

Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, М. А. Крыхтина
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ ИНФЕКЦИЙ
НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: МЕСТО МАКРОЛИДОВ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ФАРМАКОТЕРАПІЮ ІНФЕКЦІЙ
НИЖНИХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ: МІСЦЕ МАКРОЛІДІВ

Т. О. Перцева, Т. В. Кіреєва, М. А. Крихтіна

Резюме

У статті представлено аналіз сучасної літератури про практику застосування макролідів у пацієнтів з інфекціями нижніх дихальних шляхів (ІНДШ). Розглянуто варіанти застосування різних схем і дозувань макролідів у хворих на ХОЗЛ (у період загострення та ремісії), негоспітальну пневмонію (НП), муковісцидоз і бронхоектатичну хворобу (БЕХ).

Було розглянуто понад 50 досліджень, в яких вивчалися не тільки антибактеріальні, а також плейотропні ефекти макролідів, їх протівірусні властивості, вплив на бактеріальну вірулентність, руйнування біоплівки, імуномодулюючі ефекти.

В огляд включені дані метааналізу за період з 1999 по 2014 рр., присвяченого вивченню застосування макролідів при загостренні ХОЗЛ, муковісцидозу, БЕХ, а також їх вплив на прогноз і перебіг НП.

Отримані дані свідчать про ефективність застосування макролідів для лікування і профілактики загострень у хворих на ХОЗЛ, муковісцидоз і БЕХ для яких характерні часті загострення. Застосування цієї групи антибіотиків в профілактичних цілях у інших категорій пацієнтів, недоцільно через ризик розвитку макролід-стійких збудників.

Ключові слова: макроліди, інфекції нижніх дихальних шляхів.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 3, С. 49–55.

Перцева Татьяна Алексеевна

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Зав. кафедрой факультетской терапии

и эндокринологии

Член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор

9, ул. Дзержинского, г. Днепропетровск, 49044

Тел.: 380567135257, dsma@dsma.dp.ua

CURRENT VIEW ON PHARMACOTHERAPY OF LOW RESPIRATORY
TRACT INFECTIONS: THE PLACE FOR MACROLIDES

T. O. Pertseva, T. V. Kireieva, M. A. Krychtina

Abstract

The paper presents an analysis of the current literature on the practice of macrolides use in patients with lower respiratory tract infections (LRTI). The various regimens and doses of macrolides in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation and remission, community-acquired pneumonia (CAP), cystic fibrosis (CF) and bronchiectasis (BE) were analyzed.

There was reviewed over 50 studies which examined not only antibacterial effects of macrolides, but pleiotropic, antiviral, virulence modifying, biofilm lysis, and immunomodulatory effects as well.

The survey included data from meta-analyses of the studies on macrolides in COPD, CF, BE and CAP for the period from 1999 to 2014 years.

The findings confirmed high effectiveness of macrolides in management of LRTI. The use of this group of antibiotics for prophylaxis is not justified due to high risk of microbial resistance.

Key words: macrolides, low respiratory tract infections.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 3:49–55.

Tatyana A. Pertseva

Dnepropetrovsk State Medical Academy

Head of the department of faculty therapy and endocrinology

Corresponding member of National Academy

of Medical Sciences of Ukraine, professor

9, Dzerzhynskiy str., Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

Tel.: 380567135257, dsma@dsma.dp.ua

Актуальность

Инфекции дыхательных путей — это наиболее распространенные и потенциально опасные виды инфекций, которые являются одной из ведущих социально значимых проблем здравоохранения. По частоте обращений за первичной медицинской помощью они занимают первое место и составляют 25 % от общей обращаемости [11, 39]. Но, по сравнению с гриппом и инфекциями верхних дыхательных путей, наиболее неблагоприятными являются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), особенно негоспитальная пневмония (НП), инфекционное обострение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), а также муковисцидоз и бронхоэктатическая болезнь (БЭБ) [11].

Пневмония занимает первое место по летальности среди инфекционных заболеваний и шестое место по показателям общей смертности в мире [1, 4]. В Украине в 2012 г. по данным официальной статистики заболеваемость взрослых пневмонией составила 414,4 на 100 тыс. населения, а смертность — 10,3 на 100 тыс. населения [5].

Обострения ХОЗЛ являются одной из ведущих проблем в здравоохранении, так как экономические затраты на их лече-

ние неуклонно растут, а частые и длительные обострения ведут к значительному ухудшению качества жизни пациентов и ранней инвалидизации. Ежегодно в мире в связи с обострениями ХОЗЛ умирает более 2,75 миллионов человек (по данным ВОЗ).

Ключевое место в развитии обоих заболеваний занимают бактериальные возбудители, при пневмониях бактериальная этиология прослеживается в 95 % случаев [4], а при инфекционных обострениях ХОЗЛ на их долю приходится 50–60 % случаев [2, 41].

Единственным вариантом этиотропной терапии бактериальных респираторных инфекций на сегодняшний день остается применение антибактериальных препаратов (АБП) (Жаркова Л.П. и соавт., 2011).

Согласно последним клиническим протоколам, рекомендациям и руководствам в Украине [6, 7], которые совпадают с международными, в настоящее время в качестве основной этиотропной терапии ИНДП применяются три группы АБП: β-лактамы, респираторные фторхинолоны и макролиды. Препаратами первой линии являются β-лактамы и макролиды, респираторные фторхинолоны являются альтернативными. В настоящее время вопрос об использовании макролидов является достаточно актуальным. Было проведено множество исследований, направленных на изучение не только антибак-

териальных свойств макролидов, но и их плейотропных эффектов [19, 34, 35, 54]. Поэтому целью данной работы было осветить, обобщить и сравнить современные взгляды на фармакотерапию ИНДП с учетом применения макролидов.

Общие сведения о макролидах

Современные макролиды являются наиболее часто назначаемыми антибиотиками, особенно в амбулаторной практике. Ведущим показанием для их назначения являются внебольничные инфекции дыхательных путей. Такое широкое применение современных макролидных антибиотиков имеет серьезные основания.

Макролиды — антибиотики, которые применяются с 1952 года, когда был синтезирован первый препарат этой группы — эритромицин. В 70–80-х годах, когда были открыты атипичные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, легионеллы) интерес к макролидам возрос. Это послужило основой для разработки новых «улучшенных» макролидных антибиотиков [9].

Современная классификация макролидов, представляет собой 3 группы, которые сформированы в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце (табл. 1).

Таблица 1

Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные		
Эритромицин		Спирамицин
		Джозамицин
		Мидекамицин
Полусинтетические		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамина ацетат
Рокситромицин		

Механизм и спектр действия макролидов

Механизм действия макролидов заключается в их способности связываться с 50 S единицей рибосомы, что приводит к нарушению белкового синтеза микроорганизма. Накапливаясь в фагоцитах в высоких концентрациях, макролиды способствуют внутриклеточной гибели патологического агента. Наряду с этим, макролиды стимулируют механизмы неспецифической защиты организма [9, 28, 37]. Действие этой группы антибиотиков обычно является бактериостатическим, однако в высоких концентрациях, они могут обладать и бактерицидными свойствами. Такой эффект макролиды проявляют против *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) [9].

Спектр действия эритромицина во многом соответствует спектру других представителей этой группы (табл. 2) [8, 58].

Однако имеются некоторые отличия у разных представителей макролидов. Так, азитромицин превосходит другие препараты в отношении действия на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* включая их бета-лактомазопродуцирующие штаммы, а кларитромицин оказывает выраженный антибактериальный эффект на *S. aureus*. Но при этом метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* устойчивы ко всем макролидам. Также

Таблица 2

Спектр действия антибиотиков-макролидов

Грамположительная флора	Грамотрицательная флора	Внутриклеточные агенты
<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>) <i>Coagulase-negative staphylococcus</i>	<i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (<i>H. parainfluenzae</i>) <i>Bordetella pertussis</i> (<i>B. pertussis</i>)	<i>Chlamidia pneumoniae</i> (<i>C. pneumoniae</i>) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (<i>M. pneumoniae</i>) <i>Legionella pneumophila</i> (<i>L. pneumophila</i>)

кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на бета-гемолитические стрептококки группы A (*S. pyogenes*) и стрептококки группы B (*S. galactiae*). Азитромицин по активности в отношении хламидий, микоплазм, уреоплазм и легионелл *in vitro* стоит на втором месте после кларитромицина, но при этом *in vivo* его активность в отношении этих внутриклеточных патогенов превышает активность других макролидов из-за его чрезвычайно высокой способности проникать в клетки [22].

Все макролиды оказывают сходное по выраженности действие на пневмококк, причем 16-членные макролиды (спирамицин) эффективны также в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину и эритромицину.

Все макролиды относятся к наименее токсичным антибиотикам [3].

Многие макролиды обладают постантибиотическим эффектом, однако у азитромицина он выражен наиболее ярко, и сохраняется от 5 до 7 дней после отмены препарата [23, 24, 26, 37].

Макролиды обладают не только антимикробным эффектом, но и способны оказывать противовоспалительное, противовирусное действие [10, 12, 13, 16, 17], снижать продукцию мокроты [27–30] и производство антимикробного пептида [30], в дополнение ко всему тормозить образование альгината биопленок и снижать выработку бактериями вирулентных факторов [32, 33]. Эти плейотропные свойства макролидов были изучены во множественных исследованиях (табл. 3).

Таблица 3

Противоспалительные и физиологические эффекты применения макролидов

Авторы исследования	Исследуемый эффект
Takizawa H., 2000; Suzuki T., 2001; Kikuchi, 2002; Banerjee, 2004	Модуляция секреции провоспалительных цитокинов
Tamaoki J., 1995; Rubin, 1997; Tagaya, 2002; Inoue, 2006; Araki, 2010	Модуляция секреции муцина
Kadota J., 1993; Khair, 1995, Villagrasa, 1997.	Ингибирование хемотаксиса нейтрофилов
Yamasawa H., 2004	Ингибирование выживания нейтрофилов
Ishizawa K., 2005.	Стимуляция секреции дефенина
Khair O. A., 1995; Tateda K., 2001; Takaki M., 2003; Wozniak D. J., 2004; Anderson R., 2007; Araki N., 2010;	Антибактериальный эффект
Sato Tsurita M., 2001; Tsurita M., 2001; Suzuki T., 2001; Miyamoto D., 2008; Kido H., 2004, Gielen V., 2010	Противовирусный эффект

Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты макролидов

Наиболее выраженными у макролидов являются иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях макролидов, в частности азитромицина, и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов [13, 18, 48], реализуется оно в две фазы. В первую фазу происходит повышение продукции супероксида нейтрофилами и стимуляция их дегрануляции. Стимулируется секреция интерлейкинов (IL): IL-1, IL-2, IL-4 и повышается активность Т-киллеров. После ликвидации патогена начинается вторая фаза, в которую происходит ускорение апоптоза нейтрофилов, ингибируется продукция провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа)), снижается образование высокоактивных соединений кислорода (NO) и медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, что способствует прекращению воспалительной реакции [19, 21, 32, 48].

Так, в исследованиях Takizawa H. et al. (2000) было продемонстрировано, что представители макролидов эритромицин и рокситромицин оказывают действие на эпителиальные клетки бронхола, подавляя синтез мРНК и высвобождая IL-8 путем активации ядерного фактора-кВ и активации протеина-1 [48, 54].

Kadota J. et al. (1993) выявили, что количество нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с диффузным панbronхитом, уменьшилось после приема эритромицина. Также после лечения снижалась хемотаксическая активность нейтрофилов [33].

Kudoh S. et al. (1998) были первыми исследователями, которые провели ретроспективное исследование, направленное на изучение действия эритромицина при диффузном панbronхите (ДПБ). Они показали, что низкие дозы эритромицина уменьшают проявление симптомов ДПБ и увеличивают прогноз выживаемости. Ученые установили, что у больных в крови было отмечено снижение нейтрофилов, IL-8. Эти свойства макролидов относят не к их антимикробным эффектам, а к противовоспалительным [36].

Противовирусное действие макролидов

Tsurita M. et al. (2001) сообщили, что эритромицин и кларитромицин увеличивали продолжительность жизни мышей, инфицированных вирусом гриппа. Также исследователями было показано, что эритромицин и кларитромицин индуцировали производство интерферона IL-12 и оксида азота, что уменьшало повреждение легких и степень тяжести пневмонии [57].

Kido H. et al. (2004), а также Miyamoto D. et al. (2008) продемонстрировали, что при непосредственном введении в дыхательные пути кларитромицина у мышей, подавлялся рост вируса гриппа [35, 38]. Кроме того, Yamaya M. et al. (2010) сообщили, что кларитромицин уменьшал размножение вирусов и продукцию цитокинов в эпителиальных клетках слизистой трахеи человека, у больных инфицированных сезонным вирусом гриппа типа А (H₃N₂), за счет угнетения вирусной экспрессии и репликации вирусной РНК [61].

Gielen V. et al. (2010) показали, что у пациентов, инфицированных риновирусом, на фоне приема азитромицина, увеличивалась продукция интерферонов, а также снижалась про-

должительность обострений при ХОЗЛ [26]. Asada M. et al. (2009) также сообщали, что макролиды обладают ингибирующим действием по отношению к риносцинтивирусной инфекции [17].

Влияние макролидов на бактериальную вирулентность и разрушение биопленок

Anderson R. et al. (2007) продемонстрировали, что кларитромицин сокращает выработку пневмолизина, который является ключевым фактором вирулентности при заражении *S. pneumoniae* [14]. Макролиды уменьшают производство провоспалительных цитокинов, растворимой молекулы внутриклеточной адгезии (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1)) и муцина в эпителиальных клетках дыхательных путей в ответ на выработку эндотоксина и продуктов жизнедеятельности *H. Influenza* [15, 31, 32, 52].

Азитромицин улучшает целостность эпителиальных клеток дыхательных путей при синегнойной инфекции [29, 42]. Эти данные позволяют предположить, что макролиды могут ингибировать факторы воспаления, вызванные бактериями, которые вызывают обострение при ХОЗЛ. Кроме того, кларитромицин ингибирует движение *P. aeruginosa* [60], а азитромицин ингибирует чувствительные рецепторы *P. aeruginosa*, которые отвечают за выработку вирулентности [23, 42, 56]. Также применение кларитромицина при *P. aeruginosa* изменяло структуру и архитектуру биопленки. Этот механизм реализуется через торможение образования альгината биопленки, путем ингибирования одного из ферментов, принимающих участие в его синтезе [60]. Эти результаты показывают, что макролиды могут модулировать вирулентность бактерии на ранних и поздних стадиях ХОЗЛ.

Влияние на секрецию муцина

Tamaoki J. et al. (1995) [55] и Shimizu T. (2003) [45] провели исследование, которое заключалось в определении эффективности длительного приема кларитромицина у больных с обильным выделением мокроты (ХОЗЛ, БЭБ). Авторы сообщают, что лечение кларитромицином (по 100 мг дважды в день) привело к уменьшению выделения мокроты [20, 55]. Аналогичные результаты были получены Tagaya E. et al. (2002) [51].

Влияние макролидов на обострения ХОЗЛ

Было проведено множество исследований по изучению влияния макролидов у больных с инфекционными обострениями ХОЗЛ (табл. 4).

В исследовании Suzuki T. et al. (2001) было выявлено, что среднее число обострений и среднее число ОРВИ у пациентов, принимавших эритромицин, была ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, частота госпитализаций в группе контроля была выше, чем в группе эритромицина. Также авторы пришли к выводу, что терапия эритромицином благотворно влияет на профилактику обострений ХОЗЛ. Тем не менее, исследователи отметили, что терапия эритромицином показана больным ХОЗЛ только с высоким риском обострений в связи с потенциальной возможностью развития эритромицин-устойчивых возбудителей [50].

Для изучения влияния макролидов на обострения ХОЗЛ было проведено другое исследование Albert R. K. et al. (2011). В ходе исследования было выявлено, что в группе больных,

Таблиця 4

Клинические эффекты макролидов больных с ХОЗЛ

Автор исследования	Препарат	Эффект
Suzuki T., 2001, n = 109	Эритромицин	Снижение частоты обострений и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)
Banerjee D., 2004, n = 67	Кларитромицин	Частота обострений не менялась
Seemungal T., 2008, n = 109	Эритромицин	Снижение частоты обострений, укорочение продолжительности обострений. Отсрочка следующих обострений
He Z., 2010, n = 36	Эритромицин	Снижение частоты обострений, удлинение времени до первого обострения
Blasi F., 2010, n = 22	Азитромицин	Снижение частоты обострений, удлинение времени до первого обострения, улучшения качества жизни
Albert R., 2011, n = 1142	Азитромицин	Снижение частоты обострений, уменьшение продолжительности обострений. Удлинение времени до первого обострения.
Yamaya M., 2008, n = 123	Эритромицин или кларитромицин	Снижение частоты обострений, количества госпитализаций
COLUMBUS, 2014, n = 92	Азитромицин	Снижение частоты обострений

применявших азитромицин, удлинялся период до первого обострения, и снижалась частота обострений в сравнении с группой больных, принимающих плацебо (частота обострений в группе азитромицина — 1,48, в группе плацебо — 1,83). Кроме того, у лиц, получающих азитромицин, было отмечено улучшение качества жизни согласно опроснику Госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) [12].

Gomez J. et al. (2000) также занимались исследованием эффектов азитромицина у больных ХОЗЛ. Авторы сообщили, что частота обострений и количество госпитализаций была ниже в группе пациентов, принимающих азитромицин [27].

Другие исследователи занимались изучением влияния длительного приема макролидов у больных ХОЗЛ. Так, Suzuki T. et al. (2001), Seemungal T. A. et al. (2008) продемонстрировали, что частота обострений и их продолжительность в группе пациентов, принимающих эритромицин, была ниже, чем в группе, получавшей плацебо [43, 49].

В исследовании He Z. Y. et al. (2010) было показано, что терапия эритромицином уменьшила количество обострений и увеличила время до следующего обострения у больных ХОЗЛ. Количество нейтрофилов и нейтрофильной эластазы в мокроте было меньше в группе пациентов, принимавших эритромицин. В этом исследовании авторы также пришли к выводу, что лечение эритромицином у больных ХОЗЛ способствует уменьшению воспаления дыхательных путей и уменьшению частоты обострений, поэтому эритромицин может быть использован у больных ХОЗЛ, страдающих частыми обострениями [30].

Banerjee D. et al. (2004) провели исследование, в котором частота обострений в группе больных, принимавших кларитромицин, практически не отличалась от группы плацебо.

Хотя при этом частота обострений ХОЗЛ в целом в этом исследовании была ниже по сравнению с результатами других работ. Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что терапия макролидами может быть использована только у тех больных, которые страдают частыми обострениями [19, 43, 50].

В одном из последних исследований COLUMBUS (2014) авторы продемонстрировали влияние азитромицина у пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ. После учета всех факторов было показано, что использование азитромицина значительно снижает риск обострения ХОЗЛ по сравнению с плацебо [44].

В ряде исследований было оценено, может ли длительный прием макролидов снижать риск обострений при ХОЗЛ, эти данные оказались достаточно противоречивыми [21, 53].

Влияние макролидов на течение негоспитальной пневмонии

Учитывая, что согласно приказу МОЗ Украины № 128 [6] макролиды являются препаратом выбора у больных пневмонией, начиная с первой клинической группы, было проведено множество исследований, изучающих особенности их применения. В некоторых из них рассматривалось влияние макролидов (как в монотерапии, так и в комбинации с β-лактамами) на тяжесть течения пневмонии, длительность пребывания в стационаре, уровень летальности (табл. 5) [4].

Таблиця 5

Влияние макролидов на течение НП

Автор исследования	Исследуемые препараты	Полученный эффект
Zervos M. et al., 2004, n = 212	Цефтриаксон в комбинации с азитромицином, в сравнении с левофлоксацином	Положительный эффект в лечении наблюдался в 91,5 % по сравнению с 89,3 %
Feldman R. B. et al., 2003, n = 442	Монотерапия азитромицином	Сокращение времени пребывания в стационаре. Снижение уровня летальности и частоты перевода в отделение интенсивной терапии
Garcia E. et al, 2005, n = 1391	Макролиды в комбинации с β-лактамами в сравнении с монотерапией β-лактамами	Снижение уровня летальности — 6,9 % по сравнению с 13,3 %
Stahl J. E. et al, 1999, n = 76	Макролиды в комбинации с β-лактамами	Сокращение сроков пребывания в стационаре

Zervos M. et al. (2004) провели многоцентровое исследование, в котором изучалась эффективность применения азитромицина в комбинации с цефтриаксоном по сравнению с левофлоксацином в качестве монотерапии. Ученые пришли к выводу, что у больных со среднетяжелой и тяжелой НП комбинация цефалоспоринов III поколения с макролидами столь же эффективна, как и монотерапия респираторными фторхинолонами. Однако комбинированная терапия макролидами и цефалоспоринов III поколения является предпочтительнее в качестве терапии первой линии у пациентов с негоспитальной пневмонией 2–3 клинической группы, так как позволяет минимизировать риск развития полирезистентных нозокомиальных грамотрицательных штаммов бактерий [62].

Feldman R. B. et al. (2003) изучали применение азитромицина. В данной работе ученые оценили эффективность монотерапии азитромицином у лиц, госпитализированных с НП легкой и средней степени тяжести. Средняя продолжительность пребывания в стационаре при монотерапии азитромицином (4,35 суток) была меньше, чем при терапии антибиотиками, рекомендованными (5,73 суток) и не рекомендованными American Thoracic Society (ATS) (6,21 суток). Уровень летальности, частота перевода в отделение интенсивной терапии и повторной госпитализации были сопоставимы во всех трех исследуемых группах. Для лечения пациентов, госпитализированных с НП легкой и средней степени тяжести, монотерапия азитромицином столь же эффективна, как и другие рекомендованные ATS схемы антибиотикотерапии [24].

García Vazquez E. et al. (2005) изучали влияние макролидов и β-лактамов антибиотиков по сравнению с монотерапией β-лактамами на показатели летальности у пациентов с НП. Результаты исследования показали, что добавление макролидного антибиотика к β-лактаму приводило к снижению летальности пациентов с НП независимо от тяжести заболевания [25].

Stahl J. E. et al. (1999) исследовали влияние макролидов, включенных в состав стартовой антибиотикотерапии, на длительность пребывания в стационаре пациентов с НП. Авторы пришли к выводу, что включение цефтриаксона в состав стартовой терапии не оказывало влияния на сроки пребывания больных в стационаре, а включение макролидов в состав комбинированной стартовой антибиотикотерапии пациентов с НП способствует сокращению сроков их пребывания в стационаре [47].

Терапия макролидами больных муковисцидозом

У пациентов с муковисцидозом часто наблюдается присоединение вторичной инфекции. Чаще всего она представлена *P. aeruginosa*, именно поэтому применение макролидов с антибактериальной целью у данной категории больных не используется. Однако в исследовании Saiman L. et al. (2012) изучались плейотропные эффекты азитромицина у больных муковисцидозом. Исследователи отметили, что через 28 дней в группе больных, принимавших азитромицин, в сыворотке отмечалось снижение количества нейтрофилов, С-реактивного белка, кальпротектина, а также сывороточного амилоида А. Было также изучено влияние азитромицина на синегнойную палочку — показано, что азитромицин не оказывает прямого бактерицидного действия на *P. aeruginosa*, но может снижать вирулентность микроорганизма путем ингибирования образования им биопленки, тем самым снижая возможность прикрепления бактерий к эпителиальным клеткам, а также угнетают подвижность бактерий [40].

Southern K. W. et al. (2011) продемонстрировали, что долгосрочная терапия макролидами больных муковисцидозом улучшает функцию легких, снижает риск инфекционных обострений, уменьшает потребность в дополнительном назначении антибиотиков [46].

Robinson et al. (2012) исследовали влияние кларитромицина на обострения, количество мокроты у больных муковисцидозом. Выяснилось, что в группе больных, принимавших макролиды, в сравнении с группой плацебо отмечалось снижение числа легочных обострений, уменьшалось количество мокроты, в мокроте снижалось содержание провоспалительных цитокинов [41].

Применение макролидов у больных с бронхоэктазами

Эффективность длительного приема макролидов у больных муковисцидозом дала основание для изучения этих препаратов применительно к больным с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом. Независимо от происхождения бронхоэктазов, они ведут к возникновению порочного круга: инфицирование дыхательных путей обуславливает развитие воспаления, а оно, в свою очередь, к дальнейшему повреждению легких [20].

В одном из последних исследований Wong C et al. (2012), в котором принял участие 141 пациент (в возрасте старше 18 лет) с диагнозом БЭБ, было исследовано влияние азитромицина на количество обострений. Исследователи продемонстрировали, что за период в 6 месяцев в группе больных, принимавших азитромицин, количество обострений на одного пациента составило 0,59 случаев, а в группе плацебо — 1,57 случаев. Однако при оценке влияния азитромицина на качество жизни (согласно опроснику SGRQ) различия между группами обследованных не наблюдалось [59].

Выводы

Практика использования макролидов существует более 50 лет, однако и на сегодняшний день их применение остается актуальным. Данные последних исследований, направленных на изучение применения макролидов у больных с ИНДП, свидетельствуют об их эффективном использовании при лечении и профилактике обострений у больных ХОЗЛ, муковисцидозом и БЭБ.

Анализ последних работ показал интерес не только к антибактериальным свойствам макролидов, но и к их плейотропным эффектам. Были изучены их противовирусные, иммуномодулирующие свойства, а также способность влиять на бактериальную вирулентность. В связи с обнаружением новых эффектов от применения макролидов, дальнейшее изучение этой группы препаратов является перспективным.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Тяжелая внебольничная пневмония [Текст] / С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Русский медицинский журнал — 2010. — № 5. — С. 25–29.
2. Дзюблик, А. Я. Обострение ХОЗЛ: современные принципы лечения [Текст] / А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал — 2011. — № 2. — С. 8–9.
3. Лукьянов, С. В. Клиническая фармакология макролидов [Текст] / С. В. Лукьянов. // Consilium medicum. — 2004. — № 10. — С. 769–773.
4. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) [Текст] / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонолог. журнал. — 2012. — № 4. — С. 5–17.
5. Пневмонії у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Навчальний посібник [Текст] / за ред. Ю. І. Фещенко. — Київ, 2013.
6. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — Київ, 2007. — 146 с.
7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації

REFERENCES

1. Avdeyev SN, Chuchalin AG. Tyazhelaya vnebolnychnaya pnevmoniya (Severe community-acquired pneumonia). *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;No 5:25–29.
2. Dzyublyk AY. Obostreniye KHOZL: sovremennyye printsipy lecheniya (Exacerbation of COPD: modern management principles). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2011;No 2: 8–9.
3. Lukyanov SV. *Klinicheskaya farmakologiya makrolidov* (Clinical pharmacology macrolides). *Consilium medicum*. 2004;No 10:769–773.
4. Feshchenko Yul, et al. *Negospitalna pnevmoniya u doroslykh osib: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka. antybakterialna terapiya (proekt klinichnykh nastanov)* (Community acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (draft clinical guidelines)). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2012;No 4:5–17.
5. Feshchenko Yul. *Pnevmoniyi u doroslykh osib: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka. antybakterialna terapiya. Navchalnyy posibnyk* (Pneumonias in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy. Tutorial). Kyiv. 2013.
6. *Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy za spetsialnistyu*

- медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень «Пулмонологія» Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. — Київ, 2013.
8. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов // Под ред. Л. С. Страчунского. — Боргес. — 2002. — 379 с.
 9. Страчунский, Л. С. *Макролиды в современной клинической практике* [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов // Клиническая медицина. — 2012 — № 3. — С. 23–30.
 10. Федосеева, Г. Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия [Текст] / Г. Б. Федосеева // Под ред. Г. Б. Федосеева. — СПб.: Нормед-издат, 1998.
 11. Чучалин, А. Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 1999. — № 2. — С. 6–9.
 12. Albert, R. K. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD [Text] / R. K. Albert, J. Connett, W. C. Bailey // The New England Journal of Medicine. — 2011. — Vol. 365. — P. 689–698.
 13. Amsden, G. W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions [Text] / G. W. Amsden // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2005. — Vol. 55 (1). — P. 10–21.
 14. Anderson, R. Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolideresistant strains of *Streptococcus pneumoniae* [Text] / R. Anderson, H. C. Steel, R. Cockeran // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2007. — Vol. 59. — P. 224–229.
 15. Araki, N. Azithromycin inhibits nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced MUC5AC expression and secretion via inhibition of activator protein-1 in human airway epithelial cells [Text] / N. Araki, K. Yanagihara, Y. Morinaga // European Journal of Pharmacology. — 2010. — Vol. 644. — P. 209–214.
 16. Arroll, B. Antibiotics for the common cold [Text] / B. Arroll, T. Kenealy // The Cochrane Library. — 2013. — Vol. 6. — P. 12–13.
 17. Asada, M. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells / M. Asada, M. Yoshida, T. Suzuki [Text] // Journal Elsevier. — 2009. — Vol. 83. — P. 191–200.
 18. Baarends, E. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E. Baarends, A. Schols, R. Mostert // The European Respiratory Journal. — 1997. — Vol. 10(12). — P. 2807–2813.
 19. Banerjee, D. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate to severe stable COPD: a randomized controlled trial [Text] / D. Honeybourne, O. A. Khair // Treatments Respiratory Medicine. — 2004. — Vol. 3. — P. 59–65.
 20. Barker, A. F. Bronchiectasis [Text] / A. F. Barker // The New England Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 346. — P. 1383–1393.
 21. Berenson, C. S. Impaired alveolar macrophage response to *Haemophilus antigens* in chronic obstructive lung disease [Text] / C. S. Berenson, C. T. Wrona, L. J. Grove et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2006. — Vol. 174. — P. 31–40.
 22. Cazzola, M., Antibiotics and the Lung [Text] / Cazzola M., Blasi F., Ewig S. // European Respiratory Monograph. — 2004. — Vol. 9. — P. 28.
 23. Comte, R. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / R. Comte, J. C. Pechere, T. Kohler // Antimicrob Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 1930–1933.
 24. Feldman, R. B. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 31/2-year experience from a veterans affairs hospital [Text] / R. B. Feldman, D. C. Rhew, J. Y. Wong, R. A. Charles, M. B. Goetz // American Thoracic Society. — 2003. — Vol. 163(14). — P. 18–26.
 25. Garcia Vazquez, E. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone [Text] / E. Garcia Vazquez, J. Mensa, J. A. Martinez // European Journal of Clinical Microbiology. — 2005. — Vol. 24. — P. 190–95.
 26. Gielen, V. Azithromycin induces antiviral responses in bronchial epithelial cells [Text] / V. Gielen, S. Johnston, M. Edwards // European Respiratory Journal. — 2010. — Vol. 36. — P. 646–654.
 27. Gomez, J. Prospective, comparative study (1994–1998) of the influence of short-term prophylactic treatment with azithromycin on patients with advanced COPD [Text] / J. Gomez, V. Banos, E. Simarro // Revista Espanola de Quimioterapia. — 2000. — Vol. 13. — P. 379–383.
 28. Greenwood, D. Antimicrobial Chemotherapy [Text] / D. Greenwood et al. // Oxford. — 1995. — Vol. 4. — P. 43–49.
 29. Halldorsson, S. Azithromycin maintains airway epithelial integrity during *Pseudomonas aeruginosa* infection [Text] / S. Halldorsson, T. Gudjonsson, M. Gottfredsson // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. — 2010. — Vol. 42. — P. 62–68.
 30. He, Z. Y. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Z. Y. He, L. Ou, J. Q. Zhang // Respiration. — 2010. — Vol. 80. — P. 445–452.
 31. Inoue, D. Erythromycin attenuates MUC5AC synthesis and secretion in cultured human tracheal cells infected with RV14 [Text] / D. Inoue, H. Kubo, T. Sasaki // Respirology. — 2008. — Vol. 13. — P. 215–220.
 32. Ishida, Y. Effects of macrolides on antigen presentation and cytokine production by dendritic cells and T lymphocytes [Text] / Y. Ishida, Y. Abe, Y. Harabuchi // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2007. — Vol. 71. — P. 297–305.
 33. Kadota, J. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis [Text] / J. Kadota, O. Sakito, S. Kohno // The American Review of Respiratory Disease. — 1993. — Vol. 147. — P. 153–159.
 34. Khair, O. A., Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells [Text] / O. A. Khair, J. L. Devalia, M. M. Abdelaziz // The European Respiratory Journal. — 1995. — Vol. 8 — P. 1451–1457.
 35. Kido, H. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential [Text] / H. Kido, Y. Okumura, H. Yamada // The Journal of Biological Chemistry. — 2004 — Vol. 385. — P. 1029–1034.
 - “Pulmonologiya”: Nakaz MOZ Ukrainy № 128 vid 19.03.2007 (On approval of clinical protocols of care in specialty “Pulmonology”: Decree of MOH of Ukraine № 128 from 19.03.2007). Kyiv. 2007;146 p.
 7. Pro zatverdzhennya ta vprovadzheniya medyko-tehnologichnykh dokumentiv pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen “Pulmonologiya” Nakaz MOZ Ukrainy № 555 vid 27.06.2013 (On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease «Pulmonology». Decree of MOH of Ukraine № 555 from 06.27.2013). Kyiv. 2013.
 8. Stracunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. *Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii* (Practical guidance on anti-infective chemotherapy). Borges. 2002;379 p.
 9. Stracunskiy LS, Kozlov SN. *Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike* (Macrolides in modern clinical practice). *Klinicheskaya Meditsina*. 2012;No 3:23–30.
 10. Fedoseyeva GB. *Mekhanizmy vospaleniya bronkhov i legkikh i protivovospalitel'noy terapiya* (Mechanisms of inflammation of the bronchi and lungs and anti-inflammatory therapy). SPb: Nomer-izdat. 1998.
 11. Chuchalin AG. *Infektsionnyye zabolevaniya nizhnego otdela dykhatelnykh putey* (Infectious diseases of the lower respiratory tract). *Pulmonologiya*. 1999;No 2:6–9.
 12. Albert RK, Connett J, Bailey WC. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. The New England Journal of Medicine. 2011;365:689–698.
 13. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55(1):10–21.
 14. Anderson R, Steel HC, Cockeran R. Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolideresistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;59:224–229.
 15. Araki N, Yanagihara K, Morinaga Y. Azithromycin inhibits nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced MUC5AC expression and secretion via inhibition of activator protein-1 in human airway epithelial cells. *European Journal of Pharmacology*. 2010;644:209–214.
 16. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for the common cold. *The Cochrane Library*. 2013;6:12–13.
 17. Asada M, Yoshida M, Suzuki T. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *Journal Elsevier*. 2009;83:191–200.
 18. Baarends E, Schols A, Mostert R. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The European Respiratory Journal*. 1997;10(12):2807–2813.
 19. Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate to severe stable COPD: a randomized controlled trial. *Treatments Respiratory Medicine*. 2004;3:59–65.
 20. Barker AF. Bronchiectasis. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346:1383–1393.
 21. Berenson CS, Wrona CT, Grove LJ, et al. Impaired alveolar macrophage response to *Haemophilus antigens* in chronic obstructive lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;174:31–40.
 22. Cazzola M, Blasi F, Ewig S. Antibiotics and the Lung. *European Respiratory Monograph*. 2004;9:28.
 23. Comte R, Pechere JC, Kohler T. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1930–1933.
 24. Feldman RB, Rhew DC, Wong JY, Charles RA, Goetz MB. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 31/2-year experience from a veterans affairs hospital. *American Thoracic Society*. 2003;163(14):18–26.
 25. Garcia Vazquez E, Mensa J, Martinez JA. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *European Journal of Clinical Microbiology*. 2005;24:190–95.
 26. Gielen V, Johnston S, Edwards M. Azithromycin induces antiviral responses in bronchial epithelial cells. *European Respiratory Journal*. 2010;36:646–654.
 27. Gomez J, Banos V, Simarro E. Prospective, comparative study (1994–1998) of the influence of short-term prophylactic treatment with azithromycin on patients with advanced COPD. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2000;13:379–383.
 28. Greenwood D, et al. *Antimicrobial Chemotherapy*. Oxford. 1995;4:43–49.
 29. Halldorsson S, Gudjonsson T, Gottfredsson M. Azithromycin maintains airway epithelial integrity during *Pseudomonas aeruginosa* infection. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2010;42:62–68.
 30. He ZY, Ou L, Zhang JQ. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010;80:445–452.
 31. Inoue D, Kubo H, Sasaki T. Erythromycin attenuates MUC5AC synthesis and secretion in cultured human tracheal cells infected with RV14. *Respirology*. 2008;13:215–220.
 32. Ishida Y, Abe Y, Harabuchi Y. Effects of macrolides on antigen presentation and cytokine production by dendritic cells and T lymphocytes. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2007;71:297–305.
 33. Kadota J, Sakito O, Kohno S. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *The American Review of Respiratory Disease*. 1993;147:153–159.
 34. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *The European Respiratory Journal*. 1995;8:1451–1457.
 35. Kido H, Okumura Y, Yamada H. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004;385:1029–1034.
 36. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157:1829–1832.
 37. Labro MT. Antibiotics as anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2002;3:61–68.
 38. Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilajaroen N. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus infected host cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*.

36. Kudoh, S. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin [Text] / S. Kudoh, A. Azuma, M. Yamamoto // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 1998. — Vol. 157. — P. 1829–1832.
37. Labro, M. T. Antibiotics as anti-inflammatory drugs [Text] / M. T. Labro // *Current Opinion in Investigational Drugs*. — 2002. — Vol. 3. — P. 61–68.
38. Miyamoto, D., Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus infected host cells [Text] / D. Miyamoto, S. Hasegawa, N. Sriwilaajaron // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. — 2008. — Vol. 31. — P. 217–222.
39. Murray, C. Alternative projections of mortality and disability by cause [Text] / C. Murray, A. Lopez // *Global Burden of Disease Study Lancet*. — 1997. — Vol. 24. — P. 1498–1504.
40. Ratjen, F. Effect of azithromycin on systemic markers of inflammation in cystic fibrosis patients uninfected with *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / F. Ratjen, L. Saiman, N. Mayer-Hamblett // *Chest*. — 2012. — Vol. 142. — P. 1259–1266.
41. Robinson P, Schechter MS, Sly PD. Clarithromycin therapy for patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Pediatric Pulmonology*. 2012;47:551–557.
42. Schols, A. Nutritional state and exercise performance in patients with chronic obstructive lung disease [Text] / A. Schols, R. Mostert, P. Soeters // *Thorax*. — 1989. — Vol. 44 (11). — P. 937–941.
43. Seemungal, T. A. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [Text] / T. A. Seemungal, T. M. Wilkinson, J. R. Hurst // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2008. — Vol. 178. — P. 1139–1147.
44. Sevim Uzun, M. D. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / M. D. Sevim Uzun, Remco S, Djamin M. D. // *The Lancet Respiratory Medicine*. — 2014. — Vol. 2(5). — P. 361–368.
45. Shimizu, T. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells [Text] / T Shimizu, S Shimizu, R Hattori // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2003. — Vol. 168. — P. 581–587.
46. Southern, K. W. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis [Text] / K. W. Southern, P. M. Barker, A. Solis-Moya // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011. — Vol. 11 — P. 22–23.
47. Stahl, J. E. Effects of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with CAP [Text] // J. E. Stahl, M. Barza, J. Desjardin, R. Martin // *Archives of Internal Medicine*. — 1999. — Vol. 159. — P. 2576–2580.
48. Suzuki, H. Suppressive activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on pro-inflammatory cytokine production in vitro and in vivo [Text] / H. Suzuki, K. Asano, S. Ohki // *Mediators of Inflammation*. — 1999. — Vol. 8. — P. 199–204.
49. Suzuki, T. Erythromycin and common cold in COPD [Text] / T. Suzuki, M. Yanai, M. Yamaya // *Chest*. — 2001. — Vol. 120. — P. 730–733.
50. Suzuki, T. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells [Text] / T. Suzuki, M. Yamaya, K. Sekizawa // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2002. — Vol. 165. — P. 1113–1118.
51. Tagaya, E. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion [Text] / E. Tagaya, J. Tamaoki, M. Kondo // *Chest*. — 2002. — Vol. 122. — P. 213–218.
52. Takaki, M. The role of nuclear factor-kappa B in interleukin-8 expression by human adenoidal fibroblasts [Text] / M. Takaki, M. Ushikai, K. Deguchi // *Laryngoscope*. — 2003. — Vol. 113. — P. 1378–1385.
53. Takayama, N. Epithelium-dependent and -independent inhibitory effects of sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, on substance P-induced contraction of airway smooth muscle in lipopolysaccharide-treated guinea-pigs [Text] / N. Takayama, K. Uchida // *Journal of Smooth Muscle Research*. — 2005. — Vol. 41. — P. 257–270.
54. Takizawa, H. Erythromycin suppresses nuclear factor-kB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells [Text] / H. Takizawa, M. Desaki, T. Ohtoshi // *Biochemical and Biophysical Research Communications Journal*. — 2000. — Vol. 267. — P. 124–128.
55. Tamaoki, J. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections [Text] / J. Tamaoki, K. Takeyama, E. Tagaya // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1995. — Vol. 39. — P. 1688–1690.
56. Tateda, K. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. [Text] / K. Tateda, R. Comte, J. C. Pechere // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 45. — P. 1930–1933.
57. Tsurita, M. Early augmentation of interleukin (IL)-12 level in the airway of mice administered orally with clarithromycin or intranasally with IL-12 results in alleviation of influenza infection [Text] / M. Tsurita, M. Kurokawa, M. Imakita // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2001. — Vol. 298. — P. 362–368.
58. Vanuffel, P. Mechanism of action of strep to gram in sand macrolides [Text] / Vanuffel, P. // *Drugs*. — 1996. — Vol. 51(Suppl.1) — P. 20–30.
59. Wong, C. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Wong, L. Jayaram, Karalus // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 660–667.
60. Wozniak, D. J. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / D. J. Wozniak, R. Keyser // *Chest*. — 2004. — Vol. 125(2). — P. 625–629.
61. Yamaya, M. Clarithromycin inhibits type a seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells [Text] / M. Yamaya, K. Shinya, Y. Hatachi // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2010. — Vol. 333. — P. 81–90.
62. Zervos, M. Эффективность комбинированной антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии [Текст] / M. Zervos, L. A. Mandell, P. S. Vrooman // *Здоров'я України*. — 2007. — №2 — С. 21–22.
- 2008;31:217–222.
39. Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause. *Global Burden of Disease Study Lancet*. 1997;24:1498–1504.
40. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N. Effect of azithromycin on systemic markers of inflammation in cystic fibrosis patients uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2012;142:1259–1266.
41. Robinson P, Clarithromycin therapy for patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial [Text] / P. Robinson, M. S. Schechter, P. D. Sly // *Pediatric Pulmonology*. — 2012. — Vol. 47. — P. 551–557.
42. Schols A, Mostert R, Soeters P. Nutritional state and exercise performance in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1989;44(11):937–941.
43. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178:1139–1147.
44. Sevim Uzun MD, Remco S, Djamin MD. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(5):361–368.
45. Shimizu T, Shimizu S, Hattori R. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;168:581–587.
46. Southern, KW, Barker PM, Solis-Moya A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;11:22–23.
47. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martin R. Effects of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with CAP. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159:2576–2580.
48. Suzuki H, Asano K, Ohki S. Suppressive activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin, on pro-inflammatory cytokine production in vitro and in vivo. *Mediators of Inflammation*. 1999;8:199–204.
49. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest*. 2001;120:730–733.
50. Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K. Erythromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165:1113–1118.
51. Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest*. 2002;122:213–218.
52. Takaki M, Ushikai M, Deguchi K. The role of nuclear factor-kappa B in interleukin-8 expression by human adenoidal fibroblasts. *Laryngoscope*. 2003;113:1378–1385.
53. Takayama N, Uchida K. Epithelium-dependent and -independent inhibitory effects of sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, on substance P-induced contraction of airway smooth muscle in lipopolysaccharide-treated guinea-pigs. *Journal of Smooth Muscle Research*. 2005;41:257–270.
54. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T. Erythromycin suppresses nuclear factor-kB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications Journal*. 2000;267:124–128.
55. Tamaoki J, Takeyama K, Tagaya E. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39:1688–1690.
56. Tateda K, Comte R, Pechere JC. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:1930–1933.
57. Tsurita M, Kurokawa M, Imakita M. Early augmentation of interleukin (IL)-12 level in the airway of mice administered orally with clarithromycin or intranasally with IL-12 results in alleviation of influenza infection. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;298:362–368.
58. Vanuffel P. Mechanism of action of strep to gram in sand macrolides. *Drugs*. 1996;51(1):20–30.
59. Wong C, Jayaram L, Karalus. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:660–667.
60. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2004;125(2):625–629.
61. Yamaya M, Shinya K, Hatachi Y. Clarithromycin inhibits type a seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010;333:81–90.
62. Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS. *Effektivnost kombinirovannoy antibakterialnoy terapii pri vnebolnichnoy pnevmonii* (The effectiveness of combination antibiotic therapy in community-acquired pneumonia). *Zdorov'ya Ukrainy*. 2007;No 2:21–22.