

УДК 615.03

DOI: 10.14427/jipai.2022.1.11

Особенности фармакокинетики и фармакогенетики антибиотиков из группы макролидов (обзор литературы)

А.А. Скрыбина¹, В.В. Никифоров¹, М.З. Шахмарданов¹, М.С. Застрожин^{2,3}, Д.А. Сычев³¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва² ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», Москва

Pharmacokinetics and pharmacogenetics of macrolides (literature review)

A.A. Skryabina¹, V.V. Nikiforov¹, M.Z. Shakhmardanov¹, M.S. Zastrozhin^{2,3}, D.A. Sychev³¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow² Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Аннотация

Целью настоящей работы является систематизация научных данных о фармакокинетики и фармакогенетики макролидных антибиотиков. Макролиды представляют собой класс антибиотиков широкого спектра действия, используемых для лечения обширного спектра как местных, так и системных инфекционных заболеваний. Несмотря на то, что применение макролидов считается в целом безопасным, у ряда пациентов оно может быть сопряжено с развитием дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), что снижает безопасность терапии данной категории больных. Знание особенностей фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики макролидов необходимо для оценки влияния генетически детерминированной активности изоферментов цитохромов системы P450 на плазменную концентрацию, эффективность и безопасность антибиотиков этой группы. Это позволит разработать подходы к персонализации подбора эффективной и безопасной дозы макролидов на основе клинических и биологических параметров пациента.

По результатам обзора установлено, что генотипическая изменчивость влияет как на транспорт макролидов, так и на их метаболизм. Показано, что полиморфизм ряда генов-кандидатов может оказывать влияние на показатели фармакокинетики и фармакодинамики макролидов, что может объяснить различия в показателях эффективности и безопасности терапии у разных пациентов.

Ключевые слова

Макролиды, антибиотики, фармакокинетика, фармакогенетика, НЛР.

Summary

The aim of this research is to systematize scientific data on the pharmacokinetics and pharmacogenetics of macrolides. Macrolides are a class of broad-spectrum antibiotics used to treat a wide range of both topical and systemic infectious diseases. Despite the fact that macrolide use is generally considered to be safe, in a number of patients it can be associated with dose-dependent adverse drug reactions (ADRs), reducing the safety of therapy in these patients. Knowledge of the peculiarities of pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of macrolides is necessary to assess the effect of genetically determined activity of cytochrome isoenzymes of the P450 system on plasma concentration, efficacy and safety of antibiotics from this group. This will make it possible to develop approaches to personalizing the selection of an effective and safe dose of macrolides based on the clinical and biological parameters of the patient.

Results: it was found that genotypic variability affects both the transport of macrolides and their metabolism. It has been shown that polymorphism of a number of candidate genes can affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of macrolides, which may explain the differences in the efficacy and safety of therapy in different patients.

Keywords

Macrolides, antibiotics, pharmacokinetics, pharmacogenetics, ADR.

Фармакокинетические свойства макролидных антибиотиков различаются в зависимости от их химической структуры. Поскольку эритромицин, кларитромицин и азитромицин являются наиболее часто применяемыми в рутинной клинической практике макролидами, сосредоточимся на описании фармакокинетики и фармакогенетики именно этих трёх лекарственных средств.

Эритромицин разрушается в средах с низким уровнем рН (например, в желудке) [1] с образованием промежуточного соединения – 8,9-ангидроэритромицин-6,9-гемикетала, не обладающего антибактериальной активностью. Это промежуточное соединение впоследствии метаболизируется в неактивный ангидроэритромицин [2]. Кларитромицин более устойчив в кислой среде, чем эритромицин, и не разрушается в желудке [3]. Азитромицин обладает ещё большей стабильностью при низких значениях рН, что приводит к более длительному периоду полувыведения и более высокому уровню концентрации в тканях по сравнению с эритромицином [4].

Частичная инактивация эритромицина в кислой среде желудка обуславливает сравнительно низкую биодоступность данного лекарственного средства после однократного приёма внутрь (в среднем составляет 25% [3]) по сравнению с азитромицином (биодоступность 37% [5]) и кларитромицином (биодоступность 55% [6]). Кроме того, установлено, что биодоступность эритромицина в значительной степени снижается в присутствии пищи [7].

Считается, что абсорбции макролидов в кишечнике способствует Р-гликопротеин (АВСВ1), который кодируется геном *ABCB1* [8-10]. Кроме того, считается, что АВСВ1 опосредует экскрецию макролидов с желчью [11]. Макролиды липофильны, благодаря чему хорошо проникают в ткани и биологические жидкости [12, 13], за исключением спинномозговой жидкости, что может быть связано, с одной стороны, с их относительно высокой молекулярной массой (около 750 Да), а с другой стороны – с их сродством к Р-гликопротеину [14]. Попав в кровоток, макролиды связываются с альфа-1-кислотным гликопротеином (*alpha-1-acid glycoprotein*, АГР), который кодируется геном *ORM1* [3, 15]. Эритромицин в плазме крови связывается с АГР на 70-80% [16], в то время как азитромицин остаётся на 93% не связанным в плазме и на 16% – в печени [17]. Объём распределения (*Vd*) макролидов составляет 1-2,5 л/кг [18].

Макролиды концентрируются в фагоцитах и транспортируются ими к очагу инфекции [19, 20].

Уровни концентрации кларитромицина и азитромицина в фагоцитах превышают их концентрации в сыворотке в 400 и 800 раз соответственно [21]. В то же время, уровни концентрации макролидов в тканях в 50 раз превышают величины их концентрации в плазме [3]. Макролиды накапливаются главным образом в селезёнке, печени, почках и особенно – в лёгких, а также содержатся в плевральной и перитонеальной жидкостях и в грудном молоке [18].

Извлечение эритромицина и кларитромицина из портальной вены в гепатоциты опосредуется поглощающими транспортерами, которые экспрессируются на синусоидальной мембране – в частности, органическим анион-транспортным полипептидом 1В1 (ОАТР1В1, кодируется геном *SLCO1B1*) и органическим анион-транспортным полипептидом 1В3 (ОАТР1В3, кодируется геном *SLCO1B3*) [22-25]. Эритромицин подвергается экстенсивному метаболизму в печени, главным образом – при участии изофермента СYP3А4 [26]; при этом 80% лекарственного средства инактивируется путем N-деметилирования [27]. Около 60% эритромицина экскретируется с желчью и около 40% – с мочой, основным метаболитом является N-деметилэритромицин [3]. Кларитромицин также интенсивно (на 78%) [28] метаболизируется в печени путём окислительного N-деметилирования и гидроксирования при участии изоферментов СYP3А4, СYP3А5 и СYP3А7 до неактивного метаболита N-деметилкларитромицина и активного метаболита 14-(R)-гидроксикларитромицина [29, 30]. Кларитромицин на 20-30% выводится почками в неизменённом виде и на 10-15% – в виде метаболитов [28].

Из-за особенностей химической структуры, в отличие от эритромицина и кларитромицина, азитромицин не взаимодействует с транспортерами ОАТР1В1 и ОАТР1В3 [22]. В исследованиях показано, что азитромицин является слабым субстратом для СYP3А4, который минимально метаболизируется ферментом и не является ни его индуктором, ни ингибитором [31]. Лишь около 6% азитромицина выводится с мочой, в то время как большая часть выводится в неизменённом виде с желчью при участии MRP2 (кодируется геном *ABCC2*) и АВСВ1 [32]. Считается, что MRP2 играет меньшую роль в выведении азитромицина с желчью, чем АВСВ1 [3].

Таким образом, к фармакокинетическим преимуществам кларитромицина по сравнению с эритромицином относятся: более высокая биодоступность после однократного приёма

внутри, более высокий уровень концентрации в плазме крови (значения средней максимальной концентрации варьируются от 1,01 до 1,52 мг/л и от 2,41 до 2,85 мг/л после многократного приёма лекарственного средства в дозировках 250 и 500 мг соответственно) и более длительный период полувыведения (3-4 ч при дозе 250 мг и 5-7 ч при дозе 500 мг), что позволяет принимать лекарство два раза в сутки [28]. Кроме того, кларитромицин быстро и интенсивно проникает в жидкие среды организма (слюну, мокроту, лаважную жидкость, отделяемое слизистой носа, жидкость среднего уха) и ткани (миндалины и легкие) [33]. Установлено, что концентрация кларитромицина в миндалинах и лёгочной ткани в 2-6 раз выше уровня его концентрации в сыворотке крови, что особенно важно для лечения инфекционных заболеваний дыхательных путей [34]. Активный метаболит кларитромицина 14-(R)-гидроксикларитромицин также проникает в жидкие среды организма и лёгочную ткань, причём уровень его концентрации в альвеолярных макрофагах превышает уровень концентрации в плазме крови в 100 раз [35]. Это особенно важно в контексте применения кларитромицина в клинической практике, поскольку в исследованиях показано, что его активность в отношении *H. Influenzae* в условиях *in vitro* повышается в присутствии активного метаболита [34].

Упрощённая схема метаболизма наиболее часто применяемых макролидных антибиотиков с указанием основных генов, опосредующих транспорт, метаболизм и механизм действия данных лекарственных средств, представлена на рисунке 1.

Остановимся более подробно на особенностях фармакогенетики макролидов. Изменчивость генов, кодирующих переносчики лекарств и метаболизирующие ферменты, может привести к разной выраженности ответа на медикаментозную терапию у разных людей. Установлено, что носительство полиморфизмов в генах *ABCB1* и *ABCC2* влияет на транспорт и клиренс эритромицина [36, 37]. По данным исследований, у пациентов с диплотипами 2677GG (*rs2032582*) и 3435CC (*rs1045642*) гена *ABCB1* отмечаются более высокие максимальные концентрации азитромицина по сравнению с пациентами с диплотипами 2677TT/3435TT [31]. У пациентов-носителей генотипа TT по полиморфизму *rs717620* гена *ABCC2* может наблюдаться повышенный клиренс эритромицина по сравнению с пациентами-носителями генотипов CC и CT [3, 36].

Различия в уровнях концентрации AGP, обусловленные вариациями в гене *ORM1*, кодирую-

щем AGP, могут влиять на уровень концентрации несвязанного циркулирующего лекарственного средства: при этом более низкая концентрация AGP сопряжена с повышенной концентрацией несвязанного лекарственного средства, что приводит к изменениям в его распределении и клиренсе [16]. Возможно, различия в частотах аллельных вариантов гена *ORM1* объясняют тот факт, что у лиц азиатского, иранского и африканского происхождения уровни концентрации AGP на 10-20% меньше, чем у европеоидов [16]. В исследованиях показано, что генетические вариации *ORM1* влияют на уровень концентрации в крови и клиренс лекарственных средств, применяемых в качестве антиретровирусной терапии, в то время как для макролидов подобного эффекта не установлено [38].

OATP1B1 опосредует транспорт эритромицина и кларитромицина в гепатоциты [24, 25, 39], и носительство полиморфного варианта *SLCO1B1*5* (*rs4149056*), согласно опубликованным данным, приводит к снижению транспорта эритромицина на 50% [37]. Кроме того, носительство полиморфизмов гена *SLCO1B3* сопряжено с изменениями количества накапливающегося в печени эритромицина: так, носительство полиморфизма *rs4149117* сопряжено с увеличением активности белка-переносчика и повышенным поглощением эритромицина гепатоцитами [38].

Носительство полиморфизмов гена *CYP3A4* также может оказывать влияние на метаболизм макролидов [3, 40]. Лица азиатского происхождения, согласно опубликованным данным, обладают меньшим уровнем активности *CYP3A4* по сравнению с европеоидами, а у корейцев величина показателя площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для эритромицина на 65% выше по сравнению с европеоидами, получающими лекарственное средство в той же дозе [16].

В целом доступные данные, касающиеся фармакокинетики и фармакодинамики макролидов, позволяют предполагать, что генотипическая изменчивость влияет как на их транспорт, так и на метаболизм. Имеющиеся различия в структуре макролидов влекут за собой отличия в степени влияния генетических полиморфизмов: так, например, эритромицин взаимодействует с большим количеством белков, чем азитромицин, структура которого обуславливает отличия в механизмах транспорта и метаболизма данного лекарственного средства. В результате азитромицин меньше взаимодействует с белками, в меньшей степени подвержен генотипической изменчивости и обладает повышенной активно-

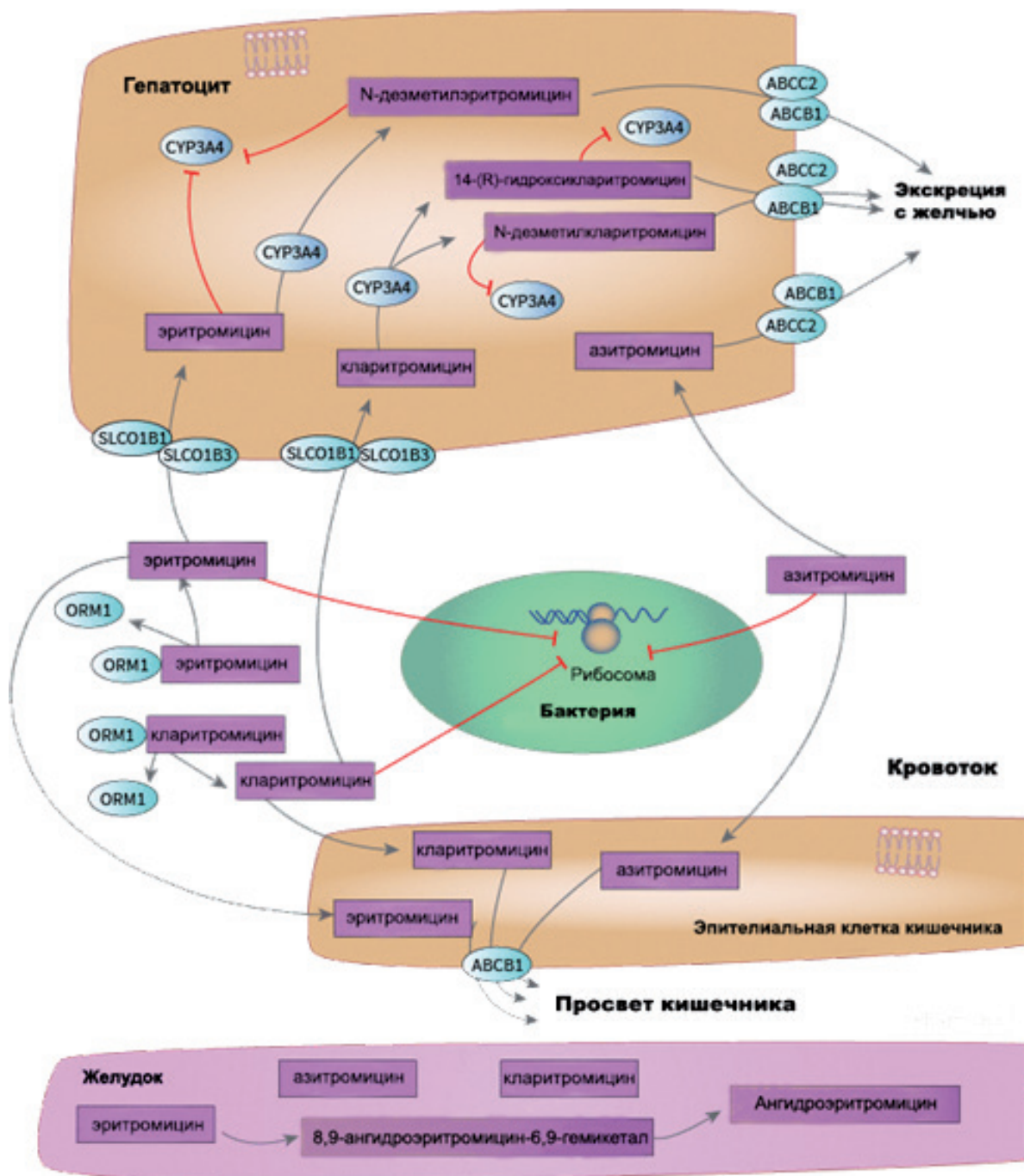


Рис. 1. Стилизованное изображение генов, участвующих в транспорте, метаболизме и механизме действия макролидных антибиотиков эритромицина, кларитромицина и азитромицина (по материалам сайта www.pharmgkb.org)

стью в отношении грамотрицательных бактерий вследствие более высоких уровней концентрации в тканях [3]. Кларитромицин, обладающий более высокой активностью против некоторых штаммов бактерий по сравнению с азитромицином, в то же время в большей степени подвержен межлекарственным взаимодействиям и генотипической изменчивости.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день в опубликованной литературе имеется ограниченное количество данных, касающихся фармакогенетики макролидных антибиотиков. Кроме того, популяции пациентов, включённых в ранее проведённые исследования, имеют существенные различия между собой, в том числе – по этническому

составу участников, что приводит к генетической гетерогенности. В то же время установлено, что полиморфизм ряда генов-кандидатов может оказывать влияние на показатели фармакокинетики и фармакодинамики макролидов, что может объяснить различия в показателях эффективности и безопасности терапии у разных пациентов [3]. В связи с существующей проблемой гетероген-

ности профиля безопасности макролидов поиск предикторов безопасности терапии приобретает существенное практическое значение.

В связи с вышеизложенным целесообразно проведение дальнейших исследований для более тщательного изучения полиморфизма генов, кодирующих ферменты биотрансформации и белки-транспортеры макролидных антибиотиков.

Литература

1. Cyphert E.L., Wallat J.D., Pokorski J.K. et al. Erythromycin modification that improves its acidic stability while optimizing it for local drug delivery. *Antibiotics (Basel)*. 2017 Apr 25;6(2):11. doi: 10.3390/antibiotics6020011.
2. Jelić D., Antolović R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. *Antibiotics (Basel)*. 2016 Sep 1;5(3):29. doi: 10.3390/antibiotics5030029.
3. Fohner A.E., Sparreboom A., Altman R.B. et al. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 Apr;27(4):164-167. doi: 10.1097/FPC.0000000000000270.
4. Davidson R.J. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019 Mar 8;12:585-596. doi: 10.2147/IDR.S187226.
5. Kong F.Y.S., Horner P., Unemo M. et al. Pharmacokinetic considerations regarding the treatment of bacterial sexually transmitted infections with azithromycin: a review. *J Antimicrob Chemother*. 2019 May 1;74(5):1157-1166. doi: 10.1093/jac/dky548.
6. Rae N., Singanayagam A., Schembri S. et al. Oral versus intravenous clarithromycin in moderate to severe community-acquired pneumonia: an observational study. *Pneumonia (Nathan)*. 2017 Feb 5;9:2. doi: 10.1186/s41479-017-0025-2.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Макролиды в лечении инфекций бактериальной природы. *Трудный пациент*. 2009; Т. 7, № 11: 23-25.
8. Kurnik D., Wood A.J.J., Wilkinson G.R. The erythromycin breath test reflects P-glycoprotein function independently of cytochrome P450 3A activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Sep;80(3):228-234. doi: 10.1016/j.clpt.2006.06.002.
9. Garver E., Hugger E.D., Shearn S.P. et al. Involvement of intestinal uptake transporters in the absorption of azithromycin and clarithromycin in the rat. *Drug Metab Dispos*. 2008 Dec;36(12):2492-2498. doi: 10.1124/dmd.108.022285.
10. Berlin S., Spieckermann L., Oswald S. et al. Pharmacokinetics and Pulmonary Distribution of Clarithromycin and Rifampicin after Concomitant and Consecutive Administration in Foals. *Mol Pharm*. 2016 Mar 7;13(3):1089-1099. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00907.
11. Смирнов А.П., Шамкина П.А., Кривопапов А.А. и др. Персонализированный подход к применению макролидов в лечении осложненных форм острых бактериальных риносинуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019; Т. 25, № 3: 60-72.
12. Ozdemir Z., Tras B., Uney K. Distribution of hydrophilic and lipophilic antibacterial drugs in skim milk, cream, and casein. *J Dairy Sci*. 2018 Dec;101(12):10694-10702. doi: 10.3168/jds.2018-14766.
13. Kobuchi S., Kabata T., Maeda K. et al. Pharmacokinetics of Macrolide Antibiotics and Transport into the Interstitial Fluid: Comparison among Erythromycin, Clarithromycin, and Azithromycin. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Apr 22;9(4):199. doi: 10.3390/antibiotics9040199.
14. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020; № 3: 35-45.
15. Smith S.A., Waters N.J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Drugs Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein. *Pharm Res*. 2018 Dec 28;36(2):30. doi: 10.1007/s11095-018-2551-x.
16. Tsai D., Jamal J.A., Davis J.S. et al. Interethnic differences in pharmacokinetics of antibacterials. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Mar;54(3):243-260. doi: 10.1007/s40262-014-0209-3.
17. Sugie M., Asakura E., Zhao Y.L. et al. Possible involvement of the drug transporters P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein Mrp2 in disposition of azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):809-814. doi: 10.1128/AAC.48.3.809-814.2004.
18. Baietto L., Corcione S., Pacini G. et al. A 30-years review on pharmacokinetics of antibiotics: is the right time for pharmacogenetics? *Curr Drug Metab*. 2014;15(6):581-598. doi: 10.2174/1389200215666140605130935.
19. Jain R., Danziger L.H. The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview. *Curr Pharm Des*. 2004;10(25):3045-3053. doi: 10.2174/1381612043383322.
20. Parnham M.J., Haber V.E., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014 Aug;143(2):225-245. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
21. Zimmermann P., Ziesenitz V.C., Curtis N. et al. The Immunomodulatory Effects of Macrolides – A Systematic Review of the Underlying Mechanisms. *Front Immunol*. 2018 Mar 13;9:302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.
22. Seithel A., Eberl S., Singer K. et al. The influence of macrolide antibiotics on the uptake of organic anions and drugs mediated by OATP1B1 and OATP1B3. *Drug Metab Dispos*. 2007 May;35(5):779-786. doi: 10.1124/dmd.106.014407.
23. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics*. 2007 Jul;8(7):787-802. doi: 10.2217/14622416.8.7.787.
24. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С. и др. Ген SLCO1B1 в аспекте фармакогенетики. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015; № 1 (91): 5-15.
25. Покровский А.А. Ассоциация полиморфного маркера с.521T>C гена SLCO1B1 с гиполипидемическим эффектом симвастатина у больных ишемической болезнью сердца. Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук. Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, 2018.
26. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007 Aug 1;76(3):391-396.

27. Hao H., Gokulan K., Piñeiro S.A. et al. Effects of Acute and Chronic Exposure to Residual Level Erythromycin on Human Intestinal Epithelium Cell Permeability and Cytotoxicity. *Microorganisms*. 2019 Sep 6;7(9):325. doi: 10.3390/microorganisms7090325.
28. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Кларитромицин при инфекционном обострении ХОБЛ – приоритеты сохраняются. *Украинский пульмонологический журнал*. 2009; №1: 52-57.
29. Zuckerman J.M. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am*. 2004 Sep;18(3):621-649. doi: 10.1016/j.idc.2004.04.010.
30. Unal D., Fenercioglu A., Ozbay L. et al. The effect of hydroxy metabolites of clarithromycin to the pharmacokinetic parameters, and determination of hydroxy metabolites ratio of clarithromycin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021 Jan;46(1):161. doi: 10.1007/s13318-020-00637-1.
31. He X.J., Zhao L.M., Qiu F. et al. Influence of ABCB1 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of azithromycin among healthy Chinese Han ethnic subjects. *Pharmacol Rep*. Sep-Oct 2009;61(5):843-850. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70140-9.
32. Sugie M., Asakura E., Zhao Y.L. et al. Possible involvement of the drug transporters P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein Mrp2 in disposition of azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):809-814. doi: 10.1128/AAC.48.3.809-814.2004.
33. Rodvold K.A. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Nov;37(5):385-398. doi: 10.2165/00003088-199937050-00003.
34. Darkes M.J.M., Perry C.M. Clarithromycin extended-release tablet: a review of its use in the management of respiratory tract infections. *Am J Respir Med*. 2003;2(2):175-201. doi: 10.1007/BF03256648.
35. Rodvold K.A., Gotfried M.H., Danziger L.H. et al. Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Jun;41(6):1399-1402. doi: 10.1128/AAC.41.6.1399.
36. Franke R.M., Lancaster C.S., Peer C.J. et al. Effect of ABC2 (MRP2) transport function on erythromycin metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May;89(5):693-701. doi: 10.1038/clpt.2011.25.
37. Lancaster C.S., Bruun G.H., Peer C.J. et al. OATP1B1 polymorphism as a determinant of erythromycin disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Nov;92(5):642-650. doi: 10.1038/clpt.2012.106.
38. Colombo S., Buclin T., Décosterd L.A. et al. Orosomucoid (alpha1-acid glycoprotein) plasma concentration and genetic variants: effects on human immunodeficiency virus protease inhibitor clearance and cellular accumulation. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Oct;80(4):307-318. doi: 10.1016/j.clpt.2006.06.006.
39. Fahrmayr C., Fromm M.F., König J. Hepatic OATP and OCT uptake transporters: their role for drug-drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Drug Metab Rev*. 2010 Aug;42(3):380-401. doi: 10.3109/03602530903491683.
40. Dalbøge C.S., Nielsen X.C., Dalhoff K. et al. Pharmacokinetic variability of clarithromycin and differences in CYP3A4 activity in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar;13(2):179-185. doi: 10.1016/j.jcf.2013.08.008.

Сведения об авторах

Скрыбина Анна Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Российская Федерация, 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 63, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ. E-mail: anna.skryabina.85@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2098-222X>.

Никифоров Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>.

Шахмарданов Мурад Зияудинович – д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. <https://orcid.org/0000-0002-3168-2169>.

Застрожин Михаил Сергеевич – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», доцент кафедры наркологии РМАНПО. <https://orcid.org/0000-0002-3964-9726>.

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО. <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>.

Поступила 15.02.2022 г.