

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ
КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

А. Г. Захаренко

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МАКРОЛИДОВ

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 615.281.9(075.9)
ББК 52.817.211.1я78
3-38

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии Гомельского государственного медицинского университета Е. И. Михайлова; каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

Захаренко, А. Г.

3-38 Клиническая фармакология макролидов : учебно-методическое пособие / А. Г. Захаренко. – Минск : БГМУ, 2025. – 56 с.

ISBN 978-985-21-2002-9.

Приведены данные по фармакокинетике, фармакодинамике, показаниям и противопоказаниям к назначению макролидов, межлекарственным взаимодействиям. Особое внимание уделено нежелательным эффектам и их профилактике. Представлены данные по резистентности к макролидам основных бактерий, даны современные рекомендации по применению макролидов в клинической практике.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Клиническая фармакология», повышения квалификации врачей терапевтического и хирургического профилей, врачей — клинических фармакологов, клинических ординаторов и врачей-интернов.

УДК 615.281.9(075.9)

ББК 52.817.211.1я78

ISBN 978-985-21-2002-9

© Захаренко А. Г., 2025

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 14-ГОКМ — 14-гидроксикларитромицин
БГСА — бета-гемолитический стрептококк группы А
ВДП — верхние дыхательные пути
ВП — внебольничная пневмония
ИДП — инфекции дыхательных путей
ЛС — лекарственное средство
МПК — минимальная подавляющая концентрация
НДП — нижние дыхательные пути
НЛР — нежелательная лекарственная реакция
ПАЭ — постантибиотический эффект

СТРУКТУРА, КЛАССИФИКАЦИЯ МАКРОЛИДОВ

В 1950 г. из актинобактерий рода *Streptomyces* был выделен первый макролидный антибиотик, названный пикромидином из-за горького вкуса (от древнегреческого *pikro* — «горький»). Основной особенностью структуры пикромидина, характерной и для всех позже выделенных макролидов, является наличие в молекуле макроциклического лактонного кольца, от которого и происходит название «макролиды», предложенное Woodward в 1957 г.

Химическая структура молекул антибиотиков из группы макролидов характеризуется наличием макроциклического лактонного кольца, связанного с одним, двумя или тремя углеводородными остатками (рисунок).

Первым антибиотиком-макролидом, нашедшим клиническое применение, стал эритромицин, полученный в 1952 г. из культуры почвенного гриба *Streptomyces erythreus*. К настоящему времени создано 14 макролидов. Из них в России зарегистрировано 6, в Республике Беларусь в 2024 г. — 4 (эритромицин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин). Информацию о регистрации лекарственных препаратов в Республике Беларусь можно получить на сайте Министерства здравоохранения Республики Беларусь или Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении.

Макролидные антибиотики классифицируются по размеру макроциклического лактонного кольца в зависимости от количества атомов углерода и по своей химической структуре представляют собой 12-, 14-, 16- или 18-членные полигидроксилактоны, подвергнутые O-гликозилированию как минимум по одному атому углерода: обычно кладинозой или дезозамином, но иногда и другими дезокси- или аминодезоксисахарами. Кроме того, описаны макролиды с более крупными макроциклическими кольцами, примерами которых

являются цитотоксический свинколид Н, обладающий 40-членным лактонным кольцом и полученный из новозеландской глубоководной морской губки *Lamellomorpha strongylata*, и 62-членный полиоловый симбиодиолид, полученный из симбиотических динофлагеллят рода *Symbiodinium*. Поэтому макролиды можно рассматривать в более широком смысле как класс соединений, содержащих кольцо из двенадцати или более членов. Кларитромицин (6-О-метилэритромицин) отличается от эритромицина наличием метокси-группы в положении С6 вместо гидроксильной группы. Азитромицин (9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А) входит в подкласс азалидов и содержит 15-членное кольцо, включающее метилзамещенный атом азота в положении 9а. Вследствие особенностей химической структуры метаболизм азитромицина протекает иначе, чем у эритромицина и кларитромицина.

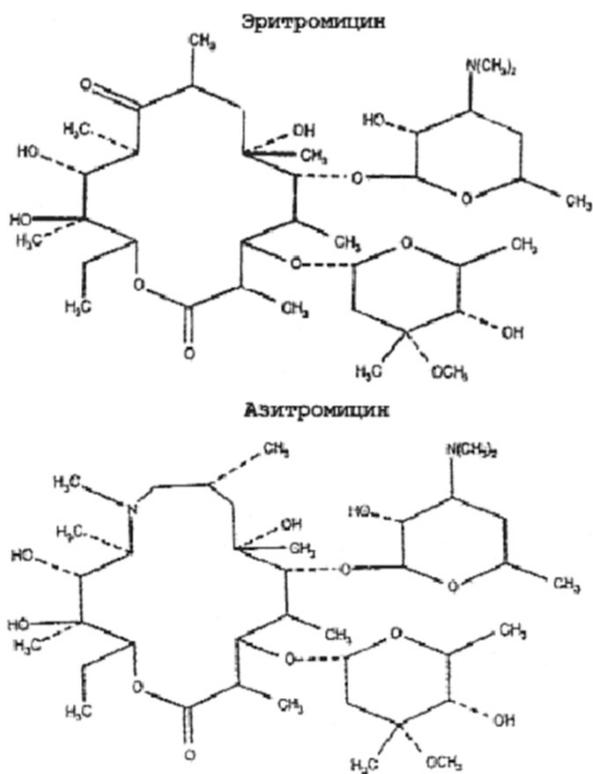


Рис. Химическая структура макролидов

Шестнадцатичленные макролиды составляют значительный класс антибиотиков, которые в настоящее время остаются в тени более известных 14-членных макролидов. Они используются преимущественно в ветеринарии. К числу 16-членных макролидов, одобренных для клинического применения, относятся антибактериальные средства природного происхождения джозамицин, спирамицин, тилозин и мидекамицин, а также полусинтетические препараты миокамицин, рокитамицин, тилмикозин и тилдипирозин. Кроме того, природные 16-членные макролиды включают соединения с атипичной биологической активностью, например, авермектин В1а, выделенный из образца почвы в институте Китасато. В отличие от типичных макролактонов, авермектин В1а обладает антипаразитарной и инсектицидной активностью, но не является эффективным антибактериальным средством.

Помимо размера лактонного кольца, макролиды отличаются друг от друга по углеводным остаткам (дисахаридным или моносахаридным), присоединенным к лактонному кольцу.

Понимание структуры макролидов имеет решающее значение для определения их биологической активности. Недавние физико-химические исследования кларитромицина и азитромицина показывают, что их конформация в значительной степени определяет липофильность и способность препаратов накапливаться в клетках и влияние макролидов на бактериальные мембраны.

Существует несколько классификаций макролидов (табл. 1, 2). Новые макролиды (препараты II поколения — полусинтетические антибиотики) отличаются наличием бактерицидного эффекта, большей эффективностью в отношении гемофильной палочки, моракселлы, хламидий и микоплазм, большей кислотоустойчивостью, более высокой биодоступностью, увеличенной способностью проникать в ткани и внутрь клеток, пролонгированным действием и лучшей переносимостью.

Таблица 1

Классификация макролидов по происхождению (поколение)

Природные антибиотики (препараты I поколения)	Полусинтетические антибиотики (препараты II поколения)
Эритромицин	Азитромицин
Олеандомицин	Кларитромицин
Розамицин	Рокситромицин
Спирамицин	Диритромицин
Джозамицин	Рокитамицин
Мидекамицин	Флуритромицин
Китазамицин	Телитромицин

**Классификация макролидов по химической структуре
(число атомов углерода в лактонном кольце)**

14-членные	15-членные, содержащие атом азота (азалиды)	16-членные
Эритромицин	Азитромицин	Спирамицин
Олеандомицин		Джозамицин
Розамицин		Мидекамицин
Диритромицин		Рокитамицин
Флуритромицин		Китазамицин
Рокситромицин		
Кларитромицин		

ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия макролидов состоит в связывании с каталитическим пептидилтрансферазным центром 50s-субъединицы рибосом. Это приводит к нарушению процессов транслокации и транспептидации, преждевременному отщеплению растущей тРНК-полипептидной цепочки и в результате к подавлению синтеза белка в рибосомах микробных клеток. Характер действия бактериостатический. В высоких концентрациях макролиды II поколения могут оказывать бактерицидное действие (в низких концентрациях эффект бактериостатический). В отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori*, *Bordetella pertussis*, *Corinebacterium diphtheriae* макролиды II поколения проявляют бактерицидную активность.

Спектр антимикробного действия всех макролидов одинаков (табл. 3). Они высокоэффективны в отношении грамположительных микроорганизмов и грамотрицательных кокков, а именно стрептококка, пневмококка, менингококка, гонококка, трепонем, клостридий, листерий, коринебактерий дифтерии и эритразмы, бациллы сибирской язвы. Макролиды эффективны и против пенициллиназообразующего стафилококка (кроме метициллин-резистентного), частично энтерококка, а также некоторых грамотрицательных бактерий — гемофильной палочки, моракселлы (бранхамеллы), бордетеллы, хеликобактера, боррелий и внутриклеточных (атипичных) микроорганизмов, таких как легионеллы, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, гарднереллы, коксиееллы, риккетсии. Однако большинство грамотрицательных микроорганизмов природно устойчивы к макролидам. Умеренно чувствительны к макролидам анаэробы: клостридии, бактериоиды, актиномицеты, пропионибактерии, анаэробные кокки. Атипичные микобактерии (*M. avium*, *M. leprae*) чувствительны к азитромицину, кларитромицину и рокситромицину.

Антимикробный спектр макролидов

Группы микроорганизмов	Микроорганизмы
Аэробные грамположительные кокки и палочки	<i>Staphylococcus</i> (метициллин-чувствительные), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Corinebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i>
Аэробные грамотрицательные палочки и кокки	<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>
Анаэробные бактерии и кокки	<i>Bacteroides melaninogenicus</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> (чувствительные к макролидам), <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Peptococcus niger</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyromonas</i> spp.
Атипичные внутриклеточные микроорганизмы	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Rickettsia</i> spp., <i>Coxiella burnetii</i>
Микобактерии (для кларитромицина и азитромицина)	<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium intracellulare</i> , <i>Mycobacterium chelonae</i> , <i>Mycobacterium fortuitum</i> , <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium leprae</i>
Простейшие	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp.

По действию против грамположительных микроорганизмов макролиды I поколения (эритромицин, мидекамицин) превосходят препараты II поколения, кроме кларитромицина. Кларитромицин превосходит другие макролиды, включая эритромицин, азитромицин и рокситромицин, по действию на хламидии, микоплазмы (*M. pneumoniae*), уреоплазмы, легионеллы, стафилококки, стрептококки, хеликобактер, коксиеллы и бартоanelлы. Генитальные микоплазмы (*M. hominis*) наиболее чувствительны к мидекамицину (табл. 4). Против атипичных микобактерий наиболее активен кларитромицин; в этом отношении он превосходит азитромицин в 4 раза. Спирамицин обладает противопротоzoйным эффектом (в отношении токсоплазм).

Активность различных антибиотиков в отношении хламидий и микоплазм

Антибиотик	МПК, мкг/мл	
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
Кларитромицин	0,007	0,12
Эритромицин	0,06	> 32
Азитромицин	0,125	2–16
Джозамицин	0,03	0,5
Спирамицин	0,5	4–32
Мидекамицин	0,06	0,12
Рокситромицин	0,03	64
Доксициклин	0,06	4

Антибактериальная активность макролидов в несколько раз выше в слабощелочной или нейтральной среде, чем в кислой. При снижении pH среды активность всех антибиотиков этой группы значительно уменьшается вследствие повышения их ионизации и превращения в неактивные формы.

Для всех макролидов характерен **постантибиотический эффект** (ПАЭ), то есть сохранение антимикробного действия препарата после его удаления из среды. Это обусловлено необратимыми изменениями рибосом возбудителя, ведущими к блокированию транслокации. Наибольший ПАЭ (4 ч) у спирамицина в отношении пневмококка. Некоторые макролиды (эритромицин, кларитромицин и особенно азитромицин) обладают суб-МПК-постантибиотическим эффектом — влиянием на микроорганизмы после воздействия субингибирующих концентраций антибиотика. Под влиянием концентраций макролидов даже ниже минимальных подавляющих концентраций (МПК) микроорганизмы, в том числе обычно резистентные к ним (синегнойная палочка), становятся более чувствительными к иммунным механизмам макроорганизма. Это связано с тем, что рибосомальная транслокация может блокироваться небольшими концентрациями антибиотика.

Все макролиды обладают **противовоспалительным и иммуномодулирующим действием**. Макролиды повышают активность Т-киллеров, накапливаются в нейтрофилах и макрофагах, усиливают их фагоцитарную активность и миграцию в очаг воспаления. Кроме того, они влияют на окислительные реакции в фагоцитах и способствуют их дегрануляции, повышают продукцию противовоспалительного цитокина (интерлейкина-10) моноцитами, уменьшают выработку провоспалительных цитокинов моноцитами (интерлейкина-1, TNF) и лимфоцитами (интерлейкина-2), снижают образование медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях макролидов и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных средств.

Резистентность микроорганизмов к макролидам может быть опосредована как хромосомами, так и плазмидами. Механизмы микробной резистентности к макролидам следующие:

1. Модификация мишени действия — рибосомальной 50s-субъединицы (MLS-тип). Этот процесс катализируется ферментами-метилазами. Резистентность MLS-типа не вырабатывается к 16-членным макролидам (мидекамицин).

2. Эффлокс (выброс) антибиотика из микробной клетки (такой способностью обладает эпидермальный стафилококк).

3. Инактивация макролидов посредством расщепления лактонного кольца эстеразами или фосфотрансферазами бактерий. Химическая структура полусинтетических макролидов предохраняет их лактонное кольцо от разрушения ферментами.

Все макролиды неэффективны в отношении микроорганизмов, природно устойчивых к эритромицину. Приобретенная устойчивость к макролидам вырабатывается быстро, но после прекращения контакта с антибиотиком со временем чувствительность к нему восстанавливается. К макролидам, в частности к эритромицину, кларитромицину, азитромицину, развивается внутригрупповая перекрестная устойчивость микроорганизмов. Перекрестная устойчивость с макролидами наблюдается также у линкозамидов. В отношении метициллин-чувствительных штаммов золотистого стафилококка, имеющих приобретенную устойчивость к эритромицину, активны джозамицин и мидекамицин. Согласно результатам Международного многоцентрового исследования PROTEKT (2002), распространенность *S. pneumoniae*, резистентного к эритромицину, составляет 31,5 % (от 12,2 % в Великобритании до 36,6 % в Испании и 58,1 % во Франции). Однако, по данным российского многоцентрового исследования ПеГаС-1 (2000), в Российской Федерации частота резистентности пневмококка к эритромицину составляет 6 %. Резистентность стрептококка к кларитромицину колеблется от 2 до 13 % (пневмококк — 4%-ная резистентность к мидекамицину, ПеГаС-1). Резистентность бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) к макролидам в России составляет от 11,4 до 20,5 % (резистентность к мидекамицину в ПеГаС — 2 %).

Метициллин-резистентные штаммы стафилококка устойчивы ко всем макролидам. В отличие от грамположительных микроорганизмов (пневмококка, стрептококка), не выявлено развития устойчивости у *Moraxella catarrhalis* и атипичных возбудителей (микоплазм, хламидий, легионелл). Риск развития микробной резистентности к азитромицину выше, чем к другим макролидам II поколения. Длительное персистирование азитромицина в организме в низких концентрациях, которые не подавляют рост микроорганизмов, но вызывают мутации, способствует развитию устойчивости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Макролиды представляют собой слабые основания и лучше всасываются из щелочной среды, под действием соляной кислоты желудка они частично разрушаются. Оптимальным значением рН для всасывания эритромицина, кларитромицина и особенно азитромицина является 7,5. Макролиды хорошо растворяются в липидах, применяются, как правило, перорально и хорошо абсорбируются из кишечника. Пища замедляет всасывание. Она снижает абсорбцию эритромицина и спирамицина, незначительно — мидекамицина. На полноту абсорбции джозамицина, кларитромицина и телитромицина прием пищи не влияет. Макролиды частично подвергаются биотрансформации первого прохождения. Биодоступность средняя (табл. 5). Она существенно различается у разных препаратов и лекарственных форм. Максимальная концентрация в крови после приема внутрь достигается через 1–3 ч. После однократного приема регистрируются 2 пика максимальной концентрации. Второй пик (нередко превышающий первый) обусловлен способностью препаратов накапливаться в желчи с последующим повторным всасыванием из кишечника. Макролиды частично связываются с белками плазмы, в частности мидекамицина ацетат — на 47 %. Средняя концентрация в плазме крови взрослого человека после приема 600 мг мидекамицина ацетата достигается через 0,5–1 ч и составляет 1,8 мкг/мл.

Таблица 5

Некоторые фармакокинетические параметры макролидов при пероральном приеме

Параметр	Эритромицин	Спирамицин	Джозамицин	Мидекамицин	Рокситромицин	Кларитромицин	Азитромицин	Телитромицин
F, %	10–65	10–60	–	–	50	50–68	37	57
T _{max} , ч	2–4	1,5–3	1–4	0,6–1	1,5–2	1–3	2–3	0,75–2
Связь с белками, %	60–80	10	15–90	–	92–96	от 42–50 до 70–80	7–50	66–89
T _{1/2} , ч	1,5–3	8	1,2–4	1–4	8–14 (в среднем 10–12)	3–11 (в среднем 4–7)	При 1-м приеме 10–14, затем 35–55 и далее 48–96	9,8–14,3

Из-за высокой растворимости в липидах они хорошо проникают в ткани и биологические жидкости, в частности мидекамицин уже через 1–2 ч после приема создает в тканях концентрацию, равную сывороточной. Уровень азитромицина и кларитромицина в тканях превышает таковой в плазме крови.

Наибольшая концентрация в плазме крови отмечается при приеме рокситромицина вследствие его меньшего проникновения в ткани, наименьшая — при приеме азитромицина. Макролиды обнаруживаются в высоких концентрациях в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете, альвеолярной, плевральной и перитонеальной жидкостях, мышцах, лимфатических узлах, селезенке, стенке желудка, печени, почках, предстательной железе, уретре, матке, придатках, щитовидной железе. Через гематоэнцефалический барьер не проникают. Проходят через плаценту и накапливаются в тканях плода, особенно в печени. В значительных количествах экскретируются с материнским молоком.

В отличие от большинства других антибиотиков, макролиды (в наибольшей степени азитромицин) хорошо проникают внутрь клеток и создают длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации. Они превышают концентрацию в крови и экстрацеллюлярной жидкости эритромицина в 17 раз, кларитромицина — в 16–24 раза, азитромицина — в 1200 раз. Вследствие значительного накопления в клетках концентрация макролидов, особенно азитромицина, в интерстициальной жидкости низкая. Макрофаги, нагруженные макролидами, при миграции транспортируют их в инфекционно-воспалительный очаг, создавая в нем концентрацию выше, чем в здоровых тканях. Процесс диффузии в макрофаги рокситромицина и кларитромицина занимает 15–20 мин, азитромицина — до 24 ч, но максимальная его концентрация в клетках сохраняется около 48 ч. Макролиды высвобождаются из макрофагов под действием бактериальных стимулов, часть абсорбируется ими вновь, часть поступивших внутрь макрофагов макролидов необратимо связывается с белками лизосом.

В зависимости от периода полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови препараты применяются от 1 до 4 раз в день. Самый длинный $T_{1/2}$ у азитромицина (до 48–96 ч) и диритромицина (44–65 ч). Из тканей $T_{1/2}$ значительно больше. Терапевтическая концентрация эритромицина в тканях сохраняется в течение 1–3 дней, азитромицина — до 5–7 дней после отмены. Макролиды имеют главным образом внепечечный путь элиминации. Подвергаются биотрансформации в печени при участии цитохрома P450 (преимущественно его изофермента CYP3A4) и выводятся с желчью в высоких концентрациях в виде активных (кларитромицин, mideкамицин) или неактивных метаболитов и в неизменном виде. В наибольшей степени с печеночными ферментами взаимодействуют эритромицин и олеандомицин, меньшим сродством обладают джозамицин, спирамицин, mideкамицин и кларитромицин, не взаимодействуют азитромицин, диритромицин и спирамицин. Часть активного препарата участвует в энтерогепатической циркуляции. Небольшая часть дозы (5–10 %) выделяется с мочой. Самые высокие концентрации в моче создает кларитромицин, 15–40 % дозы которого выделяется с мочой в неизменном

виде, а 10–15 % — в форме активного метаболита (14-гидроксикларитромицина — 14-ГОКМ).

При почечной недостаточности коррекции режима дозирования макролидов, за исключением кларитромицина и рокситромицина, не требуется. Гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику макролидов.

При циррозе печени $T_{1/2}$ эритромицина, спирамицина и джозамицина может значительно возрастать, что увеличивает вероятность побочного действия, но не требует изменения режима дозирования. Исключение составляет рокситромицин, доза которого при циррозе печени должна быть снижена. При печеночной недостаточности необходимо снижение дозы макролидов.

У пациентов пожилого возраста фармакокинетика этих антибиотиков существенно не меняется.

Концентрация в крови. Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой, зависят от вида препарата и дозы. С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило, увеличивается. Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются при приеме рокситромицина, что можно связывать с его относительно низким тканевым аффинитетом. Самые низкие концентрации в крови характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией.

Важным элементом фармакокинетики макролидов, который отмечается довольно часто, является наличие двух пиков концентрации в крови. Феномен второго пика обусловлен тем, что значительная часть препарата, первично депонированная в желчном пузыре, впоследствии поступает в кишечник и всасывается. У эритромицина величина второго сывороточного пика может превышать уровень первого. При применении азитромицина параллельно второму пику в сыворотке отмечается повторный подъем концентрации в других биологических жидкостях, в частности в лимфе.

При внутривенном введении высокие концентрации макролидов в крови образуются очень быстро. Они превышают уровни, достигаемые при оральном приеме препаратов, так как в данном случае не происходит потерь при всасывании и первичном прохождении антибиотиков через ткани. Как свидетельствуют полученные данные, при внутривенном введении эритромицина новорожденным высокие концентрации в крови поддерживаются в течение более длительного периода, чем у детей более старшего возраста (табл. 6).

Сравнительная фармакокинетика макролидов

Препарат	Доза, мг	T_{max} , ч	C_{max} , мг/л	AUC, мг/ч/л	$T_{1/2}$, ч
Азитромицин	500	2–3	0,4	6,7	35–54
Кларитромицин	500	2–3	0,4	18,9	5
Диритромицин	500	4–4,5	0,1–0,5	1	16–65
Эритромицин основание	500	1–5	1,9–3,8	5,8–11,2	1,5–2,5
Джозамицин	1000	1	3,8	7,9	1,5–2,5
Рокситромицин	150	1–3	5,4–7,9	53,0–81	10,5
	300	1,6	10,8	81	11,3
Спирамицин	3000	5–10	1,6–2,8	13,6	8–14*

* При внутривенном введении в дозе 15–20 мг/кг.

T_{max} — время достижения пиковой концентрации в крови; C_{max} — величина пиковой концентрации; AUC — площадь под фармакокинетической кривой; $T_{1/2}$ — период полувыведения.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАКРОЛИДОВ

Макролиды — одна из самых безопасных групп антибиотиков. Они малотоксичны и обычно хорошо переносятся. Наиболее часто нежелательные явления вызывает эритромицин — в 30–40 % случаев, хуже других препаратов переносится олеандомицин. При применении макролидов возможны следующие побочные эффекты:

1. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта — эти нежелательные явления встречаются наиболее часто (при применении эритромицина в 14–45 % случаев, в среднем в 20–32 %, азитромицина и кларитромицина — в 12 % случаев): тошнота и рвота (чаще при использовании препаратов I поколения), диарея (обычно при приеме эритромицина и других 14-членных препаратов I поколения, являющихся стимуляторами мотилиновых рецепторов), метеоризм, боли в животе, редко стоматит, глоссит, нарушение вкуса. По данным опубликованного в 2019 г. обзора Cochrane, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при лечении макролидами. При этом явных различий в частоте их возникновения при использовании разных макролидов или разных путей введения установлено не было. Возникновение указанных НЛР обусловлено прежде всего прокинетическими эффектами макролидов, впервые описанными для эритромицина в 1986 г. В кислой среде желудка эритромицин разрушается до промежуточного соединения 8,9-ангидроэритромицин-6,9-гемикетала, которое действует как агонист

мотилиновых рецепторов, расположенных преимущественно в теле и антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишки, стимулируя двигательную активность гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и вызывая нежелательные реакции.

Азитромицин усиливает моторику желудочно-кишечного тракта и даже может использоваться для лечения гастропареза. Примерно каждый пятый пациент, получающий азитромицин, жалуется на диарею. Itoh и соавт. показали, что 14-членные макролиды эритромицин и олеандомицин оказывают сильное стимулирующее действие на моторную активность желудочно-кишечного тракта, в то время как 16-членные макролиды лейкомицин, ацетилспирамицин и тилозин не вызывают подобной реакции. Приведенные данные указывают на наличие структурно-функциональных отношений между макролидными антибиотиками и НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта.

Кишечная флора восприимчива к действию макролидов, поэтому их применение может вызвать дисбаланс между комменсальными бактериями, нативными для кишечника человека, и патогенными бактериями. Продемонстрирована связь между использованием эритромицина в младенческом возрасте и развитием детского гипертрофического стеноза привратника. Дисбиоз и связанные с ним осложнения не характерны, так как макролиды оказывают минимальное влияние на нормальную микрофлору кишечника. Однако в отдельных случаях, как и при лечении другими антибиотиками, развивается кандидоз полости рта или влагалища, грамотрицательная суперинфекция, очень редко — псевдомембранозный колит.

В целом желудочно-кишечные нарушения являются наиболее частыми НЛР при назначении азитромицина и кларитромицина, но возникают реже, чем при использовании эритромицина.

2. Эффекты со стороны печени: при длительном лечении макролидами в больших дозах возможно транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, обратимое нарушение функции печени, внутриспеченочный холестаз и гепатит (при приеме джозамицина, спирамицина, кларитромицина и высоких доз эритромицина).

Холестатический гепатит. Холестатический гепатит представляет собой редкую, но хорошо известную НЛР, которая может возникнуть при приеме макролидных антибиотиков. Согласно опубликованным данным, у 1–2 % взрослых пациентов на фоне лечения эритромицином возможно развитие лекарственного поражения печени, проявляющегося желтухой. Холестаз может вызвать рвоту, а также служит причиной повышения активности аминотрансфераз и содержания билирубина. В пользу гепатоканаликулярного генеза желтухи свидетельствует высокий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови при умеренном повышении активности

аминотрансфераз. Считается, что холестаза — это проявление гиперчувствительности к макролиду, а не следствие токсического действия лекарственного средства (ЛС).

3. Эффекты со стороны центральной нервной системы и органов чувств: головная боль, редко — головокружение, шум в ушах и обратимое снижение слуха (при использовании эритромицина).

4. Эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы: в 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) опубликовало предупреждение о возможном повышении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при назначении азитромицина. Это заявление основывалось на статье, опубликованной в том же году в журнале *The New England Journal of Medicine*. В марте 2013 г. было опубликовано официальное сообщение FDA о том, что применение азитромицина может вызвать изменения электрической активности сердца, способные привести к развитию жизнеугрожающей аритмии. Указывалось, что этот риск особенно велик у пациентов с удлинением интервала QT, нарушениями сердечного ритма и низкой концентрацией калия или магния в крови. Следствиями публикации заявления FDA стали внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению азитромицина, а также повышение обеспокоенности практикующих врачей.

В настоящее время известно, что прием макролидов может быть сопряжен с развитием ряда серьезных НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее значимыми из которых являются длительная реполяризация, проаритмогенное действие и потенциально жизнеугрожающая желудочковая тахикардия по типу «пируэт» (*torsades de pointes*, TdP).

За последние 20 лет более 60 % отзывов препаратов с фармацевтического рынка были связаны с их влиянием на длительность интервала QT, причем наибольшую проблему представляют фторхинолоны и 14- и 15-членные макролиды, что может препятствовать их применению у отдельных категорий пациентов.

Удлинение интервала QT на фоне применения макролидов обусловлено их дозозависимым блокирующим действием на сердечные калиевые каналы — hERG (*human ether-a-go-go related gene*), обеспечивающие быстро активирующийся ток задержанного выпрямления (IKr). Таким образом, способность макролидов вызывать пролонгацию интервала QT определяется их антагонистической активностью в отношении IKr. Влияние макролидов на реполяризацию отмечается только в волокнах пучка Гиса, Пуркинье и М-клетках миокарда желудочков и почти отсутствует в эндокарде и эпикарде, что приводит к дисперсии реполяризации миокарда и развитию аритмии.

Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что при применении эритромицина одновременно с препаратами, ингибирующими

СУРЗА, риск внезапной сердечной смерти увеличивается в 2 раза, а риск сердечной смерти — почти в 5 раз.

5. Аллергические реакции — встречаются редко (менее 1 % случаев) и, как правило, ограничиваются кожными проявлениями: сыпь, крапивница. В исключительных случаях возможны анафилактические реакции и синдром Стивенса–Джонсона. В 2021 г. был выпущен обзор опубликованных описаний клинических случаев возникновения синдрома Стивенса–Джонсона / токсического эпидермального некролиза на фоне применения макролидов, в который были включены 25 публикаций. Эти НЛР были зарегистрированы при лечении азитромицином ($n = 11$), кларитромицином ($n = 7$), эритромицином ($n = 5$), рокситромицином ($n = 2$) и телитромицином ($n = 2$). Возраст пациентов составлял от 2 до 77 лет. Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз являются тяжелыми жизнеугрожающими состояниями, поэтому практикующие врачи должны помнить о том, что назначение макролидных антибиотиков может быть сопряжено с развитием указанных НЛР. Перекрестная аллергия с пенициллинами и цефалоспоридами отсутствует. При использовании азитромицина описаны аллергические реакции, развившиеся в течение 3–4 недель после его отмены.

При оценке переносимости макролидов ($n = 268$) было выявлено, что пациенты, получавшие эритромицин, в 2 раза чаще страдали от побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, чем получавшие мидекамицин или кларитромицин, и в 5 раз чаще были вынуждены прервать лечение препаратом, чем больные, получавшие кларитромицин. Частота побочных эффектов у амоксициллина/клавуланата в 2 раза выше, чем у кларитромицина (30 и 16 % соответственно). Наиболее хорошо переносимыми макролидами являются, по-видимому, мидекамицин и его полусинтетический аналог — мидекамицина ацетат (миокамицин). Мидекамицин в 2–15 раз реже эритромицина вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, слабее 14-членных макролидов и азитромицина действует на моторику желудка и кишечника. Трехлетнее постмаркетинговое клиническое наблюдение в Японии, включавшее 12 169 детей (87 % — младше 6 лет), получавших сироп мидекамицина ацетата, показало, что побочные эффекты развились лишь у 66 из них (0,54 % случаев, у детей до 1 года — 0,97 %). При этом лишь в 0,38 % случаев отмечались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в 0,15 % — кожная сыпь и в 0,01 % — повышение активности печеночных ферментов. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Ни у кого из 26 больных с аллергией на бета-лактамы антибиотики при назначении миокамицина аллергических симптомов не появилось. На основании результатов исследования мидекамицина ацетат признан самым безопасным макролидом. При лечении миокамицином 1038 больных во Франции только у 3,9 % из них отмечались

побочные эффекты (у 3 % — абдоминальный дискомфорт, у 0,6 % — тошнота, у 0,3 % — кожные реакции). В НИЦЗД РАМН из 76 детей, получавших мидекамицин или мидекамицина ацетат, только у 4 (5,2 % случаев) зарегистрированы побочные эффекты в виде тошноты или болей в животе.

6. Нарушения со стороны органа слуха. Ототоксичность и конкретно нейросенсорная потеря слуха являются редкими, но серьезными НЛР, связанными с приемом макролидов. Нарушения слуха чаще всего проявляются следующими симптомами, возникающими как по отдельности, так и в сочетании друг с другом: шум в ушах, расстройства звуковосприятия разной степени тяжести (от незначительного снижения слуха вплоть до полной глухоты), головокружение (табл. 7).

Таблица 7

Частота побочных эффектов эритромицина и мидекамицина

Побочные эффекты	Эритромицин	Мидекамицин
Стимуляция перистальтики кишечника	Выраженная	Отсутствует
Тошнота, рвота, боли в животе	14 % (эритромицина эстолат)	1–3 %
	42 % (эритромицина лактобионат)	
	45 % (эритромицина этилсульцинат)	
Изменение лабораторных показателей, отражающих функцию печени	10–15 %	< 2 %
Холестатический гепатит	Не описан	0,1 %
Обратимое нарушение слуха	Не описано	При использовании высоких доз

Большинство доступных публикаций, свидетельствующих о развитии НЛР со стороны органа слуха при назначении макролидов, представлены в форме описаний отдельных клинических случаев и серий случаев. Так, Tseng и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезни 46 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших азитромицин. У 8 пациентов развилась ототоксичность, в среднем через 9,4 недели применения азитромицина в средней дозе 600 мг/сут. Пациенты не получали сопутствующей медикаментозной терапии, которая могла быть причиной НЛР, поэтому авторы предположили, что пациенты, длительно получающие макролиды, подвержены высокому риску развития ототоксичности. В другом исследовании у пациентов, получавших азитромицин, нарушения слуха развивались достоверно чаще, чем у пациентов, получавших плацебо.

В литературе также описано развитие двусторонней непродолжительной потери слуха на высокие частоты в сочетании с высокочастотным шумом в ушах и головокружением на фоне назначения эритромицина в высоких дозах. Описанная НЛР исчезла спустя 2 недели после отмены антибиотика. Другие случаи развития нейросенсорной тугоухости были связаны с использованием кларитромицина.

В 2018 г. был опубликован систематический обзор 44 публикаций, в которых были описаны 78 подтвержденных случаев нейросенсорной тугоухости на фоне приема макролидов. Авторы обзора пришли к выводу о том, что она может развиваться даже при назначении макролидов внутрь в стандартных дозах.

Противопоказания. Макролиды противопоказаны лишь при повышенной чувствительности к ним и тяжелых заболеваниях печени. Макролиды I поколения *могут быть назначены беременным женщинам* даже в I триместре беременности. Макролиды II поколения противопоказаны в I триместре беременности (за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода). При назначении кормящей женщине макролиды могут вызвать желудочно-кишечные расстройства у грудного ребенка.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При сочетании макролидов, оказывающих бактериостатическое действие, с бактерицидными антибиотиками антибактериальный эффект снижается. Антагонизм наблюдается также при сочетании макролидов с линкозамидами или амфениколами, механизм действия которых также состоит в связывании 50s-субъединицы рибосом. Синергизм действия отмечается при комбинировании макролидов с тетрациклинами или сульфаниламидами.

Антациды и H_2 -гистаминоблокаторы уменьшают всасывание всех макролидов (до 50 %), особенно азитромицина. Все макролиды повышают биодоступность дигоксина (за счет подавления *Eubacterium lentum*, которая инактивирует дигоксин в толстой кишке), что может привести к повышению концентрации дигоксина в плазме крови и усилению его терапевтических и побочных эффектов. Эритромицин усиливает всасывание алкоголя и повышает его концентрацию в крови.

Взаимодействие на уровне биотрансформации в печени наиболее клинически значимо для кларитромицина, эритромицина, олеандомицина и джозамицина, в меньшей степени — для рокситромицина и мидекамицина и нехарактерно для азитромицина, диритромицина и спирамицина. По степени

ингибирования цитохрома P450 макролиды можно расположить в следующем порядке: эритромицин > кларитромицин > рокситромицин > азитромицин > мидекамицин > джозамицин > спирамицин. При использовании макролидов у пациентов, одновременно принимающих препараты, влияющие на метаболизм цитохрома P450, может замедляться их элиминация, что приводит к увеличению концентрации этих лекарств в сыворотке крови и повышению риска побочных эффектов. При этом, в частности, усиливается вазоконстрикторное действие алкалоидов спорыньи, нефротоксическое действие циклоспорина, повышается риск развития рабдомиолиза под действием ловастатина, частота побочных эффектов дизопирамида, антагонистов кальция (нифедипина и верапамила), бромкриптина. Макролиды (кроме азитромицина и мидекамицина) вызывают повышение уровня теофиллина в сыворотке крови (на 10–50 %, в среднем 25 %) и теофиллиновую интоксикацию, для предупреждения которой требуется снижение дозы теофиллина.

Макролиды вызывают усиление эффектов некоторых снотворных и противосудорожных средств (карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенитоина), транквилизаторов (мидазолама, триазолама, зопиклона). Применение макролидов у больных, получающих терапию непрямыми антикоагулянтами (варфарин, аценокумарол, фениндион, этил бискумацетат), может вызвать усиление противосвертывающего эффекта, поэтому необходимо периодически контролировать протромбиновое время. Макролиды приводят к значительному повышению плазменного уровня цизаприда, пимозида, терфенадина, астемизола, эбастина. Это может приводить к удлинению интервала QT на ЭКГ и сердечным аритмиям, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочка, трепетание или мерцание желудочков. Макролиды увеличивают длительность действия метилпреднизолон и других глюкокортикоидов. Макролиды повышают выраженность побочных эффектов противовирусных препаратов, применяемых при ВИЧ-инфекции, а они усиливают гепатотоксичность макролидов.

Рифампицин ускоряет биотрансформацию макролидов в печени и понижает их концентрацию в крови.

При назначении кларитромицина больным, принимающим гипогликемизирующие средства, возможно развитие гипогликемии. В результате совместного применения кларитромицина и зидовудина может снижаться постоянная концентрация зидовудина, поэтому применять препараты следует с интервалом в 1–2 ч. При одновременном применении кларитромицина и ритонавира метаболизм кларитромицина замедляется. Совместное применение кларитромицина с омепразолом, лансопризолом, ранитидином, а также лоратадином может приводить к повышению их концентрации в плазме крови, однако снижение доз не является необходимым (табл. 8, 9).

Клиническое взаимодействие ЛС с макролидами

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Варфарин	Эритромицин	Усиление гипопротромбинемии
	Кларитромицин	
Карбамазепин	Эритромицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2–4 раза, повышение его токсичности
	Кларитромицин	
	Джозамицин	–
Циклоспорин	Эритромицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
	Рокситромицин	
	Джозамицин	
Дигоксин	Эритромицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности
Терфенадин	Эритромицин	Увеличение концентрации антигистаминного препарата в крови, хинидиноподобный эффект, высокий риск желудочковых аритмий

Клиническое взаимодействие макролидов с ЛС

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Астемизол	Кларитромицин	–
Теofilлин	Эритромицин	Увеличение концентрации теofilлина в крови на 10–25 %, усиление токсического действия на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт
	Рокситромицин	
	Кларитромицин	
Триазолам	Эритромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
Мидазолам	Рокситромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
Дизопирамид	Эритромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Олеандомицин является наименее эффективным антибиотиком из группы макролидов и в настоящее время почти не применяется.

Высокая клиническая эффективность современных макролидов доказана многочисленными исследованиями. Так, мидекамицин и мидекамицина ацетат изучались в 17 клинических исследованиях, в которых принимали

участие более 3000 пациентов. В Аргентине миокаминин исследован у 2322 детей. Лечение было успешным в 90,8 % случаев инфекций дыхательных путей (ИДП), 100 % случаев инфекций кожи, 92,8 % случаев скарлатины, 100 % случаев кампилобактерного энтерита. Многоцентровое клиническое исследование мидекамина в России продемонстрировало его эффективность при бактериальных ИДП у 182 из 185 больных в возрасте от 18 до 92 лет.

В сравнительных исследованиях продемонстрирована сходная клиническая и бактериологическая эффективность эритромицина, мидекамина ацетата, кларитромицина и азитромицина при остром стрептококковом тонзиллофарингите, кларитромицина и азитромицина — при остром среднем отите у детей, эритромицина, мидекамина, мидекамина ацетата, дириромицина, джозамицина, рокситромицина, кларитромицина, азитромицина — у взрослых и детей при инфекциях нижних дыхательных путей (НДП), включая острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничную пневмонию (ВП), в том числе микоплазменную, мидекамина ацетата и эритромицина — при кампилобактерном гастроэнтерите у детей и других инфекциях.

Миокаминин позволял добиться излечения у 94 % и улучшения — у 6 % больных с периодонтитом. Он был также эффективен в качестве средства профилактики инфекционных осложнений стоматологических операций, включая инфекционный эндокардит.

Таким образом, клинические исследования показали сходную эффективность макролидов при большинстве инфекций. Однако диспепсические явления, вызываемые эритромицином, часто требовали замены препарата. Поэтому при выборе антибиотика из группы макролидов следует ориентироваться прежде всего на лучшую переносимость и фармакоэкономические преимущества.

СПЕКТР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛИДОВ

Сахарный диабет: действие преимущественно на грамположительную флору. Включает внутриклеточных возбудителей инфекций — уреоплазмы, микоплазмы, хламидии. Действуют на многие анаэробы и некоторые грамотрицательные бактерии (*Neisseria*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Legionella*, *B. pertussis*, *H. pylori*). Деление на группы не отражает различий в спектре активности. Обычно выделяют «старые» и «современные» макролиды. Используются при лечении инфекций лор-органов, НДП (типичные и атипичные пневмонии), урогенитальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей. Спирамицин применяется при токсоплазмозе, в том числе и у беременных для профилактики врожденного токсоплазмоза. Большой пробел

в спектре действия — энтеробактерии. К нативным препаратам довольно быстро развивается резистентность. Макролиды характеризуются высокой биодоступностью (могут применяться перорально) и низкой токсичностью. При значительном повышении дозы могут оказывать бактерицидное действие. Выражен ПАЭ, что позволяет использовать ряд макролидов прерывистыми курсами.

На сегодняшний день крайне необходимым является внедрение в клиническую практику (прежде всего в педиатрии) при респираторных заболеваниях (осложненных бронхитах и пневмониях) современных макролидных антибиотиков, спектр антимикробной активности которых включает в себя большинство респираторных патогенов, в том числе и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы). Макролидные антибиотики способны создавать в очагах воспаления высокие концентрации, превышающие концентрацию антибиотика в сыворотке крови. Кроме того, макролиды не разрушаются β -лактамазами.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Практически ценной является низкая токсичность макролидов, что позволяет использовать их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп. Макролиды высокоэффективны при пероральном применении, что особенно важно учитывать в детском возрасте. Новые макролиды лишены недостатков, присущих эритромицину. Они обладают удовлетворительными вкусовыми качествами, особенно детские формы (суспензии и саше), реже вызывают побочные реакции, имеют лучшие фармакокинетические параметры. Высокая тропность новых макролидов к легочной ткани обуславливает эффективность их применения в терапии бронхолегочных заболеваний у детей и подростков. Эритромицин как природный 14-членный макролид имеет ряд недостатков: 1) со стороны ЖКТ — боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея; 2) со стороны печени — транзиторное повышение активности трансаминаз, холестатический гепатит, проявляющийся желтухой, лихорадкой, общим недомоганием, слабостью, болью в животе, тошнотой, рвотой; 3) со стороны ЦНС — головная боль, головокружение, нарушения слуха; 4) важным недостатком являются аллергические реакции при приеме эритромицина (число детей с аллергической настроенностью в Республике Беларусь резко возрастает).

Фармакологическая характеристика азитромицина (полусинтетического 15-членного макролида) напоминает эритромицин, но отличается от последнего тем, что в меньшей степени угнетает активность ферментов системы цитохрома P450 в печени. К сожалению, во многих странах мира отмечают

увеличение резистентности микробов к азитромицину, что связано с очень широким использованием этого макролидного антибиотика в последнее десятилетие.

Таким образом, верификация патогенов хламидиально-микоплазменной природы в качестве этиологически значимых агентов при осложненных бронхитах и пневмонии у детей и подростков диктует необходимость назначения современных макролидных антибиотиков, из которых следует выделить природный 16-членный макролид — мидекамицин (детям старше 12 лет) и полусинтетический 16-членный макролид — мидекамицина ацетат (детям до 12 лет) с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Указанный антибиотик обладает бактериостатическим действием в низких дозах, в больших — бактерицидным. Имеет широкий спектр действия, включающий грамположительные (продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), грамотрицательные, внутриклеточные микроорганизмы, устойчивые к эритромицину грамотрицательные палочки. Важнейшее свойство препарата — возможность использования его при аллергии к бета-лактамам антибиотикам.

Современные макролиды также обладают иммуностимулирующими свойствами. Они повышают фагоцитарную активность, активность Т-киллеров, что оказывает дополнительный эффект при лечении ИДП. По последним литературным данным, препаратами выбора для этиотропной терапии респираторного микоплазмоза у детей первых 8 лет жизни являются 16-членные макролидные антибиотики (мидекамицин). Мидекамицин выпускается в двух лекарственных формах: 1) мидекамицин — таблетки по 400 мг; 2) мидекамицина ацетат — порошок для приготовления суспензии, содержащей 175 мг в 5 мл. Мидекамицин быстро и достаточно полно абсорбируется в тканях, создавая высокие концентрации во внутренних органах, в частности миндалинах, бронхах и легких. Препарат быстро всасывается в кровь, достигая пиковой концентрации у детей в сыворотке крови через 1 ч после приема в дозе 10–30 мг/кг (0,76–2,3 мг/л). Связывание с белками плазмы составляет около 47 %. Выводятся препарат и его метаболиты в основном через печень (70 %) и почки (10 %). При этом мидекамицина ацетат (сироп) быстрее и полнее всасывается в желудочно-кишечном тракте по сравнению с мидекамицином в таблетках.

Обе формы стабильны в кислой среде. Важным является то, что мидекамицин быстро проникает в ткани, особенно органов дыхания, достигая более высоких концентраций, чем в плазме. Концентрация мидекамицина в бронхиальном секрете в 31 раз превышает таковую в сыворотке крови. Содержание мидекамицина ацетата через 1 ч в мокроте выше в 2,5 раза по сравнению с сывороткой крови, через 2 ч в бронхиальном секрете в 6 раз выше, чем в сыворотке. Профессор Н. А. Коровина с соавт. (Российская медицинская академия

последипломного образования, кафедра педиатрии, г. Москва) на основании собственного опыта указывают на высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость мидекамицина (Макропена) у детей начиная с первых недель жизни. У детей с массой тела менее 30 кг мидекамицин назначают в виде суспензии. Режим дозирования зависит от тяжести заболевания. Так, при пневмонии мидекамицин целесообразно использовать в дозе 50 мг/кг/сут (в 2–3 приема), тогда как при бронхитах и заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП) суточная доза составляет 20–40 мг/кг (в 2 приема). У детей с массой тела более 30 кг мидекамицин назначается по 400 мг 3 раза в сутки. При хламидийно-микоплазменной инфекции рекомендуется курс лечения мидекамицином до 14 дней.

Следует подчеркнуть, что в современных условиях макролиды с высокой эффективностью применяются при патологии ВДП у детей, занимая третье место по частоте использования среди всех классов антибиотиков, а в терапии лор-органов конкурируют с пенициллинами. Ведущие специалисты по детской отоларингологии России профессора Т. И. Гарашенко и М. Р. Богомильский выделяют следующие основные преимущества использования макролидов при лор-патологии:

- 1) высокая степень накопления макролидов в лимфоидной ткани;
- 2) эффективность (до 90 %) у пациентов с тонзиллофарингитом;
- 3) увеличение частоты выделения из миндалин (особенно при рецидивирующем тонзиллофарингите) микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы, способных разрушать пенициллины, цефалоспорины I поколения, и высокая активность макролидов по отношению к причинно-значимым патогенам (*S. aureus*, *M. catarrhalis*);
- 4) увеличение частоты атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*) в этиологии острых и рецидивирующих тонзиллофарингитов, аденоидитов (до 43 %), недоступных для пенициллинов (в том числе защищенных), цефалоспоринов, аминогликозидов, линкозамидов;
- 5) незначительное количество побочных эффектов по сравнению с антибиотиками других групп;
- 6) отсутствие влияния на микрофлору кишечника и глотки;
- 7) большой диапазон безопасности;
- 8) активность некоторых макролидов против *H. influenzae*;
- 9) высокая активность ЛС не только против неспецифических возбудителей заболеваний глотки, но и специфических, активность против анаэробов — возбудителей паратонзиллитов;
- 10) иммуномодулирующий эффект.

Помимо мидекамицина (Макропена), из новых макролидов при лечении инфекций ВДП у детей, включая инфекции хламидийно-микоплазменной этиологии, широко рекомендуется кларитромицин. Этот препарат обладает рядом

выгодных преимуществ, выделяющих его среди других новых макролидов (азитромицина, рокситромицина). При приеме внутрь препарат хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте. Кларитромицин хорошо проникает в биологические жидкости и воспаленные ткани организма, где достигает концентраций, в 10 раз превышающих концентрацию в плазме крови, в миндалинах — в 331 раз, в клетках слизистой оболочки носа — в 27,5 раза, в воспалительном экссудате среднего уха — в 8,82 раза. Около 20 % кларитромицина сразу же метаболизируется с образованием основного метаболита — 14-ГОКМ. После приема препарата в дозе 250 мг период полувыведения составляет 3–4 ч, в дозе 500 мг — 5–7 ч. Примерно 20–30 % кларитромицина выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть — в виде метаболитов.

Алгоритм применения Фромилида у детей при хламидийной инфекции следующий. Таблетки проглатывают, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет обычно назначают по 250 мг каждые 12 ч. Продолжительность лечения — 7–14 дней. Детям до 12 лет назначают по 15 мг/кг в 2 приема. Доза не должна превышать 500 мг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза для детей составляет 1 г. Суспензия: детям в возрасте до 12 лет назначают суспензию в суточной дозе 15 мг/кг в 2 приема, следует запивать водой. Суспензия содержит маленькие гранулы, которые не нужно разжевывать. Для приема суспензии применяют шприц-дозатор. Один полный дозатор содержит 5 мл суспензии (125 мг кларитромицина). После каждого применения дозатор следует промыть водой. Кратность приема — 2 раза в сутки. Продолжительность лечения — 7–14 дней. Доза рассчитывается на массу тела согласно инструкции по медицинскому применению. Ведущий специалист по рациональной антибиотикотерапии в детском возрасте профессор Н. В. Белобородова заключает, что кларитромицин обладает почти всеми характеристиками идеального антибиотика для лечения респираторных инфекций у детей: высокой биодоступностью при пероральном применении, высокой эффективностью при относительно низких дозах препарата, сбалансированной концентрацией в тканях и крови, высокой внутриклеточной концентрацией, высокой активностью основных метаболитов, широким спектром антибактериальной активности, включающей всех основных возбудителей ИДП, и, наконец, безопасностью и хорошей переносимостью. По эффективности кларитромицин не уступает не только другим макролидам, но также цефалоспорином I и II поколений, защищенным и незащищенным пенициллинам. Некоторые исследователи указывают, что по активности против стафилококков, пневмококков и гемофильной палочки кларитромицин может превосходить такие широко применяемые в лечении респираторных инфекций антибиотики, как рокситромицин, цефаклор и амоксициллин.

С позиций клинической фармакологии заслуживает большого внимания разработанная новая оригинальная лекарственная форма кларитромицина — Фромилид УНО. В Европе препарат рекомендован для лечения ИДП микробного происхождения, вызванных типичной и атипичной флорой у детей. Прежде всего заслуживают внимания избирательность действия и безопасность применения препарата. Под избирательным действием Фромилида УНО понимают доказанную высокую активность препарата в отношении трех типичных (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*) и трех атипичных (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) микроорганизмов — наиболее распространенных возбудителей инфекций респираторного тракта при сохранении жизнеспособности нормальной микрофлоры кишечника. Ценным свойством и немаловажным преимуществом кларитромицина перед другими макролидами является менее выраженное действие препарата на мотилиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, что способствует снижению побочных проявлений (боль в животе, тошнота, рвота, нередко диарея), типичных для макролидов. Клиническая эффективность препарата определяется уникальными фармакокинетическими свойствами кларитромицина. Ретардная форма обеспечивает пролонгированный антибактериальный и высокий терапевтический эффект в режиме дозирования 1 раз в сутки. Использование кларитромицина как пролонгированного по действию препарата *per os* оптимально для лечения в поликлинических условиях, и это значительно повышает комплаенс. Прием препарата внутрь однократно в сутки, в отличие от болезненных инъекций, положительно влияет на психоэмоциональную сферу маленького пациента, что способствует более быстрому выздоровлению детей.

Следует подчеркнуть, что макролиды обладают хорошей переносимостью, у большинства из них выражен ПАЭ. Отличительной особенностью макролидов является высокая способность накапливаться в очагах воспаления, длительный период полувыведения. Эффект макролидов еще более усиливается при сочетанном их применении с иммуномодулирующими средствами (Вифероном, Лейкинфероном, Амиксином, Циклофероном, нуклеином натрия, Иммуналом и др.). В программе лечения детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом важное место занимает уменьшение проявлений мучительного кашля и по возможности ликвидация лимфаденопатии.

Макролидные антибиотики широко используются у детей при различных заболеваниях благодаря активности в отношении многих возбудителей инфекции и наличию целого ряда терапевтически выгодных дополнительных неантибактериальных свойств. Полусинтетический 14-членный макролид кларитромицин успешно используется в педиатрической практике в течение 25 лет.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛАРИТРОМИЦИНА

Клинически важным фармакологическим отличием кларитромицина от других макролидов является образование в организме активного метаболита — 14-ГОКМ, который также обладает антибактериальной активностью. В отношении чувствительных возбудителей у кларитромицина и его активного метаболита наблюдается аддитивный или синергический эффект. В связи с этим эффект антибиотика *in vivo* может быть выше, чем *in vitro*.

Как и другие макролидные антибиотики, кларитромицин обладает высокой активностью в отношении многих грамположительных бактерий — стафилококков, стрептококков (включая пневмококки), листерий, коринебактерий и др. К кларитромицину, как и к другим макролидам, чувствительны некоторые грамотрицательные бактерии — *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, нейссерии, *Campylobacter jejuni*. Активность кларитромицина против *Helicobacter pylori* выше, чем у других макролидов. Важное значение имеет активность кларитромицина в отношении *Haemophilus influenzae* — он является одним из двух макролидов (наряду с азитромицином) с клинически значимой эффективностью в отношении данного возбудителя. При этом активность кларитромицина *in vitro* в отношении *H. influenzae* невелика, но она усиливается *in vivo* за счет действия 14-ГОКМ. Как и другие макролиды, кларитромицин высокоактивен в отношении атипичных бактерий — хламидий, микоплазм, легионелл, риккетсий, уреоплазмы. Клинически значимой особенностью кларитромицина является высокая активность в отношении *Mycobacterium avium complex* — возбудителя микобактериоза. Кроме того, препарат активен в отношении ряда анаэробных бактерий и токсоплазмы.

Действие кларитромицина преимущественно бактериостатическое, обусловленное нарушением синтеза белка на рибосомах чувствительных бактерий. В то же время в высоких дозах препарат способен оказывать бактерицидное действие на ряд возбудителей респираторных инфекций — *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila* и *M. avium*. У кларитромицина ярко выражены дополнительные антимикробные свойства — ПАЭ и воздействие на бактериальные биопленки. Кларитромицин и 14-ГОКМ характеризуются ПАЭ в отношении ряда бактерий, в том числе против ключевых бактериальных возбудителей респираторных инфекций — *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Установлено, что кларитромицин, как и некоторые другие макролидные антибиотики, способен оказывать влияние на факторы вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* — препарат подавляет двигательную активность и способность к формированию биопленок у данного возбудителя.

НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ КЛАРИТРОМИЦИНА

В экспериментальных исследованиях были установлены механизмы действия кларитромицина, приводящие к развитию клинически выгодных неантибактериальных эффектов:

- усиление фагоцитоза апоптотических нейтрофилов альвеолярными макрофагами ведет к предотвращению выделения нейтрофильных протеаз и их воздействию на дыхательные пути;

- подавление экспрессии молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) в эпителии дыхательных путей ведет к снижению накопления нейтрофилов в легочных альвеолах;

- ингибирование активации ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) в мононуклеарных клетках крови и клетках легочного эпителия сопровождается подавлением выработки провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-8 и др.;

- подавление экспрессии генов, кодирующих индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), ведет к снижению образования NO в эпителии дыхательных путей и альвеолярных макрофагах;

- снижение уровня ИЛ-4 с повышением соотношения Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1/Th2);

- снижение влияние липополисахарида (бактериального эндотоксина) на бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей ведет к уменьшению гиперсекреции слизи;

- торможение гиперплазии бокаловидных клеток в дыхательных путях, индуцируемой ИЛ-13, также ведет к уменьшению гиперсекреции слизи.

Таким образом, у кларитромицина выявлено наличие иммуномодулирующего, противовоспалительного и мукорегуляторного действия, что имеет большое значение для лечения респираторных заболеваний инфекционной природы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА КЛАРИТРОМИЦИНА

После приема внутрь биодоступность препарата составляет 52–55 %, при этом пища не оказывает влияния на данный показатель. Максимальная концентрация кларитромицина в крови после приема внутрь наблюдается в среднем через 2–3 ч. Кларитромицин активно метаболизируется в печени при участии цитохрома P450 с образованием метаболитов, основным из которых является 14-ГОКМ. Связывание препарата с белками плазмы составляет от 42 до 70 % (в обратной зависимости от концентрации в крови). Как кларитромицин, так и 14-ГОКМ создают высокие концентрации в тканях и биологических жидкостях, в том числе в назальном секрете, миндалинах, жидкости

среднего уха, легочной ткани, мокроте. Кроме того, большие концентрации препарата и его активного метаболита наблюдаются в фагоцитах. В исследовании, включавшем 68 добровольцев, была изучена внутрилегочная фармакокинетика 4 антибактериальных препаратов — кларитромицина (как самого антибиотика, так и его активного метаболита), азитромицина, ципрофлоксацина и цефуроксима. Через 6 ч после однократного приема стандартной дозы каждого из препаратов (500 мг) у кларитромицина и 14-ГОКМ отмечались очень высокие концентрации в альвеолярных клетках, которые превышали концентрации всех остальных антибиотиков. Кроме того, кларитромицин был единственным антибиотиком, обнаруженным в жидкости, выстилающей легочный эпителий. Период полувыведения кларитромицина составляет от 3 до 8 ч, что определяется дозой препарата. От 20 до 40 % препарата выводится с мочой в неизмененном виде, 10–15 % — в виде метаболитов. Около 40 % препарата выводится с фекалиями.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАРИТРОМИЦИНА

Для педиатрической практики безопасность лекарственных препаратов имеет особое значение, поскольку у детей возможно развитие специфических нежелательных реакций, несвойственных для взрослых пациентов. Макролидные антибиотики крайне редко вызывают тяжелые нежелательные реакции и по праву считаются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов.

Безопасность кларитромицина у детей была хорошо изучена в клинических исследованиях. На фоне применения препарата чаще всего наблюдаются нежелательные реакции со стороны системы пищеварения (диарея, тошнота и рвота, боли в животе) — их частота может достигать 15 %. Могут отмечаться головные боли и повышение уровня трансаминаз. Остальные реакции встречались в единичных случаях. Нежелательные явления при использовании кларитромицина обычно носят легкий непродолжительный характер и редко требуют отмены препарата.

В ретроспективном исследовании были проанализированы 300 пациентов с аллергическими реакциями на антибиотики. Показано, что пациенты с аллергией на макролиды в клинической практике встречаются существенно реже, чем пациенты с аллергией на пенициллины.

Большой интерес представляет ретроспективное когортное исследование, включавшее 150 тыс. человек, в котором был оценен риск нежелательных реакций со стороны кожи на различные антибактериальные препараты. За 1,5 года в указанной популяции было проведено около 20 тыс. курсов антибактериальной терапии более чем у 13 тыс. человек, в том числе более 2 тыс. детей. Кожные реакции были зафиксированы у 135 пациентов, что составило

примерно 1 %. При этом реже всего нежелательные реакции со стороны кожи отмечались при использовании макролидов (доля пациентов с кожными реакциями составила 0,3 %) — в несколько раз меньше, чем при использовании пенициллинов, фторхинолонов и ко-тримоксазола.

Отдельного внимания требует вопрос гепатотоксичности макролидных антибиотиков, поскольку описаны случаи серьезного поражения печени при их использовании. В 2011 г. был опубликован обзор научной литературы, в котором были изучены данные о гепатотоксичности антибиотиков. Показано, что нежелательные реакции со стороны печени при использовании макролидов, пенициллина, фторхинолонов, тетрациклинов наблюдаются существенно реже, чем при использовании амоксициллина/клавуланата, ко-тримоксазола, сульфаниламидов и противотуберкулезных препаратов. При использовании эритромицина и кларитромицина частота нежелательных гепатотоксических реакций составляет менее 4 случаев на 100 тыс. назначений, что меньше средней частоты нежелательных явлений со стороны печени на антибактериальные препараты. При этом отмечено, что гепатотоксичность антибиотиков обычно проявляется при использовании высоких доз, длительном курсе лечения, у пожилых людей, у пациентов с исходной патологией печени, при одновременном применении гепатотоксических ЛС и алкоголя.

При использовании кларитромицина необходимо учитывать, что он оказывает ингибирующее действие на цитохром P450, который принимает участие в метаболизме многих лекарственных препаратов. При одновременном использовании с такими средствами может повышаться их концентрация в крови и возникать риск токсического эффекта, а также снижаться эффективность кларитромицина.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАРИТРОМИЦИНА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Оригинальный препарат кларитромицина Клацид зарегистрирован для использования у детей в виде таблеток, покрытых оболочкой (250 и 500 мг), и порошка для приготовления суспензии для приема внутрь (125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл). Препарат в пероральной форме не имеет возрастных ограничений, при этом у детей до 12 лет рекомендуется применение суспензии, таблетки разрешены к использованию с 12-летнего возраста. Доза препарата у детей до 12 лет составляет 15 мг/кг в сутки в два приема с интервалом 12 часов, но не более 500 мг в сутки. У детей старше 12 лет препарат назначается по 250–500 мг каждые 12 часов. Длительность терапии в зависимости от клинической ситуации составляет от 5 до 14 дней.

В педиатрической практике кларитромицин рекомендован для лечения инфекционных заболеваний различной локализации, вызванных чувствительными бактериями:

- заболеваний ВДП и лор-органов — бактериального тонзиллита и фарингита, бактериального риносинусита, острого среднего отита;
- заболеваний НДП — острого бронхита, обострения хронического бронхита, пневмонии;
- в составе эрадикационной терапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H. pylori*;
- заболеваний кожи и мягких тканей;
- заболеваний, вызванных *M. avium* (в том числе для профилактики).

В целом препарат кларитромицин сохраняет большое значение в педиатрической практике благодаря высокой эффективности при многих инфекционных заболеваниях и благоприятному профилю безопасности. Наличие у препарата дополнительных терапевтически выгодных эффектов существенно расширяет перспективы его использования при респираторной патологии у детей.

СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭРИТРОМИЦИНА И АЗИТРОМИЦИНА

Спектр действия базового антибиотика группы макролидов эритромицина во многом соответствует спектру действия других представителей этой группы. Эритромицин обладает преимущественной активностью против грамположительных кокков: он активен против стрептококков групп А, В, С, G, *Streptococcus pneumoniae*. Штаммы последних, устойчивые к бензилпенициллину, устойчивы и к макролидам. Штаммы *Staphylococcus aureus* обычно чувствительны к макролидам, однако их возросшая устойчивость к бета-лактамам не позволяет рекомендовать макролиды при стафилококковой инфекции как альтернативную группу антибиотиков без данных лабораторного исследования. Эритромицин активен против коринебактерий, сибиреязвенного микроба, клостридий, листерий, внутриклеточных бактерий (хламидий, микоплазм, легионелл) и атипичных микобактерий туберкулеза. К нему чувствительны некоторые спорообразующие грамположительные и грамотрицательные неспорообразующие анаэробы (табл. 10).

Химическая трансформация ядра молекулы эритромицина, завершившаяся получением азитромицина, привела к существенным изменениям свойств по сравнению с эритромицином: повышению активности в отношении *H. influenzae*, высокой активности против *Moraxella catarrhalis*, боррелий (МПК — 0,015 мг/л) и спирохет. Среди полусинтетических макролидов

наиболее широко известны азитромицин и кларитромицин; зарегистрированные в России, они применяются по широкому кругу показаний, особенно первый. Оба препарата активны против *Mycobacterium fortuitum*, *M. avium* complex, *M. chelonae*. Длительно и эффективно применяются с целью профилактики и лечения микобактериозов, являющихся частым осложнением у ВИЧ-инфицированных больных, в комбинациях с другими антибиотиками и химиотерапевтическими средствами.

Таблица 10

Антимикробный спектр эритромицина

Микроорганизм	Минимальная подавляющая концентрация, мг/л	
	Пределы колебаний	МПК50
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,05 – > 50	0,5
Метициллино-/оксациллинорезистентные <i>S. aureus</i>	> 128	> 128
<i>Streptococcus pyogenes</i> (гр. А) (чувствительные к бензилпенициллину)	0,005–0,2	0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (чувствительные к бензилпенициллину)	0,001–0,2	0,05
<i>Streptococcus agalactiae</i> (гр. В)	0,03–0,25	0,1
<i>Streptococcus bovis</i>	0,03–0,5	0,1
<i>Streptococcus</i> гр. D (<i>Enterococcus</i>)	0,1 – > 100	1,0
<i>Streptococcus viridans</i>	0,02–1,6	0,05
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,005–1,6	0,01
<i>Clostridium perfringens</i>	0,1–4	0,8
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,1–0,3	0,2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,005–0,4	0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,1–1,6	0,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,1–5,2	3,1
<i>Campylobacter</i> spp.	0,05 – > 50	0,2
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,1 – > 100	< 0,25
<i>Legionella pneumoniae</i>	0,06–0,5	0,1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,001–0,2	0,05
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,1–0,5	0,1

Отличительным свойством азитромицина является активность в отношении многих энтеробактерий (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli*). Значение МПК азитромицина для них колеблется в пределах 2–16 мг/л.

Азитромицин и кларитромицин активны в отношении практически всех возбудителей респираторных инфекций, что выдвинуло эту группу антибиотиков на первый план при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Особенно часто они применяются в эмпирической терапии среднего отита, фарингита, острого и обострения хронического бронхита, ВП. В случае последней эти макролиды проявляют высокую эффективность как при типичной ВП, так и при вызываемой атипичными возбудителями (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* и др.). Гарантировать эффективное применение макролидов при эмпирической терапии респираторных инфекций, и особенно ВП, возможно только при условии постоянного контроля резистентности возбудителей к антибиотикам на региональном и локальном уровнях, поскольку эти возбудители часто характеризуются мультирезистентностью, включающей большинство групп антибиотиков, используемых при бронхолегочной патологии (табл. 11).

Таблица 11

Сравнительная эффективность макролидов и других антибиотиков при ВП, вызываемой типичными и атипичными возбудителями

Возбудители	Макролиды*	Пенициллины	Ингибиторозащищенные бета-лактамы	Тетрациклины
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	–	+	+
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	+	–	–	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	–	–	+
<i>Legionella</i> spp.	+	–	–	+

* Среди макролидов азитромицин обладает наибольшей эффективностью в отношении частых возбудителей респираторных инфекций, таких как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*.

Современные макролиды (особенно полусинтетические) по широте и особенностям спектра действия превосходят антибиотики других групп. В пределах терапевтических концентраций они активны в отношении практически всех групп возбудителей внебольничных ИДП (при необходимости — в комбинации с антибиотиками широкого спектра действия). Они высокоэффективны при внутрибольничных инфекциях, вызываемых многими грамотрицательными бактериями (табл. 12). В спектр их действия входят

многие внутриклеточные возбудители таких тяжелых инфекций, как боррелиоз, риккетсиозы, а также микобактериозы, вызываемые атипичными микобактериями. Азитромицин активен в отношении энтеробактерий *in vitro* и в клинике при заболеваниях, ими вызываемых; наряду с кларитромицином эффективно применяется при лечении геликобактериоза, кампилобактериоза. Азитромицин эффективен при острых и хронических инфекциях, передаваемых половым путем (*C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*); при гонококковом уретрите и цервиците — в сочетании с фторхинолонами. Азитромицин и кларитромицин широко применяются и являются основными средствами профилактики и лечения (в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами) микобактериозов при ВИЧ-инфекции.

Таблица 12

Активность новых макролидов в отношении основных респираторных патогенов

Микро-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мг/л			
	Азитромицин	Кларитромицин	Рокситромицин	Эритромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (частота выделения 20–50 %)	0,02	0,015	0,03	0,03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12	0,015	0,06	0,03
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,25	4,0	4,0	4,0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,03	0,03	0,25	0,12
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,06	0,06	0,05	0,1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,01	0,01	0,03	0,01
<i>Legionella pneumoniae</i>	1,0	0,5	0,25	1,0

При профилактике ревматической лихорадки в случаях аллергии к бета-лактамам азитромицин является средством выбора, что обусловлено бактерицидностью его действия и эффективностью коротких курсов применения (1 раз в сутки в течение 5 дней).

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ МАКРОЛИДОВ

Практикуемое, наряду с макролидами, применение антибиотиков широкого спектра действия, в том числе и современных (бета-лактамы, карбапенемы, аминогликозиды, фторхинолоны и др.), при лечении тяжелых форм грамположительной инфекции способствовало повышению уровня их потребления и, соответственно, селекции и распространению множественной антибиотикорезистентности среди различных групп микроорганизмов. В течение последних 10–15 лет во многих регионах Европы, Северной Америки, Канады получили распространение устойчивые к бензилпенициллину пневмококки (PRSP). В серьезную проблему превратились диагностика и терапия ВП, вызываемой атипичными возбудителями (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp.). Характерно, что выделяемые при ВП пневмококки были устойчивы не только к бензилпенициллину, но и к антибиотикам других групп, в том числе и к макролидам.

Несмотря на это научными сообществами многих стран (США, Канада, Германия, Франция и др.) были разработаны рекомендации по эмпирической терапии ВП, основу которых составили макролиды в монотерапии, в сочетании с бета-лактамами, тетрациклинами, фторхинолонами в зависимости от формы и тяжести заболевания (табл. 13). Все рекомендации включают макролиды как препараты первоочередного выбора при лечении ВП у больных < 60 лет без сопутствующих заболеваний.

Таблица 13

Рекомендации по эмпирической терапии ВП, разработанные научными сообществами стран Европы, США и Канады

Страна — разработчик рекомендации	Контингент больных, степень тяжести заболевания	Препараты выбора для эмпирической терапии
Северная Америка (Infectious Diseases Society of America)	Амбулаторные больные	Макролиды, фторхинолоны или доксициклин
	Госпитальные больные (тяжелые формы ВП)	Беталактамы + макролиды или фторхинолоны
США (American Thoracic Society)	Амбулаторные больные	Макролиды или тетрациклины, бета-лактамы или ко-тримоксазол + макролиды
	Амбулаторные больные с сопутствующими заболеваниями	Бета-лактамы или ко-тримоксазол + макролиды
	Тяжелое течение ВП	Беталактамы + макролиды; имипенем или фторхинолоны

Страна — разработчик рекомендации	Контингент больных, степень тяжести заболевания	Препараты выбора для эмпирической терапии
Канада (Canadian Consensus Conference Group)	Больные ВП без сопутствующих заболеваний	Макролиды или тетрациклины (доксциклин)
	Больные ВП с сопутствующими заболеваниями	Бета-лактамы, ко-тримоксазол + фторхинолоны
	Больные с тяжелым течением ВП (ОРИТ)	Бета-лактамы + макролиды/фторхинолоны; фторхинолоны + бета-лактамы
Германия	ВП средней тяжести	Бета-лактамы (амоксциллин) или макролиды
	Тяжелое течение ВП	Макролиды + бета-лактамы
Франция	ВП средней тяжести	Макролиды или аминопенициллины
	Тяжелое течение ВП	Макролиды или фторхинолоны + бета-лактамы
Испания	ВП средней тяжести	Аминопенициллины, Ко-амоксиклав
	Тяжелое течение ВП	Макролиды + бета-лактамы

В последние годы полусинтетические макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) прочно вошли в практику лечения респираторных инфекций и инфекционно-воспалительных заболеваний другой локализации. Они превосходят природные макролиды по спектру и степени антибактериальной активности, по фармакокинетическим свойствам и другим параметрам. Тем не менее имеются публикации о выделении пневмококков, устойчивых и к новым макролидам. Однако к этим сообщениям следует относиться критически, так как они основаны на данных определения чувствительности к эритромицину. Описанные вспышки инфекций, вызываемых множественно-устойчивыми штаммами *S. pneumoniae* (DRSP), охватывающие крупные медицинские центры или отделения больниц, чаще относятся к середине 90-х годов прошлого столетия (наблюдались в странах Западной и Центральной Европы, где средняя частота выделения DRSA составляла 20–25 %). В России устойчивые к новым макролидам штаммы *S. pneumoniae* выделяются редко, уровень резистентности в целом не превышает 3–7 %.

В настоящее время в большинстве регионов мира резистентность к макролидам сохраняется на низком уровне (обычно не превышает 25 %). Следует отметить, что в большинстве случаев распространение устойчивости пневмококков к макролидам было связано с их неоправданно частым назначением, без достаточных показаний. Ограничение применения

эритромицина лишь строгими показаниями сопровождается снижением уровня резистентности к применяемому препарату и к новым макролидам. Нужно заметить, что по спектру действия и степени активности в отношении большинства видов микроорганизмов *in vitro* макролиды — природные и полусинтетические — отличаются мало. Различия в химиотерапевтической эффективности новых макролидов *in vivo* и в клинике обусловлены в основном особенностями фармакокинетики и связанными с нею фармакодинамическими показателями.

Высокий уровень тканевого проникновения новых макролидов, особенно азитромицина, и длительное их пребывание в очаге инфекции позволяют оптимизировать режимы их применения на основе фармакодинамических показателей (табл. 14).

Таблица 14

Отличительные характеристики азалидов (азитромицина) и макролидов

Азалиды	Макролиды
<i>Химические свойства</i>	
15-членное кольцо содержит азот, кислород и углерод. Двухосновное соединение	14- и 16-членные кольца содержат углерод и кислород. Одноосновные соединения
<i>Фармакокинетика</i>	
Интенсивное внутриклеточное проникновение. Пролонгированный период полувыведения (однократное введение в сутки)	Слабая или умеренная тканевая и клеточная пенетрация. $T_{1/2}$ средней продолжительности (двукратное введение в сутки)
<i>Антимикробный спектр</i>	
Грамположительные микроорганизмы и некоторые грамотрицательные аэробы. Атипичные бактерии. Анаэробы	Грамположительные аэробы. Атипичные бактерии. Анаэробы

Низкие концентрации современных азалидов, обнаруживаемые в сыворотке крови, являются причиной опасений неудач при лечении бактериемии. Однако все макролиды, особенно азитромицин, присутствуют в высоких концентрациях в очаге инфекции, в циркулирующих полиморфноядерных лейкоцитах (ПМЯЛ), которые фагоцитируют и освобождают организм от возбудителя при его контакте с высокими бактерицидными концентрациями антибиотика в клетке. Высокие концентрации азитромицина в ПМЯЛ обеспечивают его присутствие в них в высоких концентрациях в течение нескольких дней после завершения курса лечения. С точки зрения активности азитромицина в очаге инфекции важными являются данные о зависимости накопления его от наличия воспаления в тканях. Сравнительное изучение интерстициальной жидкости очага воспаления на модели инфицированного или интактного блистера у волонтеров показало, что концентрация азитромицина в инфицированном блистере значительно выше, чем

в неинфицированном. Показано также, что концентрация азитромицина в ткани легких при воспалении в 5–10 раз выше, чем обнаруживаемая при биопсии здоровой легочной ткани в диагностических целях.

Длительное сохранение в высоких концентрациях азитромицина внутриклеточно в воспаленных тканях важно с клинической точки зрения, поскольку позволяет оптимизировать его активность в очаге инфекции за счет максимальных показателей AUC/МПК и T > МПК.

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что макролиды имеют следующие свойства:

1. Современные полусинтетические макролиды (азитромицин, кларитромицин) характеризуются сверхшироким спектром действия: они активны против большинства грамположительных микроорганизмов, многих грамотрицательных бактерий, атипичных внутриклеточных возбудителей респираторных инфекций; в спектр их действия входят также атипичные микобактерии, возбудители ряда опасных инфекционных заболеваний (риккетсии, бруцеллы, боррелии и др.) и некоторые простейшие. Они превосходят природные макролиды не только по широте спектра и степени антибактериальной активности, но и по бактерицидному действию на многие возбудители.

2. Новые макролиды (особенно азитромицин) обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами: пролонгированной фармакокинетикой ($T_{1/2}$ азитромицина, в зависимости от дозы, составляет 48–60 ч), способностью накапливаться и длительно задерживаться в иммунокомпетентных клетках в течение 8–12 суток после завершения 3–5-дневных курсов приема внутрь в стандартной дозе.

3. Тканевая и клеточная направленность кинетики, пролонгированное действие новых макролидов, возможность их эффективного применения короткими курсами без опасности развития серьезных побочных реакций обуславливают невысокий риск развития и распространения антибиотикостойчивости.

4. Полусинтетические макролиды характеризуются высокой комплаентностью, улучшенными показателями стоимость – эффективность (меньшая стоимость койко-дня, меньшие затраты на лекарственное и лабораторное обеспечение, на зарплату персонала и др.).

Антибактериальная активность. Эритромицин, являющийся золотым стандартом среди макролидов, обладает высокой активностью против грамположительных кокков, таких как БГСА (*S. pyogenes*), пневмококк (*S. pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S. aureus*), исключая метициллин-резистентные штаммы последнего. Он хорошо действует на возбудителя коклюша (*Bordetella pertussis*), палочку дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*), возбудителя эритразмы (*Corynebacterium minutissimum*), моракселлу (*Moraxella catarrhalis*), легионеллы (*Legionella* spp.), кампилобактеры

(*Campylobacter* spp.), листерии (*Listeria monocytogenes*), хламидии (*Chlamydia trachomatis*), микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*), уреаплазмы (*Ureaplasma urealyticum*).

Эритромицин умеренно активен против гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*), боррелий (*Borrelia burgdorferi*), возбудителей раневой инфекции при укусах животных (*Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*) и некоторых бактериоидов, включая *Bacteroides fragilis*. Он практически не действует на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp., поскольку не проникает через клеточную оболочку данных микроорганизмов.

Другие макролиды, имея в целом сходство по спектру и выраженности антимикробного действия с эритромицином, обладают некоторыми особенностями.

Активность против пиогенных кокков. Макролиды не имеют принципиальных различий по действию на быстро размножающиеся пиогенные кокки. Азитромицин обладает некоторым превосходством над другими препаратами по активности против *N. gonorrhoeae*. В отношении *S. aureus* наилучший эффект проявляет кларитромицин. Следует подчеркнуть, что ни один из макролидов практически не действует на штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к эритромицину. Метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* являются устойчивыми ко всем макролидам.

Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *S. pyogenes* и *S. agalactiae*, второе место по эффективности занимает эритромицин. Все препараты обладают примерно равноценной активностью против пневмококка. Согласно некоторым данным, 16-членные макролиды — спирамицин и джозамицин — могут действовать на пенициллин-резистентные штаммы пневмококка. Против анаэробных кокков наиболее активны кларитромицин, азитромицин, джозамицин и спирамицин.

Активность против грамотрицательных бактерий. Азитромицин превосходит другие препараты по действию на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *P. multocida*. Кларитромицин наиболее активен против *L. pneumophila* и *Helicobacter pylori*. Все макролиды, кроме диритромицина, умеренно действуют на *Bacteroides* spp. и *B. fragilis*. Микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. обладает природной устойчивостью к макролидам.

Активность против хламидий и микоплазм. Макролиды обладают довольно высокой активностью против большинства хламидий, микоплазм и уреаплазм. В отношении генитальных микоплазм (*M. hominis*) наиболее отчетливой микробиологической активностью обладает мидекамицин. Кларитромицин превосходит другие препараты по действию на *C. trachomatis*.

Активность против токсоплазм и других простейших. Практически все макролиды оказывают ингибирующее действие на *T. gondii*, но не вызывают полной их гибели. Наиболее высокой активностью обладают спирамицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium parvum*).

Активность против атипичных микобактерий. Кларитромицин, азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин по действию на внутриклеточный комплекс *M. avium*, который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных со СПИДом. Наиболее активным является кларитромицин, который *in vitro* в 4 раза превосходит азитромицин. Кроме того, кларитромицин лучше, чем эритромицин и азитромицин, действует на *M. leprae*.

Активность против другой микрофлоры. Азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и диритромицин превосходят эритромицин по активности против *B. burgdorferi*. Мидекамицин несколько сильнее, чем эритромицин, действует на *S. diptheriae*.

Механизмы резистентности микрофлоры. Приобретенная резистентность к макролидам может быть обусловлена тремя факторами:

1. Модификация мишени на уровне бактериальной клетки, которая обусловлена метилированием аденина в 23S-РНК рибосомальной 50S-субъединицы. Этот процесс катализируется особыми ферментами — метилазами. В результате нарушается способность макролидов связываться с рибосомами и блокируется их антибактериальное действие. Этот тип резистентности получил название «MLS-тип», поскольку он может лежать в основе устойчивости микрофлоры не только к макролидам, но также к линкозамидам и стрептограминам. Резистентность MLS-типа может быть как природной (конститутивной), так и приобретенной (индуцибельной), причем ее индукторами являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин и олеандомицин, усиливающие синтез метилаз. Она характерна для некоторых штаммов стрептококка группы А, золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактеров и других микроорганизмов. Резистентность MLS-типа не вырабатывается к 16-членным макролидам, так как они не являются индукторами метилаз.

2. Активное устранение макролида из микробной клетки. Такой способностью обладает, например, эпидермальный стафилококк.

3. Инактивация макролидов посредством ферментативного расщепления лактонного кольца эстеразами или фосфотрансферазами бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.

Активность макролидов в отношении внутриклеточных возбудителей представлена в табл. 15.

Активность макролидов против хламидий, микоплазм и уреаплазм (МПК90, мг/л)

Препарат	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>	<i>C. trachomatis</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>
Эритромицин	0,06	0,1	0,06	0,01	> 32	0,12–2,0
Рокситромицин	0,05–0,125	0,025–2	0,03	0,01–0,03	8–64	0,06–1,0
Дирипромицин	0,5	2,5	0,01–0,02	–	–	–
Кларитромицин	0,5	0,05	0,007	0,01–0,05	8–64	0,025–1,0
Азитромицин	0,06	0,02	0,125	0,01	2–16	0,12–1,0
Джозамицин	0,25	0,25	0,03	0,01–0,02	0,02–0,5	–
Мидекамицин	0,5	2	0,06	0,01	0,008–0,12	0,03–0,25
Спирамицин	4*	–	0,5	0,05–1	–	3 (МПК50) – 15 (МПК90)*

* Drug Invest., Vol. 6 (Suppl. 1), 1993.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показаниями к применению макролидов являются инфекции лор-органов и ВДП (фарингиты, тонзиллиты, синуситы, отиты, ларингиты), инфекции НДП (острые бронхиты, обострения хронического бронхита, ВП, в том числе атипичные, плевриты), холециститы и холангиты, хеликобактерная инфекция у больных с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, урогенитальные инфекции (уретриты, простатиты, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин), вызванные хламидиями, микоплазмами или уреаплазмами, инфекции кожи и мягких тканей (раневая инфекция, мастит, угри, фурункулез, фолликулит, рожа, эритразма), некоторые контактные инфекции (скарлатина, коклюш, дифтерия, «болезнь легионеров», орнитоз, трахома, листериоз, менингококковое носительство) и венерические заболевания (при непереносимости β -лактамов антибиотиков) — сифилис, гонорея, бленнорея (специфический конъюнктивит у новорожденных), мягкий шанкр, венерический лимфогранулематоз. Кроме того, кларитромицин, азитромицин и рокситромицин назначают при атипичных микобактериозах (туберкулезе и лепре), мидекамицин и спирамицин — при пародонтите, гингивите, спирамицин — также при токсоплазмозе (табл. 16).

Показания к применению макролидов

Заблевание	Препарат
Тонзиллофарингит	Любой из макролидов
Острый средний отит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Острый синусит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Обострение хронического бронхита	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Пневмония	Любой из макролидов
Коклюш	Эритромицин
Дифтерия	Эритромицин (в сочетании с противодифтерийной сывороткой)
Легионеллез	Эритромицин
Инфекции кожи и мягких тканей	Любой из макролидов
Угревая сыпь	Эритромицин
Эритразма	Эритромицин
Хламидийный конъюнктивит	Любой из макролидов
Острый хламидийный уретрит/цервицит	Любой из макролидов (азитромицин одной дозой)
Гонорея	Азитромицин
Сифилис	Эритромицин, азитромицин**
Мягкий шанкр (шанкроид)	Любой из макролидов
Гастронтерит, вызванный <i>C. jejuni</i>	Любой из макролидов
Криптоспоридиоз	Спирамицин
Эрадикация <i>H. pylori</i>	Кларитромицин (в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами)
Токсоплазмоз	Спирамицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин (при тяжелых формах в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазином)
Инфекции, вызванные комплексом <i>M. avium</i>	Кларитромицин, азитромицин
Болезнь Лайма	Азитромицин, кларитромицин
Менингококковый менингит (профилактика)	Спирамицин
Периодонтит	Спирамицин
Ревматизм (профилактика)	Эритромицин
Операции на толстой и прямой кишке (профилактика инфекции)	Эритромицин в сочетании с неомицином
Профилактика эндокардита	Эритромицин

* Эритромицин слабо действует на *H. influenzae*. В США его рекомендуют сочетать с сульфаниламидами, но их назначение чревато развитием тяжелых нежелательных реакций.

** Эффективность азитромицина не подтверждена контролируемыми исследованиями.

Высокая эффективность макролидов при ИДП связана, во-первых, с тем, что спектр их антимикробной активности включает большинство основных респираторных патогенов, таких как *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, во-вторых, со способностью создавать высокие концентрации в соответствующих очагах воспаления и, в-третьих, с активностью против атипичных возбудителей. Для действия макролидов не имеет значения выработка некоторыми микроорганизмами (*M. catarrhalis*, *H. influenzae*) бета-лактамаз, обуславливающих их резистентность к аминопеницилинам.

Контролируемые клинические исследования новых макролидов в сравнении с другим, «ранним» макролидом — спирамицином — не проводились.

Макролиды являются препаратами выбора для лечения хламидийной инфекции дыхательных путей у новорожденных и детей, поскольку назначение им тетрациклинов противопоказано. Следует учитывать, что встречаются штаммы (особенно среди *C. psittaci*), устойчивые к макролидам.

Несмотря на то что несколько классов антибиотиков активны *in vitro* против *L. pneumophila*, наилучший эффект *in vivo* дают макролиды, по-видимому, в связи с их накоплением в фагоцитах. Препаратом выбора при легионеллезе по-прежнему остается эритромицин, который вначале назначают внутривенно в высоких дозах (до 4 г в сутки), а затем переходят на оральный прием. В наиболее тяжелых случаях его применяют в сочетании с рифампицином. Эффективны также кларитромицин, азитромицин и рокситромицин.

Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях представлены в табл. 17.

Таблица 17

Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях

Препарат	Взрослые	Дети
Эритромицин	Внутрь: 0,25–0,5 г 4 раза в день за 1 ч до еды	40–50 мг/кг в день в 4 приема (введения)
	Внутривенно: 0,5–1 г 4 раза в день	
Спирамицин (Ровамицин)	Внутрь: 6–9 млн МЕ (2–3 г) в день в 2 приема	Внутрь: 1,5 млн МЕ на 10 кг массы в день в 2 приема
	Внутривенно: 4,5–9 млн МЕ в день в 2 введения	
Джозамицин (Вильпрафен)	Внутрь: 0,8–2 г в день в 3 приема	30–50 мг/кг в день в 3 приема
Мидекамицин (Макропен-таблетки)	Внутрь: 0,4 г 3 раза в день	–
Мидекамина ацетат (Макропен-суспензия)	–	Внутрь: 50 мг/кг в день в 3 приема

Препарат	Взрослые	Дети
Рокситромицин (Рулид)	Внутрь: 0,15 г 2 раза в день	5–8 мг/кг в день в 2 приема
Кларитромицин (Клацид)	Внутрь: 0,25–0,5 г 2 раза в день	7,5 мг/кг в день в 2 приема
Азитромицин (Сумаamed)	Внутрь: 0,5 г 1 раз в день в течение 3 дней; 1 г однократно (при остром уrogenитальном хламидиозе)	10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней
Диритромицин (Динабак)	Внутрь: 0,5 г 1 раз в день	–

Макролиды традиционно рассматриваются как альтернатива пенициллинам при тонзиллофарингите, вызванном *S. pyogenes*. Клинико-бактериологические исследования показали, что они столь же эффективны в плане эрадикации стрептококка из миндалин (более 70 %), как и феноксиметилпенициллин, поэтому обеспечивают вполне надежную профилактику серьезных осложнений тонзиллофарингита — ревматизма и гломерулонефрита. Однако в отдельных регионах имеются штаммы стрептококка группы А, устойчивые к эритромицину и обладающие перекрестной резистентностью к другим макролидам. По нашим данным, частота таких стрептококков (МПК > 0,5 мкг/мл) составляет 13 %.

При среднем отите макролиды могут использоваться в качестве альтернативы аминопенициллинам и ко-тримоксазолу. Учитывая, что эритромицин относительно слабо действует на *H. influenzae*, его рекомендуется сочетать с сульфаниламидами или использовать другие макролиды, которые также имеют преимущество перед эритромицином и у больных синуситами. Азитромицин эффективен у больных отитами и синуситами при назначении коротким 3-дневным курсом.

У детей с коклюшем макролиды хотя и не влияют на продолжительность заболевания, но уменьшают тяжесть его клинических проявлений и вызывают быструю эрадикацию *Bordetella pertussis* из носоглотки. Препаратом выбора является эритромицин, который может назначаться не только с лечебной, но и с профилактической целью. Эритромицин, кроме того, используется для лечения дифтерии как дополнение к применению противодифтерийной сыворотки.

Инфекции кожи и мягких тканей. Макролиды весьма успешно используются при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей (импетиго, фурункулез, фолликулит, целлюлит, паронихия), не уступая по эффективности антистафилококковым пенициллинам — клоксациллину и диклоксациллину. Однако необходимо иметь в виду, что существуют штаммы *S. aureus*,

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

Необходимость системного применения антибиотиков может возникать при средних/тяжелых формах угревого поражения кожи (*acne vulgaris*). Оральное назначение эритромицина представляет собой эффективный и недорогой метод лечения угревой сыпи, причем длительный прием препарата не ведет к селекции резистентных штаммов *Propionibacterium acne*, играющего важную роль в этиологии данной инфекции. При этом эритромицин переносится лучше, чем тетрациклин. Эритромицин используется также для лечения эритразмы (возбудитель — *S. minutissimum*).

Инфекции, передающиеся половым путем. Благодаря своеобразному антимикробному спектру и особенностям распределения макролиды рассматриваются как антибиотики, практически идеально подходящие для лечения инфекций, передающихся половым путем.

Макролиды обладают высокой активностью *in vitro* против *S. trachomatis* и находят широкое применение при хламидиозе половых путей как у женщин, так и у мужчин. Эритромицин и спирамицин рассматриваются как препараты выбора для лечения хламидийных инфекций у беременных и детей. В контролируемых исследованиях, проведенных у пациентов с негонококковыми уретритами и цервицитами (возбудители — *S. trachomatis*, *U. urealyticum*), выявлена высокая эффективность эритромицина, спирамицина, кларитромицина, рокситромицина и азитромицина. Азитромицин при остром хламидиозе может использоваться в дозе 1 г однократно. Макролиды способны вызвать эрадикацию *U. urealyticum* из мочеполового тракта мужчин, в том числе 10 % изолятов, устойчивых к тетрациклам. В то же время они не приводят к эрадикации данного микроорганизма из половых путей женщин.

Эритромицин остается препаратом резерва для лечения первичного и вторичного сифилиса у пациентов, которые в силу каких-то причин не могут принимать пенициллин или тетрациклины. В связи с тем что по эффективности он несколько уступает последним, состояние больных должно тщательно контролироваться. Получены данные об успешном применении азитромицина при первичном сифилисе. Назначение его в дозе 500 мг в день в течение 10 дней или по 500 мг через день до общей дозы 3 г сопровождается более быстрой, чем при применении бензилпенициллина и эритромицина, положительной клинической динамикой. По скорости эрадикации трепонем азитромицин превосходил эритромицин, но уступал пенициллину.

Имеются данные о возможности использования макролидов при мягком шанкре (шанкроиде), который вызывается *Haemophilus ducreyi*. Многие штаммы этого возбудителя устойчивы к пенициллинам, тетрациклам и сульфаниламидам.

Вопрос о применении макролидов при гонорее остается дискуссионным. В связи с тем что многие штаммы *N. gonorrhoeae* устойчивы к эритромицину, этот препарат в настоящее время для лечения гонококковых инфекций не применяется. Азитромицин как наиболее активный среди макролидов против гонококка может быть использован при остром гонорейном уретрите и цервиците. В некоторых контролируемых исследованиях установлена достаточно высокая эффективность (90–95 %) при однократном приеме в дозе 1 г. Азитромицин особенно показан при смешанной этиологии уретрита (гонококки, хламидии).

Инфекции желудочно-кишечного тракта. Бактериальная диарея может чаще вызываться кампилобактерами (*C. jejuni*), чем сальмонеллами или шигеллами. Характерным свойством кампилобактерной диареи является то, что она довольно часто проходит самостоятельно и не требует применения антибиотиков. Однако в случаях, когда симптоматика имеет упорный характер, отмечается лихорадка или примесь крови в стуле, назначение макролидов не позднее четвертого дня от начала клинических проявлений ведет к уменьшению тяжести заболевания и прекращению выделения *C. jejuni* с фекалиями.

У лиц с иммунодефицитом, например при СПИДе, может отмечаться поражение кишечника криптоспоридиями (*Cryptosporidium* spp.), сопровождающееся упорной диареей. Имеется положительный опыт применения в таких случаях спирамицина, который значительно улучшает состояние больных. Эффективность спирамицина показана также в контролируемом плацебо исследовании при диарее, вызванной криптоспоридиями, у новорожденных без иммунодефицита.

Токсоплазмоз. Спирамицин является первым из макролидов, который был применен для лечения токсоплазмоза у беременных. Назначение его внутрь в дозе 2–3 г в день в виде двух 3-недельных курсов с 2-недельным интервалом сопровождалось значительным снижением риска внутриутробной инфекции. Перспективными в плане лечения токсоплазмоза считаются рокситромицин, кларитромицин и азитромицин.

Учитывая, что эффект макролидных антибиотиков в отношении *T. gondii* является протозоостатическим, при большинстве тяжелых форм инфекции, особенно при энцефалите и у больных со СПИДом, их следует применять в сочетании с пириметамином и/или сульфадиазинном.

Инфекции, вызываемые микобактериями. Кларитромицин и азитромицин эффективны в отношении оппортунистических инфекций, вызываемых комплексом *M. avium* у больных со СПИДом. Для лечения диссеминированной инфекции рекомендуется применять кларитромицин в дозе 500 мг два раза в день в сочетании с этамбутолом и рифабутином. Азитромицин рассматривается как альтернативный препарат, но оптимальный режим его

дозирования пока не разработан. Профилактическое назначение этих макролидов при СПИДе уменьшает риск инфицирования *M. avium* и снижает смертность больных. Доза азитромицина при этом составляет 1200 мг один раз в неделю.

Имеются сообщения об эффективном применении макролидов при лепре (возбудитель — *M. leprae*) как в виде монотерапии, так и в комбинации с миноциклином. Недавно появились данные, свидетельствующие о возможности применения макролидов при инфекциях, вызываемых так называемыми быстрорастущими микобактериями — *M. chelonae*. Они, как правило, проявляются постинъекционными или послеоперационными абсцессами у больных с выраженным иммунодефицитом, в частности при СПИДе.

Вопрос о возможной роли макролидных антибиотиков в лечении туберкулеза пока остается открытым, хотя на этот счет и появились некоторые обнадеживающие данные. Установлено, что кларитромицин обладает синергизмом с изониазидом и рифампицином против *M. tuberculosis*.

Другие заболевания. Макролиды широко и с высокой эффективностью используются при хламидийных конъюнктивитах у новорожденных и детей.

Азитромицин и кларитромицин рассматриваются как альтернативные препараты для лечения болезни Лайма, возбудителем которой является *Borrelia burgdorferi*. В контролируемых исследованиях показано, что данные макролиды уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания и снижают частоту рецидивов.

Макролиды используются для лечения различных одонтогенных инфекций (периодонтитов, периоститов и др.). Наиболее предпочтительным препаратом считается спирамицин, который накапливается в высоких концентрациях в слюне, проникает глубоко в десну и костную ткань.

Кларитромицин применяется для эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью (в сочетаниях с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ МАКРОЛИДОВ

Эритромицин. Первый природный макролид. Один из самых безопасных антибиотиков с точки зрения развития серьезных нежелательных реакций.

Фармакокинетика. Всасывается в ЖКТ не полностью. Биодоступность варьирует от 30 до 65 %, причем значительно снижается в присутствии пищи. Хорошо проникает в бронхиальный секрет, желчь. Плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Выводится преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ — 1,5–2,5 ч.

Нежелательные реакции:

- диспептические явления (у 20–30 % пациентов) — обусловлены стимулирующей моторики ЖКТ (прокинетическое действие);
- пилоростеноз у новорожденных детей (поэтому им предпочтительнее назначать 16-членные макролиды — спирамицин, мидекамицин);
- аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном назначении с теофилином, карбамазепином, циклоспорином, бромокриптином, дизопирамидом эритромицин повышает их концентрацию в крови за счет торможения метаболизма в печени.

Нельзя применять совместно с цизапридом в связи с опасностью развития тяжелых сердечных аритмий.

Биодоступность дигоксина на фоне приема эритромицина может возрастать в связи с уменьшением инактивации дигоксина кишечной микрофлорой.

Показания. Выделяют следующие показания:

– стрептококковые инфекции у пациентов с аллергией на пенициллины (тонзиллофарингит, скарлатина, профилактика ревматической лихорадки);

- ВП;
- дифтерия;
- коклюш;
- ородентальные инфекции (периодонтит и др.);
- кампилобактериоз;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- хламидийная инфекция;
- микоплазменная инфекция;
- легионеллез.

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,25–0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до приема пищи; при стрептококковом тонзиллофарингите — по 0,25 г каждые 8–12 ч в течение 10 дней; для профилактики ревматической лихорадки — по 0,25 г каждые 12 ч. Внутривенно капельно по 0,5–1,0 г каждые 6 ч.

Дети: внутрь 40–50 мг/кг/сут в 4 приема за 1 ч до приема пищи. Внутривенно капельно 30 мг/кг/сут в 2–4 введения.

Формы выпуска. Таблетки по 0,1; 0,2; 0,25 и 0,5 г; суспензия; мазь 10 тыс. ЕД/г; флаконы по 0,05; 0,1 и 0,2 г эритромицина фосфата в виде порошка для приготовления раствора для инфузий.

Рокситромицин (Рулид, Рокситромицин Лек). Полусинтетический 14-членный макролид.

Отличия от эритромицина:

- более стабильная биодоступность (50 %), практически не зависящая от приема пищи;
- более высокие концентрации в крови и тканях;

- более длительный $T_{1/2}$ — 10–12 ч;
- лучшая переносимость;
- менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Показания. Выделяют следующие показания:

- инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- ородентальные инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- хламидийная инфекция;
- микоплазменная инфекция.

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,15 г каждые 12 ч или по 0,3 г каждые 24 ч за 15 мин до приема пищи.

Дети: внутрь 5–8 мг/кг/сут в 2 приема за 15 мин до приема пищи.

Формы выпуска. Таблетки по 0,05; 0,1 и 0,15 г.

Кларитромицин (Клацид, Фромилид). Полусинтетический 14-членный макролид.

Отличия от эритромицина:

- имеет активный метаболит — 14-гидроксикларитромицин, за счет которого повышена активность против *H. influenzae*;
- самый активный из всех макролидов в отношении *H. pylori*;
- действует на атипичные микобактерии (*M. avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе;
- большая кислотоустойчивость и биодоступность (50–55 %), не зависящая от приема пищи;
- более высокие концентрации в тканях;
- более длительный показатель $T_{1/2}$ — 37 ч;
- лучшая переносимость;
- не назначается детям до 6 месяцев, беременным и кормящим грудью.

Показания. Выделяют следующие показания:

- инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- ородентальные инфекции;
- эрадикация *H. pylori* (в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- хламидийная инфекция;
- микоплазменная инфекция;
- атипичные микобактериозы при СПИДе (лечение и профилактика).

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,25–0,5 г каждые 12 ч; 0,5 г один раз в день независимо от приема пищи (при использовании таблеток с замедленным высвобождением); внутривенно капельно по 0,5 г каждые 12 ч.

Дети старше 6 месяцев: внутрь 15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 250 мг в день) независимо от приема пищи.

Формы выпуска. Таблетки по 0,25 и 0,5 г; таблетки с замедленным высвобождением по 0,5 г (Клацид СР); порошок для приготовления суспензии 125 мг/5 мл; флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

Азитромицин (Сумамед, Азимед). Полусинтетический 15-членный макролид, входящий в подкласс азалидов.

Отличия от эритромицина:

- более активен в отношении *N. influenzae*, *N. gonorrhoeae* и *N. pylori*;
- биодоступность (около 40 %) меньше зависит от приема пищи;
- более высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов);
- имеет значительно более длительный $T_{1/2}$ (до 55 ч), что дает возможность назначать препарат 1 раз в день, использовать короткие курсы (1–3–5 дней) при сохранении лечебного эффекта в течение 5–7 дней после отмены лекарства;

– лучшая переносимость;

– менее вероятны лекарственные взаимодействия.

Показания. Выделяют следующие показания:

- инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- ородентальные инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- хламидийная инфекция;
- микоплазменная инфекция;
- профилактика атипичных микобактериозов при СПИДе.

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,5 г/сут в течение 3 дней или в 1-й день 0,5 г, в последующие 4 дня по 0,25 г 1 раз в день; при остром хламидийном уретрите и цервиците — 1,0 г однократно. Принимать за 1 ч до приема пищи.

Дети: по 10 мг/кг в течение 3 дней или в 1-й день 10 мг/кг, в последующие 4 дня 5 мг/кг 1 раз в день.

Формы выпуска. Капсулы по 0,25 г; таблетки по 0,125 и 0,5 г; сироп 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл; порошок для приготовления суспензии.

Спирамицин (Ровамицин). Природный 16-членный макролид.

Отличия от эритромицина:

- активен против некоторых пневмококков, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- действует на токсоплазмы и криптоспоридии;
- биодоступность (30–40 %) не зависит от приема пищи;
- более высокие концентрации в тканях;
- лучше переносится;
- клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.

Как и эритромицин, может применяться у беременных.

Показания. Выделяют следующие показания:

- инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- ородентальные инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- хламидийная инфекция;
- микоплазменная инфекция;
- токсоплазмоз;
- криптоспоридиоз.

Дозировка. Взрослые: внутрь по 2–3 млн МЕ (3 млн МЕ = 1 г спирамицина) каждые 8–12 ч независимо от приема пищи; внутривенно капельно 4,5–9 млн МЕ/сут в 3 введения.

Дети с массой тела < 10 кг: внутрь 2–4 пакетика по 375 тыс. МЕ/сут в 2 приема; 10–20 кг: 2–4 пакетика по 750 тыс. МЕ/сут в 2 приема; > 20 кг: 1,5 млн МЕ/10 кг/сут в 2 приема. Назначается независимо от приема пищи.

Формы выпуска. Таблетки по 1,5 млн и 3 млн МЕ; гранулы для приготовления суспензии в пакетиках; флаконы по 1,5 млн МЕ порошка для приготовления раствора для инфузий.

Мидекамицин, мидекамицина ацетат (Макропен). Мидекамицин — природный 16-членный макролид, мидекамицина ацетат — его полусинтетическое производное, имеющее несколько большую антимикробную активность *in vitro* и улучшенную фармакокинетику.

Отличия от эритромицина:

- действуют на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- лучше всасываются в ЖКТ (особенно мидекамицина ацетат);
- создают более высокие тканевые концентрации (особенно мидекамицина ацетат);
- лучше переносятся;
- клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.

Показания. Выделяют следующие показания:

- инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- хламидийная инфекция;
- микоплазменная инфекция.

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,4 г каждые 8 ч за 1 ч до приема пищи.

Дети с массой тела < 30 кг: внутрь 20–40 мг/кг/сут в 3 приема, при тяжелых инфекциях — 50 мг/кг/сут в 2–3 приема; > 30 кг: как у взрослых, назначается за 1 ч до приема пищи.

Формы выпуска. Таблетки по 0,4 г мидекамицина; порошок для приготовления суспензии 0,175 г мидекамицина ацетата/5 мл.

Джозамицин (Вильпрафен). Отличия от эритромицина:

- менее активен против большинства эритромицин-чувствительных микроорганизмов;
- действует на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- более кислотоустойчив, биодоступность не зависит от пищи;
- реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, иногда может вызывать гипотензию.

Показания. Выделяют следующие показания:

- инфекции ВДП при аллергии на пенициллины (стрептококковый тонзиллофарингит);
- инфекции НДП (обострение хронического бронхита, ВП);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- хламидийная инфекция.

Дозировка. Взрослые: внутрь по 0,5 г каждые 8 ч за 1 ч до приема пищи.

Дети: внутрь 30–50 мг/кг в день в 3 приема за 1 ч до приема пищи.

Формы выпуска. Таблетки по 0,5 г; суспензия 150 мг/5 мл и 300 мг/5 мл.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Страчунский, Л. С.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
2. *Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.* / Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 329–341.
3. *Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний* / О. А. Саблин, Н. В. Михайлов, М. В. Юрин [и др.] // Консилиум Медикум. Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 34–38.
4. *Антибиотикорезистентность H. pylori: результаты микробиологического регионального исследования* / Н. Н. Дехнич, Е. А. Костякова, А. А. Пунин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 37–42.
5. *Устойчивость Helicobacter pylori к макролидам у больных с H. pylori-позитивной гастродуоденальной патологией: материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, Москва, 29–31 марта 2010 г.* / А. А. Бокарев, К. М. Перфилова, В. Н. Мазепа [и др.].
6. *Резистентность Helicobacter pylori к кларитромицину в Новосибирске* / М. Ф. Осипенко, Е. А. Бикбулатова, Ю. Д. Шакалите [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 5 (прил. 40). – С. 36.
7. *Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых* / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 87–89.
8. *Подзолкова, Н. М.* Этиология, патогенез и особенности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний у молодых женщин / Н. М. Подзолкова, Т. И. Никитина, П. И. Некрасов // Гинекология. – 2010. – Т. 13, № 5. – С. 42–47.
9. *Серов, В. Н.* Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
10. *Синопальников, А. И.* Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ / А. И. Синопальников, И. В. Андреева, О. У. Стецок // Клиническая медицина. – 2012. – № 3. – С. 23–30.
11. *Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3* / под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. – Смоленск : МАКМАХ, 2013. – 480 с.
12. *Синопальников, А. И.* Кардиотоксичность макролидов: фокус на азитромицин (критический анализ) / А. И. Синопальников // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 30. – С. 8–15.
13. *Матвеев, А. В.* Вопросы безопасности эритромицина / А. В. Матвеев, А. Е. Крашенинников, Е. А. Егорова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 199–204.
14. *Лещенко, И. В.* Макролиды: значение и безопасность для лечения пневмонии / И. В. Лещенко // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 232–237.
15. *Еще раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть 1* / Т. Н. Мудрицкая, Н. В. Жукова, Е. А. Костюкова, Е. И. Григоренко // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 4. – С. 12–17.

16. Шедько, Е. Д. Эпидемиология, механизмы антимикробной резистентности и методы диагностики *Mycoplasma genitalium* / Е. Д. Шедько, Е. Н. Головешкина, В. Г. Акимкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 3. – С. 14–23.
17. Остроумова, О. Д. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 10. – С. 95–106.
18. Буевров, А. О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике / А. О. Буевров, П. О. Богомолов, Е. Л. Буеверова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 207–216.
19. Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов / А. А. Скрыбина, В. В. Никифоров, М. З. Шахмарданов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – № 4. – С. 12–15.
20. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections / E. Lanjouw, J. M. Ossewaarde, A. Stary [et al.] // Int. J STD AIDS. – 2010. – Vol. 21, № 11. – P. 729–737.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Структура, классификация макролидов.....	3
Фармакодинамика	6
Фармакокинетика	10
Нежелательные эффекты макролидов.....	13
Взаимодействие с другими лекарственными средствами.....	18
Клиническая эффективность	20
Спектр антибактериального действия макролидов	21
Применение в педиатрической практике	22
Антибактериальная активность кларитромицина.....	27
Неантибактериальные эффекты кларитромицина	28
Фармакокинетика кларитромицина	28
Безопасность применения кларитромицина.....	29
Применение кларитромицина в педиатрической практике.....	30
Спектр антимикробного действия эритромицина и азитромицина.....	31
Проблема резистентности и возможности макролидов	35
Показания к применению.....	41
Краткая характеристика некоторых макролидов	47
Список использованной литературы.....	53

Учебное издание

Захаренко Александр Геннадьевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ МАКРОЛИДОВ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Г. Захаренко
Старший корректор Е. Е. Родионова
Компьютерная вёрстка М. Г. Лободы

Подписано в печать 04.09.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 3,25. Уч.-изд. л. 2,99. Тираж 70 экз. Заказ 623.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.