

БЕЗОПАСНОСТЬ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ: КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

А. И. Синопальников¹, И. В. Андреева², О. У. Стецюк²

¹Российская медицинская академия последипломного образования, Москва; ²НИИ антимикробной терапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизацию, а ряд нежелательных лекарственных реакций, свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея, встречаются крайне редко. Нежелательные лекарственные реакции макролидов, описанные в настоящем обзоре, в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции различных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

Ключевые слова: макролидные антибиотики, нежелательные лекарственные реакции, переносимость.

THE SAFETY OF MACROLIDE ANTIBIOTICS: CRITICAL ANALYSIS

A. I. Sinopal'nikov, I. V. Andreeva, O. U. Stetsuyk

Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Research Institute of Antimicrobial Therapy, Smolensk State Medical Academy

Macrolide antibiotics are a safest group of antimicrobial drugs well tolerated by the patients. They have no hemato-, nephro- or cerebrototoxic action, do not cause chondro- or arthropathies, nor do they affect the photosensitizing system. Also, they are free of many negative effects characteristic of other groups of antibiotics, such as anaphylactic reactions, severe toxic-allergic syndromes, and diarrhea. Most adverse effects of macrolides described in this review are functional disorders of various organs and systems, they are reversible and disappear after the termination of therapy. The beneficial safety profile of macrolides allows prescribing them for the treatment of various infections in inpatients and outpatients including children, pregnant women, elderly persons, and those suffering concomitant diseases.

Key words: macrolide antibiotics, adverse reactions, tolerability

Макролидные антибиотики уже более 50 лет широко используются в клинической практике. Первый представитель этого класса — эритромицин был открыт еще в 1952 г., но и сегодня макролиды не утрачивают своего значения в терапии инфекционных заболеваний. Это обусловлено, с одной стороны, сохраняющейся высокой эффективностью макролидов при лечении распространенных внебольничных бактериальных инфекций. С другой стороны, макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов (АМП), имеющих в распоряжении врачей, и это подтверждено как многочисленными клиническими исследованиями, так и многолетним опытом использования этой группы АМП в клинической практике [1].

Классификация макролидов и особенности отдельных групп

По химической структуре макролиды подразделяют на 14-, 15- и 16-членные, по способу получения — на природные и полусинтетические (табл. 1). Знание классификации макролидов важно не только для специалистов в области антимикробной терапии, но и для практических врачей, поскольку ряд важных с точки зрения безопасности характеристик макролидов, таких например, как параметры фармакокинетики, потенциальные лекарственные взаимодействия, риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в определенной мере обусловлен химическим строением молекулы. Так, например, 14-членные макролиды (особенно эритромицин) оказывают стимулирующее действие на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что может приводить к диспепсическим расстройствам, у 15- и 16-членных препаратов этот эффект выражен в значительно меньшей степени.

НЛР, возникающие при применении макролидов, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем на фоне лечения, которые являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами (табл. 2) [2].

Необратимые анатомо-функциональные изменения, т. е. проявления истинной токсичности, на фоне использования макролидов являются крайне редкими [2].

Следует отметить значительные различия как по частоте, так и по структуре НЛР, возникающих при применении различных макролидов: частота НЛР варьирует от 2 до 17% в зависимости от используемого препарата и обычно находится в прямой зависимости от дозы макролида [2].

Аллергические реакции

Результаты исследований свидетельствуют о том, что макролиды являются наименее анафилактогенной группой антибиотиков [3, 4]. Следует отметить, что аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко [5]. Так, по данным крупномасштабного исследования, в котором приняли участие 1893 пациента, частота аллергических реакций при лечении АМП была максимальной при применении пенициллина (15,6%) и сульфаниламидов (7,3%) [6]. Эритромицин, кларитромицин, азитромицин вызывали аллергические реакции у 2, 0,3% и 0,1% пациентов соответственно. Обычно аллергические реакции на макролиды проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем [5]. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при применении эритромицина [7]. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

Таблица 1. **Классификация макролидов**

По способу получения	По химической структуре		
	14-членные	15-членные	16-членные
Природные	Эритромицин	—	Спирамицин
	Олеандомицин	—	Джозамицин
	—	—	Мидекамицин
Полусинтетические	Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат
	Рокситромицин	—	—

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нарушения со стороны ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота и/или диарея) — наиболее частые побочные эффекты, возникающие на фоне применения макролидов [1]. Диспепсические расстройства при использовании макролидов связаны со стимуляцией перистальтики кишечника из-за активации мотилиновых рецепторов, которая возникает у значительного числа пациентов при применении эритромицина [8]. «Нювые» макролиды, такие как азитромицин и кларитромицин, характеризуются существенно лучшей переносимостью, что связано с менее выраженным прокинетическим эффектом [9, 10].

Недавно проведенные исследования азитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией продемонстрировали, что наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея и боль/дискомфорт в животе [11—13]. На фоне применения кларитромицина у пациентов с внебольничной пневмонией со стороны ЖКТ чаще всего отмечались рвота, боль в животе, диарея и нарушение вкуса [14—17]. В целом нарушения со стороны ЖКТ являются основными НЛР при применении азитромицина и кларитромицина, но отмечаются гораздо реже, чем при лечении эритромицином [18—20].

Таким образом, диарея является весьма частой жалобой при терапии макролидами, однако она, как правило, не представляет опасности для пациента. Случаи возникновения истинной антибиотик-ассоциированной диареи (*Clostridium difficile*-ассоциированный колит), которая является серьезным осложнением антибактериальной терапии, описаны при применении большинства АБП, однако установлено, что наиболее часто это состояние возникает при применении ингибиторзащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов, линкозамидов и фторхинолонов [21]. Макролиды же столь серьезные НЛР вызывают значительно реже.

Системное назначение эритромицина детям раннего возраста может приводить к развитию специфической для данного макролида НЛР — пилоростеноза новорожденных [22—24]. Наибольший риск развития пилоростеноза отмечается при применении эритромицина в первые 2 нед жизни у доношенных или практически доношенных новорожденных и при длительности курса более 14 дней [24]. В литературе имеется единственное сообщение о развитии пилоростеноза, потребовавшего хирургического вмешательства у двух недоношенных детей в возрасте 7 нед из тройни, которые получали азитромицин в течение 5 дней по поводу инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* [25]. По данным исследования, посвященного оценке эффективности применения азитромицина в качестве препарата для постэкспозиционной химиопрофилактики коклюша, у 58 новорожденных, которым назначали азитромицин, не было зарегистрировано ни одного случая развития пилоростеноза [26].

Таблица 2. **Основные НЛР и влияние на различные органы и системы, отмечавшиеся при применении макролидов у человека [2, с изм.]**

Органы и системы	Побочные эффекты
ЖКТ	Тошнота, рвота, диарея
Сердечно-сосудистая система	Удлинение интервала QT
Печень	Холестатический гепатит
Орган слуха	Транзиторная потеря слуха
Центральная нервная система	Нервно-психические расстройства

Кардиотоксичность

Одним из наиболее серьезных проявлений кардиотоксичности лекарственных средств (ЛС) является удлинение интервала QT и развитие аритмий, (например пируэтной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*)). Эти НЛР могут развиваться не только на фоне применения кардиологических препаратов (в частности, некоторых антиаритмических средств и β-блокаторов), но и при терапии ЛС других групп, в частности антибиотиками [27].

Среди АМП удлинение интервала QT и развитие аритмии чаще других вызывают фторхинолоны, макролиды (эритромицин) и противогрибковые препараты (в частности, флуконазол и вориконазол) [28]. По данным Системы отчетов о нежелательных явлениях (Adverse Event Reporting System — AERS), Администрации по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration — FDA США за 5-летний период (с января 2004 г. по декабрь 2008 г.) было зарегистрировано 374 случая развития пируэтной желудочковой тахикардии на фоне применения АБП, причем наиболее часто такие случаи регистрировались при использовании левофлоксацина (55), флуконазола (47), моксифлоксацина (37) и вориконазола (17). Следует отметить, что пируэтная желудочковая тахикардия может развиваться на фоне применения самых разных классов АБП, однако наиболее часто удлинение интервала QT возникает при применении фторхинолонов, эритромицина и кларитромицина [29].

За период с 1970 по 1996 г. FDA зарегистрировано 346 случаев сердечных аритмий, связанных с применением эритромицина, из них в 49 случаях возникли угрожающие жизни аритмии (желудочковая тахикардия, пируэтная желудочковая тахикардия, трепетание желудочков) и/или наступил летальный исход [27]. В экспериментах на крысах наиболее выраженный аритмогенный потенциал выявлен у эритромицина и кларитромицина, в меньшей степени — у азитромицина и рокситромицина [30].

В 2010 г. были опубликованы результаты метаанализа, в рамках которого проанализировано 48 статей, содержащих данные о кардиотоксичности макролидов (18 клинических исследований и 40 описаний наблюдений) [31]. Из всех случаев возникновения кардиотоксичности в 25 случаях макролиды применяли в виде монотерапии и в 23 — в комбинации с другими ЛС. На основании проанализированных данных оказалось, что из всех макролидов эритромицин создает наибольший риск удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии (21/48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48). Факторами риска развития кардиотоксических реакций при применении макролидов были пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совмест-

ное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT [31].

Что касается азитромицина, то его применение также потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений при терапии азитромицином ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина и кларитромицина), фторхинолонов и ряда других ЛС.

В проспективном исследовании у 47 пациентов в возрасте от 19 до 77 лет было изучено влияние азитромицина на удлинение интервала QT [32]. Азитромицин назначали для лечения мигрирующей эритемы в течение 5 дней (общая доза препарата 3 г). Пациенты до развития заболевания были практически здоровы и не получали совместно с азитромицином сопутствующей терапии. У всех участников исследования электрокардиографическое исследование выполняли до лечения и через 7 и 14 дней после начала терапии азитромицином. Всего было проанализировано 141 ЭКГ. По сравнению с исходными данными азитромицин вызывал минимальное удлинение интервала QT — на 6—13 мс через 7—14 дней после начала применения азитромицина (при среднем исходном показателе 406 мс). У некоторых пациентов до лечения отмечалось удлинение интервала QT (превышение верхней границы нормы более 440 мс), которое сохранялось после лечения, однако ни у одного пациента (как с нормальным, так и с удлиненным QT до лечения) не наблюдалось развития аритмии [32].

Таким образом, указанное исследование продемонстрировало, что при использовании стандартного курса азитромицина может незначительно увеличиваться интервал QT без развития клинических последствий. Всего в базе данных Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE имеется 6 сообщений о развитии случаев развития аритмии на фоне монотерапии азитромицином [33—37], один случай угрожающей жизни брадиаритмии возник у 9-месячного ребенка после передозировки препарата (ошибочного назначения в суточной дозе 50 мг/кг) [38].

Следует помнить, что почти все случаи удлинения интервала QT , связанные с применением АМП, возникали у пациентов со множественными факторами риска (лекарственные взаимодействия с другими ЛС, удлиняющими интервал QT , женский пол, пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [29]. В связи с этим для предотвращения развития кардиотоксичности у пациентов, имеющих факторы риска, рекомендуется тщательный подход к дозированию макролидов, при необходимости — ранняя коррекция дозы препарата, проведение мониторинга ЭКГ (в некоторых случаях даже ежедневно) и избежание совместного назначения макролидов с другими ЛС, удлиняющими интервал QT [31].

Гипотонические реакции

Установлено, что кларитромицин и эритромицин обладают способностью потенцировать действие антигипертензивных препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов путем ингибирования изоэнзима $CYP3A4$ — $P-450$ [39—40]. В связи с этим весьма актуальна проблема определения степени риска развития артериальной гипотензии или шока с необходимостью дальнейшего стационарного лечения при одновременном назначении блокаторов кальциевых каналов и макролидов.

В ходе популяционного группового перекрестного исследования, проведенного за период с 1 апреля 1994 г. по 31 марта 2009 г., анализировались результаты наблюдения пациентов в возрасте 66 лет и старше, которые получали препараты из группы блокаторов кальциевых

каналов и которым потребовалось лечение клинически значимой артериальной гипотензии или шока в условиях стационара [41]. Для каждого антибиотика из группы макролидов (эритромицина, кларитромицина или азитромицина, с указанием длительности терапии) исследователи определяли риск развития артериальной гипотензии или шока при совместном применении с блокатором кальциевых каналов.

Из 7100 пациентов, госпитализированных вследствие развившейся при приеме блокаторов кальциевых каналов, артериальной гипотензии 176 человек получали также макролиды. У пациентов, принимавших эритромицин, чаще всего наблюдалось развитие артериальной гипотензии (отношение шансов — ОШ 5,8, 95% доверительный интервал — ДИ 2,3—15,0). Несколько реже гипотензия регистрировалась у пациентов, принимавших кларитромицин (ОШ 3,7, 95% ДИ 2,3—6,1). Прием азитромицина, который не обладает способностью ингибировать цитохром $P-450$, при совместном назначении с блокатором кальциевых каналов не сопровождался повышенным риском развития артериальной гипотензии (ОШ 1,5, 95% ДИ 0,8—2,8).

Таким образом, у пациентов старшей возрастной группы совместное применение блокаторов кальциевых каналов с эритромицином или кларитромицином может приводить к повышенному риску развития артериальной гипотензии или шока с необходимостью дальнейшего стационарного лечения. В связи с этим, если пациенту, постоянно принимающему блокаторы кальциевых каналов, требуется назначить макролид, предпочтение следует отдать азитромицину [31].

Гепатотоксичность

Макролиды могут быть отнесены к числу безопасных лекарственных средств, так как их гепатотоксический потенциал, проявляющийся преимущественно развитием холестатического гепатита, расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов. Собственная гепатотоксичность, как и для подавляющего большинства ЛС других групп, в той или иной степени свойственна всем макролидам, в связи с чем их применение в высоких дозах и/или длительное использование может быть сопряжено с риском развития нарушений функции печени [42]. В зависимости от способности взаимодействовать с $CYP3A4$ все макролиды можно разделить на 3 группы [43]:

- сильные ингибиторы $CYP3A4$ (олеандомицин, эритромицин и кларитромицин);
- препараты с более слабым действием на $CYP3A4$ (мидекамицин, джозамицин и рокситромицин);
- макролиды, не влияющие на активность $CYP3A4$ (азитромицин, спирамицин и диритромицин).

Препараты первой группы метаболизируются в печени при участии фермента $CYP3A4$ с образованием реактивных нитрозоалкановых форм, которые связываются с цитохромом $P-450$. Образование комплекса метаболита — активный центр фермента приводит к необратимому угнетению активности цитохрома $P-450$. Препараты второй группы образуют комплексы в меньшей степени, а третьей — вообще не образуют комплексы с цитохромом $P-450$. Считают, что риск гепатотоксического действия в связи с образованием реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина и крайне мал для азитромицина, спирамицина и диритромицина [42].

Разные эфиры эритромицина обладают различной степенью гепатотоксичности. В наибольшей степени на функцию печени влияет эритромицина этилсукцинат, затем по степени убывания следуют эстолат → стеарат → пропионат [44, 45]. По данным исследований, повышение уровня печеночных ферментов наблюда-

Таблица 3. Курсовые дозы различных макролидов при лечении инфекций дыхательных путей у взрослых

Препарат	Разовая доза, мг	Суточная доза, мг	Курсовая доза, г
Эритромицин	500	2000	14—20
Кларитромицин	500	1000	7—10
Кларитромицин пролонгированного действия	500	500—1000	3,5—10
Азитромицин	500	500	1,5
Джозамицин	500—750	1500—2250	10,5—15,75

лось у 15% пациентов, получавших эритромицин более 2 нед, гепатит — у 2% [46, 47]. Анализ спонтанных сообщений о НЛР со всего мира по базе данных фармаконадзора ВОЗ показал, что эритромицин наряду с цефтриаксоном и миноциклином входит в число 15 препаратов, наиболее часто ассоциирующихся с гепатотоксическими реакциями у детей и подростков в возрасте до 18 лет [48]. Частота развития лекарственных поражений печени (ЛПП) при применении эритромицина составляет 3,6 случая на 100 тыс. назначений [44, 49]. Прогноз при ЛПП, вызванных эритромицином, в целом благоприятный, летальные случаи наблюдаются крайне редко [50, 51].

Данных о гепатотоксичности кларитромицина меньше, однако опубликованные наблюдения позволяют предположить, что он обладает сходным с эритромицином профилем гепатотоксичности и, по-видимому, сопряжен с аналогичным риском развития ЛПП [52, 53]. В частности, в популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, скорректированное отношение шансов развития гепатотоксических реакций при применении кларитромицина даже несколько превышало таковое для эритромицина — 6,1 против 5,3 [54]. При проведении расчета частоты развития гепатотоксических реакций при применении кларитромицина этот показатель составил 3,8 на 100 тыс. назначений (для эритромицина — 3,6 на 100 тыс.) [44]. В литературе описаны единичные случаи фульминантной печеночной недостаточности, в том числе с летальным исходом [52, 53, 55, 56], а также летальный исход вследствие прогрессирующего холестатического поражения печени у 59-летней больной сахарным диабетом с хронической почечной недостаточностью, получившей короткий курс лечения кларитромицином (1 г в сутки в течение 3 дней) [57]. Поскольку кларитромицин, подобно эритромицину, является ингибитором СYP3A4, риск развития гепатотоксических реакций может повышаться в значительной степени на фоне лекарственных взаимодействий и сопутствующих заболеваний печени [56].

Еще одним хорошо изученным в плане безопасности макролидом является азитромицин. Азитромицин является самым назначаемым АМП в мире; так, по данным IMS Health, только в США в 2009 г. было выписано 53,8 млн рецептов на азитромицин, и этот препарат по числу назначений занимал 5-е место среди всех ЛС [58].

По своей химической структуре азитромицин является азалидом (15-членным макролидом) и имеет ряд преимуществ перед другими макролидами, в том числе с точки зрения потенциальной гепатотоксичности. Помимо незначительного метаболизма и ничтожно малого риска лекарственных взаимодействий, это связано и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой

азитромицина по сравнению с другими макролидами, ведь увеличение дозы повышает риск проявлений гепатотоксичности (табл. 3) [59].

Низкий потенциал гепатотоксичности азитромицина подтверждается и результатами фармакоэпидемиологических исследований. В обзорной статье С. Y. Chang и Т. Schiano [60] приведены данные проспективных и ретроспективных исследований, посвященных изучению гепатотоксичности ЛС при их применении в широкой медицинской практике. Ни в одном из исследований не выявлено ни одного случая поражения печени, вызванного азитромицином. При проведении поиска в базе данных Национальной медицинской библиотеки США MEDLINE были найдены 4 публикации, посвященные описанию случаев обратимого внутрипеченочного холестаза при приеме азитромицина взрослыми пациентами, большинство из которых имели дополнительные факторы риска (табл. 4) [61—64]. У детей описаны только случаи бессимптомного повышения печеночных ферментов [65].

В базе данных системы AERS FDA, в которую поступают сообщения о НЛР от производителей ЛС, медицинских и фармацевтических работников, а также от пациентов, получавших азитромицин за период с 1 ноября 1991 г. по 19 июля 2000 г., зарегистрировано 24 случая лекарственного поражения печени (19 у взрослых и 5 у детей), из них в 5 случаях азитромицин применяли совместно с потенциально гепатотоксичными препаратами (парацетамолом или другими нестероидными противовоспалительными препаратами) [66]. За этот период число назначений азитромицина превысило 200 млн таким образом, частота развития тяжелых гепатотоксических реакций составила менее 0,01 случая на 100 тыс. назначений, или менее 1 случая на 10 млн.

В базе данных ВОЗ (VigiBase) сообщения о серьезных ЛПП у детей и подростков, получавших азитромицин, отсутствуют [48]. Следует отметить, что при анализе этой базы было выявлено лишь 2 макролида, применение которых ассоциировалось с гепатотоксичностью у лиц в возрасте до 18 лет, — эритромицин и джозамицин.

На сайте FDA¹ размещен документ, посвященный анализу зарегистрированных в постмаркетинговом периоде нежелательных явлений, возникших при применении азитромицина у детей и подростков по данным системы AERS. За период с 10 июня 2005 г. по 30 сентября 2009 г. в AERS поступили сообщения о 3 случаях серьезных ЛПП у детей, получавших азитромицин, в одном из которых понадобилась трансплантация печени, однако доказать причинно-следственную связь с приемом препарата не удалось ни в одном из них, так как у всех пациентов имелись другие факторы, которые могли быть причиной ЛПП, включая хроническую сердечную недостаточность, применение других препаратов с гепатотоксическим действием и острый вирусный гепатит.

Другие макролиды в связи с их редким применением изучены меньше, однако при их использовании также описаны ЛПП, включая серьезные [67—73]. Так, имеются сообщения о случаях развития холестаза и холестатического гепатита на фоне применения джозамицина [69—71], случаях развития острого гепатита как реакции гиперчувствительности и холестатического гепатита при использовании мидекамицина [67, 68], а также о случае развития холестатического гепатита [72] и 4 случаях средней степени выраженности и тяжелого поражения печени на фоне применения комбинации

¹ <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM204775.pdf>

Таблица 4. Данные о лекарственных поражениях печени на фоне применения азитромицина

Доза азитромицина	Характер поражения печени	Возраст, годы	Пол	Одновременный прием других препаратов
500 мг однократно, затем по 250 мг в сутки, в течение 4 дней [61]	Внутрипеченочный холестаз	72	М.	Лансопразол, рофекоксиб, цетиризин
500 мг однократно, затем по 250 мг в сутки, в течение 4 дней [62]	Псевдоангиохолитический острый гепатит, предположительно связанный с приемом азитромицина	55	Ж.	Номегестрола ацетат с 1994 г., нерегулярный прием мелатонина с июля 1996 г.; параллельно с азитромицином пациентка принимала преднизолон
500 мг однократно, затем по 250 мг в сутки в течение 4 дней [63]	Внутрипеченочный холестаз	33	Ж.	Пропранолол, суматриптан, пероральные контрацептивы, однократный прием эритромицина сразу после окончания курса терапии азитромицином
Прием азитромицина в течение 4 дней в высоких дозах (точная доза не указана) [64]	Холестатический гепатит	69	Ж.	Связь с другими принимаемыми препаратами не установлена

спирамицин + метронидазол, используемой для лечения и профилактики периодонтальной инфекции (при этом в 2 случаях развившиеся заболевания купировались самостоятельно, одному пациенту назначали терапию глюкокортикоидами и еще одному пациенту потребовалась пересадка печени из-за развития массивного некроза печени) [73].

Нарушения со стороны центральной нервной системы

При назначении АМП в амбулаторной практике следует помнить о возможности развития психических расстройств, индуцированных антибиотиками. В 2002 г. был опубликован объединенный анализ сообщений о психических расстройствах (маниях) на фоне приема АМП, по данным MEDLINE, ВОЗ и FDA (США) [74]. Среди 21 опубликованного наблюдения 13 были связаны с терапией изониазидом, 6 — кларитромицином и по 1 случаю — эритромицином и амоксициллином. По данным ВОЗ, из 82 случаев 23 (27,6%) возникли на фоне терапии кларитромицином, 12 (14,4%) — ципрофлоксацином и 10 (12%) — офлоксацином. Еще 15 эпизодов были зарегистрированы на фоне лечения котримоксазолом, метронидазолом и эритромицином. По информации FDA, нервно-психические расстройства чаще всего отмечались при назначении кларитромицина [74]. Сообщения о психических расстройствах, возникших на фоне терапии кларитромицином и у детей, и у взрослых, появлялись и после 2002 г. [75—80]. К настоящему моменту в MEDLINE нет ни одного сообщения о психических расстройствах на фоне терапии азитромицином.

Зависимость профиля безопасности макролидов от длительности курса лечения и дозы препарата

Переносимость коротких курсов терапии макролидами

Применение азитромицина у взрослых при лечении внебольничных инфекций в стандартной курсовой дозе 1,5 г (500 мг в сутки в течение 3 последовательных дней) характеризуется хорошей переносимостью [81]. При оценке результатов наблюдения 3229 пациентов, из которых 1616 получили азитромицин и 1613 — стандартный режим терапии препаратами сравнения (амоксициллином, амоксициллином/клавуланатом, цефаклором, кларитромицином или рокситромицином) частота развития НЛР составила 10,3% в группе азитромицина и 11,5% в группе препаратов сравнения.

Средняя продолжительность НЛР со стороны ЖКТ, а также средняя длительность диареи была статистически

достоверно меньшей в группе применения азитромицина в сравнении с другими антибиотиками (5,5 дня против 6,0 дня, $p = 0,0007$, 3,4 дня против 7,0 дня, $p = 0,003$ соответственно). Также на фоне применения азитромицина достоверно меньшему числу пациентов потребовалось прекращение лечения АМП из-за развития НЛР (6 против 34, $p = 0,0001$) [81].

В I, II и III фазах международных клинических исследований проведенных у взрослых, наиболее частыми проявлениями НЛР при применении кларитромицина у 3768 пациентов были тошнота (3,8%), диарея (3%), боль в животе (1,9%) и головная боль (1,7%) [20].

Рокситромицин в целом характеризуется хорошей переносимостью. По данным 17 многоцентровых сравнительных и несравнительных исследований, возможно связанные с АМП нежелательные явления отмечались у 120 (4,1%) из 2917 пациентов, получивших стандартную дозу рокситромицина 150 мг 2 раза в сутки [82]. В 9 двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях рокситромицин сравнивался с доксициклином, эритромицином, эритромицином эстолатом, лимециклином и цефрадином. Переносимость рокситромицина была достоверно лучше переносимости доксицилина (4 исследования) и эритромицина этилсукцината (1 исследование) [82].

Следует отметить что, частота НЛР со стороны ЖКТ на фоне применения азитромицина ниже, чем при лечении другими макролидами [1]. Использование короткого режима терапии означает, что воздействие азитромицина на перистальтику кишечника будет меньшим по продолжительности, чем при использовании других макролидов. Также клинический опыт показывает, что такого рода побочные эффекты быстро прекращаются после отмены препарата (как правило, в течение 24 ч) [1].

Переносимость длительных курсов терапии макролидами

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования, посвященного оценке эффективности длительного применения азитромицина в дозе 1,2 мг 1 раз в неделю для профилактики МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов со СПИДом, были получены данные и о безопасности препарата [83]. Средняя продолжительность терапии азитромицином составила 400 дней, плацебо — 340 дней. На всем протяжении исследования у пациентов наиболее часто отмечались НЛР со стороны ЖКТ. Так, по меньшей мере одна нежелательная реакция со стороны ЖКТ, расцененная как связанная с

терапией исследуемым препаратом, отменена у 78,9% пациентов в группе азитромицина ($n = 90$) и у 27,5% пациентов в группе плацебо ($n = 91$). В группе азитромицина по меньшей мере один раз на протяжении всего периода лечения диарея отмечалась у 52,2% пациентов, тошнота — у 32,2%, боль в животе — у 26,7%, однако подавляющее большинство НЛР были слабо или умеренно выражены, возникали только в день приема препарата, удовлетворительно переносились и не привели к необходимости преждевременного прекращения лечения. В группе азитромицина 7 (8,2%) пациентов и в группе плацебо 2 (2,3%) пациента были выведены из исследования по причине развития НЛР ($p = 0,14$); при этом средняя длительность лечения пациента до момента выведения составила в группе азитромицина 112 дней [83]. Изменения лабораторных показателей, в частности 5-кратное повышение уровня аспаргатаминотрансферазы, отмечались у 4,8% пациентов в группе азитромицина и у 2,4% пациентов в группе плацебо, аланинаминотрансферазы — у 5% и 0% пациентов соответственно. В ходе исследования зарегистрировано 3 случая потери слуха в группе азитромицина и 4 — в группе плацебо; при этом у одного пациента в группе азитромицина и у 4 — в группе плацебо отмечались объективные признаки потери слуха при проведении бинауральной аудиометрии [83].

Данные о благоприятном профиле безопасности азитромицина подтвердились при проведении метаанализа, посвященного оценке длительного (на протяжении 6 мес) использования препарата у пациентов с муковисцидозом (нежелательные явления отмечались редко, хотя на фоне применения азитромицина в высокой дозе 1 раз в неделю НЛР со стороны ЖКТ отмечались несколько чаще) [84] и у пациентов с тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями (азитромицин применялся в дозе 500 мг 3 раза в неделю на протяжении 12 мес показали, что клинически значимых нежелательных явлений в ходе лечения не отмечалось [85].

Анализ результатов наблюдения 722 пациентов, получавших кларитромицин профилактически, показал, что нежелательные явления со стороны ЖКТ явились причиной прекращения терапии у 21 (2,9%) пациента [86]. Опубликованные впоследствии результаты плацебо-контролируемого исследования показали, что профилактическое применение кларитромицина по сравнению с плацебо ассоциировалось с несколько более высокой частотой возникновения нарушений вкуса [87].

Сведения об авторах:

Синопальников Александр Игоревич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии; e-mail: aisyn@list.ru

Андреева Ирина Вениаминовна — канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр.

Стецюк Ольга Ульяновна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Rubinstein E.** Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18 (Suppl. 1): S71—S76.
2. **Williams J.D.** Evaluation of the safety of macrolides. *Int. J. Antimicrob Agents* 2001; 18 (Suppl. 1): S77—S81.
3. **Araújo L., Demoly P.** Macrolides allergy. *Curr. Pharm Des.* 2008; 14(27): 2840—4862.
4. **Raab W.** Acute side effects of erythromycin, lincomycin and clindamycin. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1977; 15(2): 90—97.
5. **Demoly P., Benahmed S., Valembois M.** et al. Allergy to macrolide antibiotics. Review of the literature. *Presse Med.* 2000; 29(6): 321—326.

Переносимость высоких доз макролидов

Для лечения негонококкового уретрита высокоэффективно однократное применение азитромицина в дозе 1 г. В то же время при использовании более высокой дозы отмечается тенденция к увеличению частоты НЛР, однако их общая частота все же не превышает 20% и большинство НЛР выражены в легкой степени [88].

Пациенты, получавшие кларитромицин внутрь в высоких дозах, нередко сообщают о появлении выраженного металлического привкуса. В небольшом исследовании с участием 13 пожилых пациентов, которым кларитромицин назначали в дозе 1 г 2 раза в сутки по поводу хронической микобактериальной инфекции, 12 пациентов сообщили о появлении у них такой НЛР [89]. Кроме этого, у пациентов в указанном исследовании также отмечалась высокая частота тошноты (92%), рвоты (54%), расстройств со стороны ЦНС (54%) и повышение уровня печеночных ферментов (38%). Большинство (85%) пациентов были вынуждены прекратить лечение кларитромицином в первые 3 мес лечения из-за выраженных нежелательных эффектов терапии.

Заключение

Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и характеризуются хорошей переносимостью. При применении макролидов не отмечено гемато-, нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций, свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея встречаются крайне редко. Нежелательные явления при применении макролидов, описанные в настоящем обзоре, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

6. **Lee C.E., Zembower T.R., Fotis M.A.** et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(18): 2819—2822.
7. **Jorro G., Morales C., Brasó J.V., Peláez A.** Anaphylaxis to erythromycin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77(6): 456—458.
8. **Peeters T.L., Matthys G., Depootere I.** et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol.* 1989; 257: 470—474.
9. **Caron F., Bouaniche M., Delatour F.** et al. B. Effects of two oral erythromycin ethylsuccinate formulations on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40: 1796—1800.
10. **Klein J.O.** History of macrolide use in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16: 427—431.

11. **Yanagihara K., Izumikawa K., Higa F.** et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern. Med.* 2009; 48: 527—535.
12. **Paris R., Confalonieri M., Dal Negro R.** et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J. Chemother.* 2008; 20: 77—86.
13. **Kuzman I., Dakovic-Rode O., Oremus M.** et al. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J. Chemother.* 2005; 17: 636—642.
14. **Snyman J.R., Schoeman H.S., Grobusch M.P.** et al. Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, randomized, comparative, investigator-blind, multicentre study. *Clin. Drug Invest.* 2009; 29: 265—274.
15. **Lee P.I., Wu M.H., Huang L.M.** et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2008; 41: 54—61.
16. **Bonvehi P., Weber K., Busman T.** et al. Comparison of clarithromycin and amoxicillin/clavulanic acid for community-acquired pneumonia in an era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Drug Invest.* 2003; 23: 491—501.
17. **Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R.** et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54: 515—523.
18. **Hopkins S.** Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am. J. Med.* 1991; 91: 40S—45S.
19. **Whitman M.S., Tunkel A.R.** Azithromycin and clarithromycin: overview and comparison with erythromycin. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1992; 13: 357—368.
20. **Guay D.R., Patterson D.R., Seipman N.** et al. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf.* 1993; 8: 350—364.
21. **Kuntz J.L., Chrischilles E.A., Pendergast J.F.** et al. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 194.
22. **Mahon B.E., Rosenman M.B., Kleiman M.B.** Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J. Pediatr.* 2001; 139 (3): 380—384.
23. **Hauben M., Amsden G.W.** The association of erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis: causal or coincidental? *Drug Saf.* 2002; 25(13): 929—942.
24. **Maheshwari N.** Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? *Arch. Dis. Child.* 2007; 92(3): 271—273.
25. **Morrison W.** Infantile hypertrophic pyloric stenosis in infants treated with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(2): 186—188.
26. **Friedman D.S., Curtis R.C., Schauer S.L.** et al. Surveillance for transmission and antibiotic adverse events among neonates and adults exposed to a healthcare worker with pertussis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25: 967—973.
27. **Meyer F.P., Geller J.C.** QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka. *Radiotoxizität von Arzneimitteln. Mschr Kinderheilk.* 2004.
28. **Poluzzi E., Raschi E., Motola D.** et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf.* 2010; 33(4): 303—314.
29. **Simkó J., Csilek A., Karácsi J.** et al. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection* 2008; 36(3): 194—206.
30. **Ohtani H., Taninaka C., Hanada E.** et al. Comparative pharmacodynamic analysis of QT interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin. *Chemotherapy* 2000; 44: 2630—2637.
31. **Guo D., Cai Y., Chai D.** et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65(9): 631—640.
32. **Strle F., Maraspin V.** Is azithromycin treatment associated with prolongation of the Q-Tc interval? *Wien. Klin. Wschr.* 2002; 114(10-11): 396—399.
33. **Santos N., Oliveira M., Galrinho A.** et al. QT interval prolongation and extreme bradycardia after a single dose of azithromycin. *Rev. Port. Cardiol.* 2010; 29(1): 139—142.
34. **Huang B.H., Wu C.H., Hsia C.P.** et al. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30(12): 1579—1582.
35. **Kezerashvili A., Khattak H., Barsky A.,** et al. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2007; 18(3): 243—246.
36. **Russo V., Puzio G., Siniscalchi N.** Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed.* 2006; 77(1): 30—32.
37. **Matsunaga N., Oki Y., Prigollini A.** A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *N Z Med J.* 2003; 116(1185): U666.
38. **Tilelli J.A., Smith K.M., Pettignano R.** Life-threatening bradyarrhythmia after massive azithromycin overdose. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(1): 147—150.
39. **Gerónimo-Pardo M., Cuartero-del-Pozo A.B., Jiménez-Vizcete J.M.** et al. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39(3): 538—542.
40. **Kaesser Y.A., Brunner F., Drewe J.** et al. Severe hypotension and bradycardia associated with verapamil and clarithromycin. *Am. J. Hlth Syst Pharm.* 1998; 55(22): 2417—2418.
41. **Wright A.J., Gomes T., Mamdani M.M.** et al. The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *Can. Med. Assoc. J.* 2011; 183(3): 303—307.
42. **Periti P., Mazzei T., Mini E.** et al. Adverse effects of macrolide antibacterials. *Drug Saf.* 1993, 9: 346—364.
43. **Zhou Q., Yan X.F., Zhang Z.M.** et al. Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: drug metabolism and its related interactions. *Wld J. Gastroenterol.* 2007; 13(42): 5618—5628.
44. **Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F.** Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38: 3—11.
45. **Westphal J.F., Vetter D., Brogard J.M.** Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33(3): 387—401.
46. **Braun P.** Hepatotoxicity of erythromycin. *J Infect Dis.* 1969; 119: 300—306.
47. **Zafrani E.S., Ishak K.G., Rudzki C.** Cholestatic and hepatocellular injury associated with erythromycin esters: report of nine cases. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24: 385—396.
48. **Ferrajolo C., Capuano A., Verhamme K.M.** et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70(5): 721—728.
49. **Polson J.E.** Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clin Liver Dis.* 2007; 11: 549—556.
50. **Björnsson E., Olsson R.** Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42:481—489.
51. **Pillans P.I.** Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years' experience. *N. Z. Med. J.* 1996; 109(1028): 315—319.
52. **Brown B.A., Wallace R.J. Jr., Griffith D.E.** et al. Clarithromycin-induced hepatotoxicity. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 1073—1074.

53. **Christopher K., Hyatt P.A., Horkan C.** et al. Clarithromycin use preceding fulminant hepatic failure. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 489—490.
54. **de Abajo F.J., Montero D., Madurga M.** et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58: 71—80.
55. **Tarantino G., Conca P., Basile V.** et al. A prospective study of acute drug-induced liver injury in patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res.* 2007; 37: 410—415.
56. **Masiá M., Gutiérrez F., Jimeno A.** et al. Fulminant hepatitis and fatal toxic epidermal necrolysis (Lyell disease) coincident with clarithromycin administration in an alcoholic patient receiving disulfiram therapy. *Arch Intern Med.* 2002; 162(4): 474—476.
57. **Fox J.C., Szykowski R.S., Sanderson S.O.,** et al. Progressive cholestatic liver disease associated with clarithromycin treatment. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42(6): 676—680.
58. **Bartholow M.** Top 200 prescription drugs of 2009. *Pharmacy times.* May 11, 2010.
59. **Белоусов Ю.Б.** Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *Рус. мед. журн.*, 2011; 19 (18): 3—7.
60. **Chang C.Y., Schiano T.D.** Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25(10): 1135—1151.
61. **Longo G., Valenti C., Gandini G.** et al. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Am. J. Med.* 1997; 102: 217—218.
62. **Macaigne G., Mokbel M., Marty O.** et al. Acute pseudoangiocholitic hepatitis probably induced by azithromycin. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2000; 24: 969—970.
63. **Suriawinata A., Min A.D.** A 33-year-old woman with jaundice after azithromycin use. *Semin Liver Dis.* 2002; 22(2): 207—210
64. **Lockwood A.M., Cole S., Rabinovich M.** Azithromycin-induced liver injury. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 2010; 67: 810—814.
65. **Principi N., Esposito S.** Comparative tolerability of erythromycin and newer macrolide antibacterials in paediatric patients. *Drug Saf.* 1999; 20: 25—41.
66. FDA, July, 8, 2000. PID# D000539. Drug: Azithromycin. Reaction: Hepatic necrosis/hepatic failure. <http://www.docstoc.com/docs/76282324/Date-January-To-Lisa-Mathis-MD-Associate-Director>.
67. **Pérez Moreno J.M., Saldaña González F.J., Puertas Montenegro M., Báez Perea J.** Cholestatic hepatitis caused by midecamycin. *Gastroenterol Hepatol.* 1996; 19(9): 459—461.
68. **Thevenot T., Mathurin P., Martínez F.** et al. Acute hepatitis during hypersensitivity syndrome due to midecamycin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9(12): 1249—1250.
69. **Sée A., Weiffenbach E., Bouvry M.** Cholestasis during josamycin treatment. *Rev. Med. Interne* 1986; 7(3): 309—310.
70. **Lavín I., Mundi J.L., Trillo C.** et al. Cholestatic hepatitis by josamycin. *Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 22(3): 160.
71. **Ponge A., Van Wassenhove L., Ponge T.** et al. Hepatitis during treatment with josamycin. *Rev. Med. Interne* 1987; 8(1): 117.
72. **Denie C., Henrion J., Schapira M.** et al. Spiramycin-induced cholestatic hepatitis. *J. Hepatol.* 1992; 16(3): 386.
73. **Hussein R., El-Halabi M., Ghaith O.** et al. Severe hepatotoxicity associated with the combination of spiramycin plus metronidazole. *Arab J Gastroenterol.* 2011; 12(1): 44—477.
74. **Abouesh A., Stone C., Hobbs W.R.** Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22 (1): 71—81.
75. **Neff N.E., Kuo G.** Acute manic psychosis induced by triple therapy for *H. pylori*. *J Am Board Fam Pract.* 2002; 15(1): 66—68.
76. No authors listed. Mania induced by antimicrobial agents: mainly isoniazid, clarithromycin. *Prescrire Int.* 2003; 12(67): 183.
77. **Ortiz-Domínguez A., Berlanga C., Gutiérrez-Mora D.** A case of clarithromycin-induced manic episode (antibiomania). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7(1): 99—100.
78. **Brooks J.O. 3rd, Hoblyn J.C.** Secondary mania in older adults. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162(11): 2033—2038.
79. **Fidan T., Fidan V.** Clarithromycin-induced mania in a child. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47(6): 402—404.
80. **Baranowski W.J.** Clarithromycin-induced hypomania in a child — a case report. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010; 122(3): 267—268.
81. **Treadway G., Pontani D., Reisman A.** The safety of azithromycin in the treatment of adults with community-acquired respiratory tract infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002; 19(3): 189—194.
82. **Blanc F., D'Enfert J., Fiessinger S.** et al. An evaluation of tolerance of roxithromycin in adults. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; 20 (Suppl. B): 179—183.
83. **Oldfield E.C. III, Fessel W.J., Dunne M.W.,** et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 611—619.
84. **Southern K.W., Barker P.M., Solis-Moya A.** et al. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 12: CD002203.
85. **Pomares X., Montón C., Espasa M.** et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 449-456.
86. **Mertl S.L.** The role of clarithromycin in the prophylaxis of disseminated *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in patients with AIDS. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 393—400.
87. **Pierce M., Crampton S., Henry D.** et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 384—391.
88. **Ridgway G.L.** Azithromycin in the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int. J. STD AIDS* 1996; 7(Suppl. 1): 5—8.
89. **Wallace R.J. Jr, Brown B.A., Griffith D.E.** Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn. Microbiol. Infect Dis.* 1993; 16: 215—221.