

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

REVIEW OF LITERATURE

УДК 615.33-577.182.62

АЗИТРОМИЦИН: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.Г. Майданник

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Азитромицин: Клинические аспекты применения в педиатрической практике

Майданник В.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Открытие и внедрение в клиническую практику азитромицина, антибиотика из группы макролидов, явилось одним из важнейших достижений в области антимикробной терапии. Азитромицин является одним из наиболее часто назначаемых макролидов, что обусловлено рядом его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических свойств. В представленном обзоре дана характеристика азитромицина с позиций клинической фармакологии и клинической микробиологии с учётом положений доказательной медицины, а также результатов его практического применения в педиатрической практике для лечения целого ряда инфекционных заболеваний.

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

Azithromycin: Clinical aspects of the use in the pediatric practice

Maidannyk V.G.

A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The discovery and introduction into the clinical practice of azithromycin - macrolide antibiotics, was one of the most important advances in antimicrobial therapy detail. Azithromycin is one of the most commonly prescribed macrolides due to its unique pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. In this review was presented the characteristic of azithromycin based on clinical pharmacology and clinical microbiology considering to evidence-based medicine and as well as the results of practical application of azithromycin in pediatric practice for treating of infectious diseases.

Keywords: azithromycin, pharmacokinetics, antimicrobial activity, clinical indications, review.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – акад. НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

В настоящее время в клинической практике широко применяются макролидные антибиотики, которые были синтезированы с изменением основы эритромицина. Это привело к появлению новых соединений, обладающих более широким спектром действия, более благоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой, а также с лучшей толерантностью [1,2]. Одним из таких антибиотиков является азитромицин, который используется широко для лечения инфекций дыхательных путей, заболеваний, передающихся половым путем, инфекций, вызванных *Helicobacter pylori* и *Mycobacterium avium* и др.

Как известно, 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®) [3].

Целью данной статьи является представление фармакокинетики, антимикробной активности и клинического использования азитромицина.

Химический состав. Как известно, азитромицин (9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин) образован путем вставления метилозамещенного азота вместо карбонильной группы в 9а позиции агликонового кольца. Это структурно позволяет отнести данный препарат к 15-членным макролидам, которые, в свою очередь, также выделяют в отдельный подкласс - азалиды. Это изменение образует соединение, которое более стабильно к кислоте и имеет более длительный период полураспада ($t_{1/2}$), повышенное проникновение в ткани, большую сферу активности против грамотрицательных организмов по сравнению с эритромицином [4]. Азитромицин доступен в 250-, 500- или 600-мг таблетках немедленного действия, оральной суспензии (100-200 мг/5 мл) и внутривенном препарате (в ампулах лиофилизированного раствора 500 мг/10 мл).

Механизм действия и резистентности. Механизм действия азитромицина аналогичен эритромицину, он подавляет синтез белка в бактериальной клетке. 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 [5, 6].

В основе приобретенной резистентности к макролидам лежит несколько механизмов [7]. В частности, у большин-

ства бактерий устойчивость возникает в результате модификации мишени действия (MLSB резистентность). При этом происходит метилирование аденина в 23S-субъединице рибосомальной РНК, обусловленное наличием у бактерий особых erm-генов (erythromycin ribosome methylation), ответственных за синтез белков метилаз, которые вызывают диметилирование аденина 50S-субъединицы рибосомы, что нарушает связывание макролидов с мишенью действия [8]. Известно около 20 erm-генов, кодирующих синтез фермента метилазы; они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилирование мишени действия макролидов обуславливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК > 32–64 мг/л). Описано два варианта синтеза метилазы: конституитивный (природный) и индуцибельный. При конституитивном синтезе фермента, не зависящем от внешних условий, бактерии проявляют резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, имеющему структурное сходство с макролидами. Этот тип резистентности получил название MLSB типа. При индуцибельном синтезе фермента для его начала необходима индукция, осуществляемая у стрептококков всеми макролидами и линкозамидами; следовательно, микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам [8]. Кроме того, возможны мутации в рРНК и мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22.

Существует второй механизм развития резистентности — активное выведение антибиотиков из микробной клетки (эффлюкс) за счет помпы, осуществляемое несколькими транспортными системами. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая генами *mefA* и *mefE* [9]. Такой тип резистентности распространен среди *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многих грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 3 мг/л). При этом сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам — М-тип. Имеются также транспортные системы, осуществляющие избирательное выведение линкомицина или олеандомицина [8].

Известна также 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*, *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* отсутствует [10].

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.) [3].

Однако следует подчеркнуть, что в России проблема резистентности пневмококков к макролидам не является злободневной, наиболее весома проблема устойчивости к котримоксазолу и тетрациклам. Количество резистентных к азитромицину пневмококков находится в пределах всего 6%, что приблизительно соответствует количеству резистентных штаммов к кларитромицину и эритромицину [3].

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 обнаруживаются у детей (особенно находящихся в закрытых детских коллективах), у пациентов после недавней госпитализации и в случаях выделения пенициллинорезистентных штаммов [3].

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 случаев 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 [3].

Другой потенциальной проблемой является устойчивость *Streptococcus pyogenes*. Хотя в России и США количество резистентных к азитромицину штаммов пиогенных стрептококков не превышает 7-8% [11, 12], есть сообщения из отдельных центров (Китай), где уровень резистентности к макролидам, в частности к эритромицину, достигает 90% и более. Доминирующим механизмом резистентности в России у *S. pyogenes* является эффлюкс, кодируемый геном *mefA* [3].

Фармакокинетика. Структурные изменения в базе эритромицина, использованные для синтеза усовершенствованных макролидов привели к улучшению фармакокинетических свойств. По сравнению с эритромицином азитромицин более стабилен к кислоте и имеет большую оральную биодоступность (37%) [4].

Биодоступность таблеток, саше или суспензии азитромицина не зависит от приема пищи [13, 14].

Фармакокинетика одной дозы эритромицина, кларитромицина, азитромицина и телитромицина представлена в табл.1. При этом указанные параметры сравнивали при средних значениях после орального приема одной 500 мг дозы

препарата или 800 мг дозы для телитромицина. Очевидны некоторые различия в фармакокинетике этих антимикробных препаратов. Во-первых, наивысшая концентрация в сыворотке (*C_{max}*) азитромицина после приема 500 мг дозы в пять раз ниже той, которая достигается такой же дозой кларитромицина или телитромицина. Хотя концентрации азитромицина низкие в сыворотке, концентрации в тканях значительно выше, о чем будет описано далее. Во-вторых, окончательный период полураспада азитромицина и телитромицина достаточно долгий, чтобы ограничиться одной дозой в день. Связывание протеина выше для кларитромицина и телитромицина (60-70%) по сравнению с азитромицином (7-50%).

Таблица 1

Сравнительная фармакокинетика макролидных антибиотиков

Параметр	Эритромицин	Азитромицин	Кларитромицин	14-гидрокси-кларитромицин	Телитромицин
Биодоступность %	25	37	55	35	57
<i>C_{max}</i> (мг/л)	0.3-0.9	0.4	2.1-2.4	0.6	1.9-2.0
<i>t_{max}</i> (ч)	3-4	2	2	2-3	1.0
<i>t_{1/2}</i> (ч)	2-3	40-68	3-5	4-7	7.16-13
AUC (мг/л Ч ч)	8	3.4	19	5.7	7.9-8.25

Примечания: AUC - зона под кривой зависимости «концентрация – время»; *C_{max}* - максимальная концентрация сыворотки; *t_{max}* - время до максимальной концентрации сыворотки; *t_{1/2}* - период полураспада в сыворотки крови.

А.В. Веселов и Р.С. Козлов [3] обращают внимание, что 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 AUC был также несколько ниже у детей младшего возраста: 1,8 мг·ч/л и 3,1 мг·ч/л [15, 16]. При внутривенном введении фармакокинетика азитромицина не зависит от возраста пациента [17].

Макролиды являются липофильными и поэтому широко представлены в жидкостях в организме и тканях. Для азитромицина средняя концентрация в тканях от 2 до 20 раз больше, чем концентрация в сыворотке крови [18, 19]. Концентрация в тканях не достигает пика до истечения 48 часов после приема азитромицина и сохраняется в течение последующих нескольких дней [4]. Через 24 часа после последней дозы принятого лекарства, концентрация кларитромицина и азитромицина в жидкости эпителиальной выстилки клеток легкого превышала концентрацию в сыворотке в 20 раз [20]. Измерения в этом интервале также показали, что концентрация в альвеолярных макрофагах была в 400 раз (для кларитромицина) и 800

раз (для азитромицина) выше, чем соответствующая концентрация в сыворотке крови.

Выведение азитромицина происходит сначала в кал в неизменном виде и минимальное выделение с мочой [21]. В отличие от кларитромицина азитромицин не взаимодействует с системой цитохрома P450 [22]. У пациентов с легкой или средней печеночной недостаточностью изменения дозировки не являются необходимыми [22, 23].

Спектр антимикробного действия. Сравнительные *in vitro* данные чувствительности для эритромицина, кларитромицина, азитромицина и телитромицина показаны в табл.2.

Наибольшая активность азитромицина как представителя класса макролидов отмечена в отношении грамположительных возбудителей, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинорезистентных штаммов). Азитромицин, как и все макролиды, не активен в отношении энтерококков [24].

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* [25, 26].

Таблица 2

Сравнительная *in vitro* активность макролидных/кетolidных антибиотиков*

Организм	Эритромицин	Азитромицин	Кларитромицин	Телитромицин
Грамположительные аэробы				
<i>Streptococcus pyogenes</i>				
чувствительные к эритромицину	0.06–0.12	0.12–0.25	0.06–0.12	0.03
ermA устойчивость	1–32	16–32	2–16	0.015–0.25
ermB устойчивость	>64	>64	>64	>8
mefA устойчивость	8–16	8	8–16	0.25–1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				
чувствительные к эритромицину	0.03–0.12	0.06–0.25	0.03–0.12	0.08–0.03
устойчивые к эритромицину ermB	≥32	≥64	≥64	0.125–0.5
устойчивые к эритромицину mefA	8–16	8–16	8	0.25–1
Грамотрицательные аэробы				
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	2–4	4–16	2–4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.125–0.25	0.06–0.12	0.12–0.25	0.12
<i>Legionella pneumophila</i>	0.12–2	0.25–2	0.06–0.25	0.015–0.06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.5	0.25		0.12
Другие патогены				
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0.06–0.25	0.125–0.25	0.03–0.06	0.06–0.25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≤0.015–0.06	≤0.015	≤0.015–0.03	≤0.015

Примечание. * - Значения выражены как МИС 90 (мг/л). Диапазоны указывают различные значения, показанные в ссылках.

Одной из наиболее клинически важных характеристик является высокая активность азитромицина в отношении «атипичных» и внутриклеточных патогенов, а также возбудителей инфекций, передающихся половым путем. 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*, *S. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum* [27-31]. Значения МПК азитромицина составляют для *M. pneumoniae* 0,03 мг/л, *S. trachomatis* — 0,125 мг/л.

В настоящее время имеются как лабораторные, так и клинические данные, свидетельствующие об активности азитромицина в отношении некоторых видов возбудителей малярии (*Plasmodium* spp.), токсоплазма (*Toxoplasma gondii*), коклюша (*Bordetella pertussis*), болезни Лайма (*Borrelia burgdorferi*), а также комплекса *Mycobacterium avium* [32-36]. Азитромицин является наиболее активным препаратом среди всех макролидов в отношении *Brucella melitensis*, *Rickettsia rickettsii* др. [37, 38].

Клиническое использование. Инфекции верхних дыхательных путей. Азитромицин эффективен против самых часто изолированных бактериальных причин тонзиллофарингита, острого среднего отита и синусита.

При остром среднем отите, одном из наиболее частых заболеваний у детей, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* оказались основными возбудителями (более 60% случаев). Частота выделения *M. catarrhalis*, *Str. pyogenes*, *Staph. aureus* составляла менее 20% случаев; риновирусы, вирус гриппа обнаруживали в среднем у 15-20% больных [39]. При сравнительной оценке эффективности азитромицина (3-дневный курс лечения при однократном введении в сутки 10 мг/кг) и амоксициллина (10-дневный курс лечения по 10 мг/кг 3 раза в сутки) клиническое излечение или улучшение наблюдали у 98% больных, леченных азитромицином, и у 94% — амоксициллином. По результатам исследования 154 детей было сделано заключение об одинаковой эффективности препаратов и хорошей переносимости.

Сходные данные были получены при лечении азитромицином (3-дневный курс лечения по 10 мг/кг в сутки) или амоксициклавом (в течение 10 дней, с распределением стандартной суточной дозы на три приема) 157 детей с острым средним отитом [39]. Излечение или улучшение наблюдали у 95% детей, леченных азитромицином, и у 98% — амоксициклавом, при этом наблюдали в два раза большую частоту полного излечения у детей, получавших азитромицин. Подобные данные были получены в серии других исследований на большом числе наблюдений больных острым средним отитом взрослых и детей. 3-дневный курс лечения азитромицином по

эффективности был сравним с 10-дневным курсом лечения амоксициллином, амоксиклавом, кларитромицином, при одинаковой переносимости.

Кроме того, было показано, что при остром среднем отите одна доза орального приема внутрь азитромицина 30 мг/кг является эффективной, как 10-дневный курс высокой дозой амоксициллина [40].

Интерес представляют данные сравнительной оценки эффективности 3- и 5-дневного курсов лечения азитромицином при приеме полной дозы препарата один раз в сутки или амоксициллином в течение 10 дней при введении три раза в сутки — в 13 медицинских центрах. Клиническая эффективность коротких курсов лечения азитромицином была сравнима с 10-дневными курсами лечения амоксициллином. Частота возникновения побочных реакций в сравниваемых группах больных была сходной [39].

Были получены практически одинаковые результаты многоцентровой оценки эффективности коротких курсов лечения стрептококкового тонзиллита и фарингита азитромицином (3- или 5-дневный режимы лечения, полная доза — один раз в сутки), 10-дневного курса лечения феноксиметилпенициллином, 10-дневного курса лечения эритромицином (разовая доза 3 раза в сутки) или кларитромицином (разовая доза 2 раза в сутки).

Результаты изучения антимикробной активности азитромицина при инфекциях верхних отделов дыхательных путей показали схожую активность препарата с другими макролидами в отношении *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, он превышал их по активности против *H. influenzae*.

Анализ полученных данных показал, что при инфекциях верхних дыхательных путей 3-дневный курс лечения азитромицином оказался по результатам сравним с 10-дневными курсами терапии другими антибиотиками (эритромицином, феноксиметилпенициллином, амоксиклавом и др.).

Практическая значимость удобства применения азитромицина короткими курсами (3 или 5 дней) при назначении препарата один раз в сутки очевидна. Полное клиническое и микробиологическое излечение инфекций верхних дыхательных путей посредством коротких схем лечения азитромицином выявлено и при оценке отдаленных результатов. Продолжительные схемы антибиотикотерапии феноксиметилпенициллином или эритромицином, например, стрептококкового тонзиллита и фарингита, часто сопровождались несоблюдением режимов лечения и, как следствие, возникновением рецидивов заболевания. Короткие курсы лечения азитромицином превосходят традиционные не только по удобству применения, но и по полноте излечения. Такие режимы лечения особенно удобны в детской практике, поскольку с большей гарантией обеспечивают их полное соблюдение и излечение ребенка в более короткие сроки.

Исследования лечения острого синусита азитромицином привели к выводу, что трехдневный прием (500 мг в день) был так же эффективен, как 10-дневный курс лечения амоксициллином-клавулатом. Кроме того, использование одной дозы 2 г азитромицина в микрогранулах с формулой пролонгированного действия имел схожий показатель эффективности лечения, как 10-дневный курс левофлоксацина [41, 42]. Азитромицин утвержден как препарат второго ряда при лечении фарингита [1, 2].

При инфекциях верхних дыхательных путей рекомендованная доза азитромицина для взрослых составляет 500 мг в первый день и далее 250 мг один раз в день со 2-го по 5-й день. Для детей могут использоваться следующие дозировки азитромицина для лечения среднего отита: 30 мг/кг одной дозой, 10 мг/кг один раз в день в течение 3-х дней или 10 мг/кг в первый день и далее по 5 мг/кг в сутки со 2-го по 5-й день. Азитромицин также разрешен для лечения острого бактериального синусита; дозировка для взрослых 500 мг в день в течение 3-х дней или одна 2 г доза формулы пролонгированного действия; для детей - 10 мг/кг один раз в день в течение 3-х дней.

Инфекции нижних дыхательных путей. Высокая эффективность коротких курсов лечения азитромицином была показана на большом клиническом материале и при инфекциях нижних отделов дыхательных путей (острый, обострение хронического бронхита (АЕСВ), внебольничная пневмония, в том числе вызываемая атипичными возбудителями). В последнем случае достаточная результативность лечения (клиническое и микробиологическое излечение) объяснялась не только достаточной активностью антибиотика в отношении *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*, но и, главным образом, цито- и фармакокинетическими свойствами: созданием высоких концентраций препарата в тканях легких и бронхиального дерева, в полиморфноядерных лейкоцитах и альвеолярных макрофагах [39].

При бронхите (остром, обострении хронического) в многоцентровых испытаниях по соответствующей программе сравнительно оценивали эффективность двух режимов терапии азитромицином: 5-дневный курс (500 мг в первый день, по 250 мг один раз в сутки в 5 последующих дней — 1,5 г на полный курс лечения); 3-дневный курс (по 500 мг один раз в сутки в течение 3 дней — 1,5 г на курс лечения). Одновременно в тех же исследованиях сравнивали эффективность 5- или 3-дневного курсов терапии азитромицином и 10-дневного лечения цефаклором или амоксиклавом. Возбудителями заболеваний в большинстве случаев были *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. При сравнении клинической эффективности лечения азитромицином (5-дневный курс), цефаклором (10-дневный курс) или амоксикла-

вом получены близкие результаты (92-96, 94 и 87% соответственно). Элиминацию возбудителя наблюдали в среднем в 86-91% случаев. При этом азитромицин по результатам микробиологического исследования превосходил цефаклор (элиминация *H. influenzae* отмечена у 94,5%, леченных азитромицином, и у 61%, получавших цефаклор). То есть короткий курс лечения азитромицином был сопоставим по результатам со стандартными схемами лечения обострений хронического бронхита средней тяжести течения [39].

Азитромицин (500 мг в день 1 и далее 250 мг в день 4 дня) был эквивалентным цефаклору у пациентов с амбулаторной внебольничной пневмонией [43]. Результаты лечения внебольничной пневмонии были схожи между 3-дневным курсом азитромицина (1 г в день) и 7-дневным курсом амоксициллина-клавулата [44]. Два сравнительных исследования показали, что эффективность одной 2 г дозы азитромицина в микрогранулах с формулой пролонгированного действия была эквивалентна 7-дневному курсу кларитромицина пролонгированного действия или левофлоксацина для лечения легкой или средней внебольничной пневмонии у взрослых [45, 46].

В анализах случайных контрольных исследований, сравнивающих азитромицин с альтернативными антимикробными препаратами, оказалось, что азитромицин имеет сравнимые клинические показатели эффективности для лечения острого бронхита и АЕСВ и наивысшую эффективность в лечении внебольничной пневмонии [47, 48]. Для лечения АЕСВ азитромицин (500 мг в день 3 дня) был так же эффективен, как кларитромицин (500 мг два раза в день 10 дней) [49]. Эквивалентная эффективность была также продемонстрирована между 3- или 5-дневным курсом азитромицина с 5-дневным курсом моксифлоксацина или 7-дневным курсом левофлоксацина для лечения АЕСВ [50, 51].

Азитромицин оказался эффективным при лечении внебольничной пневмонии у пациентов, которым требуется госпитализация. Монотерапия с внутривенным азитромицином была также эффективна, как респираторный флюороквинолон или β -лактам плюс макролидный антибиотик для пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией [52-54]. Последние сравнительные исследования показали эквивалентную эффективность между респираторным флюороквинолоном и цефтриаксоном плюс азитромицином или кларитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией, которым требуется госпитализация [55-57]. Другие исследования подразумевают преимущество в дуальной эмпирической терапии, включая макролид в сокращении смертности у пациентов с внебольничной пневмонией или бактериальной пневмококковой пневмонии [58-60]. Монотерапия азитромициновой успешно излечила 96% пациентов (22/23) госпитализированных с легионеллез-

ной пневмонией со средней общей продолжительностью антибактериальной терапии (внутривенной и оральной) 7,92 дня [61].

Принятая доза азитромицина для лечения инфекций нижних дыхательных путей – 500 мг в первый день, и далее 250 мг со 2-го по 5-й день. Альтернативный режим для лечения АЕСВ – 500 мг в день 3 дня. Рекомендованное лечение внебольничной пневмонии с формулой микрогранул пролонгированного действия азитромицина – одна 2 г доза. Рекомендованная доза внутривенного азитромицина для лечения внебольничной пневмонии – 500 мг в день минимум 2 дня и далее орально азитромицин 500 мг в день до завершения 7-10 дневного курса.

Азитромицин для внутривенного применения пока не получил одобрения для использования у детей.

Согласно рекомендациям Американского торакального общества, Общества инфекционистов США, Группы консенсуса Канады по внебольничной инфекции, наиболее целесообразным считается применение при внебольничной пневмонии азитромицина, в том числе для внутривенного введения (при тяжелом течении). Для первоначальной терапии госпитализированных больных рекомендуют назначать β -лактамы антибиотики в сочетании с макролидами, с учетом данных *in vitro* [43, 62, 63]. Основой рекомендации азитромицина является спектр действия препарата, перекрывающий предполагаемых типичных и атипичных возбудителей пневмонии [62]. Это является особенно важным с точки зрения варьирующих данных о составе ее возбудителей. Так, при анализе результатов 16 исследований частота выделения *S. pneumoniae* в качестве возбудителя пневмонии колебалась от 1 до 76%. *H. influenzae* среди этиологических агентов занимала второе место по частоте выделения (5-22%). На долю внутриклеточных возбудителей приходилось около 25%, причем отмечено, что госпитализация требовалась лишь для 5% больных. Тяжелое течение пневмонии отмечали при наличии таких факторов риска, как пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, развитие септического шока. С учетом этих данных выбор и назначение азитромицина при внебольничной пневмонии является наиболее целесообразным, в связи с его наибольшей активностью против *H. influenzae* и *M. catarrhalis* среди сравниваемых препаратов.

Эффективность применения азитромицина при лечении внебольничной пневмонии у детей с позиции доказательной медицины детально представлена в недавно опубликованном обзоре [64].

Азитромицин оказался эффективным в предотвращении и лечении диссеминированного *Mycobacterium avium complex* (MAC) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Азитромицин эффективен для профилактики диссеминированного MAC заболевания у пациентов с CD4 коли-

чествами менее, чем 100 клеток/мм³. В сравнительном исследовании с рифабутином коэффициент заболеваемости за один год рассеянного МАС заболевания был 15,3% в группе рифабутина (300 мг/д) в сравнении 7,6% в группе азитромицина (1200 мг в неделю) [65]. Комбинация азитромицина и рифабутина уменьшила коэффициент заболеваемости за один год МАС до 2,8%, но 22,7% пациентов прекратили терапию из-за связанной с лекарством токсичностью по сравнению с 13,5% пациентов, которые получали только азитромицин.

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 месяцев и старше по следующим показаниям: острый средний отит, острый бактериальный синусит, внебольничная пневмония, фарингит и тонзиллофарингит [66]. В Украине азитромицин в виде препарата сумамед разрешен к применению детям с массой тела 5 кг и более.

Отдельным показанием в отношении детей является применение азитромицина для лечения коклюша. Langley et al. [67] 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 [67].

Есть данные отдельных исследований по применению азитромицина у детей при шигеллезе [68], неосложненном брюшном тифе [69] и вульгарных угрях [70].

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%) [71].

Таким образом, азитромицин является уникальным препаратом при лечении многих инфекционных заболеваний в детском возрасте, в частности препарат является важнейшим компонентом терапии при респираторных инфекциях. Уникальные фармакокинетические параметры азитромицина позволили снизить длительность его применения до нескольких дней, а в некоторых случаях и до однократного приема, а также и для ступенчатой терапии, в связи с появлением формы для внутривенного применения. Азитромицин является одним из немногих антибиотиков, который разрешен для применения у детей с раннего возраста. Очень важно, что препарат обладает неантибиотическими свойствами, которые имеют клиническое значение.

Литература

1. Майданник В.Г. Современные макролиды и их применение в клинической практике. К.:ВБ «Аванпост-Прим», 2012.-326 с.
2. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolids (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Med Clin N Am* 2011; 95(4):761-791.
3. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2006;8(1):18-32.
4. Piscitelli S.C., Danziger L.H., Rodvold K.A. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992;11(2):137-152.
5. Sturgill M.G., Rapp R.P. Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. *Ann Pharmacother* 1992;26(9):1099-1108.
6. Hansen L.H., Mauvais P., Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 1999;31(2):623-631.
7. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482-492.
8. Зубков М.Н. Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов. *Пульмонология.* 2007; (5):5-13.
9. Shain C.S., Amsden G.W. Telithromycin: the first of the ketolides. *Ann Pharmacother* 2002;36(3):452-464.
10. 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; 11:107-118.
11. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-1. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7:154-166.
12. 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.
13. Foulds G., Luke D.R., Teng R. et al. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl C):37-44.
14. Chandra R., Liu P., Breen J.D. et al. Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(3):247-259.

15. 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; 37:314-16.
16. 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; 39:1875-1877.
17. Jacobs R.F., Maples H.D., Aranda J.V. et al. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:34-39.
18. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl A):73-82.
19. Frascini F., Scaglione F., Pintucci G. et al. The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27(Suppl A):61-65.
20. Rodvold K.A., Gofried M.H., Danziger L.H. et al. Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(6):1399-1402.
21. Ballow C.H., Amsden G.W. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother* 1992; 26(10):1253-1261.
22. Westphal J.F. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(4):285-295.
23. Mazzei T., Surrenti C., Novelli A. et al. Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl E):57-63.
24. 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; 5:269-276.
25. 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; 51:237-243.
26. Trautmann M., Riediger C., Moricke A. et al. Combined activity of azithromycin and lansoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1999; 4:113-120.
27. 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; 9:838-841.
28. 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; 41:313-315.
29. 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; 40:212-214.
30. 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. *Chemo-therapy* 2005; 51:89-92.
31. 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.
32. Cantin L., Chamberland S. In vitro evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1993-1996.
33. 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 I):47-49.
34. Hunfeld K.P., Kraiczy 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; 15:11-17.
35. 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; 46:2518-2524.
36. Bermudez L.E., Yamazaki Y. Effects of macrolides and ketolides on mycobacterial infections. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3221-3228.
37. O'Sullivan N., Wise R. Macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 1990; 3: 743-750.
38. Garcia-Rodriguez J., Bellido J. et al. In vitro activities of new macrolides and rifapentine against *Brucella* spp. *Antimicrob. Agents Chemother* 1993; 37: 911-915.
39. Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Юдин С.М. Азитромицин (сумамед) — в лечении инфекций дыхательных путей. *Антибиотики и химиотерапия* 1996; 41(2): 52-61.
40. Arguedas A., Emparanza 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(2):153-161.
41. 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(2): 194-200.

42. Henry D.C., Riffer E., Sokol W.N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2770–2774.
43. Kinasewitz G., Wood R.G. Azithromycin versus cefaclor in the treatment of acute bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10(10):872–877.
44. Paris R., Confalonieri M., Dal Negro R. et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J Chemother* 2008;20(1):77–86.
45. Dreobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E. et al. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005;128(4):2230–2237.
46. D'Ignazio J., Camere M.A., Lewis D.E. et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):4035–4041.
47. Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P., Chew P. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(5):691–703.
48. Panpanich R., Lerttrakarnnon P., Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001954.
49. 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(1):31–39.
50. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S. et al. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003;123(3):772–777.
51. Zervos M., Martinez F.J., Amsden G.W. et al. Efficacy and safety of 3-day azithromycin versus 5-day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):56–61.
52. Vergis E.N., Indorf A., File T.M. Jr et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160(9):1294–1300.
53. 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: the Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1796–1802.
54. Feldman R.B., Rhew D.C., Wong J.Y. et al. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 31/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1718–1726.
55. 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(5):329–336.
56. Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002;24(8):1292–1308.
57. Correa J.C., Badaro R., Bumroongkit C. et al. Randomized, open-label, parallel group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003;25(5):1453–1468.
58. Weiss K., Low D.E., Cortes L. et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004;11(8):589–593.
59. GarciaVazquez E., Mensa J., Martinez J.A. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(3):190–195.
60. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M. et al. Addition of a macrolide to a betalactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):389–395.
61. Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S. et al. Azithromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1475–1480.
62. Niederman M.S., Boss J., Campbell S. et al. American thoracic society guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and critical antimicrobial therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1418–1426.
63. Worm A., Osterlind M. Azithromycin levels in cervical mucus and plasma after a single 1g oral dose for chlamydial cervicitis. *Genitourin Med.* 1995;71:244–247.

64. Майданник В.Г. Внебольничные пневмонии у детей: Применение азитромицина с позиции доказательной медицины. *Межд. журн. педиатр., акуш. и гинекол.* 2012; 2(1): 95-111.
65. Dore M.P., Leandro G., Realdi G. et al. Effect of pre-treatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45(1):68-76.
66. Buck M.L. Pediatric therapy update: azithromycin. *Pediatric Pharmacotherapy* 2005; 11(4).
67. 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.
68. 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; 23:367-368.
69. 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; 38:951-957.
70. Kapadia N., Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol* 2004; 43:766-767.
71. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:135-139.
8. Zubkov M.N. Sovremennyye problemy rezistentnosti pnevmoatrofnykh patogenov. *Pulmonologiya*. 2007; (5):5-13.
9. Shain C.S., Amsden G.W. Telithromycin: the first of the ketolides. *Ann Pharmacother* 2002;36(3):452-464.
10. 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; 11:107-118.
11. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Shpynev K.V. i soavt. Antibiotikorezistentnost *Streptococcus pyogenes* v Ros-sii: rezultaty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS-1. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2005; 7:154-166.
12. 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.
13. Foulds G., Luke D.R., Teng R. et al. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *J Antimicrob Chemother* 1996;37(Suppl C):37-44.
14. Chandra R., Liu P., Breen J.D. et al. Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(3):247-259.
15. 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; 37:314-16.
16. 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; 39:1875-1877.
17. Jacobs R.F., Maples H.D., Aranda J.V. et al. Pharmacokinetics of intravenously administered azithromycin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:34-39.
18. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):73-82.
19. Fraschini F., Scaglione F., Pintucci G. et al. The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl A):61-65.
20. Rodvold K.A., Gotfried M.H., Danziger L.H. et al. Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(6):1399-1402.
21. Ballou C.H., Amsden G.W. Azithromycin: the first azalide antibiotic. *Ann Pharmacother* 1992;26(10):1253-1261.
22. Westphal J.F. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an

Reference

1. Maidanyk V.G. Sovremennyye makrolidy i ikh primeneniye v klinicheskoy praktike. K.:VB «Avanpost-Prim», 2012:326.
2. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolides (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Med Clin N Am* 2011; 95(4):761-791.
3. Veselov A.V., Kozlov R.S. Azitromitsin: sovremennyye aspekty klinicheskogo primeneniya. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter*. 2006;8(1):18-32.
4. Piscitelli S.C., Danziger L.H., Rodvold K.A. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992;11(2):137-152.
5. Sturgill M.G., Rapp R.P. Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. *Ann Pharmacother* 1992;26(9):1099-1108.
6. Hansen L.H., Mauvais P., Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 1999;31(2):623-631.
7. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002; 34:482-492.

- update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(4):285–295.
23. Mazzei T., Surrenti C., Novelli A. et al. Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):57–63.
 24. 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; 5:269-276.
 25. 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; 51:237-243.
 26. Trautmann M., Riediger C., Moricke A. et al. Combined activity of azithromycin and lansoprazole against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1999; 4:113-120.
 27. 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; 9:838-841.
 28. 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; 41:313-315.
 29. 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; 40:212-214.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Cantin L., Chamberland S. In vitro evaluation of the activities of azithromycin alone and combined with pyrimethamine against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1993-1996.
 33. 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 I):47-49.
 34. 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; 15:11-17.
 35. 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; 46:2518-2524.
 36. Bermudez L.E., Yamazaki Y. Effects of macrolides and ketolides on mycobacterial infections. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3221-3228.
 37. O'Sullivan N., Wise R. Macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics. *Cur. Opin. Infect. Dis.* 1990; 3: 743-750.
 38. Garcia-Rodriguez J., Bellido J. et al. In vitro activities of new macrolides and rifapentine against *Brucella* spp. *Antimicrob. Agents Chemother* 1993; 37: 911–915.
 39. Fomina I.P., Smirnova L.B., Yudin S.M. Azitromitsin (sumamed) – v lechenii in-fektsiy dykhatelnykh putey. *Antibiotiki i khimioterapiya* 1996; 41(2): 52–61.
 40. Arguedas A., Emparanza 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(2):153–161.
 41. 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(2):194–200.
 42. Henry D.C., Riffer E., Sokol W.N. et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2770–2774.
 43. Kinasewitz G., Wood R.G. Azithromycin versus cefaclor in the treatment of acute bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10(10):872–877.
 44. Paris R., Confalonieri M., Dal Negro R. et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J Chemother* 2008;20(1):77–86.
 45. Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E. et al. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005;128(4):2230–2237.
 46. D'Ignazio J., Camere M.A., Lewis D.E. et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):4035–4041.
 47. Contopoulos-Ioannidis D.G., Ioannidis J.P., Chew P. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(5):691–703.
 48. Panpanich R., Lertrakarnnon P., Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections.

- Cochrane Database Syst Rev 2008;1:CD001954.
49. 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(1):31–39.
 50. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S. et al. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003;123(3):772–777.
 51. Zervos M., Martinez F.J., Amsden G.W. et al. Efficacy and safety of 3-day azithromycin versus 5-day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):56–61.
 52. Vergis E.N., Indorf A., File T.M. Jr et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160(9):1294–1300.
 53. 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: the Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(7):1796–1802.
 54. Feldman R.B., Rhew D.C., Wong J.Y. et al. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 3 1/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1718–1726.
 55. 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(5):329–336.
 56. Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002;24(8):1292–1308.
 57. Correa J.C., Badaro R., Bumroongkit C. et al. Randomized, open-label, parallel group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral step-down gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral step-down clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003;25(5):1453–1468.
 58. Weiss K., Low D.E., Cortes L. et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004;11(8):589–593.
 59. GarciaVazquez E., Mensa J., Martinez J.A. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(3):190–195.
 60. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M. et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):389–395.
 61. Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S. et al. Azithromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1475–1480.
 62. Niederman M.S., Boss J., Campbell S. et al. American thoracic society guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and critical antimicrobial therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1418–1426.
 63. Worm A., Osterlind M. Azithromycin levels in cervical mucus and plasma after a single 1g oral dose for chlamydial cervicitis. *Genitourin Med.* 1995;71:244–247.
 64. Maidannyk V.G. Vnebolnichnyye pnevmonii u detey: Primenyeniye azitromitsina s pozitsii dokazatelnoy meditsyny. *Mezhd. zhurn. pediatr., akush. i ginekol.* 2012; 2(1): 95–111.
 65. Dore M.P., Leandro G., Realdi G. et al. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45(1):68–76.
 66. Buck M.L. Pediatric therapy update: azithromycin. *Pediatric Pharmacotherapy* 2005; 11(4).
 67. 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.
 68. 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; 23:367–368.
 69. 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; 38:951–957.
 70. Kapadia N., Talib A. Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol* 2004; 43:766–767.
 71. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:135–139.

Сведения об авторе:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2012