

Азитромицин – антибиотик и не только...

А.А. Визель[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

А.Ш. Залилова, <https://orcid.org/0009-0007-6197-1600>, lisarises@yandex.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Аннотация

Антибактериальная терапия является обязательным компонентом лечения бактериальных респираторных инфекций. В последнее десятилетие отмечен рост устойчивости респираторных патогенов к разным классам антибиотиков. Целью данного обзора был анализ публикаций по азитромицину как макролиду, обладающему антибактериальными и неантибактериальными свойствами. Проводимые в мире исследования свидетельствуют о неоднородности как частоты применения азитромицина, так и резистентности к нему, но в целом происходит рост значений его минимальной ингибирующей концентрации в отношении возбудителей инфекций, при которых показано применение макролидов. К расширению клинического опыта применения этого азалида привела пандемия COVID-19, показавшая достаточную безопасность препарата. Однако последние большие ретроспективные исследования показали нецелесообразность его этиотропного применения при этой вирусной инфекции, ограничиваясь только доказанными случаями развития бактериальной пневмонии, вызванной патогенами, чувствительными к макролидам. Одним из путей оптимизации применения азитромицина является его совместное применение с другими препаратами, дающими синергизм в клинической эффективности. Важным свойством азитромицина, обеспечивающим его клиническую эффективность, является его способность влиять на воспалительные процессы в дыхательных путях, состояние респираторного эпителия. Противовоспалительные свойства азитромицина используются в разных областях медицины, включая травматологию, гинекологию и стоматологию. Клиническая эффективность антибиотиков определяется их рациональным применением, приверженностью пациентов и удобством лекарственной формы. В связи с этим ведутся работы по созданию удобных для приема внутрь форм, преодолению горького вкуса. В этом направлении достигнуты определенные успехи отечественных разработчиков по внедрению диспергируемой формы азитромицина.

Ключевые слова: азитромицин, инфекции, неантибактериальные свойства, диспергируемые формы

Для цитирования: Визель АА, Визель ИЮ, Залилова АШ. Азитромицин – антибиотик и не только... *Медицинский совет*. 2024;18(20):168–175. <https://doi.org/10.21518/ms2024-375>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Azithromycin: Antibiotic and not only...

Alexander A. Vigel[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vigel, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Alina Sh. Zalilova, <https://orcid.org/0009-0007-6197-1600>, lisarises@yandex.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Antibacterial therapy is an essential component of treatment for bacterial respiratory infections. The last decade has seen an increase in resistance of respiratory pathogens to different classes of antibiotics. The purpose of this review was to analyze publications on azithromycin, a macrolide with both antibacterial and non-antibacterial properties. Studies conducted worldwide indicate heterogeneity in both the frequency of azithromycin use and resistance to it, but in general, there is an increase in the values of its minimum inhibitory concentration against pathogens for which the use of macrolides is indicated. The COVID-19 pandemic has led to an expansion of clinical experience with the use of this azalide, demonstrating sufficient safety of the drug. However, recent large retrospective studies have shown the inappropriateness of its etiotropic use in this viral infection, limiting it only to proven cases of bacterial pneumonia caused by pathogens sensitive to macrolides. One of the ways to optimize the use of azithromycin is its combined use with other drugs that provide synergy in clinical effectiveness. An important property of azithromycin, ensuring its clinical effectiveness, is its ability to affect inflammatory processes in the respiratory tract, the state of the respiratory epithelium. The anti-inflammatory properties of azithromycin are used in various fields of medicine, including traumatology, gynecology and dentistry. The clinical effectiveness of antibiotics is determined by their rational use, patient compliance and convenience of the dosage form. In this regard, work is underway to create forms convenient for oral administration, to overcome the bitter taste. In this direction, certain successes have been achieved by domestic developers in the introduction of a dispersible form of azithromycin.

Keywords: azithromycin, infections, non-antibacterial properties, dispersible forms

For citation: Vigel AA, Vigel IYu, Zalilova ASH. Azithromycin: Antibiotic and not only... *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):168–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-375>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотик азитромицин (АЗМ) был синтезирован в 1980 г. и в 1988 г. появился на фармацевтическом рынке Восточной Европы, позднее – в Западной Европе и США. В России препарат применяется с 1991 г. [1]. АЗМ был первым азалидным антибиотиком с отличной от других макролидов фармакокинетикой. Он получен из эритромицина, в лактонное кольцо которого включен метилзамещенный атом азота, что сделало лактонное кольцо 15-членным [2, 3].

Обратиться к литературе и подготовить этот обзор нас подтолкнуло часто высказываемое мнение о том, что после COVID-19 значимость этого антибиотика уменьшилась, а резистентность сильно возросла, а также рост числа публикаций, посвященных макролидам не только как антибиотикам, но и как иммунолидам со значимыми неантибактериальными свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Биодоступность АЗМ составляет примерно 37%, а концентрации в тканях превышают концентрации в сыворотке до 100 раз после однократного приема АЗМ в дозе 500 мг. Высокая концентрация препарата в фагоцитах повышает его эффективность при лечении инфекций. АЗМ предотвращает рост бактерий, вмешиваясь в синтез их белка. Он связывается с субъединицей 50S бактериальной рибосомы и таким образом ингибирует трансляцию матричной РНК (мРНК). Снижение синтеза белка коррелирует с увеличением концентрации макролида. Скорость прохождения мембраны неионизированной формы АЗМ выше, и это может быть причиной повышенной антимикробной активности АЗМ при щелочном pH [3].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПАТОГЕНОВ К АЗИТРОМИЦИНУ

В большом аналитическом обзоре была представлена эпидемиология резистентности различных возбудителей к АЗМ. Так, в Южной Америке, на Карибах, резистентность *Neisseria gonorrhoeae* составляла 10%. При оценке *in vitro* устойчивости к АЗМ 10 штаммов *Haemophilus influenzae* минимальные ингибирующие концентрации (МИК) увеличились более чем в 4 раза. Оценка восприимчивости к макролидам 6382 клинических изолятов *H. influenzae* изучалась в течение 4-летнего периода и показала, что у 1,3% изолятов МИК были >4 мкг/мл. Устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к АЗМ в этом регионе достигала 50%, а *Treponema pallidum* – 37,1%. В разных странах Азии резистентность *N. gonorrhoeae* варьировала от 28,6 до 3,6%. В двух исследованиях, из Китая и Ирана, резистентность к АЗМ изолятов *Legionella pneumophila* была 16,8 и 29,9% соответственно. Устойчивость к АЗМ изолятов *H. influenzae* варьировала от 10% изолятов, протестированных в 2014 г., до 17,4% в 2018 г. в двух исследованиях из Ирана. В Европе (в Нидерландах) в период с 2012 по 2015 г. доля резистентности к АЗМ у *N. gonorrhoeae* составила 1,2%, а распространенность изолятов с промежуточными МИК (>0,25 и ≤0,5 мг/л) увеличилась с 3,7% в 2012 г.

до 8,6% в 2015 г. В Африке уровень резистентности изолятов *N. gonorrhoeae* в двух исследованиях, проведенных в Уганде и Зимбабве, варьировал от 2,7% в 2008–2009 гг. до 20% в 2015–2016 гг. соответственно. Был сделан вывод о постепенном повсеместном росте резистентности патогенов разных групп к АЗМ [4]. В Кабардино-Балкарии при изучении 89 штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом за период 2017–2019 гг., резистентность чаще была к АЗМ (40,6%), цефепиму (68,8%), оксациллину (43,8%) [5].

Следует отметить, что в целом в мире происходит закономерный рост резистентности патогенов к применяемым антибактериальным препаратам. Так, португальские исследователи впервые сообщили о повышенной МИК антибиотиков первой и других линий (включая АЗМ, фторхинолоны и амоксициллин с клавулановой кислотой, обычно используемых для лечения пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) в Португалии) в португальских штаммах *L. pneumophila* [6]. Китайские исследователи отметили, что при ВП частота положительных результатов ПЦР (полимеразная цепная реакция) на пневмококк сопоставима с данными по *Mycoplasma pneumoniae*, что указывает на значимость применения макролидов. Показатель положительных результатов ПЦР *M. pneumoniae* у взрослых в Пекине составил 17,9%, а по резистентной к макролидам *M. pneumoniae* – 10,48%. Был отмечен рост МИК всех штаммов по *M. pneumoniae* к эритромицину и АЗМ [7].

СИНЕРГИЗМ АЗИТРОМИЦИНА С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

При лечении малярии в отношении *Plasmodium falciparum* отмечен синергизм эффекта при сочетании АЗМ с хинолонами. В отношении *Pseudomonas aeruginosa* показан синергизм действия с ципрофлоксацином, вероятно, в связи с влиянием на образование биопленок. В отношении *Escherichia coli* синергизм АЗМ установлен с колистином (полимиксином Е), в отношении *N. gonorrhoeae* – с цефтриаксоном [4].

НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АЗИТРОМИЦИНА

Несмотря на рост резистентности к макролидам и АЗМ в частности, в клинической практике их применение сопровождается хорошими результатами. Применение АЗМ для лечения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей регулирует межклеточный контакт между эпителиальными клетками дыхательных путей. Гиперсекреция слизи в дыхательных путях является важным компонентом хронических заболеваний органов дыхания. Муцин 5AC (MUC5AC) является основным, продуцируемым эпителиальными клетками дыхательных путей, а его гиперсекреция является признаком различных воспалительных заболеваний легких. Недавно было обнаружено, что матриксная металлопептидаза-9 участвует в гиперсекреции слизи. АЗМ может ингибировать способность фактора некроза опухоли-α (TNF-α) индуцировать выработку интерлейкина (IL) 8. Обзор литературы показал, что

АЗМ может быть полезным для ингибирования продукции MUC5AC, матриксной металлопротеазы-9 и IL-8 в эпителиальных клетках дыхательных путей. Кроме того, недавние исследования начали оценивать активацию сигнальных путей митогенактивируемой протеинкиназы (МАРК) в ответ на АЗМ. Понимание этих новых разработок может быть полезным для клинической практики [8].

В экспериментах на крысах было показано, что АЗМ увеличивал продукцию IL-10 и снижал продукцию IL-12 макрофагами типа M1. Цитокиновые сдвиги IL-10/IL-12 тесно коррелировали со способностью АЗМ снижать нейротоксичность макрофагов. Препарат снижал экспрессию генов IL-1 β , IL-6, соответствующих M1-фенотипу, на 3-й день после повреждения спинного мозга, в то время как самые низкие (10 мг/кг) и самые высокие (160 мг/кг) дозы увеличивали экспрессию генов IL-10 и аргиназы, соответствующих M2-фенотипу, на 7-й день после травмы [9]. В эксперименте на модели острого повреждения легких АЗМ способствовал поляризации M2 макрофагов RAW264.7, подвергшихся воздействию липополисахаридов, и ослаблению вызванного им повреждения альвеолярных клеток MLE-12 посредством инактивации Mettl3-опосредованного пути NF- κ B [10].

Крайне интересны результаты сравнения противовоспалительной активности четырех 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, олеандомицин), одного 15-членного (АЗМ) и трех 16-членных макролидов (мидекамицин, джозамицин, лейкомицин) с использованием модели отека подушечек лап крысы, вызванного каррагинаном. Все 14- и 15-членные антибиотики-макролиды достоверно подавляли развитие отеков. И, наоборот, ни один из 16-членных макролидных антибиотиков не ингибировал рост отека [11].

В работе отечественных ученых у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) АЗМ подавлял синтез IL-4 и CXCL8 NK и NKT-подобными клетками, а теофиллин ингибировал продукцию IL-4 этими лимфоцитами. Сочетание АЗМ и будесонида оказывало более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию IL-4 и CXCL8 NK и NKT-подобными клетками, чем действие любого из этих препаратов. Полученные данные демонстрируют преимущества комбинированного использования ингаляционных глюкокортикоидов совместно с АЗМ для лечения ХОБЛ [12]. Известно, что применение АЗМ рекомендовано при ХОБЛ тяжелого течения. В Кокрейновской библиотеке мы находим метаанализ, который подтверждает целесообразность длительного применения макролидов при ХОБЛ для увеличения времени до следующего обострения, улучшения качества жизни и снижения серьезных нежелательных явлений. Авторы отметили, что, учитывая компромисс между эффективностью, безопасностью и риском резистентности к антибиотикам, их профилактическое применение может быть лучше всего зарезервировано для пациентов, у кого есть частые обострения [13].

Обзор литературы показал, что одним из ключевых аспектов развития хронического воспаления дыхательных путей (например, ХОБЛ) является утрата защитного эпителиального барьера вследствие воздействия патогенов

и загрязнителей. Показано, что АЗМ со временем усиливает барьерные свойства эпителиальных клеток дыхательных путей. Авторы подчеркнули, что основные неантибактериальные эффекты макролидов складываются из противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, подавления секреции слизи и могут в перспективе применяться при лечении воспалительных заболеваний, связанных с повреждением эпителия дыхательных путей, для усиления барьерных свойств эпителия [14].

АЗМ подтверждал противовоспалительное действие в различных исследованиях. Например, он снижает экспрессию мРНК TNF- α , уровни белка TNF- α и активность связывания ДНК NF- κ B в клеточных линиях пациентов с муковисцидозом (CF) после подтверждения более высокой скорости экспрессии мРНК TNF- α , уровней белка TNF- α и активности связывания ДНК NF- κ B в клеточных линиях CF по сравнению с изогенными не-CF клеточными линиями. АЗМ влияет на нейтрофилы напрямую и косвенно. Прямые эффекты включают снижение высвобождения IL-8 и инфильтрации нейтрофилами дыхательных путей, дегрануляцию и деградацию внеклеточной миелопероксидазы, снижение окислительного взрыва нейтрофилов и снижение продукции лейкотриена B₄ (LTB₄ – мощный хемоаттрактант нейтрофилов, который стимулирует высвобождение IL-8 нейтрофилами). АЗМ также помогает макрофагам перейти от типа M1 к альтернативному фенотипу M2 *in vitro* путем ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов (включая IL-12 и IL-6) и изменения экспрессии поверхностных рецепторов [4].

Неантибактериальные свойства АЗМ проявились в его влиянии на частоту обострений бронхиальной астмы (БА) у взрослых. В рандомизированном контролируемом исследовании 420 пациентов с БА применение 500 мг АЗМ 3 раза в неделю снизило частоту обострений до 1,07 против 1,86 при применении плацебо. АЗМ снизил на 40% обострения при тяжелой астме, а также частоту инфекций дыхательных путей [15]. Однако в ретроспективном когортном исследовании 174 детей, госпитализированных с астмой, АЗМ не привел к статистически значимому снижению в частоте повторной госпитализации в течение 90 дней [16]. Отечественные авторы связывали эффект АЗМ при БА с влиянием на инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*. На фоне применения АЗМ отмечалось уменьшение доли инфицированных лиц, нуждающихся в постоянном приеме пероральных глюкокортикоидов, с 43 до 29%, а среди неинфицированных субъектов этот показатель (11%) остался неизменным [17].

Стоит отметить результаты исследований о влиянии макролидов на пациентов с риском развития осложнений инфекций. Так, авторы исследования рассмотрели влияние терапии макролидами (эритромицин, кларитромицин и АЗМ) на 30- и 90-дневную смертность у пациентов с тяжелым сепсисом, вызванным пневмонией. Ретроспективное когортное исследование было проведено в двух университетских больницах третьего уровня. В многофакторном анализе применение макролидов ассоциировалось со снижением смертности через 30 (относительный риск (ОР) 0,3; 95%-й доверительный интервал (ДИ)

0,2–0,7) и 90 дней (ОР 0,3; 95% ДИ 0,2–0,6) у пациентов с тяжелым сепсисом, в том числе с макролидрезистентными патогенами (ОР 0,1; 95% ДИ 0,02–0,50) [18].

В системном анализе публикаций результатов двойных слепых плацебо-контролируемых исследований бронхолитов у детей было показано, что АЗМ может значительно сократить время до купирования хрипов и частоту обнаружения *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *S. pneumoniae* в носоглоточной области [19]. На 20 штаммах *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями эндопротезирования крупных суставов по методу O'Toole, качественно оценивали биопленкообразующую способность штаммов *P. aeruginosa* и количественно – на спектрофотометре Epoch. Установлен зависящий от дозы эффект АЗМ: концентрации от 0,01 до 0,1 мкг/мл вызывали стимуляции биопленкообразования штаммов *P. aeruginosa* – возбудителей перипротезной инфекции. Увеличение концентрации АЗМ до 1,0–10,0 мкг/мл приводило к снижению биопленкообразования у исследуемых штаммов микроорганизмов [20].

Было отмечено, что АЗМ может значительно подавлять образование и подвижность биопленки у *P. aeruginosa*. Также сообщалось об ингибировании массы биопленки у *Porphyromonas gingivalis* среди изолятов, обработанных АЗМ. В сочетании с дапсоном АЗМ может снижать уровень гликозаминогликана и прочность биопленок, продуцируемых изолятами *Borrelia burgdorferi*. Кроме того, в сочетании с ципрофлоксацином или рифампицином АЗМ способен полностью уничтожить биопленку *Bartonella henselae* в течение 6 дней. Антибиопленочная активность АЗМ также изучалась среди изолятов *Stenotrophomonas maltophilia* и продемонстрировала, что комбинация АЗМ и тигециклина может препятствовать образованию биопленок [4]. Кокрейновские эксперты сделали вывод о том, что при муковисцидозе терапия АЗМ связана с небольшим, но постоянным улучшением дыхательной функции, снижением риска обострения и более длительным периодом до его начала в течение 6 мес. [21].

Среди неантибактериальных путей применения АЗМ – его изучение при инфекциях, которые вызывают коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), Зика, Эбола, энтеровирус и риновирусы, а также грипп А. Эти работы создали предпосылки к включению АЗМ в рекомендации многих стран для лечения COVID-19. В начале пандемии появлялись работы с громкими названиями о возрождении АЗМ в эпоху COVID-19, но авторы уже тогда проявляли осторожность, заключая, что многочисленные публикации ученых, касающиеся антибиотиков макролидного ряда для терапии COVID-2019, очень трудно назвать настоящей рекомендацией [22]. Наш анализ 395 случаев COVID-19, проведенных в период этой пандемии, был несколько более оптимистичным. АЗМ в дозе 500 мг/сут получали 77,7% пациентов (медиана лечения – 5 дней). Сам факт применения АЗМ имел высокую сопряженность с исходом болезни. Препарат получали 82,3% выздоровевших и 53,2% умерших ($p < 0,0001$), отношение шансов указывало на более высокую вероятность выживания у получавших этот макролид. Среди получавших АЗМ выздоровели 89,2% пациентов, а среди не получавших – 67%. Однако

ни день назначения препарата от начала болезни, ни длительность приема не имели сопряженности с исходом заболевания [23]. В конечном счете новые исследования убедили Всемирную организацию здравоохранения объявить о прекращении использования АЗМ (отдельно или в сочетании с гидроксихлорохином) для лечения инфекции SARS-CoV-2 [24]. Неэффективность применения АЗМ при COVID-19 подтвердил большой ретроспективный анализ данных подсистемы «Фармаконадзор», а летальные исходы при применении АЗМ были связаны с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, вызванной COVID-19 [25]. К сходному выводу пришли и итальянские исследователи. Учитывая низкую вероятность бактериальных коинфекций, повышенное потребление АЗМ в острой фазе инфекции SARS-CoV-2 не было оправданным назначением этого антибиотика [26]. Применение АЗМ при тяжелой вирусной гриппозной инфекции было связано с его значимыми противовоспалительными эффектами при дополнительном лечении макролидами у взрослых в исследовании ClinicalTrials.gov¹. АЗМ применяли совместно с осельтамивиром [27]. Разночтения в результатах его применения при COVID-19 свидетельствовали о том, что его неантибактериальная активность была недостаточна при цитокиновом шторме. Высокая частота назначений АЗМ в период пандемии позволила оценить частоту не только его эффективности, но и нежелательных явлений, поскольку кардиологи относят макролиды к препаратам риска в отношении развития нарушений ритма и проводимости. Так, в отличие от исследований, опубликованных в западных странах, риск удлинения интервала QTc присутствовал у конголезских пациентов с COVID-19, лечившихся комбинацией гидроксихлорохина и АЗМ, но с низкой частотой и без *torsades de pointes* [28].

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗИРОВКА

Изначально было рекомендовано принимать АЗМ 500 мг в 1-й день, а затем – по 250 мг в день со 2-го по 5-й день для поддержания концентрации, что обеспечивало продолжение его действия в течение нескольких дней после прекращения приема [2, 3].

Среди недавних публикаций есть результаты открытого проспективного исследования АЗМ при инфекциях верхних дыхательных путей (острый бактериальный синусит, острый фарингитонзиллит или острый средний отит), проведенного в Дагестане. Из 100 пациентов, включенных в популяцию EVAL, глобальный ответ на излечение наблюдался у 79 (89,57%) пациентов, улучшение – у 16 (9,35%) и несостоятельность – у 5 (1,08%). Авторы отметили, что современные схемы с применением однократной суточной дозы в 500 мг обеспечивали как эффективность, так и приверженность. К преимуществам АЗМ они отнесли пролонгированный период действия, хорошую переносимость и возможность применения в удобной для пациента форме – таблетки, суспензии и растворимые формы [29].

Можно встретить публикации, в которых при сравнительном анализе лечения ВП предпочтение отдается

¹ Anti-inflammatory Effects of Macrolide Treatment in Influenza Lower Respiratory Tract Infections. ID NCT01779570. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01779570>.

респираторным фторхинолонам и их сочетаниям с цефалоспорином, а не АЗМ [30]. Ни в коей мере не оспаривая высокую эффективность респираторных фторхинолонов, логично заметить, что в действующих клинических рекомендациях они отнесены к альтернативным препаратам, их широкое применение уже привело к росту резистентности к ним. Кроме того, эти препараты важны в терапии резистентных форм туберкулеза, и пока логичнее применять макролиды с β -лактамами для сохранения респираторных фторхинолонов только для случаев отсутствия клинической эффективности стартовой терапии.

Согласно данным Научного центра экспертизы средств медицинского применения, при анализе 177 карт больных ВП комбинация цефтриаксона и АЗМ была наиболее часто назначаемой схемой, эффективность которой составила 71,9%, а схема, включающая цефотаксим и АЗМ, – 70%. По данным российских исследований МАКМАХ, проведенных в период с 2017 по 2019 г. в терапевтических отделениях лечебно-профилактических учреждений Москвы среди лиц среднего возраста, чувствительность *S. pneumoniae* к цефтриаксону составила 100%, к АЗМ – 87,5% [31]. Анализ 612 случаев ВП в том же центре подтвердил наибольшую частоту назначений комбинации цефтриаксона и АЗМ, тогда как сочетание цефалоспоринов с респираторным фторхинолоном встретилось только в 2,5% [32]. Последующий анализ, опубликованный в 2023 г., подтвердил эту тенденцию в лечении ВП: самой частой комбинацией был цефтриаксон и АЗМ (76%) при эффективности лечения в 74% случаев [33].

В одной из последних публикаций американских ученых наиболее используемой начальной схемой антибиотикотерапии был цефтриаксон и АЗМ, который был назначен 47,7% ($n = 105/220$) пациентов. При этом АЗМ был использован в сочетании с еще 5 другими антибиотиками. Каких-либо замечаний по снижению эффективности в публикации не было [34].

Британские ученые провели поиск в Medline, Embase и Central как рандомизированных (РКИ), так и нерандомизированных клинических исследований (НКИ) влияния АЗМ на кашель при респираторных заболеваниях и выявили 1240 исследований, из которых 6 (4 РКИ и 2 НКИ) были включены в метаанализ в общей сложности с участием 275 пациентов. АЗМ был связан со значительным улучшением показателей Лестерского опросника по кашлю при последующем наблюдении по сравнению с исходными показателями, однако при синтезе только данных РКИ доказательная база оказалась недостаточной. Авторы указали на необходимость проведения крупномасштабного клинического исследования пациентов с широким спектром респираторных заболеваний и достаточно сильным кашлем с анализом подгрупп отдельных областей заболевания и точного определения пациентов, у которых АЗМ будет полезен для влияния на кашель [35].

ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ФОРМЫ

Значимость применения диспергируемой формы АЗМ отражает необходимость оптимизации терапии, поскольку максимальная эрадикация микроорганизмов при его

введении наблюдается при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию примерно в 10 раз, тогда как время сохранения этой концентрации менее существенно. С одной стороны, с этим связана возможность его однократного применения, а с другой – степень и скорость абсорбции в желудочно-кишечном тракте напрямую определяют концентрацию препарата в тканях, а значит, и клиническую эффективность. Ранее было отмечено, что применение лекарственной формы в виде диспергируемых таблеток обеспечивает удобство приема, точность дозирования, повышает приверженность [36].

Оптимизация клинического эффекта АЗМ достигается созданием новых лекарственных форм. Примером служат микросферы с длительным высвобождением, минуя верхний отдел желудочно-кишечного тракта. Повышение pH суспензии минимизирует высвобождение препарата из микросфер во рту и желудке из матрицы микросфер. АЗМ растворим, и эта особенность помогает контролировать высвобождение препарата. Он распространяется через поры, образованные на месте микросфер. Такая форма обеспечивает приблизительно 83% биодоступности и хорошую переносимость даже в дозе 2,0 г. Эта форма АЗМ с микросферами для перорального высвобождения была первым антибактериальным препаратом, одобренным в США для взрослых пациентов с легким или умеренно острым бактериальным синуситом или ВП [4].

Среди поиска лекарственных форм АЗМ – обработка горького вкуса посредством кубосом, которые считаются наночастицами, образующими кубические трехмерные структуры с эффектом маскировки вкуса, полученные методом пленочной гидратации. Оценивали эффективность инкапсуляции, размер частиц, а также индекс полидисперсности кубосом, нагруженных лекарственным средством. Антимикробные свойства, связанные с кубосомами, были такими же, как у обычного АЗМ. Результаты, полученные при оценке вкуса, также показали, что кубосомы вполне могут маскировать горький вкус препарата [37].

Другим решением была разработка микрокапсул, маскирующих горький вкус АЗМ, с помощью более простого и знакомого метода – технологии нанесения покрытия в псевдооживленном слое. Полученные микрокапсулы характеризовались способностью маскировать вкус высвобождением *in vitro*. Биодоступность порошков, содержащих микрокапсулы АЗМ и модуляторы pH (50 мг Na_3PO_4 и 35 мг $\text{Mg}(\text{OH})_2$), изученная в экспериментах на кроликах, существенно не отличалась от препарата сравнения бренда. Эти результаты подтвердили возможность разработки дженериков, содержащих АЗМ [38].

Для преодоления таких проблем у детей и пожилых людей, как трудности глотания и неэффективная абсорбция, присущая АЗМ из-за плохой растворимости, горького вкуса и нестабильности в кислом состоянии желудка и достижения высокой биодоступности при пероральном приеме, были разработаны шипучие гранулы, содержащие твердую дисперсию АЗМ. Новая форма значительно повышала растворимость АЗМ – в 4 раза по сравнению со свободным препаратом, уменьшала его горечь по критериям от горького до нормального. Авторы отметили,

что новая форма удовлетворяла всем свойствам, заявленным во Вьетнамской фармакопее, и сделали вывод о том, что она может быть дополнительно исследована *in vivo* и в клинических условиях, чтобы стать потенциальной системой доставки АЗМ с высокой биодоступностью для детей и пожилых людей [39].

Опыт применения отечественной диспергируемой формы АЗМ хорошо описан гинекологами у беременных женщин с диагностированной инфекцией *Chlamydia trachomatis*. Антибактериальный препарат Азитромицин ЭКСПРЕСС (ЗАО «ЛЕККО», ГК «Фармстандарт», Россия) – один из представителей АЗМ в форме диспергируемых таблеток. Азитромицин ЭКСПРЕСС биоэквивалентен оригинальному препарату АЗМ в форме диспергируемых таблеток, согласно данным исследования биоэквивалентности². Прием антибактериального препарата отечественного производства Азитромицин ЭКСПРЕСС в виде диспергируемых таблеток сопровождался клиническим и микробиологическим выздоровлением, при этом отсутствовали как нежелательные реакции на фоне лечения, так и осложнения в ante- и постнатальном периоде [40].

² Открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное одноцентровое сравнительное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Зитромед квиктаб, таблетки диспергируемые, 500 мг (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) и Азитромицин-Тева, таблетки диспергируемые, 500 мг (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль) у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. Режим доступа: <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/mnn/308/cltr>; Проспективное открытое рандомизированное перекрестное исследование по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Азитромицин ЭКСПРЕСС (МНН: азитромицин), таблетки диспергируемые, 1000 мг (производства ОАО Фармстандарт-Лексредства, Россия) и Сумамед® (МНН: азитромицин) таблетки диспергируемые, 1000 мг (производства Плива Хрватска д.о.о., Хорватия) у здоровых добровольцев. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestr-klincicheskii-issledovani/605-04.12.2018.html>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АЗМ – полусинтетический макролид, который оказывает значительное воздействие на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий и обладает доказанным спектром неантибактериальных эффектов. Как отдельно, так и в сочетании с другими антибиотиками АЗМ успешно применялся для лечения респираторных заболеваний, таких как астма, бронхолит, ХОБЛ и муковисцидоз, кишечных инфекций, пародонтальных инфекций и инфекций, передающихся половым путем. Глобальная распространенность устойчивости к АЗМ среди бактерий растет. Устойчивость к АЗМ развивается аналогично многим другим препаратам, поэтому назначаются и изучаются синергические комбинации для борьбы с различными патогенами. Кроме того, при выборе антибактериальных препаратов важно учитывать и лекарственную форму. Азитромицин ЭКСПРЕСС – антибиотик в виде диспергируемых таблеток, выпускаемый одной из крупнейших российских фармацевтических компаний – «Фармстандарт». Среди преимуществ данной лекарственной формы следует отметить быстрое высвобождение и оптимальное распределение действующего вещества, благодаря чему плавно нарастает и достигается более равномерный уровень концентрации препарата в крови, а также снижение риска нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.



Поступила / Received 08.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.09.2024

Принята в печать / Accepted 05.09.2024

Список литературы / References

- Greenwood D. *Antimicrobial Drugs. Chronicle of a twentieth century medical triumph*. Oxford: Oxford University Press; 2008. 464 p.
- Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(5):370–374. <https://doi.org/10.2165/00003088-199325050-00003>.
- Bakheit AH, Al-Hadiya BM, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. *Profiles Drug Subst Excp Relat Methodol*. 2014;39:1–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5>.
- Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, Kiani Nejad A, Yashmi I, Motahar M et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6):e24427. <https://doi.org/10.1002/jcla.24427>.
- Хараева ЗФ, Эльгарова ДА, Каблахова НО, Блиева ЛЗ, Барокова ЕБ, Камбачокова ЗА, Эльмурзаева ДА. Антибиотикочувствительность и антилизоцимная активность штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных из крови больных сепсисом. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):11–15. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-11-15>.
- Kharaeva ZF, Elgarova DA, Kablakhova NO, Blieva LZ, Barokova EB, Kambachokova ZA, Elmurzaeva DA. Antibiotic sensitivity and antilysozyme activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the blood of patients with sepsis. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(11-12):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-11-15>.
- Minetti C, Barton R, Farley C, Spiller OB, Rodrigues R, Gonçalves P. Antimicrobial susceptibility testing reveals reduced susceptibility to azithromycin and other antibiotics in *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(7):1297–1308. <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04789-9>.
- Jiang Y, Dou H, Xu B, Xu B, Zhou W, Wang H et al. Macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in several regions of China from 2013 to 2019. *Epidemiol Infect*. 2024;152:e75. <https://doi.org/10.1017/S0950268824000323>.
- Yang J. Mechanism of azithromycin in airway diseases. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520932104. <https://doi.org/10.1177/0300060520932104>.
- Искальева АР, Ереско СО, Айрапетов МИ. Перспектива применения азитромицина при нейровоспалении. *Forcipe*. 2021;4(51):888–889. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/3626>.
- Iskaleva AR, Eresko SO, Airapetov MI. Prospects for the use of azithromycin in neuroinflammation. *Forcipe*. 2021;4(51):888–889. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe/article/view/3626>.
- Xu S, Xing J, Zheng L, Su H, Zou Y, Niu Y, Di H. Azithromycin regulates M2-mediated NF-κB pathway to enhance M2 polarization of RAW264.7 macrophages and attenuate LPS-triggered cytotoxicity of MLE-12 alveolar cells. *Int Immunopharmacol*. 2024;137:112426. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112426>.
- Taguchi K, Chuang VTG, Ogino H, Hara R, Iketani O, Enoki Y et al. Direct comparison of anti-inflammatory effects of 14-, 15-, and 16-membered macrolide antibiotics in experimental inflammation model induced by carrageenan in rats. *Pharmazie*. 2024;79(3):64–66. <https://doi.org/10.1691/ph.2024.3667>.
- Кадушкин АГ, Таганович АД, Мовчан ЛВ, Колесникова ТС, Ходосовская ЕВ, Шман ТВ. Влияние глюкокортикостероидов при их совместном применении с азитромицином или теофилином на продукцию цитокинов НК и NKT-подобными клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Биомедицинская химия*. 2021;67(4):352–359. <https://doi.org/10.18097/PBMC20216704352>.
- Kadushkin AG, Tahanovich AD, Movchan LV, Kolesnikov TS, Khadasouskaya EV, Shman TV. The Effect of Glucocorticoids in Combination with Azithromycin or Theophylline on Cytokine Production by NK and NKT-Like Blood Cells of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2021;15:337–344. <https://doi.org/10.1134/S1990750821040053>.
- Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threapleton CJ, Dias S. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013198. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013198.pub2>.
- Скрябина АА, Никифоров ВВ, Шахмарданов МЗ, Застрожин МС, Сычев ДА. Неантибактериальные эффекты макролидов: обзор литературы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021;(4):20–27. <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.20>.
- Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, Zastrozhin MS, Sychev DA. Non-antimicrobial effects of macrolides: literature review. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2021;(4):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.4.20>.

15. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10095):659–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31281-3).
16. Douglas LC, Choi J, Esteban-Cruciani N. Azithromycin treatment in children hospitalized with asthma: a retrospective cohort study. *J Asthma*. 2020;57(5):525–531. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1590590>.
17. Хамитов РФ, Пальмова ЛЮ, Новоженев ВГ. Значение антибактериальной терапии при *Chlamydia pneumoniae* инфекции у больных бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 2004;79(10):91–93. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29953>.
18. Khamitov RF, Palmova LYu, Novozhenov VG. Significance of antibacterial therapy of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with bronchial asthma. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2004;79(10):91–93. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/29953>.
19. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;33(1):153–159. <https://doi.org/10.1183/09031936.00054108>.
20. Che SY, He H, Deng Y, Liu EM. Clinical effect of azithromycin adjuvant therapy in children with bronchiolitis: a systematic review and Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019;21(8):812–819. (In Chinese) <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.014>.
21. Мамонтова ИА, Бабушкина ИВ, Ульянов ВЮ, Шпиняк СП. Формирование биопленок штаммами *Pseudomonas aeruginosa* – возбудителями имплантатассоциированной инфекции крупных суставов в присутствии азитромицина. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(2):109. Режим доступа: https://mycology.szgmu.ru/images/files/2021/2_2021.pdf.
22. Mamonova IA, Babushkina IV, Ulyanov VYu, Shpinyak SP. Biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* strains – the pathogens of implant-associated infection in larger joints in the presence of azithromycin. *Problems in Medical Mycology*. 2021;23(2):109. (In Russ.) Available at: https://mycology.szgmu.ru/images/files/2021/2_2021.pdf.
23. Southern KW, Solis-Moya A, Kurz D, Smith S. Macrolide antibiotics (including azithromycin) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;2(2):CD002203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub5>.
24. Снигирева ОА, Персов РА, Трутнева МС. Возрождение азитромицина в эпоху COVID-2019. *Школа науки*. 2020;(11):37–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gbwsgd>.
25. Snigireva OA, Persov RA, Trutneva MS. The revival of azithromycin in the era of COVID-2019. *Shkola Nauki*. 2020;(11):37–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/gbwsgd>.
26. Визель АА, Абдугалиева ДИ, Баялиева АД, Ванюшин АА, Салахова ИН, Вафина АР и др. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес. *Практическая пульмонология*. 2020;(3):61–72. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2020_61.pdf.
27. Vizel AA, Abdugaliyeva DI, Bayaliyeva AD, Vanyushin AA, Salakhova IN, Vafina AR et al. The analysis of management of patients with COVID-19: experience of the first 5 months. *Prakticheskaya Pulmonologiya*. 2020;(3):61–72. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2020_61.pdf.
28. Khoshnood S, Shirani M, Dalir A, Moradi M, Haddadi MH, Sadeghifard N et al. Antiviral effects of azithromycin: A narrative review. *Biomed Pharmacother*. 2022;147:112682. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112682>.
29. Skryabina AA, Nikiforov VB, Shakhmardanov MZ, Zastrozhin MS, Skryabin VYu, Sychev DA. Adverse drug reactions of macrolide therapy: analysis of spontaneous reports according to the Pharmacovigilance system. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(1):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmacc.2023.1.34-40>.
30. Gagliotti C, Banchelli F, Buttazzi R, Ricchizzi E, Canziani LM, Rolli M et al. Use of Azithromycin Attributable to Acute SARS-CoV-2 Infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(7):e5857. <https://doi.org/10.1002/pds.5857>.
31. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY et al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res*. 2017;144:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.05.008>.
32. Madioko Makanzu B, Makulo JR, Ndona Mandina M, Wumba DR, Mashi Longokolo M, Situakibanza H et al. Hydroxychloroquine-azithromycin, doxycycline, and QTc prolongation in congolese patients with COVID-19: Myth or reality? *World J Virol*. 2024;13(2):90668. <https://doi.org/10.5501/wjv.v13.i2.90668>.
33. Муталимова ЛР, Ханова РШ. Роль азитромицина в терапии инфекций верхних дыхательных путей. *Medicus*. 2024;(3):41–45. Режим доступа: http://scimedicus.ru/f/medicus_no_3_57_march.pdf.
34. Mutalimova LR, Khanova RSh. The role of azithromycin in the treatment of upper respiratory tract infections. *Medicus*. 2024;(3):41–45. (In Russ.) Available at: http://scimedicus.ru/f/medicus_no_3_57_march.pdf.
35. Урясьев ОМ, Шаханов АВ, Коршунова ЛВ. Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(4):79–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-79-85>.
36. Uryasev OM, Shakhanov AV, Korshunova LV. Effectiveness of antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia in real clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(4):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-79-85>.
37. Александрова ТВ, Муслимова ОВ, Журавлева МВ, Александров АА, Городецкая ГИ, Демченкова ЕЮ и др. Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(2):118–127. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>.
38. Alexandrova TV, Muslimova OV, Zhuravleva MV, Alexandrov AA, Gorodetskaya GI, Demchenkova EYu et al. Evaluation of the efficacy and safety of initial empirical antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in middle-aged people. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(2):118–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-2-118-127>.
39. Таубэ АА, Демидова ОА, Александрова ТВ, Степанов ЕА, Журавлева МВ, Аляутдин РН. Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(4):388–394. <https://doi.org/10.36488/cmacc.2022.4.388-394>.
40. Taube AA, Demidova OA, Alexandrova TV, Stepanov EA, Zhuravleva MV, Alyautdin RN. Analysis of antibiotic prescriptions in patients with community-acquired pneumonia in clinical practice. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(4):388–394. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmacc.2022.4.388-394>.
41. Таубэ АА, Макаренков АА, Журавлева МВ. Клинико-экономический анализ стратегий антимикробной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2023;11(3):14–23. <https://doi.org/10.30809/phe.3.2023.2>.
42. Taube AA, Makarchenkov AA, Zhuravleva MV. Clinical and economic analysis of antimicrobial therapy strategies for community-acquired pneumonia in real clinical practice. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2023;11(3):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.30809/phe.3.2023.2>.
43. Ding H, Mang NS, Loomis J, Ortwein JK, Wei W, O'Connell EJ et al. Incidence of drug-resistant pathogens in community-acquired pneumonia at a safety net hospital. *Microbiol Spectr*. 2024;12(8):e0079224. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00792-24>.
44. Sykes DL, Mason P, Rahunathan N, Hart SP, Morice AH, Crooks MG. The Effect of Long-Term Azithromycin on Objective and Subjective Cough in Chronic Respiratory Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials and Noncomparative Studies. *Lung*. 2024;202:569–579. <https://doi.org/10.1007/s00408-024-00729-8>.
45. Суханов ДС, Марыушкина ВС, Азовцев ДЮ. Современные особенности терапии острых бронхитов. Эффект и преимущества диспергируемой формы антибактериальных препаратов. *Лечащий врач*. 2022;(3):70–75. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2022/03/15438251>.
46. Sukhanov DS, Maryushkina VS, Azovtsev DYU. Modern features of acute bronchitis therapy. The effect and advantages of the dispersible form of antibacterial drugs. *Lechaschi Vrach*. 2022;(3):70–75. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2022/03/15438251>.
47. Zaker H, Taymouri S, Mostafavi A. Formulation and physicochemical characterization of azithromycin-loaded liposomes. *Res Pharm Sci*. 2022;18(1):49–58. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.363595>.
48. Dung PT, Trinh TD, Nguyen QH, Nguyen HM, Nguyen NC, Tran NB et al. Development of taste-masking microcapsules containing azithromycin by fluid bed coating for powder for suspension and in vivo evaluation. *J Microencapsul*. 2023;40(5):345–356. <https://doi.org/10.1080/02652048.2023.2209639>.
49. Huynh DTM, Hai HT, Hau NM, Lan HK, Vinh TP, Tran V, Pham DT. Preparations and characterizations of effervescent granules containing azithromycin solid dispersion for children and elder: Solubility enhancement, taste-masking, and digestive acidic protection. *Heliyon*. 2023;9(6):e16592. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16592>.
50. Тютюнник ВЛ, Михайлова ОИ, Кан НЕ, Мирзабекова ДД. Современные представления терапии урогенитального хламидиоза при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2024;(4):148–155. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.64>.
51. Tyutyunnik VL, Mikhailova OI, Kan NE, Mirzabekova DD. Modern concepts of therapy of urogenital chlamydia during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(4):148–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.64>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.А. Визель**
Концепция и дизайн исследования – **А.А. Визель**
Написание текста – **И.Ю. Визель**
Сбор и обработка материала – **И.Ю. Визель, А.Ш. Залилова**
Обзор литературы – **И.Ю. Визель, А.Ш. Залилова**
Анализ материала – **А.А. Визель, И.Ю. Визель**
Редактирование – **И.Ю. Визель**
Утверждение окончательного варианта статьи – **А.А. Визель**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander A. Vizel**
Study concept and design – **Alexander A. Vizel**
Text development – **Irina Yu. Vizel**
Collection and processing of material – **Irina Yu. Vizel, Alina Sh. Zalilova**
Literature review – **Irina Yu. Vizel, Alina Sh. Zalilova**
Material analysis – **Alexander A. Vizel, Irina Yu. Vizel**
Editing – **Irina Yu. Vizel**
Approval of the final version of the article – **Alexander A. Vizel**

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru
Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru
Залилова Алина Шаукатовна, клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; lisarises@yandex.ru

Information about authors:

Alexander A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Author ID: 195447; lordara@inbox.ru
Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor of RAE, Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru
Alina Sh. Zalilova, Clinical Resident of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; lisarises@yandex.ru