45. Lalak N.J., Morris D.L. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25:370-4.
46. Data available from: www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_zithromaxIV.pdf.
47. Thakker K.M., Caridi F., Powell M., Chung M. Multiple dose pharmacokinetics of azithromycin following 1 hour intravenous infusion in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 37:24.
48. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin in adults and children. *Rev Contemp Pharmacother* 1994; 5:383-9.
49. Treadway G., Pontani D. Paediatric safety of azithromycin: worldwide experience. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl C):143-9.
50. Data available from www.fda.gov.
51. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23:106-31.
52. Niederman M.S., Sarosi G.A., Glassroth J., Editors. *Respiratory Infections*. Lippincott Williams & Wilkins; 2nd edition, 2001.
53. Swanson R.N., Lainez-Ventosilla A., De Salvo M.C., et al. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized study. *Treat Respir Med* 2005; 4:31-9.
54. Biebuyck X.A. and Azithromycin study group. Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbation of chronic bronchitis in adults. *J Int Med* 1996; 24:407-18.
55. DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H., et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94:1029-37.
56. Mertens J., van Barneveld P., Asin H., et al. Double-blind randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of azithromycin and a 5-day course of amoxicillin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1456-9.
57. Mandell L., Bartlett J., Dowell S., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-33.
58. Gleason P., Meehan T., Fine J. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2562-72.
59. Niederman M., Mandell L., Anzueto A., et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
60. Bosker G., Amin A., Emerman C.L., et al. Antibiotic Selection and Outcome-Effective Management of Community-Acquired Pneumonia: Year 2005 Update.
61. Bradbury F. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of low respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:153-62.
62. Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128:2230-7.
63. D'Ignazio J., Camere M.A., Lewis D.E., et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for the treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4035-41.
64. Plouffe J., Schwartz D.B., Kolokathis A., et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1796-802.
65. Zervos M., Mandell L.A., Vrooman P.S., 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; 3:329-36.
66. Niederman M.S., Craven D.E. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
67. Hooton T.M. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991; 91:23S-26S.
68. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1748-55.
69. Ioannidis J., Contopoulos-Ioannidis D., Chew P., Lau J. 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; 48:677-89.
70. Dunne M.W., Latiolais T., Lewis B., et al. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:469-72.
71. Arguedas A., Empananza P., Schwartz R.H., et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:153-61.
72. Casiano R.R. Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Am J Med* 1991; 91(Suppl A): 83-90.

73. Clement P.A., de Gandt J.B. A comparison of the efficacy, tolerability and safety of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of sinusitis in adults. *J Int Med Res* 1998; 26:66-75.
74. Murray J.J., Emparanza P., Lesinskas E., et al. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133:194-200.
75. Martin D.H., Mroczkowski T.F., Dalu Z.A., et al. A controlled trial of single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. *N Engl J Med* 1992; 327:921-5.
76. Skerk V., Krhen I., Lisic M., et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:188-91.
77. Bevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res* 2003; 31:45-54.
78. Habib A.R., Fernando R. Efficacy of azithromycin 1 g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. *Int J STD AIDS* 2004; 15:240-2.
79. Исследование АРГОН, НИИАХ СГМА, 2002-2004. Предварительные данные.
80. Stratchounski L.S., Sekhin S.V., Voznesensky D.L., et al. Dramatic rise of resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* in Central Russia. Proceedings of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 Oct 30 – Nov 2; Washington, DC, USA; p. 125, abst. C2-1887.
81. Riedner G., Rusizoka M., Todd J., et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 22:353:1236-44.
82. Schmid G.P. Treatment of chancroid. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 1):S14-20.
83. Tan H.H., Chan R.K. An open label comparative study of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males and *Chlamydia trachomatis* cervicitis in female sex workers in an STD clinic in Singapore. *Singapore Med J* 1999; 40:519-23.
84. O'Farrell N. Donovanosis. *Sex Transm Infect* 2002; 78:452-7.
85. Parsad D., Pandhi R., Dogra S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infections. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:389-97.
86. Daniel R. Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in the treatment of infections of skin and associated soft tissues. European Azithromycin Study Group. *J Int Med Res* 1991; 19:433-45.
87. 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; 335:384-91.
88. Centers for Disease Control and Prevention: 2002 Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV-Infected Persons. *MMWR* 2002; 51:1-60.
89. Rouse M.S., Steckelberg J.M., Brandt C.M., et al. Efficacy of azithromycin or clarithromycin for the prophylaxis of viridans group streptococcus experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1673-6.
90. European Society of Cardiology: Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. *Eur Heart J* 2004; 25:267-76.
91. Frenck R.W., Mansour A., Nakhla I., et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38:951-7.
92. Girgis N.I., Butler T., Frenck R.W., et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1441-4.
93. Butler T., Girard A.E. Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:313-9.
94. Sanchez R., Fernandez-Baca V., Diaz M.D., et al. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1879-82.
95. Yates J. Traveler's diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71:2095-100.
96. Hardy W.D., Bozzette S., Safrin S., et al. Results from recent therapeutic trials for opportunistic infections from United States. *AIDS* 1994; 8:S15.
97. Tabbara K.F., Hammouda E., Tawfik A., et al. Azithromycin prophylaxis and treatment of murine toxoplasmosis. *Saudi Med J* 2005; 26:393-7.
98. Andersen S.L., Ager A., McGreevy P., et al. Activity of azithromycin as a blood schizonticide against rodent and human plasmodia *in vivo*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:159-61.
99. Gingras B.A., Jensen J.B. Activity of azithromycin and erythromycin against chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum in vitro*. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47:378-82.
100. Tripathi R., Dhawan S., Dutta G.P. Blood schizonticidal activity of azithromycin and its combination with alpha/beta arteether against multi-drug resistant *Plasmodium yoelii nigeriensis*, a novel MDR parasite model for antimalarial screening. *Parasitology* 2005; 131:295-301.
101. Dunne M.W., Singh N., Shukla M., et al. A multicenter study of azithromycin, alone and in combination with chloroquine, for the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in India. *J Infect Dis* 2005; 191:1582-8.
102. Windsor J.J. Cat-scratch disease: epidemiology, aetiology and treatment. *Br J Biomed Sci* 2001; 58:101-10.
103. Bass J.W., Freitas B.C., Freitas A.D., et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation

- of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:447-52.
104. Hunfeld K.P., Kraiczky P., Wichelhaus T.A., et al. Colorimetric *in vitro* susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:11-7.
105. Cameron D., Gaito A., Harris N., et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2(Suppl 1):S1-13.
106. Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-80.
107. Hulten K., Cars O., Hjelm E., Engstrand L. *In vitro* activity of azithromycin against intracellular *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:483-9.
108. Anagnostopoulos G.K., Kostopoulos P., Margantinis G., et al. Omeprazole plus azithromycin and either amoxicillin or tinidazole for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:325-8.
109. Tindberg Y., Casswall T.H., Blennow M., et al. *Helicobacter pylori* eradication in children and adolescents by a once daily 6-day treatment with or without a proton pump inhibitor in a double-blind randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:295-302.
110. Iacopini F., Crispino P., Paoluzi O.A., et al. One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, levofloxacin and azithromycin compared to a standard therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2005; 37:571-6.
111. Sullivan B., Coyle W., Nemecek R., Duntzman T. Comparison of azithromycin and clarithromycin in triple therapy regimens for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2536-9.
112. Buck M.L. Pediatric therapy update: azithromycin. *Pediatric Pharmacotherapy* 2005; 11(4).
113. Langley J.M., Halperin S.A., Boucher F.D., et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004; 114:96-101.
114. Miron D., Torem M., Merom R., et al. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:367-8.
115. Frenck R.W., Mansour A., Nakhla I., et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38:951-7.
116. Kapadia N., Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol* 2004; 43:766-7.
117. Nahata M.C., Koranyi K.I., Gadgil S.D., et al. Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:314-6.
118. Nahata M.C., Koranyi K.I., Luke D.R., et al. Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1875-7.
119. Jacobs R.F., Maples H.D., Aranda J.V., et al. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:34-9.
120. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:135-9.
121. Регистр лекарственных средств России. Available from: www.rlsnet.ru.
122. Azithromycin. Drug Facts and Comparisons. Efacts [online]. 2005. Available from Wolters Kluwer Health, Inc.