

Э. М. Ходош, В. С. Крутько, П. И. Потейко
КЛАРИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковская городская клиническая больница № 13

КЛАРИТРОМИЦИН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Е. М. Ходош, В. С. Крутько, П. І. Потейко

Резюме

У статті представлені відомості літератури про класифікацію, механізми антимікробної дії макролідних антибіотиків, їх ролі в лікуванні пацієнтів із респіраторними інфекціями, у тому числі хворих на негоспітальну пневмонію (НП).

Основну увагу приділено кларитроміцину — препарату з групи макролідів з покращеними характеристиками. Представлені дані щодо фармакокінетики, ефективності і переносимості кларитроміцину в лікарській формі для застосування один раз на добу (Фромілід[®] уно, КРКА, Словенія).

Викладено результати власного дослідження клінічної і бактеріологічної ефективності препарату в терапії 42 хворих на НП I і II клінічних груп. Всі пацієнти I групи отримували Фромілід[®] уно по 500 мг 1 раз на добу, у хворих II групи макролід використовували в поєднанні з амінопеніциліном або цефалоспорином. Тривалість антибіотикотерапії в обох групах склала в середньому 7–10 днів. Зникнення рентгенологічних ознак пневмонії у хворих I групи відбулося в середньому через (6,9 ± 3,4) дня, у хворих II групи — через (8,7 ± 5,4) дня.

Представлені дані свідчать про те, що макролідні антибіотики грають одну з головних ролей в лікуванні хворих на НП. Серед представників цього класу антибактеріальних препаратів виділяється кларитроміцин, що досить швидко завоював фармацевтичний ринок завдяки широкому спектру антибактеріальної активності, якісних показників фармакокінетики і оптимальному співвідношенню ефективність / безпека.

Укр. пульмонол. журнал. 2017, № 1, С.

Ходош Едуард Михайлович
Харківська медична академія післядипломної освіти
Канд. мед. наук, доцент
Харківська міська клінічна лікарня № 13
Завідувач пульмонологічного відділення
137, пр. Гагаріна, Харків, Україна
Тел./факс: 38 057 732-13-61, Gen_khodosh@mail.ru

CLARITHROMYCIN IN MANAGEMENT
OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

E. M. Khodosh, V. S. Krutko, P. I. Poteiko

Abstract

The literature data regarding the classification, mechanism of antibacterial action, and the role of macrolide antibiotics in treatment of patients with respiratory tract infections, particularly community-acquired pneumonia (CAP) are presented in current review.

A major part of the article is devoted to clarithromycin — a macrolide antibiotic with improved features. The pharmacokinetics, efficacy and tolerability of its once-daily formulation (Fromilid-uno by KRKA, Slovenia) are presented.

The results of original study of clinical and microbiological efficacy of clarithromycin in 42 clinical group I and II CAP patients are presented. Group I patients received Fromilid uno 500 mg once daily alone. In group II patients clarithromycin was combined with aminopenicillin or cephalosporin. The duration of antibiotic therapy in both groups was in average 7 to 10 days. A resolution of chest X-ray lesions was observed in (6,9 ± 3,4) and (8,7 ± 5,4) days in group I and group II, respectively.

These data confirm that macrolide antibiotics are important medicines in management of CAP. Among this class of antibiotics clarithromycin holds the predominant share of market due to its broad antibacterial spectrum, perfect pharmacokinetics and optimal cost/efficiency ratio.

Ukr. Pulmonol. J. 2017; 1:

Eduard M. Khodosh
Kharkiv medical academy for advanced training
PhD
Kharkiv city hospital # 13
Chief of pulmonology department
137, Gagarin str., Kharkiv, Ukraine
Tel./fax: 38 057 732-13-61, Gen_khodosh@mail.ru

Негоспитальная пневмония (НП) — это острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях и сопровождается симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в груди и одышка), а также рентгенологическими признаками новых очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [1].

Диагноз НП — безусловное показание для применения антибактериальных препаратов (АБП), которые являются основой лечения таких больных. Антибактериальную терапию необходимо начинать сразу после установления диагноза, особенно у пациентов, которые требуют госпитализации [2].

Больные НП подразделяется на четыре группы: I группа — НП легкого течения у лиц без сопутствующей патологии и/или пациентов, не принимавших в течение последних 3 мес антибактериальные препараты; II группа — НП легкого течения у лиц с сопутствующей патологией и/или пациентов, принимавших в течение последних 3 мес антибактериальные препараты; III группа — больные, госпитализированных в

терапевтическое отделение с НП среднетяжелого течения; IV группа — больные, госпитализированные в отделение интенсивной терапии с НП тяжелого течения.

Одними из наиболее часто применяемых АБП при инфекциях дыхательных путей являются макролиды, при этом макролидные антибиотики могут быть использованы в лечении больных НП всех четырех групп. Это обусловлено следующими особенностями препаратов данной группы: высокой активностью в отношении основных типичных (в первую очередь пневмококков) и атипичных (хламидии, микоплазмы, легионеллы) возбудителей заболевания; оптимальной фармакокинетикой; благоприятным профилем безопасности и низкой токсичностью; неантибактериальной активностью; доказанной клинической эффективностью во многих сравнительных рандомизированных исследованиях [3].

Роль макролидов в каждой из групп больных неодинакова. Так, у пациентов I группы пероральную форму макролида рассматривают как препарат выбора либо антибиотик второго ряда при неэффективности аминопенициллина. Во II группе больных НП пероральная форма макролида должна применяться как антибиотик второго ряда в дополнение в β-лактаму.

У пациентов III группы пероральную форму макролида рекомендуют в качестве препарата выбора в комбинации с защищенным аминопенициллином или цефалоспорином III поколения, а у пациентов IV группы — парентеральная форма макролида в комбинации с теми же β -лактамами [2].

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 [4].

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 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 [4, 5, 6]. 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*) [4].

Спектр действия эритромицина во многом соответствует спектру других представителей этой группы (табл. 2) [7, 8].

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>Coagulans 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 pneumophilla</i> (<i>L. pneumophila</i>)

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-рези-

стентные штаммы *S. aureus* устойчивы ко всем макролидам. Также кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на бета-гемолитические стрептококки группы А (*S. pyogenes*) и стрептококки группы В (*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 [9].

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 [10].

Класс макролидов на сегодняшний день насчитывает более 10 различных антибиотиков. Все они имеют определенное структурное сходство с эритромицином, отличаясь от него по количеству атомов углерода в лактоном кольце и характеру боковых цепей. Структурные особенности различных макролидов определяют прежде всего различия в их фармакокинетических характеристиках, особенности антибактериальной активности, переносимости и возможности взаимодействия с другими лекарствами. Поэтому в настоящее время в лечении больных с респираторными инфекциями предпочтение отдается макролидам с улучшенными характеристиками, к которым относится и кларитромицин (Фромилид, КРКА, Словения).

Кларитромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, производным эритромицина А. Наличие метоксигруппы в позиции 6 лактонного кольца придает ему повышенную кислотостабильность и более лучшие, по сравнению с эритромицином, антибактериальные и фармакокинетические свойства. Устойчивость кларитромицина к гидролизующему действию соляной кислоты в 100 раз выше, чем у эритромицина, однако максимальный антибактериальный эффект препарата проявляется в щелочной среде.

Важной особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита 14-гидрокси-кларитромицина, который также обладает антибактериальной активностью. На большинство микроорганизмов метаболит действует примерно в 2 раза слабее, но против *H. influenzae* он более активен, чем кларитромицин. В отношении многих возбудителей антибиотик и метаболит проявляют аддитивный эффект, а на такие патогены, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, некоторые стрептококки и стафилококки, действуют синергидно.

По механизму действия кларитромицин не отличается от других макролидных антибиотиков. Подобно другим макролидам, на большинство микроорганизмов он действует бактериостатически, но может проявлять бактерицидный эффект против *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila* и *M. avium* [11].

Как считают некоторые исследователи, кларитромицин оказывает «сбалансированный» антибактериальный эффект, проявляя активность против патогенов, имеющих как внеклеточную, так и внутриклеточную локализацию [12].

Установлено, что кларитромицин способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Так, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин [13]. Выявлен синергидный бактерицидный эффект кларитромицина и компонента сыворотки крови. Кроме того, в присутствии кларитро-

мицина увеличивается активность Т-киллеров, что, вероятно, имеет значение при лечении больных бактериальными инфекциями, осложненными вирусными суперинфекциями [14].

Предполагают, что положительный эффект кларитромицина может быть связан не только с антибактериальной активностью, но и с местным противовоспалительным действием, которое обусловлено ингибированием продукции цитокинов и устранением интраназальной гиперсекреции. У больных с респираторными инфекциями кларитромицин тормозит образование мокроты и улучшает ее реологические свойства [15].

Кларитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудка. Препарат довольно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, независимо от того, принимается ли он до или после еды. Биодоступность составляет 52–55 %, что, по-видимому, связано с пресистемным метаболизмом в печени, в процессе которого частично образуется активный метаболит 14-гидрокси-кларитромицин. У пожилых людей биодоступность несколько возрастает [16].

Пиковая концентрация кларитромицина в плазме крови развивается через 2–3 часа и составляет 0,62–0,84 мг/л и 1,77–1,89 мг/л после его приема в дозе 250 и 500 мг соответственно [11]. Среднее значение пикового уровня при достижении равновесной концентрации в крови при приеме кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов составляет 1 мг/л, а в дозе 500 мг каждые 12 часов — 2–3 мг/л. Максимальная концентрация 14-гидрокси-кларитромицина в дозе 100–1200 мг достигается через 3 часа и составляет от 0,34 до 1,43 мг/л.

Разработана лекарственная форма кларитромицина (Фромилид® уно, КРКА, Словения) для применения один раз в сутки. Результаты фармакокинетических исследований показали, что в сравнении с традиционным двукратным режимом приема площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» при приеме кларитромицина в дозе 250 или 500 мг два раза в день эквивалентна таковой при однократном его приеме в дозе 500 или 1000 мг, соответственно [17].

Обладая высокой липофильностью, кларитромицин хорошо распределяется в организме, создавая высокую концентрацию во многих органах, тканях и биологических жидкостях. В наибольших концентрациях кларитромицин накапливается в различных тканях и секретах респираторного тракта [18]. Его концентрации в бронхиальном секрете превышает плазменные в 3,1 раза, в экссудате среднего уха — в 8,82 раза, в легочной ткани — в 28,7 раза, в миндалинах — в 331 раз и в слизистой носа — в 27,5 раза. Концентрации 14-гидрокси-кларитромицина в перечисленных структурах примерно в 2 раза меньше самого антибиотика. Существенно, что высокие концентрации кларитромицина и его метаболита, которые превышают МПК для основных респираторных патогенов, сохраняются в респираторном тракте более длительно, чем в плазме [19].

Проникая во многие органы и ткани, кларитромицин создает высокие концентрации внутри клеток, что является основой для подавления таких внутриклеточно пролиферирующих возбудителей, как хламидии, легионеллы и токсоплазмы [2].

Согласно данным многих сравнительных рандомизированных исследований монотерапия кларитромицином высокоэффективна при лечении амбулаторных больных НП с нетяжелым течением [20]. По уровню клинического эффекта кларитромицин, применяемый в дозе 250–500 мг 3 раза в день, не имеет существенных отличий от β-лактамов и респираторных фторхинолонов [21, 22].

Высокая эффективность кларитромицина отмечалась при лечении больных атипичной пневмонией, возбудителями которой были *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci* [3, 22–26]. Применение препарата при легионеллезе в дозе 500–1000 мг внутрь два раза в день в течение 14–35 дней также является весьма успешным [27]. У больных с тяжелыми формами НП кларитромицин может быть использован в виде ступенчатой схемы — сначала внутривенно, а затем внутрь [28].

Нами проведено исследование клинической и бактериологической эффективности препарата Фромилид® уно в терапии 42 больных НП (30 мужчин и 12 женщин, средний возраст — $(49,7 \pm 5,4)$ года). 10 обследованных относились к больным НП I группы, 32 — II группы.

Клиническое обследование, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, клинический и биохимический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, исследование мочи и мокроты были проведены до начала и после окончания терапии. В это же время выполняли бактериологическое исследование мокроты и идентификацию микроорганизмов из гемокультуры с оценкой их чувствительности к АБП (диско-диффузионный метод). Перед началом лечения определяли наличие пневмококкового антигена в крови и моче больных методом иммуноэлектрофореза, а также осуществляли серологический тест для выявления *Chlamydomphila pneumoniae*, *C. psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*. Для микробиологического исследования использовалась утренняя мокрота, полученная при соответствующей подготовке. С целью определения пригодности образца мокроты для посева проводили бактериоскопию мазков, окрашенных по Граму. Материал рассматривали как качественный при наличии > 25 полиморфноядерных лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении ($\times 100$) — V и VI классы по P. R. Murray, J. A. Washington.

Согласно результатам бактериологического исследования, возбудитель НП был выделен у 42,8 % больных. Основными патогенами были *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae*. Все выделенные штаммы *S. pneumoniae* сохраняли высокую чувствительность к защищенным аминопенициллинам, цефалоспорином III поколения и кларитромицину. В одном случае был выявлен штамм *S. pneumoniae*, умеренно резистентный к пенициллину (МПК 0,12 мг/л) и устойчивый к эритромицину. Выделенные штаммы гемофильной палочки были чувствительны к аминопенициллину, кларитромицину, азитромицину и цефтриаксону. Штаммов *K. pneumoniae*, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, не обнаружено.

Все пациенты I группы получали Фромилид® уно по 500 мг 1 р/сут, у больных II группы макролид использовали в сочетании с аминопенициллином или цефалоспорином. Длительность антибиотикотерапии в обеих группах составила в среднем 7–10 дней. Рентгенологическое разрешение пневмонии у больных I группы наступило в среднем через $(6,9 \pm 3,4)$ дня, у больных II группы — через $(8,7 \pm 5,4)$ дня.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что макролидные антибиотики играют одну из главных ролей в лечении больных НП. Среди представителей этого класса антибактериальных препаратов выделяется кларитромицин, достаточно быстро завоевавший фармацевтический рынок благодаря широкому спектру антибактериальной активности, хорошей фармакокинетики и оптимальному соот-

ношению эффективность/безопасность. Лекарственная форма препарата для приема один раз в сутки (Фромилид® уно) позво-

ляет повысить комплаенс терапии, снизить частоту побочных эффектов и в целом улучшить результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія [Текст] / Навчальний посібник. За ред. Феценка Ю. І. — К., 2013. — 171 с.
2. Дзюблик, А. Я. Место макролидов в лечении больных внебольничной пневмонией [Текст] / А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин, Р. Е. Сухин, В. Я. Клягин // Укр. пульмонолог. журн. — 2008. — № 1. — С. 51–53.
3. Перцева, Т. О. Використання Фромилиду® уно при лікуванні хворих із нетяжкою не госпітальною пневмонією [Текст] / Т. О. Перцева, В. В. Дмитриченко // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 4. — С. 53–55.
4. Страчунский, Л. С. Макролиды в современной клинической практике [Текст] / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов // Клиническая медицина. — 2012. — № 3. — С. 23–30.
5. Greenwood, D. Antimicrobial Chemotherapy [Text] / D. Greenwood et al. // Oxford. — 1995. — Vol. 4. — P. 43–49.
6. Labro, M. T. Antibiotics as anti-inflammatory drugs [Text] / M. T. Labro // Current Opinion in Investigational Drugs. — 2002. — Vol. 3. — P. 61–68.
7. 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.
8. Vanuffel, P. Mechanism of action of strep to gram in sand macrolides [Text] / Vanuffel, P. // Drugs. — 1996. — Vol. 51(Suppl.1) — P. 20–30.
9. Cazzola, M., Antibiotics and the Lung [Text] / Cazzola M., Blasi F., Ewig S. // European Respiratory Monograph. — 2004. — Vol. 9. — P. 28.
10. Лукьянов, С. В. Клиническая фармакология макролидов [Текст] / С. В. Лукьянов. // Consilium medicum. — 2004. — № 10. — С. 769–773.
11. Peters, D. H. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential [Text] / D. H. Peters, S. P. Clissold // Drugs. — 1992. — Vol. 44. — P. 117–164.
12. Scaglione, F. Distribution of clarithromycin to intracellular and extracellular sites of infection: an overview [Text] / F. Scaglione, G. Demartini, F. Fraschini // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H. C., Young L. S., Zinner S. N., Acar J. F. Eds. — New York, 1995. — P. 380–385.
13. Kohno, S. A new macrolide, TE-031 (A-56268), in treatment of experimental Legionnaires' disease [Text] / S. Kohno, H. Koga, K. Yamaguchi, et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 1989. — Vol. 24. — P. 397–405.
14. Takeda, H. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis [Text] / H. Takeda, H. Miura, M. Kawahira, et al. // Kansenshodaku Zasshi. — 1989. — Vol. 63. — P. 71–78.
15. Аверьянов, А. В. Кларитромицин в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. В. Аверьянов, К. А. Зыков // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 2. — С. 48–52.
16. Chu, S. Y. Absolute bioavailability of clarithromycin after oral administration in humans [Text] / S. Y. Chu, R. Deaton, J. Cavanaugh // Antimicrob. Agents Chemother. — 1992. — Vol. 36. — P. 1147–1150.
17. Stamler, D. Pharmacokinetics of a new once-daily formulation of clarithromycin [Text] / D. Stamler // The 20th International Congress of Chemotherapy. Abstracts of symposium Innovations in Macrolide Therapy. — Sydney, 1997. — P. 5.
18. Зайцев, А. А. Кларитромицин при инфекционном обострении ХОБЛ — приоритеты сохраняются [Текст] / А. А. Зайцев, А. И. Синопальников // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 1. — С. 52–57.
19. Kees, F. Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg q. d. and 250 mg b. i. d. in volunteers [Text] / F. Kees, M. Wellenhofer, H. Grobecker // Infection. — 1995. — Vol. 23. — P. 168–172.
20. Мостовой, Ю. М. Макролиды: известное и малоизвестное [Текст] / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 2. — С. 46–48.
21. Gotfried, M. N. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia [Text] / M. N. Gotfried, D. Dattani, E. Riffer, et al. // Clin. Ther. — 2002. — Vol. 24 (5). — P. 736–751.
22. 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 // Eur. J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 24. — P. 190–195.
23. Martin, R. Chlamidia pneumoniae (TWAR): comparative efficacy of clarithromycin and erythromycin [Text] / R. Martin, R. Rank, K. Persson, et al. // The 30th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Atlanta, 1990.
24. Cassell, G. H. Efficacy of clarithromycin against Mycoplasma pneumoniae [Text] / G. H. Cassell, J. Drnec, K. B. Waites, et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 1991. — Vol. 27(suppl. A). — P. 47–59.
25. Chien, S. Treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin [Text] / S. Chien, P. Pichotta, N. Siepman, et al. // Chest. — 1993. — Vol. 103. — P. 697–701.
26. Перцева, Т. А. Современный взгляд на фармакотерапию инфекций нижних дыхательных путей: место макролидов [Текст] / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, М. А. Крыжнина // Укр. пульмонолог. журн. — 2015. — № 3. — С. 49–55.
27. Craft, J. C. The role of clarithromycin in patients with Legionella pneumonia [Text] / J. C. Craft, D. Stamler // New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H. C., Young L. S., Zinner S. N., Acar J. F. Eds. — New York, 1995. — P. 359–362.
28. Ramirez, J. A. Early switch from intravenous antimicrobials to oral clarithromycin in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia [Text] / J. A. Ramirez, S. Anke // The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. — Lisbon, 1996. — Abstr. 12.04.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul. Pnevmoniya u doroslykh osib: etiologiya, patogeneza, klasyfikatsiya, diagnostyka, antybakterialna terapiya (Pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy). Kyiv. 2013;171 p.
2. Dzyublyk AY, Mukhin AA, Sukhin RYE, Klyagin VYA. Mesto makrolidov v lechenii vnebolnichnoy pnevmonii (Place of macrolides in the treatment of patients with community-acquired pneumonia). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2008;No 1:51–53.
3. Pertseva TO, Dmitrichenko VV. Vykorystannya Fromilidu® uno pry likuvanni khvorykh iz netyazhkoju negospitalnoju pnevmoniiyeyu (Use of Fromilid® uno in patients with mild community-acquired pneumonia). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2007;No 4:53–55.
4. Strachunskiy LS, Kozlov SN. Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike (Macrolides in modern clinical practice). Klinicheskaya meditsina. 2012;No 3:23–30.
5. Greenwood D, et al. Antimicrobial Chemotherapy. Oxford. 1995;4:43–49.
6. Labro MT. Antibiotics as anti-inflammatory drugs. Current Opinion in Investigational Drugs. 2002;3:61–68.
7. Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii (A practical guidelines to anti-infective chemotherapy). Borges. 2002;379 p.
8. Vanuffel P. Mechanism of action of strep to gram in sand macrolides. Drugs. 1996;51(1):20–30.
9. Cazzola M, Blasi F, Ewig S. Antibiotics and the Lung. European Respiratory Monograph. 2004;9:28.
10. Lukyanov SV. Klinicheskaya farmakologiya makrolidov (Clinical pharmacology of macrolides). Consilium medicum. 2004;No 10:769–773.
11. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1992;44:117–164.
12. Neu HC, Young LS, Zinner SN, Acar JF, et al. New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Distribution of clarithromycin to intracellular and extracellular sites of infection: an overview. New York. 1995;380–385.
13. Kohno SA, Koga H, Yamaguchi K, et al. new macrolide, TE-031 (A-56268), in treatment of experimental Legionnaires' disease. J. Antimicrob. Chemother. 1989;24:397–405.
14. Takeda H, Miura H, Kawahira M, et al. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis. Kansenshodaku Zasshi. 1989;63:71–78.
15. Averyanov AV, Zikov KA. Klaritromitsyn v lechenii obostreniy khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh (Clarithromycin in treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2009;No 2:48–52.
16. Chu SY, Deaton R, Cavanaugh J. Absolute bioavailability of clarithromycin after oral administration in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 1992;36:1147–1150.
17. Stamler D. Pharmacokinetics of a new once-daily formulation of clarithromycin. The 20th International Congress of Chemotherapy. Abstracts of symposium Innovations in Macrolide Therapy. Sydney. 1997;5.
18. Zaytsev AA, Sinipalnikov AI. Klaritromitsyn pri infektsionnom obostrenii khobl — priority sokhranyayutsya (Clarithromycin in infectious exacerbations of COPD — remaining priorities). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2009;No 1:52–57.
19. Kees F, Wellenhofer M, Grobecker H. Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg q. d. and 250 mg b. i. d. in volunteers. Infection. 1995;23:168–172.
20. Mostovoy YuM, Demchuk AV. Makrolidy: izvestnoye i malozvestnoye (Macrolides: the well-known and little-known). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2007;No 2:46–48.
21. Gotfried MN, Dattani D, Riffer E, et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin. Ther. 2002;24(5):736–751.
22. 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. Eur. J. Clin. Microbiol. 2005;24:190–195.
23. Martin R, Rank R, Persson K, et al. Chlamidia pneumoniae (TWAR): comparative efficacy of clarithromycin and erythromycin. The 30th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta. 1990.
24. Cassell GH, Drnec J, Waites KB, et al. Efficacy of clarithromycin against Mycoplasma pneumoniae. J. Antimicrob. Chemother. 1991;27(A):47–59.
25. Chien S, Pichotta P, Siepman N, et al. Treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. Chest. 1993;103:697–701.
26. Pertseva TA, Kireyeva TV, Kryzhnina MA. Sovremennyy vzglyad na farmakoterapiyu infektsiy nizhnikh dykhatelnykh putey: mesto makrolidov (The modern view on drug treatment of lower respiratory tract infections: a place of macrolides). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2015;No 3:49–55.
27. Neu HC, Young LS, Zinner SN, Acar JF. Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. The role of clarithromycin in patients with Legionella pneumonia. New York. 1995;359–362.
28. Ramirez JA, Anke S. Early switch from intravenous antimicrobials to oral clarithromycin in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon. 1996;12.04.