

Макролиды в лечении урогенитальной инфекции: доказанная эффективность или маркетинговая политика фармацевтических компаний?

Чеботарев В. В.¹

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии

Асхаков М. С.¹

к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии

Чеботарева Н. В.²

д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии

Щетинин Е. В.¹

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии.

1 – «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

2 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, 117198, Центральный Федеральный округ, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Автор для корреспонденции: Щетинин Евгений Вячеславович, ev.cliph@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Введение. В различных рекомендациях в качестве препаратов выбора при урогенитальном хламидиозе наряду с доксициклином указаны джозамицин и азитромицин. Вместе с тем, учитывая накопленный опыт проведения клинических исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, такие рекомендации вызывают ряд вопросов, требующих как минимум уточнений. Цель исследования. Оценить доказательную базу эффективности использования различных макролидных антибиотиков в лечении урогенитальных инфекций. Материал и методы исследования. Проведен глубокий временной литературный анализ клинических результатов использования, фармакокинетических, фармакологических свойств, механизма резистентности макролидов, назначаемых при лечении урогенитальной инфекции. Результаты исследования и их обсуждение. Отмечены слабые стороны джозамицина в сравнении с азитромицином: наименьший период полувыведения, отсутствие двух пиков концентрации в крови, менее выраженное противовоспалительное действие, отсутствие суб-МПК эффекта и комплаентности. Указывается на неправомерность включения джозамицина в федеральные клинические рекомендации по лечению различных форм урогенитальной патологии, включая беременных, в качестве препарата выбора, поскольку доказательная база в отношении эффективности и безопасности азитромицина значительно шире. Заключение. Результаты свидетельствуют в пользу большей коммерческой составляющей в продвижении джозамицина на фармацевтическом рынке, поскольку отсутствуют убедительные клинические доказательства и фармакокинетические обоснования его широкого применения.

Ключевые слова: макролиды, азитромицин, джозамицин, фармакокинетика, лечение

doi: 10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41

В XVII выпуске «Федерального руководства по использованию лекарственных средств» [9] в качестве препаратов выбора при урогенитальном хламидиозе наряду с доксициклином указаны джозамицин и азитромицин. Для лечения микоплазменной инфекции урогенитального тракта из макролидов рекомендован только джозамицин. Вместе с тем,

учитывая накопленный опыт проведения клинических исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, такие рекомендации вызывают ряд вопросов, требующих как минимум уточнений.

К макролидам относят антибиотики с макроциклическим лактонным кольцом, включающим 14-16 атомов углерода, с присоединением одного или нескольких углеводных остатков в виде боковых цепей [7].

Открытие макролидов стало крупнейшим достижением в истории антимикробной терапии. В 1952 году создан первый представитель класса макролидов – **эритромицин** – 14-членный природный антибиотик. Вначале он был привлекателен с двух позиций: во-первых, как альтернатива бета-лактамам антибиотикам при инфекциях, вызванных грамположительной микрофлорой – стафилококки, стрептококки; во-вторых, при наличии у больных аллергии к бета-лактамам антибиотикам, применение эритромицина стало единственной альтернативой. Значительно позже (спустя более 20 лет) была обнаружена активность эритромицина *in vitro* к «атипичным» возбудителям *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* и др., что стало отличительной и ведущей особенностью первого препарата этого класса [40,47].

В 1987 году на отечественном рынке появился первый **полусинтетический** – 14-членный макролид «новой» генерации – рокситромицин, разработанный фармацевтической компанией – Roussel Uclaf (Франция). Его структурные особенности, отличающие рокситромицин от эритромицина, придали антибиотику более высокую кислотоустойчивость, а также улучшили фармакокинетические и микробиологические свойства.

С исторической точки зрения стоит отметить, что в первой инструкции к рокситромицину не было показаний для назначения больным с урогенитальной хламидийной инфекцией (УХИ). Приоритет внедрения рокситромицина в лечение УХИ принадлежит кафедре дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. Не испытывая удовлетворения от эффективности лечения больных урогенитальной хламидийной инфекцией отечественным доксициклином и фторхинолонами, обратив внимание на то, что данный препарат (согласно инструкции по применению) используют при инфекционных процессах верхних и нижних дыхательных путей, вызванных, в частности, *S. pneumoniae*, *S. psittaci*, мы обратились в представительство одной из фирм в России с предложением апробировать рокситромицин (Рулид®) в лечении УХИ. Однако получили отказ, мотивируемый тем, что данный макролид прекрасно зарекомендовал себя при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, а использование его не по назначению может дискредитировать препарат. Тогда проф. В.В. Чеботаревым (Ставрополь) был подготовлен обзор по эпидемиологии УХИ в России, последствиях инфицирования, а проф. И.Я. Шахтмейстером (Москва) – письмо к руководству фирмы во Франции с обоснованием предложения об апробации. После положительного ответа апробация была проведена, и в 1996 году

вышла первая публикация о применении рокситромицина у женщин с хламидиозом [10]. В дальнейшем на большом клиническом материале выполнены два диссертационных исследования, разработавшие методику лечения и показавшие эффективность терапии больных с УХИ, после чего в инструкцию были включены показания к назначению рокситромицина (Рулида®) больным с *C. trachomatis* [1, 4].

В последующем рокситромицин вошел как альтернативный препарат в лечение УХИ не только в клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов (РОДВ 2007, 2008), но и в Европейское руководство по лечению ИППП [41].

Включение рокситромицина в стандарты терапии в качестве именно *альтернативного* препарата было обосновано умеренной чувствительностью к нему *U. urealyticum*, *M. hominis*. Более того, клиническая эффективность при сочетании микоплазмоза с *C. trachomatis* составляла не более 45%, что также не дало оснований для рекомендаций использования препарата в качестве стартовой терапии [34]. Об умеренной чувствительности данных микроорганизмов к рокситромицину написано и в инструкции к препарату.

Кларитромицин также является полусинтетическим 14-членным макролидом, производным эритромицина А, разработанным фармацевтической компанией Taisho (Япония) в 1991 году. Наличие метокси- группы в позиции 6 лактонного кольца придали ему устойчивость к гидролизующему действию соляной кислоты, с максимальным антибактериальным эффектом препарата в щелочной среде. Кларитромицину, впрочем, как и эритромицину, присущ инокулюм-эффект – ослабление антибактериального действия при высокой степени микробной обсемененности [14]. *In vitro* кларитромицин превосходит эритромицин примерно в 8 раз по активности против *C. trachomatis*. Сильнее действует в сравнении с эритромицином на *U. urealyticum*, но малоактивен, как и рокситромицин, в отношении *M. hominis* [27].

В 1980 году исследовательская группа фармацевтической компании «PLIVA» (Хорватия), возглавляемая S. Dokic, включила атом азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода. Кольцо превратилось в 15-атомное и перестало быть лактонным. В связи с этим, полученный полусинтетический антибиотик **азитромицин** отличается от других макролидов и назван азалидным препаратом. Данная структура повысила кислотоустойчивость препарата в сравнении с эритромицином в 300 раз [21].

В 1981 году открытие было запатентовано и до настоящего времени он является единственным азалидом. В России азитромицин официально зарегистрирован в 1994 году [3].

В 1986 году компании «PLIVA» (Хорватия) и Pfizer (США) заключили соглашение о том, что «Плива» будет заниматься рынком препарата в Центральной и Восточной Европе, в которые азитромицин пришел в 1988 году под торговой маркой «Сумамед®» (Sumamed®),

а «Пфайзер» – в странах Западной Европы и США, на рынке которых он появился в 1991 г. под торговым названием «Зитромакс®» [3].

Первым из 16-членных макролидов был **спирамицин** – природный антибиотик, разработанный еще в 1954 году фармацевтической компанией Rhone-Poulenc Rorer (Франция) как комплекс трех схожих по химической структуре соединений, главным из которых является спиромицин I [33]. К структурной основе – 16-членному лактонному кольцу присоединили три углеводных остатка: форазамин, микаминазу и микарозу. Препарат значительно стабильнее в кислой среде, чем эритромицин.

За время длительного существования на российском рынке он нашел достойную нишу в лечении пневмоний, вызванных пневмококками, в том числе при устойчивости их к пенициллину и эритромицину. В дальнейшем его назначали и при лечении беременных с хламидийной инфекцией, так как накопилось достаточно сведений о безопасности препарата у этой категории лиц. С появлением азитромицина, спирамицин в клинических рекомендациях РОДВ переместили в альтернативные препараты, а в настоящее время он исключен из схем лечения УХИ [8,9].

Джозамицин – природный 16-членный макролид, разработан фармацевтической компанией Yamanouchi (Япония). На зарубежном рынке появился в 1970 году. В сравнении с эритромицином более кислотоустойчив. По спектру антимикробной активности сходен с эритромицином [7]. Зарегистрирован в России под торговым названием Вильпрофен® (фирма Heinrich Mack, Германия). Несмотря на более чем 25-летний период использования, представителями фирмы в России он позиционировался как «новый» 16-членный макролид.

Отметим общие свойства макролидов, отличающих их от других антибиотиков, используемых в лечении УХИ. Большинство макролидов обладают постантибиотическим эффектом, под которым понимают сохранение подавления жизнедеятельности бактерий и после прекращения контакта с антибактериальным препаратом [20,25]. Причиной такого эффекта считают стойкий блок транслокации в рибосомах микроорганизма. Данный факт приводит к усилению общего антибактериального действия препарата и его пролонгированию в течение срока, необходимого для восстановления белкового состава микробной клетки [16].

Описан «постантибиотический суб-МПК эффект», связанный с подавлением жизнедеятельности микроорганизмов после снижения концентрации макролидов в сыворотке крови, либо в ткани ниже минимальной подавляющей. Эритромицин, азитромицин, кларитромицин, но не джозамицин, подавляют рибосомальную транслокацию в небольших концентрациях, что в итоге снижает вирулентность микроорганизмов и, с другой стороны, делает их более чувствительными к действию естественных защитных сил макроорганизма [22]. Важно, что такой эффект распространяется в том числе и на бактерии, природно резистентные к макролидам [37].

14- и 15-членные макролиды, в отличие от 16-членных, влияют на бактериальные биопленки. Считают, что вероятным механизмом данного действия является ингибирование одного из ферментов, участвующих в синтезе альгинина, – гуанозин-Д-манноза-дегидрогеназы. Именно антиальгенатное, а, следовательно, антибиопленочное действие обеспечивает клиническую эффективность 14- и 15- членных макролидов. Установлено, что синергизм между ципрофлоксацином и данными макролидами объясняется действием 14- и 15-членных макролидов и способствует проникновению ципрофлоксацина внутрь биопленки [37].

Всем макролидам присуща дозозависимая фармакокинетика: с повышением дозы их биодоступность, как правило, увеличивается. Для рокситромицина характерны наиболее высокие сывороточные концентрации, что связано с более низким тканевым аффинитетом. У него же существует обратная зависимость биодоступности от дозы. Установлено, что при приеме 150 мг препарата площадь под фармакокинетической кривой составляет 54, 300 мг – 44, 450 мг – 37 мг/час/л соответственно. Низкие концентрации препарата в сыворотке крови характерны для азитромицина [38].

Общим для всех макролидов, принимаемых внутрь, является всасывание в желудочно-кишечном тракте и поступление по системе воротной вены в печень с частичным метаболизированием. Часть активного препарата экскретируется по желчевыводящим путям в кишечник и подвергается повторной абсорбции (энтерогепатическая циркуляция). В дальнейшем из печени макролиды поступают по печеночной вене в правые отделы сердца, легкие, левые отделы сердца, а затем с артериальной кровью распределяются по всему организму, депонируя в мышцах, внутренних органах, создавая высокие тканевые концентрации и проникая внутрь клеток [15,30].

Для эритромицина и азитромицина важным элементом фармакокинетики является наличие *двух пиков* концентрации в крови. При этом у эритромицина второй пик может превышать первый. У азитромицина параллельно второму пику в сыворотке происходит повторный подъем концентрации в других биологических жидкостях, в том числе в лимфе. Связано это с тем, что первично депонированный в желчном пузыре препарат в ответ на прием пищи с желчью поступает в кишечник и всасывается [15].

Макролиды легко преодолевают гистогематические барьеры за исключением гемато-энцефалического и гемато-офтальмологического. Все макролиды проникают через плаценту и экскретируются в грудное молоко [38].

Для дерматовенерологов, акушеров-гинекологов важно, что макролиды создают высокие внутриклеточные концентрации в предстательной железе, в органах малого таза у женщин, при этом при воспалении проникновение препарата в соответствующий очаг увеличивается. Концентрации макролидов, создаваемые в этих органах и средах, превышают МПК для основных внутриклеточных патогенов (*C. trachomatis*, *M. genitalium* и др.). Так, при назначении эритромицина, его концентрации в тканях в 5-10 раз выше, чем

в сыворотке крови. Наиболее высокие тканевые концентрации, в 10-100 раз превышающие концентрации в сыворотке крови, отмечены у азитромицина [1,38].

Макролиды накапливаются в клетках, способных к фагоцитозу, что создает дополнительные условия для накопления препаратов в очаге воспаления в период эмиграции макрофагов. В наибольшей степени это характерно для азитромицина и кларитромицина. Однако, были установлены и различия у азитромицина с кларитромицином и эритромицином. Показан присущий только азитромицину механизм накопления в полиморфноядерных лейкоцитах (ПМЯЛ) человека [18]. В частности, показатель С/Е (отношение внутриклеточной концентрации к внеклеточной) составляет через 2 часа после введения азитромицина 387,2, в то время как у эритромицина – 13,8, кларитромицина – 11,8. Кроме того, процесс проникновения кларитромицина и некоторых других макролидов в макрофаги энергозатратен и значительно снижается при нарушениях энергетики в клетке, в то же время, накопление азитромицина не является метаболически активным процессом [30,38].

Немаловажным для клинической эффективности следует признать чрезвычайно медленное высвобождение азитромицина из ПМЯЛ. Через 3 часа после пика накопления препарата, внутри ПМЯЛ сохранялось не менее 80% первоначальной внутриклеточной его дозы. Этот механизм принципиально отличает потенциальную активность азитромицина от других макролидов, высвобождение которых, в частности, кларитромицина, происходит практически немедленно [38].

Таким образом, азитромицин имеет уникальные фармакокинетические характеристики, обеспечивающие его высокие и длительные тканевые и внутриклеточные концентрации. Антибактериальное действие препарата включает как прямое действие на внутриклеточно расположенные и фагоцитированные микроорганизмы, так и внеклеточную антибактериальную активность после высвобождения антибиотика из фагоцитарной клетки в месте локализации инфекции. Оба компонента, в итоге, обеспечивают существенный прирост тканевой, как вне- так и внутриклеточной концентрации азитромицина, пролонгируя и потенцируя фагоцитарную активность клеток и воздействие на внеклеточные формы бактерий после высвобождения азитромицина из ПМЯЛ. Эти компоненты действия азитромицина позволяют говорить о его таргетном воздействии в месте воспаления, а его использование – реальный пример целенаправленной антибактериальной терапии, ориентированной на мишень [43]. Тому есть экспериментальные и клинические доказательства, свидетельствующие о бактерицидной активности азитромицина не только в отношении высокочувствительных к нему возбудителей, но и микроорганизмов с промежуточной чувствительностью [38,43]. В частности, было показано не только выделение азитромицина из фагоцита под влиянием бактериальных стимулов, но и обратный активный захват не утилизированной части азитромицина [38,49].

Важным дополнением к противомикробной активности является доказанное позитивное воздействие макролидов на механизмы, обеспечивающие оптимизацию иммунологической реактивности [46,49]. Данное обстоятельство легло в основу их использования не только при лечении респираторных инфекций у иммунокомпроментированных категорий больных, но и при урогенитальном хламидиозе и микоплазмозе.

Уникальность макролидов состоит в том, что их терапевтическая эффективность определяется не только прямым антибактериальным действием, но и влиянием на систему неспецифической противoinфекционной защиты. Препараты оптимизируют локальный воспалительный процесс и системную реакцию организма, опосредуемую цитокинами [27]. Возможное клиническое значение имеет взаимодействие антибиотиков с фагоцитами, в результате которого уменьшаются активность свободнорадикального окисления и выделение провоспалительных цитокинов, активируются хемотаксис, фагоцитоз и киллинг. Кроме того, макролиды обладают мембраностабилизирующей активностью [31, 42].

Как отмечалось, комплекс макролид-фагоцит интересен тем, что является основой системы транспорта антибиотика в очаг воспаления. В исследовании на добровольцах, принимавших азитромицин в дозе 500 мг в течение 3 суток, C_{max} в ПМЯЛ составила 114 мг/л (спустя 12 часов после приема последней дозы), в моноцитах – 34 мг/л (спустя 6 часов). Через 12 суток концентрация азитромицина в ПМЯЛ оставалась на высоком уровне – 53 мг/л, в то время как содержание препарата в моноцитах снижалось до 1 мг/л [43].

Создаваемые высокие тканевые концентрации, существенно превышающие МПК чувствительных микроорганизмов, определяют фармакодинамические преимущества макролидов [2]. Кроме того, накопление макролидов в лизосомах фагоцитирующих клеток формирует при эффективном слиянии фагосом и лизосом терапевтические концентрации в фаголизосомах и цитоплазме – среде обитания *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.* и других микроорганизмов, что не позволяет последним ингибировать фаголизосомальную функцию [26,36].

Внутри клеток азитромицин накапливается в фосфолипидном слое лизосом, располагаясь между цепями жирных кислот фосфолипидов и медленно диффундирует в среду – это объясняет уникальную, присущую только ему фармакокинетику, позволяющую назначать его однократно или коротким курсом [35].

Некоторые макролиды, в частности джозамицин и азитромицин, накапливаясь в нейтрофилах приводят к стимуляции «оксидативного взрыва», усилению фагоцитоза и киллинга [17,18]. Отличительной чертой азитромицина, является уникальная способность после санации инфекции останавливать уже ненужную свободнорадикальную реакцию, а также синтез и секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ – 1, 6, 8),

фактора некроза опухоли – альфа, одновременно усиливая выделение противовоспалительных медиаторов (ИЛ – 2, 4, 10) [46,48]. Ненужная иммунная «атака» останавливается за счет апоптоза нейтрофилов [29].

Немаловажен клинический аспект использования макролидов при урогенитальных инфекциях. Если брать хламидиозы, то получен ряд клинических доказательств высокой эффективности лечения макролидами пациентов с подтвержденной лабораторной резистентностью штаммов *Chlamydia trachomatis* к этим препаратам [13]. С другой стороны, сложившаяся практика лечения пациентов с урогенитальными инфекциями предусматривает как проведение комбинированной терапии антибиотиками, так и назначения патогенетического иммуноотропного и противовоспалительного комплекса. Причиной тому коморбидность пациентов, а также наличие смешанных инфекций. Если обратиться к нашему опыту, то еще в 2004-2006 годах проведено обследование 658 больных с признаками инфекционной патологии урогенитального тракта. Диагностика включала в себя выделение всех возможных возбудителей, включая грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, а также хламидий (метод иммунофлуоресценции, ПЦР), трихомонад и микоплазм. Положительный бактериологический результат выявлен у 612 (93%) пациентов. Выделено 769 штаммов микроорганизмов. У 308 (46,8%) обследованных выделены микоплазмы, хламидии и трихомонады. У каждого пятого из таких больных выявлены ассоциации «атипичных» микроорганизмов [2].

Механизмы резистентности к макролидам

Описано несколько механизмов природной и приобретенной резистентности к макролидам:

1. Модификация мишени действия макролидов на уровне бактериальной клетки, состоящая в структурных изменениях в рибосомальных SIOS-субъединицах. Происходит метилирование аденина в 23S-рибосомальной РНК под воздействием фермента метилазы эритромицин резистентности – нарушается способность макролидов связываться с рибосомами и блокируется их антибактериальное действие. Данный тип резистентности именуется MLS – типом. Индукторами резистентности, усиливающими синтез метилаз, являются 14-членные макролиды, особенно эритромицин. 16-членные макролиды (джозамицин и спирамицин) не являются индукторами метилаз, и полагают, что у них труднее развивается резистентность по MLS-типу, и они могут действовать на некоторые патогены, выработавшие патогенность к эритромицину [32].
2. Активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки. Он определяется способностью большинства грамположительных бактерий синтезировать белок, присоединяющийся к макролидам и способствующий их

выделению из пораженной клетки (М-фенотип резистентности). Присущ 14- и 15-членным макролидам, но преодолевается высокими концентрациями антибиотиков [5].

3. При развитии резистентности микроорганизмов к макролидам, она является перекрестной.

Заключение

На сегодняшний день среди макролидов ведущими препаратами в лечении УХИ являются азитромицин и джозамицин. На основании представленного обзора научной литературы отметим слабые стороны джозамицина.

1. Имеет наименьший период полувыведения (джозамицин около 1,5 часа, азитромицин – до 6,5 часов).
2. Отсутствуют два пика концентрации в крови.
3. Оказывает, как и другие 16-членные макролиды, слабое противовоспалительное действие.
4. Отсутствует суб-МПК эффект.
5. Не влияет на бактериальные пленки.
6. Не комплаентен [19].

Азитромицин имеет преимущества не только по указанным в пунктах показателям, но также по:

- возможности проявлять бактерицидный эффект за счет создания более высоких, чем другие макролиды, внутриклеточных концентраций;
- стимуляции «оксидативного взрыва», и своевременном его подавлении за счет апоптоза нейтрофилов;
- достаточной изученности фармакокинетики азитромицина в тканях предстательной железы, матки, ее придатков, показавшей высокие концентрации препарата, значительно превышающие МПК для *S. trachomatis* и сохраняющиеся до 8-14 дней и более [11,44];

- наличие большей доказательной базы, отраженной в зарубежной и отечественной научной литературе, подтвержденную мета-анализами в Кокрановской библиотеке, в базе данных Medline [12].

Указанные преимущества азитромицина перед другими макролидами и, в частности, джозамицином, позволили ему до настоящего времени быть препаратом выбора в лечении беременных и детей, в схемах терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, лечении не только *C. trachomatis*, но и *M. genitalium* (500 мг в 1-й день перорально, затем 4 дня по 250 мг). Азитромицин включен в качестве препарата выбора Европейского руководства (2015), Европейского руководства по ВЗОМТ, руководство CDC (США-2016) [23,24,28,39]. Джозамицин в приведенных руководствах не фигурирует в схемах лечения, за исключением Европейского руководства (USTI) [45] и только в отношении *M. genitalium*. В нем азитромицин указан в первой линии (IIB), джозамицин в третьей линии (IVC). Обращает на себя внимание класс и уровень обоснованности и доказательности джозамицина – IVC!

Отсутствует в Федеральных клинических рекомендациях 2016 г. [8] общепринятая схема лечения *M. genitalium* азитромицином, приведенная выше. Джозамицин фигурирует в лечении детей с массой тела < 45 кг, хотя в инструкции четко обозначено, что его можно назначать только при массе тела 10 кг и выше. Невозможно его рекомендовать детям также в связи с тем, что таблетка покрыта оболочкой и неделима [6].

Джозамицин стоит в схеме лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) в монотерапии. Во-первых, схем монотерапии ВЗОМТ ни в зарубежных, ни российских рекомендациях не существует. Во-вторых, в инструкции к назначению препарата значатся только уретрит, цервицит, простатит.

В федеральных рекомендациях джозамицин является единственным препаратом в лечении беременных [8,9]. Во всех зарубежных руководствах препарат выбора – азитромицин 1,0 г однократно, альтернативный – амоксициллин (при непереносимости макролида) [23,39].

Не выполнено распоряжение ФГБУ НЦЭСМ по заданию МЗ РФ №31-3-408944/112 от 28.02.2011 г.), рекомендовавшего при перерегистрации джозамицина внести изменения в соответствии с последними рекомендациями Европейского отделения ВОЗ. В указанном документе ВОЗ в схемах лечения джозамицин не представлен [6]. Однако, в инструкции по применению джозамицина, как, впрочем, и для азитромицина, указано, что при беременности применение препарата возможно только в том случае, если потенциальная польза терапии для матери превосходит возможный риск для плода [6]. Все указанное свидетельствует о лоббировании джозамицина производителем, в то время как азитромицин в рекламе не нуждается, имея доказанную эффективность и безопасность многолетней клинической практики.

Литература

1. Беляева Н.В. Этиотропное и реабилитационное лечение женщин с урогенитальным хламидиозом: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. Москва, 1998. 22 с.
2. Батурин В.А., Щетинин Е.В., Демиденко И.Ф. Микробиологические и фармакоэпидемиологические аспекты антибиотикотерапии при микоплазмозах. *Биомедицина*. 2008; 1 (2): 73-77.
3. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 1-15.
4. Игликов В.А. Современная диагностика, этиологическое и физиотерапевтическое лечение урогенитального хламидиоза у мужчин: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. Екатеринбург, 1998. 16 с.
5. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Новая лекарственная форма азитромицина при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. *Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. 2006; 8 (4): 1-12.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 23-е издание. М.: Видаль Рус, 2017. 1240 с.
7. Страчунский Л.С., Козлов С.М. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 304 с.
8. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. М.: Видокс, 2017. - 848 с.
10. Чеботарев В.В., Шахтмейстер И.Я., Земцов М.А., Беляева Н.В. Рулид в лечении урогенитального хламидиоза у женщин. *Клиническая фармакология и терапия*. 1996; (5): 28-29
11. Чеботарев В.В. Урогенитальная хламидийная инфекция. Ставрополь: СтГМА, 2011. 209 с.
12. Чеботарев В.В. Урогенитальная хламидийная и микоплазменная инфекции. Ставрополь: СтГМУ, 2016. 228 с.
13. Шипицына Е.В., Савичева А.М., Хуснутдинова Т.А. Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам *in vitro*: методологические аспекты и клиническое значение. *Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. 2004; 6 (1): 54-64.
14. Bahal N. and Nahata M.C. The new macrolide antibiotics: Azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Annals of Pharmacotherapy*. 1992; 26 (1): 46-55. doi: 10.1177/106002809202600112.
15. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, 1995; 51-60.
16. Bergogne-Berezin E. Clinical significance of studies on antibiotic concentrations in the lower respiratory tract. In: *Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases*. Hong Kong, 1996; 7-8.
17. Bosnar M., Čužić S. and Bošnjak B. Azithromycin inhibits macrophage interleukin-1 β production through inhibition of activator protein-1 in lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia. *International Immunopharmacology*. 2011; 11 (4): 424-434. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.010

18. Burnet M., Guse J.-H. and Gutke H.-J. Anti-inflammatory macrolides to manage chronic neutrophilic inflammation. *RSC Drug Discovery Series*. 2015; 2015 (40): 206-234.
19. Claxton A.J., Cramer J. and Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23: 12960.
20. Craig W.A. Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides and streptogramins. In: Zinner S.H., Young L.S., Acar J.F., Neu H.C., (Eds.) *Expanding Indications for the New Macrolides, Azalides and Streptogramins*. New York: Marcel Dekker Inc; 1997; 27-38.
21. Djokic S., Kobrechel G. and Lazarevski G. Antibacterial in vitro evaluation of 10-dihydro-10-deoxy-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives. *J. Antibiot*. 1987; 40: 1006-1015.
22. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother*. 1997; 9 (Suppl 3.): 38-44.
23. European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections, 2015.
24. European USTI Guideline – 2012. URL: [http://www.usti.org\(regions/Europe/euroguideline.htm\)](http://www.usti.org(regions/Europe/euroguideline.htm)).
25. Fang Y., Stout J., Yu V. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila*. The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996, New Orleans. A91.
26. Gialdroni-Grassi G. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, 1995; 35: 524-529.
27. Hardy D.J., Hensey D.M., Beye J.M. Comparative in vitro activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1988; 32: 1710-1719.
28. Horner P.J., Blee K., Falk L. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *International Journal of STD and AIDS*. 2016; 27 (11): 928-937. doi: 10.1177/0956462416648585.
29. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23 (3): 590-615. doi: 10.1128/CMR.00078-09.
30. Kirst H.A., Sides G.D. New directions for macrolide antibiotics: Pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989; 33 (9): 1419-1422/
31. Kobayashi O., Ohtani H., Nagino K. et al. Immunologic manifestation and therapeutic possibilities of macrolides in diffuse panbronchiolitis. In: *The 3rd Interscience Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon. 1996; abstr.9.07.
32. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides, azalides, and streptogramins. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S. Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, ect. 1995; 31-40.
33. Liu L., Roets E., Busson R., et al. Two novel spiramycins obtained from commercial samples: isolation and elucidation of structure. *J. Antibiot*. 1996; 49: 398-401.
34. Markham A., Faulds D. Roxithromycin – An Update of its Antimicrobial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1994; 48(2): 297-326. doi: 10.2165/00003495-199448020-00011

35. Montenez J.P., Van Bambeke F., Mingeot-Leclercq M.P. et al. Azitromycin causes an accumulation of lipids in lysosomes of cultured cells: biochemical mechanism and potential relationship with its long time retention in cell. In: *The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans. 1996; abstr.A85.
36. Moore L.T., Summers P., Lambert J. et al. Sinergism between eazithromycin and TNF-primed PMNs in cidal activity against Chlamidia. In: *The 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Atlanta. 1990; abstr.157.
37. Nagino K., Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.* 1997; 3: 432-439.
38. Nilsen O. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; 20 (Suppl. B): 81-88.
39. Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015.
40. Stray A. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for Ureaplasma urealyticum infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 1994; 13: 287-293.
41. Stray A. European guideline for the management of chlamydial infection. *Int J. STD AIDS.* 2001; 12(Suppl. 3): 30-33.
42. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest.* 2004; 125: 41-51.
43. Thakker K., Caridi F., Powell M., Chung M. Multieplidose pharmacokinetics of arythromycin bollowing 1 hour intravenous infusion patients with community – acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 37: 24.
44. Unemo M., Endre K.M.A., Moi H. Five-day azithromycin treatment regimen for mycoplasma genitalium infection also effectively eradicates *Chlamydia trachomatis*. *Acta Dermato-Venereologica.* 2015; 95 (6): 730-732. doi: 10.2340/00015555-2108.
45. USTI European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. Jorgen, 2016.
46. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Verleden S.E. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation.* 2012; 94 (2): 101-109. doi: 10.1097/TP.0b013e31824db9da.
47. Washington J.A., Wilson W.R. Erythromycin: A microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (first of two parts). *Mayo Clinic Proceedings.* 1985; 60 (3): 189-203.
48. Yamauchi K., Shibata Y., Kimura T. et al. Azithromycin suppresses interleukin-12p40 expression in lipopolysaccharide and interferon- γ stimulated macrophages. *International Journal of Biological Sciences.* 2009; 5 (7): 667-678.
49. Zemánková J., Stříž I. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics. *Alergie.* 2012; 14 (4): 271-281.

Macrolides in the treatment of urogenital infections: proven efficacy or marketing policy of pharmaceutical companies?

Chebotarev V. V.¹

Doctor of Medicine, Professor, Head, Department of Dermathovenerology

Aschakov M. S.¹

PhD, Assistant, Department of Dermathovenerology

Chebotareva N. V.²

Doctor of Medicine, Professor, Department of Dermathovenerology

Shchetinin E. V.¹

Doctor of Medicine, Professor, Head, Department of Pathophysiology

1 – Stavropol State Medical University

2 – RUDN University, Moscow

Corresponding author: Evgeny V. Shchetinin; e-mail: ev.cliph@rambler.ru

Conflict of interest: None declared

Summary

Introduction. In various clinical recommendations, josamycin and azithromycin are indicated along with doxycycline as the drugs of choice in urogenital chlamydia. However, given the experience of clinical trials, meeting the requirements of evidence-based medicine, such recommendations raise a number of questions that require at least clarifications. **Aim of the study.** Evaluate the evidence base for the effectiveness of the use of various macrolide antibiotics in the treatment of urogenital infections. **Material and methods.** A profound temporal analysis of the clinical results of use, pharmacokinetic, pharmacological properties, the mechanism of resistance of macrolides, administered in the treatment of urogenital infection, was performed. **Results of the study and their discussion.** The weak points of josamycin compared with azithromycin are marked: the shortest half-life, the absence of two peak concentrations in the blood, less pronounced anti-inflammatory effect, the lack of sub-MPK effect and compliance. It is pointed out that the inclusion of josamycin into federal clinical guidelines for the treatment of various forms of urogenital pathology, including pregnant women, is a wrong choice, since the evidence base for the effectiveness and safety of azithromycin is much broader. **Conclusion.** The results suggest a greater commercial interest in the promotion of josamycin in the pharmaceutical market, as there are no convincing clinical evidence and pharmacokinetic justifications for its large-scale application.

Key words: macrolides, azithromycin, josamycin, pharmacokinetics, treatment

References

1. Belyaeva N.V. Ehtiotropnoe i reabilitacionnoe lechenie zhenshchin s urogenital'nym hlamidiozom [Etiotropic and rehabilitation treatment of women with urogenital chlamydia]. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. [Author's abstract, PhD Thesis]. Moscow, 1998. (In Russ.)
2. Baturin V.A., Shchetinin E.V., Demidenko I.F. Mikrobiologicheskie i farmakoehpidemiologicheskie aspekty antibiotikoterapii pri mikoplazmozah [Microbiological and pharmacoepidemiological aspects of antibiotic therapy in mycoplasmosis]. *Biomedicina* 2008; 1 (2): 73-77. (In Russ.)
3. Veselov A.V., Kozlov R.S. Azitromicin: sovremennye aspekty klinicheskogo primeneniya [Azithromycin: modern aspects of clinical use]. *KMAC* 2006; 8 (1): 1-15. (In Russ.)
4. Iglikov V.A. Sovremennaya diagnostika, etiologicalicheskoe i fizioterapevticheskoe lechenie urogenital'nogo hlamidioza u muzhchin [Modern diagnostics, etiologic and physiotherapeutic treatment of urogenital

- chlamydiosis in men]. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoj stepeni k.m.n. [Author's abstract, PhD Thesis]. Ekaterinburg, 1998. (In Russ.)
5. Sinopalnikov A.I. and Romanovskih A.G. Novaya lekarstvennaya forma azitromicina pri lechenii vnebol'nichnyh infekcij nizhnih dyhatel'nyh putej [A new dosage form of azithromycin for the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract]. *KMAC* 2006; 8 (4): 1-12. (In Russ.)
6. Spravochnik Vidal'. Lekarstvennye preparaty v Rossii [Vidal. Drugs in Russia]. 23th edition. Moscow: Vidal Rus., 2017. (In Russ.)
7. Strachounsky L.S., Kozlov S.N. Makrolidy v sovremennoj klinicheskoj praktike [Macrolides in modern clinical practice]. Smolensk: Rusich, 1998. (In Russ.)
8. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem [Federal clinical guidelines. Dermatology: Skin Diseases. Infections transmitted through sexual contact. - 5th ed. revised. and ext.] Moscow.: Business Express, 2016. (In Russ.)
9. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennyh sredstv (formulyarnaya sistema) [Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). Issue XVIII]. Moscow: Vidoks, 2017. (In Russ.)
10. Chebotarev V.V., Shachtmeister I.Ya., Zemtsov M.A. et al. Rulid v lechenii urogenital'nogo hlamidioza u zhenshchin [Rulid in the treatment of urogenital chlamydia in women]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*[*Clinical Pharmacology and Therapy*], 1996; (5): 28-29. (In Russ.)
11. Chebotarev V.V. Urogenital'naya hlamidijnaya infekciya [Urogenital chlamydia infection: monograph]. Stavropol: StSMA, 2011. (In Russ.)
12. Chebotarev V.V. Urogenital'naya hlamidijnaya i mikoplazmennaya infekcii [Urogenital Chlamydia and Mycoplasma infection]. Stavropol: StSMU, 2016. (In Russ.)
13. Shipitsina E.V., Savicheva A.M., Chusnutdinova T.A. et al. Ustojchivost' *Chlamydia trachomatis* k antibiotikam *in vitro*: metodologicheskie aspekty i klinicheskoe znachenie [Stability of *Chlamydia trachomatis* to antibiotics *in vitro*: methodological aspects and clinical significance]. *KMAC* 2004; 6 (1): 54-64. (In Russ.)
14. Bahal N. and Nahata M.C. The new macrolide antibiotics: Azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Annals of Pharmacotherapy*. 1992; 26 (1): 46-55. doi: 10.1177/106002809202600112.
15. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, 1995; 51-60.
16. Bergogne-Berezin E. Clinical significance of studies on antibiotic concentrations in the lower respiratory tract. In: *Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases*. Hong Kong, 1996; 7-8.
17. Bosnar M., Čužić S. and Bošnjak B. Azithromycin inhibits macrophage interleukin-1 β production through inhibition of activator protein-1 in lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia. *International Immunopharmacology*. 2011; 11 (4): 424-434. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.010
18. Burnet M., Guse J.-H. and Gutke H.-J. Anti-inflammatory macrolides to manage chronic neutrophilic inflammation. *RSC Drug Discovery Series*. 2015; 2015 (40): 206-234.
19. Claxton A.J., Cramer J. and Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23: 12960.
20. Craig W.A. Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides and streptogramins. In: Zinner S.H., Young L.S., Acar J.F., Neu H.C., (Eds.) *Expanding Indications for the New Macrolides, Azalides and Streptogramins*. New York: Marcel Dekker Inc; 1997; 27-38.

21. Djokic S., Kobrechel G. and Lazarevski G. Antibacterial in vitro evaluation of 10-dihydro-10-deoxo-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives. *J. Antibiot.* 1987; 40: 1006-1015.
22. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother.* 1997; 9 (Suppl 3.): 38–44.
23. European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections, 2015.
24. European USTI Guideline – 2012. URL: [http://www.usti.org\(regions/Europe/euroguideline.htm.\)](http://www.usti.org(regions/Europe/euroguideline.htm.)).
25. Fang Y., Stout J., Yu V. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila*. The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996, New Orleans. A91.
26. Gialdroni-Grassi G. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, 1995; 35: 524-529.
27. Hardy D.J., Hensey D.M., Beye J.M. Comparative in vitro activities of new 14-, 15- and 16-membered macrolides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1988; 32: 1710-1719.
28. Horner P.J., Blee K., Falk L. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *International Journal of STD and AIDS*. 2016; 27 (11): 928-937. doi: 10.1177/0956462416648585.
29. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23 (3): 590-615. doi: 10.1128/CMR.00078-09.
30. Kirst H.A., Sides G.D. New directions for macrolide antibiotics: Pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989; 33 (9): 1419-1422/
31. Kobayashi O., Ohtani H., Nagino K. et al. Immunologic manifestation and therapeutic possibilities of macrolides in diffuse panbronchiolitis. In: *The 3rd Interscience Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon. 1996; abstr.9.07.
32. Leclercq R., Courvalin P. Resistance to macrolides, azalides, and streptogramins. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. Neu H.C., Young L.S. Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, ect. 1995; 31-40.
33. Liu L., Roets E., Busson R., et al. Two novel spiramycins obtained from commercial samples: isolation and elucidation of structure. *J. Antibiot.* 1996; 49: 398-401.
34. Markham A., Faulds D. Roxithromycin – An Update of its Antimicrobial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1994; 48(2): 297-326. doi: 10.2165/00003495-199448020-00011
35. Montenez J.P., Van Bambeke F., Mingeot-Leclercq M.P. et al. Azithromycin causes an accumulation of lipids in lysosomes of cultured cells: biochemical mechanism and potential relationship with its long time retention in cell. In: *The 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans. 1996; abstr.A85.
36. Moore L.T., Summers P., Lambert J. et al. Sinergism between azithromycin and TNF-primed PMNs in cidal activity against Chlamydia. In: *The 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Atlanta. 1990; abstr.157.
37. Nagino K., Kobayashi H. Influence of macrolides on mucoid alginate biosynthetic enzyme from *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Microbiol. Infect.* 1997; 3: 432-439.
38. Nilsen O. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; 20 (Suppl. B): 81-88.

39. Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. 2015.
40. Stray A. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 1994; 13: 287-293.
41. Stray A. European guideline for the management of chlamydial infection. *Int J. STD AIDS.* 2001; 12(Suppl. 3): 30-33.
42. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest.* 2004; 125: 41-51.
43. Thakker K., Caridi F., Powell M., Chung M. Multiple-dose pharmacokinetics of erythromycin following 1 hour intravenous infusion patients with community – acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 37: 24.
44. Unemo M., Endre K.M.A., Moi H. Five-day azithromycin treatment regimen for *Mycoplasma genitalium* infection also effectively eradicates *Chlamydia trachomatis*. *Acta Dermato-Venereologica.* 2015; 95 (6): 730-732. doi: 10.2340/00015555-2108.
45. USTI European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. Jorgen, 2016.
46. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Verleden S.E. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation.* 2012; 94 (2): 101-109. doi: 10.1097/TP.0b013e31824db9da.
47. Washington J.A., Wilson W.R. Erythromycin: A microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use (first of two parts). *Mayo Clinic Proceedings.* 1985; 60 (3): 189-203.
48. Yamauchi K., Shibata Y., Kimura T. et al. Azithromycin suppresses interleukin-12p40 expression in lipopolysaccharide and interferon- γ stimulated macrophages. *International Journal of Biological Sciences.* 2009; 5 (7): 667-678.
49. Zemánková J., Stříž I. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics. *Alergie.* 2012; 14 (4): 271-281.