

УДК 615.33

Мидекамицин: краткий клинико-фармакологический обзор

А.Я. Дзюблик

НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. акад. Ф.Г. Яновского, Киев, Украина

Макролиды являются часто применяемой группой препаратов при целом ряде инфекций, прежде всего внебольничного происхождения. Клинический успех макролидов обусловлен активностью в отношении классических возбудителей, внутриклеточных патогенов, некоторых простейших. Исключительно важным является хороший профиль переносимости, что позволяет рассматривать их в качестве препаратов выбора у некоторых «проблемных» категорий пациентов. Отдельного внимания заслуживают представители 16-членных макролидов, обладающие некоторыми свойствами, отличающими их

от других представителей этого класса антибиотиков. К таким препаратам относится, в частности, мидекамицин. В настоящее время мидекамицин одобрен для применения при инфекциях дыхательных путей, в том числе дифтерии и коклюше, при инфекциях кожи и мягких тканей, а также при урогенитальных инфекциях. В представленном обзоре литературы дана краткая клинико-фармакологическая характеристика мидекамицина.

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

Midecamycin: Brief Clinical Pharmacological Review

A.Ya. Dzublik

Research Institute of Phthisiology and Pulmonology named under F.G. Yanovsky, Kiev, Ukraine

Macrolides are widely used antibiotics in a variety of infections, especially community-acquired. The clinical success of macrolides is due to their activity against classical causative agents, intracellular pathogens, and some protozoa. Of great importance is their good tolerability profile, which allows their use in some «problem» categories of patients. Special attention should be paid to the representatives of 16-membered macrolides, which have certain properties making them different from other

antibiotics of this class. One of them is midecamycin, that is approved for the treatment of respiratory tract infections, including diphtheria and whooping cough, skin and soft tissues infections, and genitourinary tract infections. In this review a short pharmacological description of midecamycin is presented.

Key words: midecamycin, pharmacokinetics, antimicrobial activity, indications, review.

Введение

Клиническое значение макролидных антибиотиков практически не претерпевает изменений с течением времени. Как и прежде они являются

часто применяемыми препаратами при целом ряде инфекций, прежде всего внебольничного происхождения. Важной составляющей клинического успеха макролидов является не только активность в отношении обычных возбудителей, но и против внутриклеточных патогенов и некоторых простейших, что выгодно отличает этот класс препаратов, например, от пенициллинов. Отдельной особенностью

Контактный адрес:
Александр Ярославович Дзюблик
Эл. почта: treat@kiev.ua

макролидов является хороший профиль переносимости, что позволяет рассматривать их в качестве препаратов выбора у некоторых «проблемных» категорий пациентов. Некоторыми особенностями, отличающими их от других представителей этого класса антибиотиков, обладают 16-членные макролиды, к которым относятся спирамицин, джозамицин и мидекамицин. В данном обзоре рассмотрена клинико-фармакологическая характеристика мидекамицина [1–3].

Антимикробная активность мидекамицина

Структура мидекамицина. Мидекамицин образуется грибом *Streptomyces mycarofaciens*. Структурной особенностью мидекамицина является замена в 9-м положении 16-членного макролидного кольца ацетокси-группы и углеводного остатка в 4-м положении (рисунок). Препарат был разработан в 1976 г. фармацевтической компанией Meiji Seika Kaisha Ltd. (Йокогама, Япония) и применяется в клинической практике с 1985 г. Полусинтетическое производное мидекамицина – мидекамицина ацетат по сравнению с природным мидекамицином имеет улучшенные антимикробные и фармакокинетические свойства: он лучше всасывается в *желудочно-кишечном тракте* (ЖКТ) и создает более высокие тканевые концентрации [2, 4].

Особенности механизма действия и спектр активности. Как и у других макролидов, механизм антибактериального действия мидекамицина связан с торможением синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы.

Однако следует отметить, что существуют различия в характере связывания различных макролидов с пептидил-трансферазным центром 50S-субъединицы рибосомы. В отличие, например, от 14-членных макролидов, представители 16-членных макролидов способны соединяться сразу с тремя доменами пептидил-трансферазного центра [2, 5]. Это обеспечивает более стойкое связывание с рибосомой и более длительный антимикробный эффект.

В целом, по спектру антимикробной активности мидекамицин и мидекамицина ацетат не имеют принципиальных отличий от эритромицина (табл. 1). Как и другие 16-членные макролиды, мидекамицин в отдельных случаях может быть активным в отношении штаммов пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- или 15-членным макролидам [6].

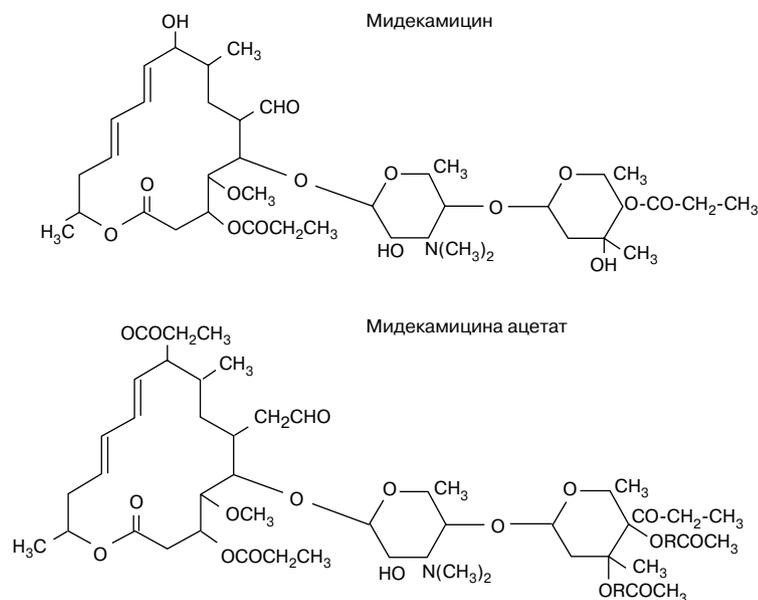
Грамположительная микрофлора. Мидекамицин и мидекамицина ацетат действуют на грамположительные кокки (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и др.). Они проявляют активность против некоторых штаммов *S. aureus*, устойчивых к эритромицину. Мидекамицин может быть более активен, нежели спирамицин или джозамицин, в отношении *S. pyogenes* [7]. В табл. 2 представлены сравнительные данные по чувствительности *S. pneumoniae*, выделенных в России, к макролидам [8]. Среди грамположительных палочек к препарату чувствительны *Corynebacterium diphtheriae* и *Listeria monocytogenes*.

Грамотрицательная микрофлора. Мидекамицин и мидекамицина ацетат активны в отношении грамотрицательных кокков и палочек – *N. gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *H. influenzae* и *Campylobacter jejuni*.

Внутриклеточные патогены. Так же как и другие макролиды, мидекамицин и мидекамицина ацетат активны против внутриклеточных патогенов. По активности в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella* spp. они практически не отличаются от эритромицина, по активности против *Chlamydia pneumoniae* уступают ему, а по действию на *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* имеют превосходство перед эритромицином и другими макролидами [9].

Анаэробы. Мидекамицин и мидекамицина ацетат умеренно активны против анаэробной флоры, за исключением фузобактерий.

Простейшие. Мидекамицин не действует на простейших.



Структура мидекамицина и мидекамицина ацетата.

Таблица 1. Активность макролидов *in vitro* (МПК₉₀, мг/л) в отношении основных возбудителей [2, 6]

Микроорганизм	Эритромицин	Рокситромицин	Азитромицин	Мидекамицин	Спирамицин
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1–1	0,1–2	0,25–1	0,5–2	0,25–1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,01–0,25	0,06–0,25	0,03–0,1	0,1–2	0,1–2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01–0,25	0,01–4	0,03–0,25	0,5	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,5–4	0,5–8	0,5–У	1–4	2–4
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,03–0,5	0,03–2	0,03–2	–	2–4
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03–1	0,03–2	0,01–0,06	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5–8	0,5–16	0,25–2	1–4	2–8
<i>Escherichia coli</i>	8–32	У	0,5–2	У	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	У	У	У	У	У
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,1–16	0,25–64	0,5–16	2–32	–

Примечание: У – устойчив

Таблица 2. Чувствительность к макролидам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в России

Препарат	Ч, %	УР, %	Р, %
Эритромицин	94	0	6
Кларитромицин	94	0,5	5,5
Азитромицин	94	0,5	5,5
Мидекамицин	96	3	1
Мидекамицина ацетат	94	4	2
Спирамицин	98	0	2

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные штаммы

Постантибиотический эффект. Мидекамицина ацетат обладает постантибиотическим эффектом против некоторых микроорганизмов. По длительности постантибиотического эффекта против *S. pyogenes* и *H. influenzae* он примерно равноценен эритромицину и другим 14-членным макролидам, а против стрептококков группы В, пневмококков, энтерококков, *S. aureus* и *S. epidermidis* превосходит их, проявляя такой эффект даже в отношении штаммов, устойчивых к эритромицину. При этом, наряду с прекращением размножения *S. aureus*, происходят существенные изменения его ультраструктуры [10, 11].

Механизмы развития резистентности микроорганизмов к макролидам. MLS-тип резистентности является основным механизмом развития резистентности микроорганизмов к 14-членным макролидам, который заключается в модификации мишени действия за счет метилирования 23S-рибосомальной РНК, как результат действия бактериальных метилаз. К мидекамицину и другим 16-членным макролидам резистентность по MLS-типу не вырабатывается, поскольку, в отличие от

14-членных препаратов, они не индуцируют выработку метилаз [12]. Для 16-членных макролидов менее характерны и такие механизмы резистентности, как изменение проницаемости клеточной стенки, инактивация антибиотика и эффлюкс [13–15]. Таким образом, микрофлора, устойчивая к 14-членным макролидам, может сохранять чувствительность к мидекамицину.

Фармакокинетика

Всасывание. Мидекамицин довольно быстро, но не в большой степени, всасывается в ЖКТ. При приеме внутрь в дозе 600 мг пиковая концентрация в крови, достигаемая через 1 ч, составляет 0,8 мг/л. При приеме 1000–1200 мг максимальная концентрация в крови развивается через 1–2 ч и равна 1,27–1,9 мг/л.

Мидекамицина ацетат быстрее, чем мидекамицин, и практически полностью всасывается в ЖКТ. Пища не влияет на скорость и полноту абсорбции при приеме таблеток, но может замедлить всасывание в случае использования суспензии [16]. Пиковая концентрация в сыворотке крови определяется через 40–60 мин. Она колеблется в диапазоне 1,3–3 мг/л, зависит от дозы и, в меньшей степени, от лекарственной формы (табл. 3). У детей после приема препарата в дозе 10–30 мг/кг пиковая концентрация в крови наблюдается через 1 ч, составляя, по различным данным, от 0,76 до 2,3 мг/л [17, 18].

Связывание с белками. Связывание мидекамицина ацетата с белками плазмы составляет около 47% и не зависит от дозы.

Распределение. Мидекамицин не создает высоких тканевых концентраций в организме. Наибольшие уровни, примерно равные концентрациям в сыворотке крови, определяются в бронхиальном

Таблица 3. Фармакокинетические параметры мидекамицина ацетата [17]

Доза	C _{max} , мг/л	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	M, %
400 (т)	1,65	1	0,61	0,9*
600 (т)	1,31	1	0,78	
600 (сс)	1,36	0,66	0,86	
800 (ор)	2,7	0,72	1	<0,5
800 (ор)*	1,3	0,75	0,73	0,225
800 (ор)**	1,9	0,75	1,52	0,4

Примечание: C_{max} – пиковая концентрация в сыворотке крови; T_{max} – время достижения пиковой концентрации; T_{1/2} – период полувыведения; M – доля препарата, экскретируемая с мочой; (т) – таблетки, (сс) – сухой сироп, (ор) – оральный сироп; * 1-я доза, ** 12-я доза.

секрете (табл. 4). Меньшие концентрации обнаруживаются в миндалинах, и лишь следы антибиотика выявляются в слизистой гайморовой пазухи.

Мидекамицина ацетат быстро диффундирует в экстраваскулярное пространство, создавая, в отличие от природного мидекамицина, терапевтические концентрации во многих тканях и средах. Наиболее высокие уровни, в несколько раз превышающие концентрации в крови, создаются в миндалинах, легких, бронхиальном секрете, слизистой носа, предстательной железе. Мидекамицина ацетат экскретируется в грудное молоко. Данные о проникновении антибиотика через гемато-энцефалический барьер отсутствуют.

Метаболизм. Мидекамицин и мидекамицина ацетат подвергаются интенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования в позиции С-14 лактонного кольца и деацетилирования С-4" микарозы. Некоторые из метаболитов обладают антимикробной активностью, примерно в 2 раза более слабой по сравнению с исходными веществами [17].

Экскреция. Главным путем выведения мидекамицина, мидекамицина ацетата и их метаболитов из организма является билиарная экскреция, с мочой экскретируется менее 10% [19]. Препараты имеют короткий период полувыведения – 0,6–1,5 ч, который может увеличиваться у пациентов с циррозом печени [20].

Иммуномодулирующая активность

Есть данные, свидетельствующие об иммуномодулирующем действии мидекамицина ацетата в отношении Т-киллеров, что сопровождается повышением их активности [21].

Нежелательные лекарственные реакции

Как мидекамицин, так и мидекамицина ацетат хорошо переносятся. В редких случаях могут отмечаться диспептические и диспепсические расстройства, проявляющиеся болями в животе, анорексией, тошнотой, рвотой, диареей. У некоторых больных отмечаются изменения активности трансаминаз печени и аллергические реакции в виде сыпей.

Таблица 4. Концентрации мидекамицина и мидекамицина ацетата в некоторых тканях и средах [17]

Ткань/среда	Препарат	Доза, мг	Время после приема, ч	C _s , мг/л	C _t , мг/кг или мг/л	Отношение C _t /C _s	
Миндалины	Мидекамицин	1000	1	1,9	0,3	0,16	
	Мидекамицина ацетат	600	1	1,6	2,4	1,5	
			2	1,3	4	3	
Бронхиальный секрет	Мидекамицин	1200	4	0,52*	0,56*	1,08	
					0,47**		
	Мидекамицина ацетат	600	2	4	0,81	5,16	6,37
					0,32	1,82	5,69
Мокрота	Мидекамицина ацетат	600	1	0,54	1,45	2,69	
			3	0,6	0,68	1,0	
			6	0,26	0,40	1,5	

Примечание: C_s – концентрация в сыворотке крови; C_t – концентрация в ткани или жидкости организма; * 1-й день; ** 3-й день; *** 10-й день.

По данным многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования мидекамицина и мидекамицина ацетата у детей, нежелательные явления со стороны ЖКТ при применении этих антибиотиков отмечаются в 2 раза реже, чем при применении эритромицина [22]. Это связано, по-видимому, с тем, что мидекамицин, являясь 16-членным макролидом, не влияет, в отличие от 14-членных препаратов, на моторику ЖКТ [23].

Лекарственные взаимодействия

Несмотря на то, что мидекамицин и мидекамицина ацетат характеризуются как слабые ингибиторы микросомальной системы цитохрома P450, они, согласно некоторым данным, могут в случае сочетания с теофиллином, карбамазепином или циклоспорином, повышать концентрации этих препаратов в крови [17, 24]. При вышеуказанных комбинациях необходимо целенаправленно контролировать состояние пациентов.

Клинические данные

Мидекамицин и мидекамицина ацетат находят довольно широкое применение в клинической практике, как у взрослых, так и у детей. Основными показаниями к их назначению являются инфекции дыхательных путей, в том числе дифтерия и коклюш, инфекции кожи и мягких тканей.

Стрептококковый тонзиллофарингит. Мидекамицин при 10-дневном приеме обладал высокой клинической эффективностью (96%) при стрептококковых ринофарингитах у больных в возрасте от 11 мес до 66 лет, эрадикация возбудителя составляла 87% [25]. В контролируемом исследовании при тонзиллофарингите у детей была установлена высокая клиническая (96%) и бактериологическая (85%) эффективность мидекамицина ацетата, который применялся 10-дневным курсом внутрь в дозе 50 мг/кг в сутки в 2 приема [26].

В рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность и безопасность диритромицина (500 мг 1 раза в сутки) и мидекамицина ацетата (600 мг 2 раза в сутки) при стрептококковом фарингите. В исследование было включено 60 пациентов. В группе диритромицина клиническая эффективность составила 100% (оценка была проведена у всех 30 пациентов этой группы). В группе мидекамицина ацетата эффективность терапии оценивалась у 28 (93,3%) из 30 пролеченных пациентов и также составила 100%. Бактериологическая эффективность в группе диритромицина и мидекамицина ацетата была 96,7 и 92,9% соответственно. Статистически значимых различий по клинической и бактериологической эффективности, а также

по количеству зарегистрированных нежелательных явлений между группами отмечено не было [27]. В другом нерандомизированном несравнительном исследовании, в которое было включено 110 пациентов с различными инфекциями верхних дыхательных путей, была отмечена высокая клиническая эффективность мидекамицина, за исключением 3 пациентов, у которых препарат был отменен в связи с нежелательными явлениями [28].

Острый средний отит. В сравнительном исследовании установлено, что по клинической (67%) и бактериологической (71%) эффективности при остром среднем отите мидекамицина ацетат в дозе 200 мг три раза в день не уступает рокситромицину [29]. При обострении хронического среднего отита его клиническая и бактериологическая эффективность ниже (44 и 50% соответственно).

Инфекции нижних отделов дыхательных путей. При инфекциях нижних дыхательных путей у детей (острые бронхиты, бронхопневмонии) мидекамицина ацетат по эффективности не уступал амоксицилину [21]. Согласно данным сравнительного рандомизированного исследования, у детей с бронхитами и внебольничными пневмониями, которые не поддавались лечению другими антибиотиками (пенициллин, ампициллин, ампиокс, олеандомицин, линкомицин, ко-тримоксазол), клиническая эффективность мидекамицина и мидекамицина ацетата не отличалась от таковой эритромицина и составляла около 95%. Имеются данные об успешном применении мидекамицина ацетата при пневмониях легионеллезной этиологии [30].

В многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность терапии диритромицином в течение 5 дней и мидекамицином в течение 7 дней у пациентов с острым бронхитом и обострением хронического бронхита. В исследование было включено 174 пациента, 87 из которых были в группе диритромицина (500 мг 1 раз в сутки) и 87 в группе мидекамицина (600 мг 2 раза в сутки). Клинический ответ был получен у 72 из 80 пациентов первой группы (90%) и у 74 из 83 пациентов второй (89,2%). Статистически достоверных различий между группами по клинической эффективности и переносимости отмечено не было [31].

Клиническая эффективность мидекамицина ацетата (200 мг 3 раза в сутки) сравнивалась с таковой рокситромицина (150 мг 2 раза в сутки) в двойном-слепом рандомизированном исследовании у пациентов с внебольничной пневмонией. Продолжительность терапии составила 14 дней. В исследование было включено 204 пациента – 101 в группе рокситромицина и 103 в группе мидека-

мицина. Клиническая эффективность составила 81,4% для рокситромицина и 70% для мидекамицина. По бактериологической эффективности препараты были сравнимы между собой. По частоте нежелательных явлений статистически значимых различий также не отмечалось: 4,3% в группе рокситромицина и 4% в группе мидекамицина [32].

При сравнении результатов применения бензилпенициллина (500 000 ЕД внутримышечно 6 раз в сутки) и мидекамицина (400 мг 3 раза в сутки) у больных внебольничной пневмонией с нетяжелым течением клиническая эффективность была сравнимой и характеризовалась высокими показателями [33].

Урогенитальные инфекции. Ряд контролируемых исследований посвящен оценке эффективности мидекамицина ацетата при урогенитальных инфекциях. Отмечен 100% эффект препарата при применении в дозе 1200 мг в сутки в течение 12 дней у больных обоего пола с неспецифическими уретритами, возбудителями которых были *C. trachomatis* и *U. urealyticum* [34]. Высокая эффективность мидекамицина ацетата зарегистрирована также при хламидийных цервицитах у женщин [35]. У мужчин с «уретропростатитами» хламидийной природы препарат не уступает по выраженности клинического эффекта доксициклину [36].

Инфекции кожи. Как свидетельствуют данные проведенного в нашей клинике контролируемого исследования, мидекамицин и мидекамицина ацетат по эффективности у детей с пиодермиями (90%) не уступает эритромицину [22].

Есть данные об успешном применении мидекамицина у небольшого числа пациентов с генерализованным пародонтитом в стадии обострения [37].

Противопоказания и меры предосторожности

Мидекамицин и мидекамицина ацетат противопоказаны лицам с гиперчувствительностью к данным антибиотикам. Поскольку мидекамицина

ацетат в больших количествах экскретируется в грудное молоко, его нельзя применять у кормящих женщин. В связи с отсутствием данных, подтверждающих безопасность препаратов для плода, назначение при беременности допустимо лишь в тех случаях, когда, по мнению врача, потенциальная польза превышает возможный риск.

Формы выпуска и дозировка

Мидекамицин зарегистрирован в России под торговой маркой Макропен® (KRKA, Словения) [38]. Формами выпуска являются таблетки по 0,4 г и порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 175 мг/5 мл во флаконах по 115 мл.

Доза мидекамицина у взрослых составляет 0,4 г 3 раза в сутки при максимальной суточной дозе 1,6 г.

Детям препарат назначается из расчета 30–50 мг/кг в сутки (в 2–3 приема). В зависимости от массы тела доза составляет: до 30 кг (10 лет) – 0,4 г 3 раза или 22,5 мл суспензии 2 раза в сутки; до 20 кг (6 лет) – 15 мл 2 раза в сутки; до 15 кг (4 года) – 10 мл 2 раза в сутки; до 10 кг (1–2 года) – 7,5 мл 2 раза в сутки; до 5 кг (5 мес) – 3,75 мл 2 раза в сутки.

Заключение

Целый ряд особенностей макролидов делает их актуальными даже спустя более 20 лет после их открытия. Важнейшими их характеристиками являются активность против типичных возбудителей, прежде всего инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей, а также активность в отношении «атипичных возбудителей», вызывающих инфекции дыхательных путей и урогенитального тракта. Безусловно, необходимо отметить хорошую фармакокинетику (высокие концентрации в тканях, накопление внутри клеток, низкое связывание с белками, отсутствие лекарственных взаимодействий) и доказанную безопасность препаратов этого класса.

Литература

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
2. Omura S., editor. Macrolide Antibiotics. 2nd edition. Academic Press; 2002.
3. Schonfeld W., Kirst H.A., editors. Macrolide Antibiotics. Birkhauser Verlag; 2002.
4. Kumazawa J., Yagisawa M. The history of antibiotics: The Japanese story. J Infect Chemother 2002; 8:125-33.

5. Di Giambattista M., Nyssen E., Engelborghs Y., et al. Kinetics of binding of macrolides, lincosamides and synergimycins to ribosomes. J Biol Med 1987; 262:8591-7.
6. Bryskier A., Butzler J.-P. Macrolides. In: Antibiotic and Chemotherapy. Finch R.G., et al.: editors. Churchill Livingstone, 2003. P. 310-25.
7. Mazzariol A., Zuliani J., Cornaglia G. Evaluation of 16-membered macrolides on Italian *Streptococcus pyogenes* isolates with different levels of sensitivity to erythromycin. Proceedings of 12th ECCMID, 21-24 April 2002, Milan, Italy. Abstr. P478.

8. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и соавт. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4:267-77.
9. Pereyre S., de Barbeyrac B., Renaudin H., et al. *In vitro* activity of midecamycin diacetate against *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2001; 47:240-1.
10. Ghosh G., Felmingham D., Ridgway G.L. Post-antibiotic effect studies with midecamycin acetate. In: Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy. Berlin, 1991: 2466-2467.
11. Hamilton-Miller J.M.T., Shach S. Post-antibiotic effects of miocamycin, roxithromycin and erythromycin on Gram-positive cocci. Int J Antimicrob Agents 1993; 2:105-9.
12. Kamimiya S., Weisblum B. Induction of ermCV by 16-membered macrolide antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:530-4.
13. Brisson-Noel A., Trieu-Cuot P., Courvalin P. Mechanism of action of spiramycin and other macrolides. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):13-23.
14. Chabbert Y.A. Early studies on *in vitro* and experimental activity of spiramycin: a review. J Antimicrob Chemother 1988; 22(Suppl. B):1-11.
15. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. J Infect Chemother 1999; 5:61-74.
16. Bryskier A., Butzler J.P. Macrolides. In: Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. O'Grady E., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. (Eds.). Churcill Livingstone. New York, etc., 1997: 377-393.
17. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states (part I). Clin Pharmacokinet 1989; 16:193-214.
18. Howard J.E., Nelson J.D., Clahsen J., et al. Otitis media of infancy and early childhood. Am J Dis Child 1976; 130:965-70.
19. Neu H.C. Bacterial resistance to other agents. In: Antibiotics in Laboratory Medicine. Lorian V. (Ed.). 3rd ed. Baltimore etc., 1991: 714-722.
20. Miglioli P.A., Pivetta P., Orlando R., et al. Pharmacokinetics of miocamycin, in patients with liver cirrhosis. Chemother 1989; 35:330-2.
21. Agostoni C., Giovannini M., Frascini F., et al. Comparison of miocamycin versus amoxycillin in lower respiratory tract infections in children. Clinical response and effect on natural killer activity. J Int Med Res 1988; 16:305-11.
22. Страчунский Л.С., Жаркова Л.П., Авдеева Т.Г. и соавт. Первое в России контролируемое сравнительное исследование антибиотиков у детей: макропен vs. эритромицин. Педиатрия 1995; 4:123-8.
23. Sifrim D., Janssens J., Vantrappen G. Effect of midecamycin acetate on gastrointestinal motility in humans. Int J Clin Pharm 1992; 12:71-9.
24. Periti P., Mazzei T., Mini E., et al. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin Pharmacokinet 1992; 23:106-31.
25. Ivankovic D. Clinical trial on midecamycin: statistical analysis. Midecamycin: data on file. KRKA.
26. Marchisio P., Calanchi A., Onorato J., et al. Studio multicentrico sulla faringotonsillite in eta pediatrica. Riv Inf Ped 1989; 4:239-49.
27. Ruggiero G., Utili R., Adinolfi L.E., et al. Clinical efficacy of dirithromycin versus miocamycin in tonsillopharyngitis. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl C):103-9.
28. Barrios Montes J.M., Martin Escobar E. Protocol study and results of the use of midecamycin for bacterial infections of the upper respiratory tract. An Otorrinolaringol Ibero Am 1991; 18:29-36.
29. Baba S. Double blind comparison of roxithromycin and midecamycin acetate in the treatment of suppurative otitis media. In: The 16th International Congress of Chemotherapy. Jerusalem, 1989 (abstr.).
30. Crose G.F., Mazzei L., Zechini F., et al. Terapia con miocamicina della polmonite da *Legionella pneumophila*: tre casi clinici. Ann Inst Forlanini 1987; 7:201-12.
31. Sacristan J.A., Elviro J., Garcia de Lomas J., et al. Double-blind clinical trial comparing 5 days of dirithromycin versus 7 days of diacetylmidecamycin in acute bronchitis and acute exacerbations of chronic bronchitis. Enferm Infec Microbiol Clin 1997; 15:357-60.
32. Soejima R, Niki Y, Hino J, et al. Double-blind comparative study of roxithromycin (RU 28965) and midecamycin acetate (MOM) in the treatment of pneumonia. Kansenshogaku Zasshi 1989; 63:501-29.
33. Дзюблик А.Я., Мухин А.А., Недлинская Н.Н., и соавт. Сравнительная эффективность мидекамицина и бензилпенициллина в лечении больных с внебольничной пневмонией с нетяжелым течением. Украинский химиотерапевтический журнал 2000; 5:43-5.
34. Furneri P.M., Roccasalva L., Fallica L., et al. Efficacy of miocamycin in the therapy of non-specific genital infections: non-gonococcal urethritis and acute urethral syndrome. Int J Pharm Res 1988; 8:111-6.
35. Signorelli C., Boni P., Galli M.G. Uso della miocamicina nella terapia delle infezioni cervicali da *Chlamydia trachomatis*. Clin Terap 1988; 124:383-6.
36. Melloni D., Cacciatore M., Curti Giardina M., et al. Studio clinico comparativo di efficacia e di tollerabilita fra dossiciclina e miocamicina in pazienti con uretroprostatite da *Chlamydia trachomatis*. Min Urol Nefrol 1987; 39:355-8.
37. Царев В.Н., Дмитриева Л.А., Филатова Н.А., соавт. Опыт применения рулида, сумамеда и макропена в комплексном лечении генерализованного пародонтига в стадии обострения. Стоматология 1997; 76:4-8.
38. Available from <http://www.regmed.ru/>.