



## Macrolidi e infezioni virali: focus su azitromicina nella patologia COVID-19

A cura di: Prof. Francesco Scaglione, Società Italiana di Farmacologia, Sezione di Farmacologia Clinica “Giampaolo Velo” e Università degli Studi di Milano

6 aprile 2020

GIORGIO RACAGNI  
*Presidente*

GIUSEPPE CIRINO  
*Presidente Eletto*

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
*Consiglieri*

CARLA GHELARDINI  
*Segretario*

ALESSANDRO MUGELLI  
*Past President*

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici ampiamente utilizzati in clinica contro molte specie batteriche Gram-positive e atipiche comunemente associate alle infezioni del tratto respiratorio. Oltre ai loro effetti antibatterici, i macrolidi hanno dimostrato di avere effetti immunomodulatori e antinfiammatori (Amsden, 2005; Kanoh e Rubin, 2010; Zarogoulidis et al., 2012). La gravità e la mortalità causate da infezioni virali respiratorie, inclusa COVID-19, è associata all'eccessiva risposta infiammatoria dell'ospite caratterizzata dalla iperproduzione di citochine (Q Liu et al., 2016; Wang et al., 2012; Huang C et al., 2020). Studi preclinici e clinici hanno dimostrato che i macrolidi regolano la risposta infiammatoria, attenuando la produzione di citochine pro-infiammatorie e promuovendo, inoltre, la produzione di immunoglobuline (Bermejo-Martin et al., 2009). Questi effetti regolatori sulla risposta immune possono ridurre le complicanze delle infezioni virali respiratorie (Lee et al., 2017; Lendermon et al., 2017; Min and Jang, 2012). Per queste proprietà immunomodulanti, i macrolidi (ad es. azitromicina, claritromicina, eritromicina, fidaxomicina) sono stati studiati ampiamente, per il loro potenziale utilizzo come terapia aggiuntiva, in un ampio spettro di infezioni respiratorie virali tra cui l'influenza (Bermejo-Martin et al., 2009; Min e Jang, 2012; Suzuki et al., 2002; Tahan et al., 2007; Zhang et al., 2010).

In questa trattazione, rivolta al ruolo dei macrolidi nella patologia COVID-19, ci focalizziamo su azitromicina, ritenendolo il macrolide più indicato in una possibile combinazione terapeutica. Le ragioni sono legate al miglior profilo di potenziali interazioni farmacologiche, all'assente o ridotto potenziale di allungamento del Qtc che, nella patologia indotta da COVID-19, possono essere rilevanti.

### Azitromicina e infezioni virali

Analisi di un RCT multicentrico, in cui l'uso di macrolidi azitromicina, claritromicina o eritromicina è stato associato a risultati migliori, inclusa la mortalità, in pazienti con danno polmonare acuto (Walkey e Wiener, 2012).

349 pazienti con MERS in condizioni critiche, 136 (39%) hanno ricevuto la terapia con macrolidi. L'azitromicina era il macrolide più comunemente usato (97/136; 71,3%). La terapia con macrolidi era comunemente iniziata prima che

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



il paziente arrivasse nell'unità di terapia intensiva (ICU) (51/136; 37,5%), o il giorno 1 in ICU (53/136; 39%). Al momento del ricovero in terapia intensiva, le caratteristiche di base dei pazienti che hanno ricevuto e non hanno ricevuto macrolidi erano simili, compresi i dati demografici e il punteggio di valutazione dell'insufficienza d'organo sequenziale. Tuttavia, i pazienti che hanno ricevuto azitromicina hanno avuto una maggiore probabilità di essere dimessi dalla terapia intensiva ( $P=0,02$ ). (Arabi et al., 2019).

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

Uno studio pubblicato in marzo 2020, sebbene in un piccolo gruppo di pazienti con COVID-19, dimostra che l'aggiunta di azitromicina alla idrossiclorochina determina un significativo miglioramento della patologia. (Gautret et al., 2020).

A scanso di equivoci, azitromicina non ha un effetto antivirale diretto. In un RCT, pazienti adulti ricoverati in ospedale per l'influenza confermata in laboratorio, sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o oseltamivir da solo, entrambi per 5 giorni. Le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina. Tuttavia, il declino dell'RNA virale non è stato influenzato dall'aggiunta di azitromicina (Lee et al., 2017).

Nelle malattie virali, inclusa Covid-19, l'aspetto clinicamente rilevante di azitromicina è la sua capacità di ridurre il rilascio di citochine pro-infiammatorie IL-6 e IL-12 (Lin et al., 2016). Inoltre, questo farmaco è in grado di ridurre significativamente l'espressione di iNOS, del recettore dei macrofagi pro-infiammatori (CCR7), aumentando l'attività dell'arginasi, e i recettori dei macrofagi anti-infiammatori (MR e CD23) (Cory et al., 2014; Murphy et al., 2008; Gensel et al., 2017)

In aggiunta, azitromicina, oltre all'effetto sulla risposta infiammatoria, potrebbe esercitare un ruolo profilattico nelle complicanze batteriche di tipo pneumococcico e stafilococcico (MSSA) che si verificano con una certa frequenza, come complicanze di infezioni virali respiratorie.

## Co-somministrazione di azitromicina e idrossiclorochina e prolungamento dell'intervallo QT

Nella patologia COVID-19 è emersa la possibilità di associare azitromicina alla idrossiclorochina. Le perplessità su questa associazione nascono dalla possibile interazione farmacologica tra i due farmaci che porterebbe ad un allungamento del QTc.

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



## *Azitromicina e allungamento del QTc*

In seguito ad alcune segnalazioni, è stato ipotizzato che azitromicina possa aumentare il QTc con il rischio di aritmie.

La storia inizia nel 2012, quando la FDA ha notato un piccolo aumento di decessi cardiovascolari e di decessi per qualsiasi causa, tra i pazienti che assumono un ciclo di azitromicina di 5 giorni [Food and Drug Administration, 2012]. Il 12 marzo 2013, la FDA ha pubblicato una comunicazione sulla sicurezza dei farmaci nella quale si avvisa del rischio di azitromicina per i ritmi cardiaci con esiti potenzialmente fatali [Food and Drug Administration, 2013]. In seguito a molti studi, sia precedenti che susseguenti alla nota dell'FDA, questa ha modificato la nota introducendo che il rischio potenziale deve essere valutato quando azitromicina venga usata in presenza di fattori di rischio come il prolungamento dell'intervallo QTc, ipo-potassiemia, ipo-magnesemia, bradicardia o co-somministrazione con farmaci antiaritmici come chinidina, procainamide, dofetilide, amiodarone e sotalolo (farmaci associati al prolungamento all'intervallo QTc). Inoltre la nota dell'FDA era legata alla segnalazione di torsione di punta in seguito all'uso di azitromicina in 12 pazienti (su qualche milione di trattamenti) i quali, ognuno aveva almeno altri due fattori di rischio per torsione di punta.

Studi preclinici di elettrofisiologia hanno dimostrato ampiamente che azitromicina non allunga il QTc. Azitromicina sembra avere un'affinità piuttosto bassa per il canale hERG: ad un'alta concentrazione di 300 mM, è stata riportata un'inibizione del 22,5% della corrente di hERG, con un valore IC50 di 1091 mM, concentrazione totalmente irraggiungibile *in vivo*. Inoltre, la somministrazione endovenosa di azitromicina non è riuscita a produrre un prolungamento significativo dell'intervallo QTc nei cani con blocco atrioventricolare cronico e non è stato riscontrato neanche un aumento della variabilità a breve termine (da battito a battito) nella ripolarizzazione potenziale dell'azione monofasica (Thomsen et al., 2006).

Numerosi altri studi clinici hanno mostrato che l'allungamento del QTc, in seguito a somministrazione di azitromicina, è irrilevante dal punto di vista clinico. (Mosholder et al., 2013; Svanstrom, 2013; Sutton, 2017; Goldstein, 2015).

Inoltre azitromicina è stata usata a lungo termine in pazienti con BPCO o fibrosi cistica senza segnalazioni di morte cardiovascolare (Albert, 2011; Altenburg, 2013).

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

**Segreteria Organizzativa:** Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:** Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:** Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:** Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



## Interazione azitromicina cloroquina/idrossicloroquina

L'interazione è di scarso significato clinico. Con l'intento di valutare l'attività di azitromicina nella malaria, in combinazione con cloroquina o idrossicloroquina, sono stati effettuati studi per valutare l'influenza dei due farmaci sull'allungamento del QTc, visto il noto effetto sul QT della cloroquina e idrossicloroquina. Visto che le alterazioni della durata del potenziale d'azione cardiaco costituisce una misura dell'instabilità cardiaca, associata alla fibrillazione ventricolare di nuova insorgenza, alcuni autori hanno valutato questo parametro in cavie anesteziate dopo somministrazione di azitromicina o cloroquina da sole o in combinazione, a concentrazioni plasmatiche clinicamente appropriate e utilizzate per gestire la malaria. La cloroquina da sola, ma non l'azitromicina, ha prodotto un marcato aumento della durata del potenziale d'azione. L'azitromicina, da sola o in combinazione con la cloroquina, non ha aumentato il potenziale d'azione, rispetto le risposte di base date dalla cloroquina, con nessuna responsabilità aggiuntiva sull'aritmia. (Fossa, 2007).

Pfizer, nel 2012 e su invito della FDA, allo scopo di utilizzare una terapia di combinazione per proteggere dalla malaria e dalle infezioni a trasmissione sessuale in gravidanza, ha svolto uno studio parallelo randomizzato, controllato con placebo, in 116 controlli sani che hanno ricevuto 1000 mg di cloroquina da sola o in combinazione con dosi crescenti di azitromicina (500, 1000 e 1500 mg). La somministrazione concomitante di azitromicina ha aumentato l'intervallo QTc di 5, 7 e 9 ms, rispettivamente (Pfizer Labs, 2013). C'era una perfetta correlazione tra la dose di azitromicina e l'aumento dell'intervallo QTc. Negli anni successivi, vari studi hanno testato la combinazione azitromicina-cloroquina o idrossicloroquina nei pazienti con malaria, senza nessuna segnalazione di morte cardiovascolare. (Sagara et al., 2014; Kimani et al., 2016). La combinazione azitromicina cloroquina o idrossicloroquina è attualmente in uso in Africa, India e Thailandia per la terapia della Malaria.

## Precauzioni per l'uso clinico della combinazione

I dati della letteratura sul rischio di aumento del QT evidenziano che questo si verifica in particolari popolazioni: sindrome del QT lungo, bradicardie, aritmie, grandi anziani, pazienti con scompensi elettrolitici e/o con patologie cardiache pre-esistenti. L'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia sembrano i maggiori fattori scatenanti.

### Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

### Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

### Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

### Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Nei pazienti (soprattutto anziani) che iniziano una terapia combinata con azitromicina e idrossiclorochina si raccomanda:

- Attenta valutazione del quadro clinico del paziente.
- Supplementazione con integratori a base di magnesio e potassio.
- Sospensione dell'eventuale terapia con inibitori di pompa protonica (con l'esclusione dei pazienti con storia documentata di ulcera, sindrome di Zollinger-Ellison) che notoriamente tra gli altri guai riducono l'assorbimento del potassio e del magnesio. Per controllare l'eventuale rimbalzo della produzione di acido cloridrico, che si dovesse manifestare con la sospensione di PPI, si suggerisce di utilizzare farmaci antiacidi (per esempio sucralfato), avendo cura di distanziarne l'assunzione di almeno 3 ore dalla terapia per COVID-19.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

## Bibliografia

Amsden GW (2005). Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*; 55(1):10–21.

Kanoh S, Rubin BK (2010). Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*; 23(3):590–615.

Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K (2012). Macrolides: from *in vitro* anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*; 68(5): 479–503.

Qiang Liu, Yuan-hong Zhou and Zhan-qiu Yang (2016). The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy *Cellular & Molecular Immunology*; 13, 3–10.

Wang J, Nikrad MP, Travanty EA, Zhou B, Phang T, Gao B, Alford T, Ito Y, Nahreini P, Hartshorn K, Wentworth D, Dinarello CA, Mason RJ. (2012). Innate immune response of human alveolar macrophages during influenza A infection. *PLoS One*; 7(3)e29879.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B, (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*; 395: 497–506.

Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA, Al-Omari A, Shalhoub S, Mady A, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A,

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Al Harthy A, Kharaba A, Jose J, Dabbagh T, Fowler RA, Balkhy HH, Merson L, Hayden FG, (2019). Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*; Apr; 81:184-190.

GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D, (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*; Mar 20:105949.

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY, Choi KW, Chan PKS, Kwok A, Lui GCY, Leung WS, Yung IMH, Wong RYK, Cheung CSK, Hui DSC, (2017). Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. *Antiviral Res*; 144: 48–56.

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

Lin SJ, Kuo ML, Hsiao HS, Lee PT (2016). Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. *Int Immunopharmacol*; Nov; 40: 318-326

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

Thomsen, M., Beekman, J., Attevelt, N., Takahara, A., Sugiyama, A, Chiba, Vos MA, (2006) No proarrhythmic properties of the antibiotics moxifloxacin or azithromycin in anaesthetized dogs with chronic-AV block. *Br J Pharmacol*; 149: 10391048.

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

Fossa AA, Wisialowski T, Duncan JN, Deng S, Dunne M, (2007). Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg*; Nov; 77(5): .929-38

Mosholder A, Mathew J, Alexander J, Smith H, Nambiar S, (2013). Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*; 368: 16651668.

Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A, (2013). Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*; 368: 17041712.

Sutton SS, (2017). Is cardiovascular risk a concern when prescribing azithromycin? *JAAPA*. Jan; 30(1): 11-13.

Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, Curtis JL, Dransfield MT, Han MK, Lazarus SC, Make B, Marchetti N, Martinez FJ, Madinger NE, McEvoy C, Niewoehner DE, Porsasz J, Price CS, Reilly J, Scanlon PD, Sciruba FC, Scharf SM, Washko GR, Woodruff PG, Anthonisen NR, (2011). Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*.; 365:689-98.

**Segreteria Organizzativa:**

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

**Sede del Presidente:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

**Sede del Presidente Eletto:**

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

**Sede del Segretario:**

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)



# SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996  
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°  
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI  
**Presidente**

GIUSEPPE CIRINO  
**Presidente Eletto**

GIAMBATTISTA BONANNO  
NICOLETTA BRUNELLO  
ROMANO DANESI  
ANNAMARIA DE LUCA  
PATRIZIA HRELIA  
MARCO PISTIS  
**Consiglieri**

CARLA GHELARDINI  
**Segretario**

ALESSANDRO MUGELLI  
**Past President**

Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG, (2013). Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*; 309: 1251-1259.

Goldstein LH, Gabin A, Fawaz A, Freedberg NA, Schwartz N, Elias M, Saliba W, (2015). Azithromycin is not associated with QT prolongation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; 24: 1042–1048.

Pfizer Labs, 2013  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/050693s023,050730s031lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050693s023,050730s031lbl.pdf) (accessed April 2020).

Sagara I, Oduro AR, Mulenga M, Dieng Y, Ogutu B, Tiono AB, Mugenyi P, Sie A, Wasunna M, Kain KC, Djimé AA, Sarkar S, Chandra R, Robbins J, Dunne MW, (2014). Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. *Malar J.*; Nov 25; 13:458. doi: 10.1186/1475-2875-13-458.

Kimani J, Phiri K, Kamiza S, Duparc S, Ayoub A, Rojo R, Robbins J, Orrico R, Vandembroucke P, (2016). Efficacy and Safety of Azithromycin-Chloroquine versus Sulfadoxine-Pyrimethamine for Intermittent Preventive Treatment of *Plasmodium falciparum* Malaria Infection in Pregnant Women in Africa: An Open-Label, Randomized Trial. *PLoS One*; Jun 21; 11(6): e0157045. doi: 10.1371/journal.pone.0157045. eCollection 2016.

Gautret P, (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*; Mar 20:105949.

*Segreteria Organizzativa:*

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia  
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: [presidente@sif-farmacologia.it](mailto:presidente@sif-farmacologia.it) – [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it)

*Sede del Presidente:*

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia  
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: [giorgio.racagni@unimi.it](mailto:giorgio.racagni@unimi.it)

*Sede del Presidente Eletto:*

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia  
Tel. +39 081678442 – E-mail: [cirino@unina.it](mailto:cirino@unina.it)

*Sede del Segretario:*

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia  
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: [carla.ghelardini@unifi.it](mailto:carla.ghelardini@unifi.it)

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>