

## ماکروئیدها در درماتولوژی

دکتر امیر هوشنگ احسانی<sup>۱</sup>، دکتر محبوبه سادات حسینی<sup>۲</sup>، دکتر وحیده سادات لاجوردی<sup>۳</sup>

۱- استادیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۲- استادیار غدد، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...؛ ۳- دستیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی

تهران

اریترومایسین اولین ماکروئیدی بود که در سال ۱۹۵۲ کشف شد. در دهه ۹۰ میلادی ماکروئیدهای جدید شامل کلاریترومایسین، آزیترومایسین و دیریترومایسین به بازار ارایه شد. در این مقاله بر ساختمان، فارماکوکینتیک، مکانیسم اثر و اندیکاسیون مصرف این داروها در رشته درماتولوژی مروری صورت گرفته است.

**واژه های کلیدی:** پوست، آنتی بیوتیک، ماکروئید

وصول مقاله: ۸۵/۷/۲۶ پذیرش: ۸۵/۹/۱۲

فصلنامه بیماری های پوست تابستان ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰(۲): ۱۴۲-۱۵۶

### مقدمه

مقاومت های باکتریال موجب محدود شدن مصرف دارو شده

است.

در سال ۱۹۹۰ ماکروئیدهای جدیدی شناخته شدند (کلاریترومایسین، آزیترومایسین که یک آزالید است و دیریترومایسین). جدول شماره ۱، خلاصه ای از راهنمای دوزاژ ماکروئیدهای خوراکی معمول را ارایه می دهد. سایر ماکروئیدهای نسل دوم که در امریکا در دسترس نیستند شامل flurithromycin و roxithromycin هستند(۴).

برای اولین بار سال ۱۹۵۲، اریترومایسین از تولیدهای متابولیک استرپتومایسس اریتروئوس از خاک به دست آمد(۱). اریترومایسین، در اصل به عنوان آلترناتیو پنی سیلین در عفونت های گرم مثبت با استافیلوکوک ها، پنوموکوک، استرپتوکوک(۲)، مایکوپلاسما، لژیونلا، کامپیلوباکتر و کلامیدیا(۳) به کار برده می شود.

متأسفانه عوارض تهوع و اسهال این دارو، کم بودن Bioavailability خوراکی، نیمه عمر کوتاه آن و ایجاد

### جدول شماره ۱- راهنمای دوزاژ ماکروئیدهای خوراکی

نام ژنریک	میزان قرص / کپسول	دوزاژ بالغین
آزیترومایسین	۲۵۰، ۵۰۰ میلی گرم	500 mg day1, then 250 mg qd×4
کلاریترومایسین	۲۵۰، ۵۰۰ میلی گرم	250-500 mg bid
دیریترومایسین	۲۵۰ میلی گرم	500 mg qd
اریترومایسین base	۲۵۰، ۳۳۳، ۵۰۰ میلی گرم	250-500 mg qid; 333 mg tid; 500 mg bid
اریترومایسین استولات	۲۵۰ میلی گرم	فرمولاسیون های مایع یا سوسپانسیون (در افراد بالغ استفاده نمی شود)
اریترومایسین اتیل سوکسینات	۴۰۰ میلی گرم	400 mg qid

مؤلف مسوول: دکتر امیر هوشنگ احسانی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: [ehsanih@sina.tums.ac.ir](mailto:ehsanih@sina.tums.ac.ir)

## مکانیسم عملکرد

### مکانیسم سلولی

ماکرولیدها با اتصال به زیر واحد S ۵۰ ریبوزوم ارگانیسم های حساس، موجب مهار سنتز پروتئین می شوند. به طور معمول ماکرولیدها با کتریوآستاتیک هستند. مطالعه صورت گرفته در سال ۱۹۹۶ نشان داد که تجویز کلاریترومایسین می تواند موجب مهار اینترلوکین ۶ (IL-6) و سایر سایتوکاین ها شود (۵). درمان با ماکرولیدها می تواند در اپی تلیوم در محیط *in vivo* موجب مهار انفیلتراسیون نوتروفیل ها و ترشح IL-8 شود (۶). در یک مطالعه حیوانی کلاریترومایسین پس از ترومای جدالی موجب مهار پاسخ های التهابی موضعی و سیستمیک شد (۷).

### فارماکوکینتیک

مطالعه هایی روی فارماکوکینتیک آزیترومایسین و کلاریترومایسین نشان داده است که در مقایسه با اریترومایسین در دوز مشابه این دو دارو نفوذ سلولی و غلظت خونی بالاتری دارند.

هم چنین از بین این داروها تنها اریترومایسین می تواند از سد خونی- مغزی عبور کند. علاوه بر آن، سد خونی- مغزی در صورت التهاب نفوذپذیری بیش تری به اریترومایسین خواهد داشت و در نتیجه سطوح بالاتری از این دارو در این شرایط وارد CNS می شود. ماکرولیدهای جدید به طور گسترده در بافت ها انتشار می یابند و نسبت به اریترومایسین در برونش، لوزه ها، دستگاه گوارش، کبد، کلیه، طحال و استخوان غلظت های بالاتری دارند (۸).

آزیترومایسین و کلاریترومایسین به دلیل مقاومت بیش تر در برابر اسید معده نسبت به اریترومایسین، جذب خوراکی به تری دارند. یکی از دلایل عوارض جانبی گوارشی ماکرولیدها ساختمان مولکولی خاص آن ها است.

ساختمان چند حلقه ای اریترومایسین و مشتقات آن به گونه ای است که می تواند به رسپتورهای موتیلین مجاری

گوارشی متصل شود و آن ها را آنتاگونیست کند (۹-۱۱). به هر حال برای کاستن از این عوارض گوارشی، نمک های اریترومایسین تولید شدند. مقایسه ای بین PCE DisperTab و اریترومایسین اتیل سوکسینات نشان داد که این ترکیب در کاهش عوارض گوارشی آثار کمی دارد (۱۲). Bio availability اریترومایسین استرات ۶۵ تا ۳۰ درصد است (۱۳).

داروهای بدون پوشش باید با شکم خالی و همراه با آب مصرف شوند اما در صورت وجود پوشش می توانند همراه با غذا مصرف شوند.

کلاریترومایسین به خوبی با یا بدون غذا جذب می شود (۵۵ درصد bioavailability) (۱۴). جذب آزیترومایسین با غذا کاهش می یابد و در نتیجه باید ۱ تا ۲ ساعت قبل از غذا مصرف شود (۳۷ درصد bioavailability) (۱۵).

با کاهش عملکرد کلیوی، نیمه عمر ماکرولیدها افزایش می یابد. کلاریترومایسین، در کلیه ها متابولیزه می شود و در بیماران بانارسایی کلیوی نیاز به تغییر دوز (dose adjustment) دارد. متابولیسم آزیترومایسین و اریترومایسین هر دو کبدی است. خلاف کلاریترومایسین متابولیت های آزیترومایسین فعالیت بیولوژیک کمی دارند یا اصلاً فعالیت ندارند. تنها ۲۰ درصد از آزیترومایسین بدون تغییر در ادرار ترشح می شود، لذا در بیماران کلیوی به تغییر دوز آن نیازی نیست. دفع آزیترومایسین polyexponential است. نیمه عمر سرمی ابتدایی آن ۱۱ تا ۱۴ ساعت است و با آزاد شدن تدریجی دارو از بافت ها تقریباً تا ۶۸ ساعت ادامه می یابد (۱۶).

قسمتی از دیریترومایسین با جذب از طریق دستگاه گوارش تبدیل به متابولیت های فعال erythromycyliomines می شود.

به دلیل جذب عمده این دارو با غذا، باید همراه با غذا مصرف شود. دیریترومایسین و اریترومایسین آمین هر دو از

آزیترومایسین خوراکی به اندازه تتراسیکلین چشمی در درمان تراخم مؤثر است (۲۰). هم چنین سوسپانسیون خوراکی آن مؤثرتر است و به تر تحمل می شود (۲۱).

آزیترومایسین در درمان آکنه مؤثر است (۲۲). در گزارش های مختلف آزیترومایسین از مینوسیکلین (۲۳) یا داکسی سیکلین (۲۴) مؤثرتر بوده است. آزیترومایسین برای روزاسه و دنوانوزیس (Donovanosis) درمان مؤثری است (۲۶). آزیترومایسین درمان ارجح برای شانکروئید است که توسط هموفیلوس دوکری ایجاد می شود، و به صورت تک دوز ۱ گرم به کار می رود (۲۷ و ۲۸). درمان بیماران مبتلا به بیماری خراش گربه (cat scratch) با آزیترومایسین خوراکی به مدت ۵ روز موجب بهبودی عمده بالینی و کاهش حجم عقده های لنفاوی در پایان ماه اول می شود (۲۹).

آزیترومایسین و کلاریترومایسین در درمان تب مدیترانه ای در کودکان مؤثرند (۳۰).

آزیترومایسین در درمان هایپرپلازی لته که در نتیجه مصرف سیکلوسپورین ایجاد می شود مؤثر است (۳۱ و ۳۲). آزیترومایسین درمان مؤثری برای Confluent and Reticulate Papillomatosis به شمار می رود (۳۳-۳۵).

در درمان اریتم مهاجر (migrans) آموکسی سیلین بر آزیترومایسین برتری دارد (۳۶).

اگر چه در یک مطالعه آزیترومایسین در درمان بیماری لایم بر داکسی سیکلین ارجحیت داشته است (۳۷)، ولی در درمان بروسلوز کاربرد ندارد.

#### اندیکاسیون های معمولی

آزیترومایسین علیه ارگانسیم ها و عفونت های آتیپیک نظیر مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس (MAC)، کلامیدیا تراکوماتیس، پسمودومونا آئروژینوزا، تیفوئید، کریپتوسپوریوزیس و بیماری های التهابی لگن مؤثر است (۳۹). آثار آزیترومایسین و اریترومایسین روی بی هوازی ها مشابه

طریق مدفوع و صفرا دفع می شوند. نیمه عمر دفع دیریترومایسین بین ۲۴ تا ۳۰ ساعت است (۱۷).

#### آزیترومایسین

##### اندیکاسیون های مصرف در درماتولوژی

آثار آزیترومایسین در درمان عفونت های گرم مثبت، ۲ تا ۴ بار کم تر از اریترومایسین است. اما به نظر می رسد به دلیل نیمه عمر طولانی تر آن، در عفونت های پوستی از اریترومایسین مؤثرتر باشد. سوش های استرپتوکوک و استافیلوکوک مقاوم به اریترومایسین، به آزیترومایسین نیز مقاوم هستند.

در یک مطالعه، اثربخشی آزیترومایسین و اریترومایسین در درمان پیودرما، آبسه، عفونت زخم ها، اولسرها و باد سرخ آزمایش شده است. در این مطالعه درمان با آزیترومایسین با ۱ گرم در روز اول و ۲۵۰ میلی گرم روزانه برای مدت ۴ روز با اریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت مقایسه شد. بیش ترین ضایعه مورد مطالعه پیودرما و شایع ترین سوش جداشده، استافیلوکوک اورئوس بود. میزان پاسخ بالینی ۸۶ درصد در بیماران درمان شده با آزیترومایسین و ۸۲ درصد برای بیماران دریافت کننده اریترومایسین بود (۱۸).

مطالعه دیگری اثر بخشی آزیترومایسین و دی کلوگزاسیلین را مقایسه کرده است. در این مطالعه درمان با آزیترومایسین با ۵۰۰ میلی گرم روزانه برای ۳ روز، با دی کلوگزاسیلین ۲۵۰ میلی گرم ۴ بار در روز برای مدت ۷ روز مقایسه شد. پاتوژن های جدا شده شامل استافیلوکوک اورئوس، استرپتوکوک و استافیلوکوک های کواگولاز منفی بودند. بهبود بالینی در گروه آزیترومایسین ۸۳/۳ درصد و گروه دی کلوگزاسیلین ۸۳/۹ درصد، میزان ریشه کنی باکتریولوژیک با آزیترومایسین ۹۰ درصد و با دی کلوگزاسیلین ۸۷/۱ درصد بود (۱۹). در کودکان عفونت های بافت نرم و پوست به آزیترومایسین به اندازه سفاکلر، دی کلوگزاسیلین و فلوکلوگزاسیلین پاسخ می دهد.

است (۴۰).

روز را با اریترومايسين خوراکی ۲۵۰ میلی گرم، چهار بار در روز برای مدت ۷ تا ۱۴ روز در بیماران مبتلا به عفونت های سطحی مختلف پوست مقایسه کرده است (۴۴).

در این مطالعه شایع ترین ارگانيسم جدا شده استافیلوکوک اورئوس و استرپتوکوک پیوژن بود. این مطالعه نشان داد که ۹۶ درصد از بیماران درمان شده با کلاریترومایسین و ۹۴ درصد بیماران درمان شده با اریترومايسين در پایان درمان به بهبودی کامل دست یافتند (۴۷).

مطالعه دیگری اثربخشی کلاریترومایسین با دوز ۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز را با اریترومايسين ۲۵۰ میلی گرم چهار بار در روز در درمان عفونت های سطحی پوست مقایسه کرده است. این مطالعه نشان داد در درمان این بیماری ها کلاریترومایسین به اندازه اریترومايسين مؤثر است. هم چنین این مطالعه، کلاریترومایسین ۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز را با ۵۰۰ میلی گرم سفادروکسیل دو بار در روز مقایسه کرد. نتایج نشان داد که ۷۷ درصد از بیماران درمان شده با کلاریترومایسین و ۷۹ درصد بیماران درمان شده با سفادروکسیل به بهبودی کامل دست یافتند. میزان ریشه کنی ارگانيسم از ضایعه ها ۸۹ درصد در گروه درمان شده با کلاریترومایسین در مقابل ۹۲ درصد در گروه درمان شده با سفادروکسیل بود (۴۸).

کلاریترومایسین در درمان عفونت های پوستی با مایکوباکتریوم *chelonae*، مایکوباکتریوم *Simiae*، *MAC*، *M. kansasii*، مایکوباکتریوم اینتراسلولار (۴۹) و اریتراسما (۵۰) و روزاسه مؤثر است (۵۱ و ۵۲).

کلاریترومایسین مؤثرترین ماکرولید در درمان جذام محسوب می شود. هم چنین کلاریترومایسین در درمان پروریگیوگممتوزا (۵۳) و *Confluent and Reticulate Papillomatosis* به طور موفق به کار رفته است (۵۴).

#### اندیکاسیون های معمول

اگر چه کلاریترومایسین با اریترومايسين علیه هموفیلوس

به طور معمول، آزیترومایسین علیه پاتوژن های گرم منفی بیش تر از کلاریترومایسین تأثیر دارد. آزیترومایسین علیه ارگانيسم هایی مؤثر است که از طریق گازگرفتگی حیوان ها نظیر پاستورلامولتی سیدا و گاز گرفتن انسان مانند ایکنیلا کورودنس منتقل می شوند (۴۱).

آزیترومایسین بیش تر از کلاریترومایسین علیه سوش های پاستورلا شامل پاستورلامولتی سیدا، ایکنیلا کورودنس و فوزوباکتریوم ها مؤثر است، درحالی که کلاریترومایسین بیش تر از اریترومايسين روی سوش های کورینه باکتریوم ها نظیر ویکلازوهلکوم، *B. tectum* و *P. هپارینولیتیکا* تأثیر دارد (۴۲). در محیط *in vitro*، آزیترومایسین علیه *E. coli*، سالمونلا، کمپیلوباکتر، نایسر یا گنوره، هموفیلوس دوکری، اوره آپلازما اوره آلیتیکوم و کلامیدیا تراکوماتیس فعالیت داشته است (۴۴). آزیترومایسین در درمان عفونت های تنفسی مؤثر است. اثربخشی آن در درمان عفونت های هموفیلوس آنفلوآنزا، مایکوپلازما پنومونیه، مایکوپلازما هومینوس، مایکوپلازما کاتارالیس ۴ تا ۸ برابر مؤثرتر از اریترومايسين است. آثار آزیترومایسین در درمان لژیونلا پنوموفیلا و توکسوپلازما گونده ای مشابه است (۴۵).

#### کلاریترومایسین

##### اندیکاسیون های مصرف در درماتولوژی

در محیط *in vitro*، کلاریترومایسین در درمان عفونت های گرم مثبت ۲ تا ۴ برابر مؤثرتر از اریترومايسين بوده است. سوش های استرپتوکوک و استافیلوکوک مقاوم به اریترومايسين به کلاریترومایسین نیز مقاومت نشان می دهند. برای مقایسه اثربخشی کلاریترومایسین با سایر آنتی بیوتیک ها مطالعه های مختلفی صورت گرفته است.

مطالعه ای، کلاریترومایسین با دوز ۲۵۰ میلی گرم دو بار در

مطالعه دیگری در مورد اثربخشی اریترومايسين در درمان پیتريازيس روزه آ نشان داد که ۲۵۰ میلی گرم اریترومايسين استنارات ۴ بار در روز برای افراد بالغ و ۴۰-۲۵ mg/kg منقسم در ۴ دز در کودکان در پایان درمان موجب بهبودی کامل در ۷۳ درصد بیماران شده است (۶۴). مطالعه دیگری روی کاربرد اریترومايسين در درمان پیتريازيس روزه آ نتایج مشابهی داشته است (۶۵). سرانجام مطالعه ها نشان دادند که یک مورد از Confluent and Reticulate Papillomatosis با مصرف ۱۰۰۰ میلی گرم اریترومايسين روزانه به مدت ۶ هفته برطرف شده است.

نکته مورد توجه، افزایش سوش های مقاوم به اریترومايسين خصوصاً استرپتوکوک پنومونیه، استرپتوکوک های گروه A و هموفیلوس آنفلوآنزا است. ظهور گونه های مقاوم به ماکرولید پاتوژن های معمول موجب محدودیت کاربرد این ترکیب آنتی میکروبیال در آینده می شود. مطالعه ای روی جمعیت کودکان نشان داده است که ۵۰ درصد گونه های استرپتوکوک گروه A که از حلق جدا می شوند به اریترومايسين مقاومند (۶۶). این نکته در هنگام درمان عفونت های بالقوه پوستی استرپتوککی خصوصاً در کودکان و زنان باردار باید مورد توجه قرار گیرد که هنوز این ترکیب ها به طور گسترده مورد استفاده دارد.

#### اریترومايسين موضعی

ژل و محلول اریترومايسين موضعی، برای مدت های طولانی جزو درمان های استاندارد آکنه بودند (۶۷). مقاومت ۶۰ درصد پروپیونی باکتریوم آکنه ها به این ترکیب موجب کاهش تمایل به استفاده از آن شده است (۶۸). اریترومايسين ۲-۱/۵ درصد در درمان پاپول های التهابی و پوسچول های آکنه مؤثرتر از پلاسبو بوده است (۶۹). مطالعه ها نشان داده است که محلول اریترومايسين ۱/۵ درصد می تواند به اندازه تتراسیکلین خوراکی مؤثر باشد (۷۰). ژل ۲ درصد، عملکرد به تری از Vehicle دارد

آنفلوآنزا فعالیت مشابهی دارد، ولی متابولسم کلاریترومايسين به تشکیل یک متابولیت فعال به نام ۱۴ هیدروکسی کلاریترومايسين وابسته است که خود نیز علیه هموفیلوس آنفلوآنزا مؤثر است (۵۵).

در مقایسه با اریترومايسين، کلاریترومايسين علیه لژیونلا پنوموفیلا و موراکسلا کاتارالیس (۵۶) دوبرابر یا بیش تر تأثیر دارد. کلاریترومايسين علیه نایسریا گنوره هم اثر دارد (۵۸). کلاریترومايسين فعال ترین ترکیب ضد میکروبی علیه MAC است و باید جزیی از رژیم های درمانی بیماران MAC با یا بدون اریترومايسين باشد (۵۹).

#### اریترومايسين

##### اندیکاسیون های مصرف در درماتولوژی

در گذشته اریترومايسين در درمان استافیلوکوک اورئوس های مقاوم غیر متی سلینی، آکنه روزاسه، پری اورال درماتیت، آنتراکس، اریزیپلوئید، شانکروئید و لنفوگرانولوم ونروم به کار می رفته است (۶۰). اما امروزه در درمان بسیاری از موارد فوق ترکیب های جدیدتری جایگزین اریترومايسين شده است. یک مطالعه دو سویه کور در مقایسه اریترومايسين خوراکی با تتراسیکلین در درمان آکنه ولگاریس نشان داد که ۱ میلی گرم اریترومايسين روزانه برای مدت ۴ هفته و سپس ۳۳۳ میلی گرم در روز برای مدت ۸ هفته در کاهش شدت آکنه آثار مشابه با تتراسیکلین خوراکی دارد. به رغم این ظهور پروپیونوباکتری های مقاوم به اریترومايسين موجب محدودیت مصرف اریترومايسين خوراکی شده است (۶۲ و ۶۲). اگر چه روی زنان باردار تحت درمان آکنه هیچ مطالعه اثبات شده ای وجود ندارد. اطلاعات در مورد بی خطر بودن اریترومايسين به صورت غیرمستقیم از طریق مطالعه های دیگری به دست آمده است که در آن ها اریترومايسين به دلایل دیگری در طی بارداری به کار رفته است (۶۳).

### سایر کاربردها

این داروها می توانند کاربردهای متفاوت دیگری نیز داشته باشند. کلاریترومایسین جزو رژیم های درمانی زخم معده محسوب می شود (۸۲). استفاده از کلاریترومایسین و روکسیترومایسین (roxithromycin) در درمان کانسرها در حال ارزیابی است. اما به هر حال مطالعه های جدید این کاربرد را مورد شک قرار داده است (۸۵-۸۳). هم چنین استفاده از اریترومایسین و سایر ترکیب های این گروه به عنوان ترکیب های پروکیتیک در حال ارزیابی است.

### عوارض جانبی

**اریترومایسین:** بیماران دریافت کننده اریترومایسین ممکن است دچار درد شکم، بی اشتهایی، اسهال، تهوع و استفراغ شوند. در مورد بروز اختلال های هدایتی قلب و واکنش های آلرژیک به صورت ضایعه های پوستی خفیف تا شدید و کاهش شنوایی برگشت پذیر گزارش هایی وجود دارد.

اریترومایسین استولات می تواند موجب هپاتیت کلستاتیک شود که با تهوع، استفراغ، درد شکم، زردی، تب و اختلال عملکرد کبدی و گاهی ائوزینوفیلی تظاهر می یابد.

**آزیترومایسین:** در ۱ درصد بیماران دریافت کننده این دارو تنها اسهال، تهوع و درد شکم رخ می دهد. سایر عوارض جانبی گزارش شده از کارآزمایی های بالینی در افراد بالغ احساس تپش قلب، سوء هاضمه، نفخ، استفراغ، ملنا، زردی، ترشح واژینال، واژینیت، نفرت، گیجی، سردرد، سرگیجه و خستگی است. آزیترومایسین می تواند در بیماری که سابقه بیماری دیگری ندارند موجب آنژیوادم و حساسیت به نور (۸۸)، کلستاز داخل کبدی، سندرم افزایش حساسیت (۹۰) و توکسیک پوسچولودرما (۹۱) و کری غیرقابل برگشت با دوز پایین شود (۹۳ و ۹۲).

(۷۱). محلول اریترومایسین ۴ درصد و ۱/۲ درصد زینک استات در کاهش شدت پاپول های آکنه مؤثرتر از پلاسبو و تتراسیکلین خوراکی (۲۵۰ میلی گرم دوبار در روز) بوده است (۷۲).

عوارض جانبی اریترومایسین موضعی شامل قرمزی، پوسته ریزی، تدرنس، احساس سوزش، خارش، irritation و خشک شدن است. اریترومایسین موضعی عوارض حساسیت زایی ضعیفی دارد و گزارش هایی در مورد درماتیت تماسی با آن در حد انگشتان دست است (۷۷-۷۳).

### دیریترومایسین

#### اندیکاسیون های مصرف در درماتولوژی

فعالیت آنتی میکروبیال دیریترومایسین با اریترومایسین مشابه است (۱۷). دیریترومایسین علیه هموفیلوس آنفلوآنزا فعالیت ندارد. در مقایسه با سایر ماکرولیدهای جدید نسبت به اریترومایسین فعالیت قابل مقایسه یا کم تری دارد (۷۸). این می تواند دلیلی باشد که چرا این ماکرولید امروزه سهم بزرگی از بازار ماکرولیدهای در دسترس را در اختیار ندارد. اثربخشی دیریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم هر ۲۴ ساعت با اریترومایسین ۲۵۰ میلی گرم ۴ بار در روز در درمان عفونت های پوستی مقایسه شده است. شایع ترین پاتوژن به دست آمده استافیلوکوک اورئوس بود که در ۸۶/۲ درصد بیماران درمان شده با دیریترومایسین و ۸۷/۸ درصد بیماران درمان شده با اریترومایسین ریشه کن شد. پاتوژن های دیگر استافیلوکوک های کواگولاز منفی و استرپتوکوک پیوژن بودند. ۳ تا ۵ روز پس از شروع درمان ۹۳/۶-۹۶ درصد از بیماران دریافت کننده دیریترومایسین و ۹۱/۲-۹۶/۷ درصد بیماران درمان شده با اریترومایسین از لحاظ بالینی به تر شده یا کاملاً بهبود یافتند (۷۹).

دو مطالعه دیگر نتایج مشابه داشتند و یکی از آن ها نشان دهنده ی تحمل به تر دیریترومایسین به دلیل عوارض جانبی کم تر آن بود (۸۱).

آزیترومایسین رخ نمی‌دهد (۱۰۴). مطالعه‌های جدید، نشان داده است که در صورتی که این دو ترکیب به صورت جداگانه با فاصله حداقل ۲ ساعت تجویز شود، در سطح زیروودین کاهشی ایجاد نمی‌شود (۱۰۵). با تجویز کلاریترومایسین با دیداوزین در ۷ بیمار مبتلا به HIV ۴۰ درصد افزایش در سطح زیر منحنی دیدانوزین ایجاد شد (۱۰۶).

کلاریترومایسین با ریفابوتین تداخل دارد و تجویز هم‌زمان آن‌ها موجب ۵۰ درصد کاهش در سطح زیر منحنی کلاریترومایسین می‌شود. نظریه جدید در این مورد این است که ثانویه به تجویز ریفابوتین القاء آنزیمی رخ می‌دهد (۱۰۷).

سایتمدین خوراکی جذب و نیمه عمر کلاریترومایسین را طولانی می‌کند (۱۰۸). در مورد تداخل‌های کلاریترومایسین با سیکلوسپورین که موجب مسمومیت با سیکلوسپورین شده است تعدادی گزارش موردی وجود دارد (۱۰۹). رابدومیولیز ثانویه به تداخل سیمواستاتین و کلاریترومایسین رخ می‌دهد (۱۱۰).

آزیترومایسین با سیتوکروم P450 تداخلی ندارد و لذا تداخل‌های دارویی آن مختصر است اما هنوز در بروشورهای دارویی آن احتیاط در استفاده از آزیترومایسین با داروهای مهارکننده P450 گنجانده شده است. این تداخل‌ها بیش‌تر بین وارفارین و آزیترومایسین است (۱۱۱). تجویز هم‌زمان آنتی‌اسید موجب کاهش حداکثر غلظت آزیترومایسین می‌شود. اما به طور عمده میزان جذب کاهش نمی‌یابد (۱۱۲).

تجویز روزانه آزیترومایسین همراه با ریفابوتین به دلیل علایم گوارشی و نوتروپنی به سختی تحمل می‌شود (۱۱۳). تجویز هم‌زمان دس‌لوراتادین و فکسوفنادین با آزیترومایسین موجب افزایش سطوح آزیترومایسین می‌شود (۱۱۴). دیریترومایسین روی فارماکینتیک تئوفیلین در داوطلبان سالم اثری نداشته است (۱۱۵).

### دوز ماکرولیدها

کلاریترومایسین ۵۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت تجویز

آزیترومایسین می‌تواند در بیماران مبتلا به منوکلئوز (۹۴) با مکانیسم نامعلوم موجب ضایعه‌های ماکولوپاپولر شود (۹۵). آزیترومایسین می‌تواند سبب درماتیت تماسی شود (۹۶).

**کلاریترومایسین:** بیماران بالغ شرکت‌کننده در مطالعه‌های کارآزمایی بالینی روی کلاریترومایسین عوارض جانبی مشابه اریترومایسین نشان داده‌اند. شایع‌ترین عارضه جانبی اسهال و اختلال چشایی بود که در ۶ درصد بیماران رخ داد. سایر عوارض کم‌تر شایع شامل تهوع (۳ درصد)، سوءهاضمه (۲ درصد)، درد شکم (۲ درصد)، سردرد (۲ درصد) بود. فقط ۲ درصد از این عوارض در گروه شدید طبقه‌بندی شدند.

واکنش‌های فوری (۹۷) به کلاریترومایسین گزارش شده است. کلاریترومایسین می‌تواند موجب Fixed Drug Eruption (۹۸)، واکنش‌های افزایش حساسیت (۹۹) و واسکولیت لکوسیتوکللاستیک (۱۰۰) شود. کلاریترومایسین می‌تواند موجب القامانیا خصوصاً در بیماران دریافت‌کننده استروئید شود (۱۰۱).

**دیریترومایسین:** در یک مطالعه درد شکم با دیریترومایسین (۱۲ درصد) شایع‌تر از اریترومایسین (۵۸/۰ درصد) بوده است (۱۰۲). سایر عوارض جانبی با شیوع کم‌تر سردرد، گیجی و افزایش آنزیم‌های کبدی هستند (۱۰۳).

### تداخل‌های دارویی

اریترومایسین با داروهای مهارکننده سیتوکروم‌های 3A4 و 1A2P450 تداخل دارد. این داروها شامل کاربامازپین، تئوفیلین، فنی‌توئین، دیگوکسین، وارفارین، ترفنادین و متیل‌پردنیزولون است. کلاریترومایسین کم‌تر از اریترومایسین سیتوکروم P450 را مهار می‌کند. اما تجویز هم‌زمان موجب افزایش غلظت سرمی کاربامازپین، تئوفیلین و ترفنادین می‌شود. کلاریترومایسین ممکن است تا ۲۰ درصد موجب کاهش جذب زیروودین شود. در حالی که این اتفاق با

### حاملگی

اریترومایسین و آزیترومایسین در گروه B و کلاریترومایسین و دیریترومایسین در گروه C داروهای مجاز در حاملگی قرار دارند. یک مطالعه بزرگ نشان داد که کلاریترومایسین موجب افزایش نقایص جنینی نمی شود (۱۱۶). هر چند مصرف آن با مختصر افزایشی در میزان سقط همراه بود (۱۱۷).

در ریسک تنگی پیلور در نوزادان مادران درمان شده با اریترومایسین افزایشی وجود ندارد (۱۱۸). در بارداری آزیترومایسین و آموکسی سیلین در درمان تراخم به طور یک سان مؤثرند (۱۱۹). اریترومایسین استولات در بارداری کنترااندیکه است.

### ماکروئیدها در آینده

تلیترومایسین یک ماکروئید جدید است که علیه بی هوازی های ناشایع تأثیر بیش تری دارد (۱۲۰). رپلیکاسیون DNA کمک کننده سوپر آنتی ژن های تولید شده وسیله استافیلوکوک اورئوس با رکسیترومایسین که یک ماکروئید جدید دیگر است مهار می شود. این نتایج، پیشنهاد می کند که آثار مهارتی ترکیب های آنتی میکروبیال که به صورت مهارکننده سنتز پروتئین سوپر آنتی ژن استافیلوکوک اورئوس عمل می کند، می تواند در درمان درماتیت آتوپیک مؤثر باشد (۱۲۱).

ترکیب های متفاوتی مشابه با اریترومایسین از طبیعت به دست آمده که شامل oleandomycin، اسپیرامایسین، جزامایسین و میدمایسین است.

می شود و مدت درمان معمولاً ۱۰ روز است اما امکان دارد بسته به نوع و شدت عفونت متفاوت باشد. کلاریترومایسین از درمان های پذیرفته شده اوتیت میانی، عفونت های پوستی و مجاری تنفسی فوقانی در کودکان محسوب می شود. دوز دارو در این گروه ۷/۵ mg/kg در هر ۱۲ ساعت است. کلاریترومایسین برای کودکان به صورت سوسپانسیون (۱۲۵ میلی گرم و ۲۵۰ میلی گرم در هر ۵ میلی لیتر) در دسترس است. آزیترومایسین با دوز ۵۰۰ میلی گرم در روز اول و سپس ۲۵۰ میلی گرم به مدت ۴ روز برای درمان عفونت های مجاری تنفسی تحتانی و عفونت های پوستی بدون عارضه تجویز می شود. برای درمان عفونت های کلامیدیایی بدون عارضه، آزیترومایسین به صورت تک دوز ۱ گرم به کار می رود. دوز معمول دیریترومایسین در افراد بالغ ۵۰۰ میلی گرم یک بار در روز، برای درمان عفونت های مجاری تنفسی فوقانی و تحتانی، پوست و بافت نرم است.

اریترومایسین پایه با دوز ۵۰۰-۲۵۰ میلی گرم، ۴ بار در روز و به شکل enteric-coated به کار می رود، اریترومایسین اتیل سوکسینات با دوز ۴۰۰ میلی گرم، ۴ بار در روز، استفاده می شود و سوسپانسیون و مایع آن نیز در دسترس است. اریترومایسین استولات با دوز مشابه دوز پایه به کار می رود و به صورت مایع و سوسپانسیون در دسترس است. نوع استر در برابر اسید، مقاومت بیش تری دارد و می تواند با یا بدون غذا مصرف شود.

### References

- 1-McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, et al. Ilolycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother* 1952; 2: 281-83.
- 2-Washington JE, Wilson WR. Erythromycin: a microbiological and clinical perspective after 30 years of clinical use. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 189-203.
- 3-Mlamborg AS. The renaissance of erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 293-95.
- 4-Kirst HA. Semi-synthetic derivatives of erythromycin. *Prog Med Chem* 1993; 30: 57-88.
- 5-Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, et al. Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast like cells. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 501-508.



- 6-Fujita K, Shimizu T, Majima Y, Sakakura Y. Effects of macrolides on interleukin-8 secretion from human nasal epithelial cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 199-204.
- 7-Woo PC, Chow LW, Ma ES, Yuen KY. Clarithromycin attenuates the inflammatory response induced by surgical trauma in a guinea pig model. *Pharmacol Res* 1999; 39: 49-54.
- 8-Schlossberg D. Azithromycine and clarithromycin. *Med Clin North Am* 1995; 79: 803-15.
- 9-Depoortere I. Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verh K Acad Geneeskld Belg* 2001; 63: 511-29.
- 10-Yatsunami J, Hayashi S. Fourteen-membered ring macrolides as anti-angiogenic compounds. *Anticancer Res* 2001; 21: 4253-58.
- 11-Matsuura B, Dong M, Miller LJ. Differential determinants for peptide and non-peptidyl ligand binding to the motilin receptor. Critical role of second extracellular loop for peptide binding and action. *J Biol Chem* 2002; 277: 9834-39.
- 12-Hoppe JE. Comparison of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate for treatment of pertussis. The Erythromycin study group. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 189-93.
- 13-Mather LE, Austin KL, Philpot CR, McDonald PJ. Absorption and bioavailability of oral erythromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 131-40.
- 14-Fraschini F, Scaglione F, Demartini G. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 189-204.
- 15-Sadick NS. Systemic antibacterial agents. In: Wolverson SE (ed). *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001: 36-50.
- 16-Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 365-81.
- 17-Brogden RN, Peters DH. Dirithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 48: 599-616.
- 18-Lassus A. Comparative studies of azithromycin in skin and soft tissue infections and sexually transmitted infections by Neisseria and Chlamydia species. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl A): 115-21.
- 19-Amaya-Tapia G, Aguirre-Avalos G, Andrade-Villanueva J, et al. Once-daily azithromycin in the treatment of adult skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl E): 129-35.
- 20-Langtry HD, Balfour JA. Azithromycin. A review of its use in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1998; 56: 273-97.
- 21-Treadway G, Reisman A. Tolerability of 3-day, once-daily azithromycin suspension versus standard treatment for community-acquired paediatric infectious diseases. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 427-31.
- 22-Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39: 45-50.
- 23-Gruber F, Grubisic-Greblo H, Kastelan M, et al. Azithromycin compared with minocycline in the treatment of acne comedonica and papulo-pustulosa. *J Chemother* 1998; 10: 469-73.
- 24-Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol* 2001; 28: 1-4.

- 25-Elewski BE. A novel treatment for acne vulgaris and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 423-24.
- 26-Bowden FJ, Savage J. Donovanosis; treatment with azithromycin. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 61-62.
- 27-Woodward C, Fisher MA. Drug treatment of common STDs: Part I. Herpes, syphilis, urethritis, Chlamydia and gonorrhea. *Am Fam Phys* 1999; 60: 1387-94.
- 28-Martin DH, Sargent SJ, Wendel GD Jr, et al. Comparison of azithromycin and ceftriaxone for the treatment of chancroid. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 409-14.
- 29-Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 447-52.
- 30-Cascio A, Colomba C, Antinori S, et al. Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002; 15(34): 154-58.
- 31-Citterio F, Di Pinto A, Borzi MT, et al. Azithromycin treatment of gingival hyperplasia in kidney transplant recipients is effective and safe. *Transplant Proc* 2001; 33: 2134-35.
- 32-Nash MM, Zaltzman JS. Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 1611-15.
- 33-Gruber F, Zamolo G, Saftic M, et al. Treatment of confluent and reticulated papillomatosis with azithromycin. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 191.
- 34-Weigl LB, Beham A, Schnop C, et al. Confluent and reticulate papillomatosis. Successful therapy with azithromycin. *Hautarzt* 2001; 52: 947-49.
- 35-Raja Babu KK, Snehal S, Sudha Vani D. Confluent and reticulate papillomatosis: successful treatment with azithromycin. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1252-53.
- 36-Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 785-91.
- 37-Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. Azithromycin and doxycycline for treatment of *Borrelia* culture-positive erythema migrans. *Infection* 1996; 24: 64-68.
- 38-Solera J, Beato JL, Martinez-Alfaro E, et al. Azithromycin and gentamicine therapy for the treatment of human with brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 506-9.
- 39-Duran JM, Amsden GW. Azithromycine: indications for the future? *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 489-505.
- 40-Maskell JP, Sefton AM, Williams JD. Comparative in vitro activity of azithromycin and erythromycin against Gram-positive cocci, *Haemophilus influenzae* and anaerobes. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(Suppl A): 19-24.
- 41-Kitzis MD, Goldstein FW, Mieg M, et al. In vitro activity of azithromycin against various gram-negative bacilli and anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Supple A): 15-18.
- 42-Goldstein EJ, Citron DM, Hunt Gerardo S, et al. Activities of hMR 3004 (RU64004) and HMR 3647 (RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and eight other antimicrobial agents against unusual aerobic and anaerobic human and animal bite pathogens isolated from skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1127-32.
- 43-Retsema J, Girard A, Schelkly W, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-662,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1939-47.

- 44-Slaney L, Chubb H, Ronald A, et al. In vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi*, and *Chlamydia trachomatis*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 1-5.
- 45-Lode H, Borner K, Koeppel P, et al. Azithromycin-review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl C): 1-8.
- 46-Sturgill MG, Rapp RP. Clarithromycin: a review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1099-1108.
- 47-Northcutt VJ, Craft JC, Pichotta P. Safety and efficacy of clarithromycin (C) compared to erythromycin (E) in the treatment (tx) of bacterial skin or skin structure infections (SSSIs) [abstract 1339]. In: Program and abstracts of the 30<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta 1990.
- 48-Clarithromycin study group, Parish LC. Clarithromycin in the treatment of skin and skin structure infections: two multicenter clinical studies. *Int J Dermatol* 1993; 32: 528-32.
- 49-Franck N, Cabie A, Villetter B, et al. Treatment of *Mycobacterium chelonae* induced skin infection with clarithromycin. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 1019-20.
- 50-Wharton JR, Wilson PL, Kincannon JM. Erythrasma treated with single-dose clarithromycin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 671-72.
- 51-Torresani C. Clarithromycin: a new perspective in rosacea treatment. *Int J Dermatol* 1998; 37: 347-49.
- 52-Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol* 1997; 36: 942-46.
- 53-Yazawa N, Ihn H, Yamane K, et al. The successful treatment of prurigo pigmentosa with macrolide antibiotics. *Dermatology* 2001; 202: 67-69.
- 54-Jang HS, Oh CK, Cha JH, et al. Six cases of confluent and reticulated papillomatosis alleviated by various antibiotics. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 652-55.
- 55-Hardy DJ, Swanson RN, Rode RA, et al. Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1407-13.
- 56-Barry AL, Jones RN, Thornsberry C. In vitro activities of azithromycin (CP62,993), clarithromycin (A-56268; TE-031), erythromycin, roxithromycin and clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 752-54.
- 57-Waites KB, Cassell GH, Canupp KC, et al. In vitro susceptibilities of mycoplasmas and ureaplasmas to new macrolides and aryl-fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1500-2.
- 58-Bowie WR, Shaw CE, Chan GW, et al. In vitro activity of RO 15-8074, RO19-5247, A56268, and roxithromycin (RU 28965) against *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 470-72.
- 59-Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 613-34.
- 60-Guay DR. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1996; 51: 515-36.
- 61-Gammon WR, Meyer C, Lantis S, et al. Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. A double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 183-86.

- 62-Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121: 51-57.
- 63-Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 431-42.
- 64-Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, et al. Erythromycin in pityriasis rosea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 241-44.
- 65-Bigby M. A remarkable result of a double-masked, placebo-controlled trial of erythromycin in the treatment of pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 2000; 136: 775-76.
- 66-Martin JM, Green M, Barbadora KA, Ward ER. Erythromycin-resistant group A streptococci in school children in Pittsburgh. *N Engl J Med* 2002; 346: 1200-206.
- 67-Puhvel SM. Effects of treatment with erythromycin 1.5 percent topical solution or clindamycin phosphate 1.0 percent topical solution on *P. acnes* counts and free fatty acid levels. *Cutis* 1983; 31: 339-42.
- 68-Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59-66.
- 69-Dobson RL, Belknap BS. Topical erythromycin solution in acne. Results of a multiclinic trial. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 478-82.
- 70-Rapaport M, Puhvel SM, Reisner RM. Evaluation of topical erythromycin and oral tetracycline in acne vulgaris. *Cutis* 1982; 30: 122-126,130,132-135.
- 71-Lesher JL Jr, Chalker DK, Smith JG Jr, et al. An evaluation of a 2% erythromycin ointment in the topical therapy of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 526-31.
- 72-Strauss JS, Strnieri AM. Acne treatment with topical erythromycin and zinc: effect of *Propionibacterium acnes* and free acid composition. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 86-89.
- 73-Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 551-53.
- 74-Valsecchi R, Pansera B, Reseghetti A. Contact allergy to erythromycin. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 428.
- 75-Martins C, Freitas JD, Goncalo M, Goncalo S. Allergic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 360.
- 76-Fernandez Redondo V, Casas L, Taboada M, Toribio J. Systemic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 311.
- 77-Fernandez Redondo V, Casas L, Taboada M, Toribio J. Systemic contact dermatitis from erythromycin. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 43-44.
- 78-Wintermeyer SM, Abdel-Rahman SM, Nahata MC. Dirithromycin: a new macrolide. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1141-49.
- 79-Deiriennic M, Escande JP. Dirithromycin in the treatment of skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl C): 159-66.
- 80-Dilorenzo P, Shupbach C, Salisbury J. Dirithromycin (D) 5 days versus erythromycin base (E) 7 days in skin and soft tissue infections (abstract 402). In: Program and Abstracts of the 33<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans; 1993: 192.

- 81-Wasilewski MM, Wilson MG, Sies GD, Stotka JL. Comparative efficacy of 5 days of dirithromycin and 7 days erythromycin in skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 255-62.
- 82-Murray L, Kelly GL. Physicians Desk Reference. NJ: Medical Economics, 2001: 402-41, 439-49, 2106-2109, 2546-53.
- 83-Stewart AK, Trudel S, Al-Berouti BM, et al. Lack of response to short-term use of clarithromycin (BLAXIN) in multiple myeloma. *Blood* 1999; 15: 4441-93.
- 84-Morris TC, Ranaghan L, Morrison J. Phase II trial of clarithromycin and pamidronate therapy in myeloma. *Med Oncol* 2001; 18: 79-84.
- 85-Moreau P, Huynh A, Facon T, et al. Lack of efficacy of clarithromycin in advanced multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myeloma (IFM). Leukemia* 1999; 13: 490-91.
- 86-Guerin JM, Leibinger F. Why not to use erythromycin in GI motility. *Chest* 2002; 121: 301-302.
- 87-Ohwada S, Satoh Y, Kawate S, et al. Low-dose erythromycin reduces delayed gastric emptying and improves gastric motility after Billroth I pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2001; 234: 668-74.
- 88-Hirshmann JV. Overview of antibiotics. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. (editors). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999: 2834-35.
- 89-Longo G, Valenti C, Gandini G, et al. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Am J Med* 1997; 102: 217-18.
- 90-Cascaval RI, Lancaster DJ. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin. *Am J Med* 2001; 110: 330-31.
- 91-Trevisi P, Patrizi A, Neri I, Farina P. Toxic pustuloderma associated with azithromycin. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 280-81.
- 92-Wallace MR, Miller LK, Nguyen MT, Shields AR. Ototoxicity with azithromycin. *Lancet* 1994; 343: 241.
- 93-Ress BD, Gross EM. Irreversible sensorineural hearing loss as a result of azithromycin ototoxicity. A case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 435-37.
- 94-Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Skin eruptions due to azithromycin (Azadose-Zithromax) and infectious mononucleosis. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 579.
- 95-Schissel DJ, Singer D, David-Bajar K. Azithromycin eruption in infectious mononucleosis: a proposed mechanism of interaction. *Cutis* 2000; 65: 163-66.
- 96-Milkovic-Kraus S, Kanceljak-Macan B. Occupational airborne allergic contact dermatitis from azithromycin. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 184.
- 97-Gangemi S, Ricciardi L, Fedele R, et al. Immediate reaction to clarithromycin. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 31-32.
- 98-Hamamoto Y, Ohmura A, Kinoshita E, Muto M. Fixed drug eruption due to clarithromycin. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 48-49.
- 99-Vangala R, Cernek PK. Hypersensitivity reaction to clarithromycin. *Ann Pharmacother* 1996; 20: 300.
- 100-Gavura SR, Nusinowitz S. Leukocytoclastic vasculitis associated with clarithromycin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 543-45.
- 101-Abouesh A, Hobbs WR. Clarithromycin-induced mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1626.

- 102-Sides GD, Conforti PM. Safety profile of dirithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1992; 31(Suppl C): 175-85.
- 103-Jacobson K. Clinical efficacy of dirithromycin in pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl C): 121-29.
- 104-Peters DH, Clissold P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44: 117-64.
- 105-Vance E, Watson-Bitar M, Gustovson L, et al. Pharmacokinetics of clarithromycin and zidovudine in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1355-60.
- 106-Gillum TG, Bruzzese VC, Israel DS. Effect of multiple oral doses of clarithromycin (clary) on the pharmacokinetics of 2'-3'-dideoxyinosine (ddI) in patients infected with HIV [abstract]. Presented at the First National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington DC. 1993.
- 107-Datri 001 Study Group. Clarithromycin (CL) plus rifabutin (RFB) for MAC prophylaxis evidence of drug interaction [abstract]. Presented at the First National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington, DC. 1993.
- 108-Amsden GW, Cheng KL, Peloquin CA, Nafziger AN. Oral cimetidine prolongs clarithromycin absorption. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1578-80.
- 109-Spicer ST, Liddle C, Chapman JR, et al. The mechanism of cyclosporine toxicity induced by clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 194-96.
- 110-Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 26-31.
- 111-Foster DR, Milan NL. Potential interaction between azithromycin and warfarin. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 902-08.
- 112-Foulds G, Hilligoss DM, Henry EB, et al. The effects of an antacid or cimetidine on the serum concentrations of azithromycin. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 164-67.
- 113-Hafner R, Bethel J, Standiford HC, et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1572-77.
- 114-Gupta S, Banfield C, Kantesaria B, et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2001; 23: 451-66.
- 115-McConnell SA, Nafziger AN, Amsden GW. Lack of effect of dirithromycin on theophylline pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 733-36.
- 116-Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug safety* 2000; 9: 549-56.
- 117-Einarson A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15: 523-25.
- 118-Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 288-90.
- 119-Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1352-54.

- 120-Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. Activities of telithromycin (HMR 3647, RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2801-05.
- 121-Adachi Y, Akamatsu H, Horio T. The effect of antibiotics on the production of superantigen from *Staphylococcus aureus* isolated from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2002; 28: 76-83.
- 122-Mazzei T, Mini E, Novelli A, et al. Chemistry and mode of action of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl C): 1-9.