

# Роль и место современных макролидов при лечении бактериальных инфекций

## Резолюция экспертного совета

Состав экспертного совета:

Р.С.Козлов – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России.

Т.И.Гарашенко – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва.

Н.А.Геппе – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

М.А.Гомберг – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. клин. дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

В.Н.Зиминая – д-р мед. наук, доц. каф. туберкулеза медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, зам. гл. врача по медицинской части ГКУЗ Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы.

Е.П.Карпова – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детской оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва.

Т.Л.Лапина – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

А.Ю.Овчинников – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России.

С.В.Рязанцев – д-р мед. наук, проф., гл. оториноларинголог Северо-Западного федерального округа, зам. дир. по научно-координационной работе с регионами ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России.

В.М.Свиштушкин – д-р мед. наук, проф., гл. оториноларинголог Центрального федерального округа, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

А.И.Синопальников – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва.

В настоящее время антимикробная терапия инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой антибиотикотерапии клиницисты вынуждены использовать антибактериальные препараты 2 и 3-го ряда, которые часто характеризуются более высокой стоимостью, нередко худшим профилем безопасности и не всегда доступны. В связи с этим с каждым годом все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся антибактериальных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению, поскольку политика рациональной антибактериальной терапии затрагивает практически все области современной медицины, включая терапию, пульмонологию, фтизиатрию, педиатрию, оториноларингологию, гастроэнтерологию, гинекологию, микробиологию, клиническую фармакологию и пр.

12 февраля 2014 г. под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялось заседание экспертного совета для обсуждения текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования антибактериальных препаратов в лечении инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекции *Helicobacter pylori*, микобактериозов и инфекций органов малого таза.

Для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса антимикробных препаратов – β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие перечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используе-

мых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Макролидные антибиотики были открыты еще в 1952 г. и до сих пор не утрачивают своего значения в терапии разных инфекционных заболеваний. Это обусловлено в первую очередь их сохраняющейся высокой эффективностью при лечении распространенных бактериальных внебольничных инфекций. А с другой стороны, макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов [1].

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит азитромицину и кларитромицину. Эти препараты активно используются в клинической практике с начала 1990-х годов, однако они по сей день сохраняют свою высокую эффективность. Кроме того, за время использования этих лекарственных средств были изучены их дополнительные свойства (например, определенная противовоспалительная активность и пр.). Безопасность и эффективность азитромицина и кларитромицина подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом использования этой группы препаратов в клинической практике.

### Спектр активности

Спектр активности макролидов определяет выбор этих препаратов для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекции *H. pylori*, инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и нетуберкулезных микобактериозов. Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (кроме MRSA – *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Макролиды действуют на моракселлы, легионеллы, хламидии, микоплазмы и уреаплазмы. Клинически значимой активностью в от-

ношении *Haemophilus influenzae* обладают только азитромицин и кларитромицин [1].

Наряду со спектром активности не менее важным является учет резистентности основных возбудителей к макролидам в конкретном регионе.

### Резистентность

Общезвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так в США от 28 до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам [2–5], а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для азиатского региона [6]. В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III (многоцентровое исследование резистентности Пневмококков, Гемофил и Группы А Стрептококков). Согласно данным, полученным в ходе исследования ПеГАС III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3%. Кроме того, о преимущественной циркуляции природно чувствительной популяции *S. pneumoniae* в России свидетельствуют низкие значения минимальной подавляющей концентрации 50 (0,015 мг/л) [7].

### Эффективность

#### Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Азитромицин и кларитромицин активны в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях азитромицин и кларитромицин показали высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспоридами и фторхинолонами [8–18].

#### Инфекции нижних дыхательных путей

Эффективность азитромицина и кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и при внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований, однако наиболее объективную картину представляют результаты метаанализов на очень больших выборках пациентов.

Метаанализ, основанный на результатах 19 рандомизированных клинических исследований с общей выборкой 7405 пациентов, был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов (азитромицин, кларитромицин, диритромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) и амоксициллина/клавуланата при лечении больных с обострением хронического бронхита – ХБ/ХОБЛ, требовавшим проведения антибактериальной терапии. По данным этого метаанализа, клиническая эффективность исследуемых препаратов практически не различалась, и они могут считаться эквивалентными для лечения пациентов с обострением ХБ/ХОБЛ, требующим проведения антибактериальной терапии [19].

В метаанализе эффективности лечения 3994 пациентов с ВП азитромицин (1609 пациентов) был сопоставим по клинической эффективности с амоксициллином/клавуланатом (268), левофлоксацином (1406) и моксифлоксацином (657) [20].

В исследованиях по лечению ВП в амбулаторных условиях кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней был столь же эффективен, как и моксифлоксацин [21], а эффективность кларитромицина с замедленным высвобождением (2 таблетки по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) была сопоставима с таковой левофлоксацина [22].

Азитромицин и кларитромицин доказали свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + азитромицин или цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП [23–25].

При лечении ВП одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации β-лактамов и макролидов позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП [26–29].

### Нетуберкулезные микобактериозы

Кларитромицин и азитромицин доказали свою эффективность в профилактике и лечении разных форм нетуберкулезных микобактериозов, в том числе инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (МАС-инфекция) [30–34]. Для лечения нетуберкулезных микобактериозов азитромицин и кларитромицин рекомендуется назначать в комбинации с другими препаратами, например с этамбутолом. Согласно современным рекомендациям при лечении диссеминированной формы МАС-инфекции необходимо использовать комбинированную терапию не менее чем двумя препаратами [35].

С целью профилактики МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD4-лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл рекомендовано применение кларитромицина и азитромицина в монотерапии [35].

### Инфекция *H. pylori*

В настоящее время роль *H. pylori* в возникновении заболеваний органов пищеварения бесспорно доказана. За прошедшие 30 лет после открытия *H. pylori* этот возбудитель был признан одним из главных этиологических факторов хронического гастрита и язвенной болезни, а по данным Международного агентства по изучению рака, *H. pylori* рассматривается в качестве канцерогена 1-й группы. На фоне широкого применения эрадикационной терапии удалось снизить заболеваемость язвенной болезнью и хроническим гастритом. Кроме того, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* может рассматриваться как многообещающая стратегия по уменьшению заболеваемости раком желудка [36].

В Маастрихтском соглашении IV пересмотра значительное место уделено выбору и оптимизации режимов эрадикационной терапии. При этом экспертами рекомендовано учитывать резистентность *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе, а пороговый уровень резистентности предложено считать равным 15–20% [36].

В России, по данным разных исследований, резистентность к кларитромицину не превышает 10% [37–40], что позволяет в качестве 1-й линии использовать для эрадикации *H. pylori* схему тройной терапии (ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол).

Даже при высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину возможно использование последовательной (sequential) или одновременной (concomitant) схем эрадикации [36]. С учетом этих данных кларитромицин был включен в рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* Российской гастроэнтерологической

ассоциации и стандарты лечения язвенной болезни, опубликованные в 2012 г. [41].

### **Воспалительные заболевания органов малого таза**

ВЗОМТ занимают 1-е место в структуре гинекологической заболеваемости, составляя 60,4–65%. У каждой 4-й женщины, перенесшей ВЗОМТ, впоследствии встречаются такие осложнения, как бесплодие, внематочная беременность, хронические тазовые боли и др. Доля трубного бесплодия среди всех других видов бесплодия варьирует от 10 до 40%. Хламидийная инфекция является лидирующей предотвращаемой причиной трубного бесплодия. Антибактериальные препараты или их комбинации, назначаемые для лечения ВЗОМТ, должны быть активны против большинства потенциальных возбудителей и прежде всего *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Кроме того, в последние годы все больше подчеркивается роль *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ. Считается, что эта инфекция может быть ответственна в 13–14% за развитие ВЗОМТ. Поскольку в мире проведены рандомизированные контролируемые исследования, в результате которых доказана 97–100% микробиологическая и клиническая эффективность азитромицина в отношении хламидийной инфекции, российские и зарубежные руководства рекомендуют этот препарат в дозе 1 г внутрь однократно наряду с доксициклином в качестве препаратов выбора. В терапии беременных пациенток с данной патологией азитромицин является наиболее оптимальным с точки зрения безопасности и эффективности лечения. Европейским руководством IU-STI/WHO (International Union against Sexually Transmitted Infections/World Health Organization) по ведению пациенток с ВЗОМТ 2012 г. в качестве альтернативной лечебной схемы при ВЗОМТ впервые было предложено использовать комбинацию цефтриаксона 500 мг внутримышечно однократно с назначением азитромицина в дозе 1 г 2 раза с интервалом в неделю. В 2013 г. схемы лечения цефтриаксона и азитромицина включены в рекомендации по лечению ВЗОМТ Российским обществом акушеров-гинекологов.

### **Безопасность**

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные антимикробные препараты обладают очень хорошим профилем безопасности (за исключением, хлорамфеникола). Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами [1]. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотикоассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют изменения функции разных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами [42]. 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.

По сравнению с эритромицином, для которого характерны выраженные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта у значительного числа пациентов, «новые макролиды» (такие как азитромицин и кларитромицин) характеризуются существенно луч-

шей переносимостью. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при использовании эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют. Риск НЛР, связанных с лекарственным поражением печени (ЛПП), является одним из наиболее важных критериев безопасности лекарственных средств. Истинная частота ЛПП неизвестна, однако по результатам исследований частота данной НЛР может составлять до 14 случаев на 100 тыс. населения в год. При этом антибактериальные препараты являются одной из наиболее частых причин развития ЛПП. Гепатотоксический потенциал макролидов невысок, проявляется преимущественно развитием холестатического гепатита и расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов. Считается, что риск гепатотоксического действия вследствие образования реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина. Что касается других макролидов, то, например, кларитромицин, проявляет гепатотоксичность в больших дозах. Повышение активности печеночных ферментов может наблюдаться при суточной дозе 2000 мг, что существенно превышает дозу, рекомендованную к применению [43]. Что касается азитромицина, то еще более низкий потенциал гепатотоксического действия препарата связан как с незначительным метаболизмом и ничтожно малым риском лекарственных взаимодействий, так и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами [44].

В последние годы пристальное внимание уделяется проблемам кардиологической безопасности лекарственной терапии. Удлинение интервала QT на кардиограмме и развитие аритмий, в том числе пируэтной желудочковой тахикардии, могут развиваться при лечении антибактериальными препаратами. В 2010 г. D. Guo и соавт. опубликовали результаты метаанализа, в рамках которого было проанализировано 18 клинических исследований и 30 клинических случаев, содержащих данные о кардиологической безопасности макролидов. В 25 случаях макролиды применяли в виде монотерапии, а в 23 случаях – в комбинации с другими препаратами. Оказалось, что риск удлинения интервала QT и развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» более характерен для эритромицина (21 из 48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48) [45].

Важным моментом является то, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением антимикробных препаратов, возникают у пациентов с множественными факторами риска: лекарственные взаимодействия с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT; женский пол; пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения, в частности, гипокалиемия [46].

## Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что азитромицин и кларитромицин занимают важное место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Они активны в отношении актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекций, передаваемых половым путем, ВЗОМТ, инфекции *H. pylori*, нетуберкулезных микобактерий. Это позволяет использовать «новые макролиды» в качестве лекарственных средств 1-го выбора при лечении данных инфекций в качестве монотерапии или в сочетании с  $\beta$ -лактамами антибиотиками. Современные макролиды обладают благоприятным профилем безопасности.

Нежелательные явления при применении макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют функциональные изменения со стороны разных органов и систем, являются обратимыми и проходят после завершения лечения макролидами.

Более чем 20-летний успешный опыт безопасного применения азитромицина и кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать их для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией.

## Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
2. Sabm DF, Brown NP, Draghi DC et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001–2005. *Postgrad Med* 2008; 120 (3 Suppl. 1): 8–15.
3. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 1.
4. Critchley IA, Brown SD, Traczewski MM et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005–2006 U.S. Faropenem surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (12): 4382–9.
5. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009; 15 (8): 1260–4.
6. Sabm DF, Brown NP, Thornsbury C et al. Antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens: a GLOBAL perspective. *Postgrad Med* 2008; 120 (3 Suppl. 1): 16–24.
7. Козлов Р.С. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 329–41.
8. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992; 11 (2): 137–52.
9. Portier H, Filipecki J, Weber P et al. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (2): 337–44.
10. Norby SR, Quinn J, Rangaraju M et al. Evaluation of 5-day therapy with telitromycin, a novel ketolide antibiotic, for the treatment of tonsillopharyngitis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (7): 615–23.
11. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Cebew P et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (5): 677–89.
12. Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telitromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003; 25 (2): 422–43.
13. McCarty JM, Phillips A, Wiisänen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (12): S122–7.
14. Henry DC, Riffer E, Sokol WN et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (9): 2770–4.
15. Adelglass J, Jones TM, Ruoff G et al. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1255–63.
16. Stefansson P, Jacovides A, Jablonicky P et al. Cefuroxime axetil versus clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rhinology* 1998; 36 (4): 173–8.
17. Riffer E, Spiller J, Palmer R et al. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (1): 61–70.
18. Castrellon PG et al. Efficacy and safety of clarithromycin in pediatric patients with upper respiratory infections: a systematic review with meta-analysis. *Revista de Investigacion Clínica* 2012; 64 (2): 126–35.
19. Siempos I, Dimopoulos G, Korbila I et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1127–37.
20. Hess G, Hill JW, Raut MK et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: Results from a claims analysis. *Adv Ther* 2010; 27 (10): 743–55.
21. Hoeflgen G, Meyer HP, Winter J et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95 (7): 553–64.

22. Gotfried MH, Dattani D, Riffer E et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24 (5): 736–51.
23. Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3 (5): 329–36.
24. Frank E, Liu J, Kinasevitz G et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24 (8): 1292–308.
25. Correa JC, Badaro R, Bumroongkit C et al. Randomized, open-label, parallel group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003; 25 (5): 1453–68.
26. Weiss K, Low DE, Cortes L et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004; 11 (8): 589–93.
27. GarciaVazquez E, Mensa J, Martinez JA et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (3): 190–5.
28. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M et al. Addition of a macrolide to a betalactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (4): 389–95.
29. Restrepo MI. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 153–9.
30. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. Ann Intern Med* 1994; 121 (12): 905–11.
31. Shafiq SD, Singer J, Zarouny DP et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, ciprofloxacin. *Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. N Engl J Med* 1996; 335 (6): 377–83.
32. Ward TT, Rimland D, Kauffman C et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Veterans Affairs HIV Research Consortium. Clin Infect Dis* 1998; 27 (5): 1278–85.
33. Gordín FM, Sullam PM, Shafiq SD et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (5): 1080–5.
34. Benson CA, Williams PL, Cohn DL et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. J Infect Dis* 2000; 181 (4): 1289–97.
35. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oip.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oip.pdf). Accessed (15.07.2013) p. 87–96
36. Malfertheiner P et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61 (5): 646–64.
37. Саблин О.А. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)* 2011; 2: 34–8.
38. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пушин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21 (2): 37–42.
39. Бокарев А.А., Перфилова К.М. и др. Устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуоденальной патологией. *Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. М., 2010.*
40. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 5 (Прил. 40): 36.
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина Т.Л., Шентулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 1: 87–9.
42. Williams J.D. Evaluation of the safety of macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; S77–S81.
43. Serranti D. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother* 2013; 25 (5): 255–72.
44. Синапальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клин. медицина*. 2012; 3: 23–30.
45. Guo D et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65 (9): 631–40.
46. Simko J et al. Proarrhythmic Potential of Antimicrobial Agents. *Infection* 2008; 36: 194–206.