

УДК 616.2-022.7-053.2+615.33

ЮЛИШ Е.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ВОЗМОЖНОСТИ «НОВЫХ» МАКРОЛИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Резюме. Статья посвящена механизмам действия, показаниям к назначению и анализу эффективности использования макролидов, в частности азитромицина, при заболеваниях органов дыхания. Рассмотрены особенности их действия на внутриклеточную и внеклеточную бактериальную флору, а также их противовоспалительные, иммуномодулирующие и мукорегулирующие свойства.

Ключевые слова: азитромицин, инфекции, болезни органов дыхания.

Начало клинического применения макролидов датируется 1952 годом, когда в разгар великой эры открытия антибиотиков из культуры *Streptomyces erythreus*, полученной из образцов почвы филиппинского острова Панай, был выделен эритромицин, ставший родоначальником нового класса противомикробных средств. Создателем нового антибиотика был Зельман Ваксман, родившийся в небольшом украинском местечке Новая Прилука, находящемся в 15 км от Винницы, и окончивший гимназию в Одессе. Во время своего открытия он уже был гражданином США, куда уехал учиться в университете. На родине по некоторым причинам получить высшее образование было для него невозможно. Открытие им было сделано уже в ранге лауреата Нобелевской премии, полученной за создание стрептомицина, препарата, подарившего человечеству надежду в борьбе с практически неизлечимым тогда заболеванием — туберкулезом. Именно Зельман Ваксман дал группе противомикробных средств известное сегодня название — «антибиотики».

Широкое применение эритромицина быстро привело к появлению эритромициноустойчивых штаммов стафилококка, что в сочетании с данными о его плохой биодоступности из-за инактивации в кислой среде желудка обусловило резкое ограничение его применения. И в 1980–90 гг. в клиническую практику вошли препараты, которые сегодня называют «новые» макролиды. Эти препараты отличаются лучшим всасыванием по сравнению с эритромицином, имеют более длительный период полувыведения, большую стабильность в кислой среде и значительно реже вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Новый класс антибиотиков значимо отличается от других, применяющихся в медицинской практике. Высокая антимикробная активность, многонаправленность — как против внеклеточных стафилококка, стрептококка, клебсиеллы, протей и др., так и внутриклеточных микроорганизмов — хламидий, микоплазмы, легионелл, хорошая переносимость позволили макролидам занять одно из ведущих мест в лечении многих инфекций. Мало того, имея широкий спектр клинической активности против большого количества инфекционных факторов, макролиды обладают и другими положительными лечебными свойствами. В настоящее время современные макролиды являются одними из наиболее востребованных антибиотиков. Согласно отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), макролиды занимают 2-е место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только β-лактамам.

Особой вехой в развитии науки об антибиотиках стало открытие в 1981 году в лаборатории, руководимой хорватским ученым, доктором Слободаном Докичем, первого в истории препарата азалида из группы макролидов — азитромицина. Азитромицин был синтезирован путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода. Такое «прямое включение» многократно повысило кислотоустойчивость азитромицина по сравнению с другими макролида-

© Юлиш Е.И., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ми: она в 300 раз выше, чем у родоначальника макролидов — эритромицина. Спустя семь лет, по завершении многочисленных доклинических и клинических испытаний, азитромицин был выведен на мировой фармацевтический рынок и быстро покорил его.

Активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных патогенов, в том числе внутриклеточных — хламидий, микоплазм, легионелл, азитромицин заслуживает определения, ранее широко используемого, — «антибиотик широкого спектра действия». Препарат показал себя эффективным и безопасным антибиотиком, создающим высокие концентрации в очагах воспаления. Механизм действия азитромицина связан с угнетением синтеза белка в клетке микроорганизма при его связывании с рибосомальной субъединицей 50S.

Характер антимикробного действия макролидов бактериостатический, но при определенных условиях (в зависимости от вида микроорганизма, концентрации антибиотика, размера инокулюма и pH среды) в отношении таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae* и *Str.pyogenes*, возможен и бактерицидный эффект. Данное свойство наиболее выражено именно у азитромицина за счет создания высоких внутриклеточных концентраций. Кроме того, азитромицин характеризуется наличием значимого постантибиотического и суб-МПК-эффекта в отношении *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*.

Препарат активен в отношении большинства потенциальных возбудителей инфекций дыхательных путей, его значимыми отличиями являются более высокая активность против *H.influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, и наивысшая среди всех макролидов активность в отношении *Mycoplasma pneumoniae*.

Фармакокинетические параметры азитромицина выгодно отличают препарат от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока, не оказывает ингибирующего влияния на микросомальную систему цитохрома P-450 (что характерно для 14-членных макролидов) и, следовательно, характеризуется низкой вероятностью лекарственных взаимодействий.

Азитромицин максимально накапливается в легочной ткани, слизистых оболочках бронхов и альвеол, среднего уха, синусов, желудочно-кишечного тракта, предстательной железы, конъюнктив, в бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте. Антибиотик активно захватывается фибробластами, альвеолярными макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами, создавая в них концентрации, многократно превышающие таковые в сыворотке крови. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий. Под влиянием микробных стимулов происходит выделение препарата из клеток в поражен-

ные ткани и создание его более высокой и длительно сохраняющейся концентрации в очаге инфекции.

По мере создания новых классов макролидов и расширения опыта их применения у ряда молекул наряду с антибактериальной активностью были выявлены и другие положительные свойства. Помимо антимикробного действия азитромицин обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующими свойствами. Препарат способен подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли, усиливает экспрессию противовоспалительных медиаторов. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, азитромицин стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза. Кроме того, антибиотик обладает мукорегулирующим действием, оказывая благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секретов.

Современные макролиды являются одними из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Согласно данным метаанализа, включавшего 45 клинических исследований, общая частота нежелательных явлений при приеме азитромицина составляет не более 9 %, наиболее типичными из них являются нарушения со стороны ЖКТ — боли и дискомфорт в животе, тошнота, диарея. В другом метаанализе показано, что частота отмены азитромицина из-за нежелательных явлений при лечении инфекций нижних и верхних отделов дыхательных путей составляет 0,7 и 0,8 % соответственно. В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза, также при его применении не отмечается удлинение интервала QT.

При респираторных заболеваниях, в том числе и при внебольничной пневмонии, азитромицин входит в отечественные и зарубежные стандарты лечения. Его эффект доказан в клинической практике [1]. В США в 2005 г. пероральная форма азитромицина была основным рекомендованным препаратом для стартовой терапии этого заболевания (Hospital Medicine Consensus Reports, 2005). В последних согласительных рекомендациях Американского общества инфекционистов/Американского торакального общества 2007 г. азитромицин рекомендован в качестве стартового препарата при эмпирической терапии лиц, не имеющих сопутствующих заболеваний и не получавших антибиотики последние 3 месяца.

Сравнение азитромицина с защищенными аминопенициллинами показало их практически одинаковую клиническую эффективность в лечении внебольничных пневмоний — 92–93 %, что было подтверждено клинически и рентгенологически спустя 3–4 недели, ни в одном случае рецидива заболевания не отмечалось. Бактериологический успех был констатирован в 91,4 % случаев при лечении азитромицином и в 90,9 % — амоксициллином/клавуланатом. В заключение авторы отметили, что азитромицин столь же эффективен и безопасен, как

амоксциллин/клавуланат, при лечении внебольничной пневмонии на амбулаторном этапе у взрослых [2–4].

В настоящее время накоплен большой арсенал данных об эффективности азитромицина при респираторных бактериальных инфекциях и у детей. Ведущее значение в возникновении острого бактериального тонзиллита/фарингита принадлежит β -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) — 15–30 % случаев заболевания у детей и 5–17 % случаев у взрослых, значительно реже (≤ 5 %) заболевание вызывают стрептококки групп С и G, а также другие микроорганизмы — анаэробы, спирохеты, возбудитель дифтерии. Препаратами выбора для лечения острого бактериального тонзиллита являются аминопенициллины. У детей с аллергией на β -лактамы применяются макролиды. По данным ряда исследований, макролиды не уступают аминопенициллинам по эффективности терапии, обеспечивая надежную эрадикацию БГСА из миндалин.

Эффект применения препарата при остром среднем отите у детей был оценен в международном двойном слепом исследовании, в котором был сделан вывод о том, что применение азитромицина столь же эффективно, как и лечение высокими дозами амоксициллина, тогда как частота побочных реакций была ниже, а частота терапевтического сотрудничества — выше [5].

Основными возбудителями острого бактериального риносинусита являются *S.pneumoniae* (20–43 % случаев) и *H.influenzae* (22–35 %), более редкими микробиологическими находками оказываются *M.catarrhalis*, БГСА, *S.aureus* и другие микроорганизмы. При легком течении заболевания (если клинические симптомы сохраняются более 10 дней без улучшения или прогрессируют) у пациентов, не получавших антибиотики в предшествующие 4 недели, препаратом выбора является амоксициллин. При аллергии на β -лактамы применяют макролиды.

В рандомизированном исследовании эффективности применения азитромицина (30 мг/кг/сут) у 190 детей в возрасте от 1 до 14 лет с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями в анамнезе кратковременный (1 месяц) клинический успех отмечался чаще среди детей с наличием внутриклеточной микрофлоры — хламидий и микоплазм. Длительный (6 месяцев) клинический успех — у больных, которые получали азитромицин вместе с симптоматической терапией, вне зависимости от наличия или отсутствия внутриклеточной микрофлоры или других патогенов, хотя при последних эффект был выражен сильнее [6].

Американские педиатры в течение 30 дней исследовали эффект азитромицина у детей с аденоидной гипертрофией и ночным обструктивным апноэ. Исследование показало, что курсы азитромицина эффективны для улучшения течения ночного апноэ, вызванного аденоидной гипертрофией [7].

Многочисленные исследования свидетельствуют, что неантибактериальные свойства макролидов

делают их ценными в лечении больных с муковисцидозом. Применение азитромицина в течение нескольких месяцев при муковисцидозе у взрослых и детей улучшало показатели проходимости дыхательных путей, уменьшало количество слизи и улучшало ее качественный состав, облегчало процесс откашливания [8]. О. Pizada и соавт. (Великобритания) назначали азитромицин в течение 21 месяца больным с муковисцидозом с колонизацией *P.aeruginosa* и прогрессирующим течением легочного процесса. У пациентов, получавших азитромицин, наблюдалось достоверное улучшение функций внешнего дыхания на 10–20 %, в то же время в группе сравнения — их ухудшение. Количество легочных обострений, потребовавших применения внутривенных антибиотиков, снизилось при применении макролида в 2 раза в сравнении с периодом до его назначения, а в контрольной группе — не изменилось [9].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с плацебо-контролем, проводимое во Франции с октября 2001 по июнь 2003 г., показало, что длительное применение низких доз азитромицина у молодых больных с муковисцидозом оказывает благоприятное влияние на проявления легочного заболевания, даже при предшествующей колонизации *P.aeruginosa* [10].

Т. Муггау и соавт. в 2007 г. подготовили обзор по патогенезу патологии, вызванной *P.aeruginosa* — синегнойной палочкой в составе биопленок, существующих при хроническом поражении легких. Было отмечено, что образование биопленок в легких при муковисцидозе происходит, вероятно, в анаэробных условиях, под управлением чувствительного бактериального механизма, кворума бактерий и усиливается факторами среды дыхательных путей. Азитромицин является макролидом, который проявил свой эффект при муковисцидозе посредством разрушения биопленок, образованных *P.aeruginosa*. Это открывает новый путь лечения, основанный на молекулах, прекращающих образование биопленок посредством нарушения бактериального кворума [11].

В последние годы, согласно полученным нами в 2001–2012 гг. данным, отмечается значимый рост распространенности патологии органов дыхания у детей и взрослых, вызываемой называемыми ранее атипичными внутриклеточными персистирующими микроорганизмами — *Chlamydia trachomatis*, *Ch.pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae* [12–16]. Указанные возбудители пневмонии у детей в возрасте 1–6 месяцев выявляются более чем у 10–20 %, чаще это *Ch.trachomatis*, реже *Mycoplasma hominis*. *Ch.pneumoniae*, *M.pneumoniae* определяются более чем у трети детей, больных внебольничной пневмонией, в возрасте от 1 года до 6 лет. В школьном возрасте (7–15 лет) частота пневмоний, вызываемых этими инфекционными агентами, составляет соответственно 24 и 22 %, чаще в ассоциации с внеклеточными бактериями — стрептококком, гемофильной палочкой, стафилококком. В методических рекомендациях «Внебольничная пневмония

у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика», изданных при участии большого количества экспертов стран СНГ в 2011 году, представлены аналогичные данные.

Данные инфекции определяются также при рецидивирующем бронхите (15–20 %) и при обострении хронических бронхолегочных заболеваний, хламидийная инфекция выявляется у 30–40 % детей. Частота участия данных патогенов в развитии внебольничной пневмонии у взрослых составляет 8–30 %. При этом почти у каждого второго больного отмечается ассоциация пневмококковой и хламидийной или микоплазменной инфекции [17, 18].

Р.Ф. Хамитов и соавт. опубликовали результаты открытого рандомизированного простого слепого плацебо-контролируемого исследования влияния *Chlamydophila pneumoniae* при бронхиальной астме. Авторы отметили, что среди пациентов со стабильной астмой регистрировался высокий уровень (52 % больных) серологических признаков клинически бессимптомного инфицирования хламидофилой, оказывающего неблагоприятное влияние на тяжесть клинических проявлений заболевания и ухудшение качества жизни пациентов. На фоне антибактериального лечения азитромицином отмечено уменьшение доли инфицированных лиц, нуждающихся в постоянном приеме глюкокортикостероидов, с 43 до 29 %, среди неинфицированных субъектов этот показатель (11 %) остался неизменным [19].

Согласно нашим данным [20–22], у 62,5 % детей, больных бронхиальной астмой, выявляется инфицированность дыхательных путей *Chlamydophila pneumoniae*, среди них активное течение инфекции определяется у 74,1 %, латентное — у 25,9 % детей. Причем для детей, больных бронхиальной астмой в сочетании с респираторным хламидиозом, характерно снижение в 3,8 раза частоты сопутствующих атипических заболеваний в сравнении с данными у неинфицированных *Chlamydophila pneumoniae* больных; в 1,5–2,8 раза — показателей сенсibilизации к пищевым, бытовым, пыльцевым, эпидермальным, медикаментозным аллергенам и рост в 3 раза заболеваемости осложненными формами ОРВИ. Включение в базисное лечение инфицированных *Chlamydophila pneumoniae* больных бронхиальной астмой макролидов и интерферонов позволило повысить эффективность лечебных мероприятий (уменьшение частоты и длительности обострений в 5 и 5,5 раза соответственно и числа интеркуррентных заболеваний — в 2,5 раза).

На сегодняшний день неантибиотические эффекты макролидов — иммуномодулирующие и противовоспалительные — имеют характер парадигмы [23]. Клинические фармакологи из США провели анализ базы Medline с 1966 г. и сделали следующие выводы:

— исследования иммуномодулирующего влияния азитромицина при хронических легочных заболеваниях продемонстрировали стойкий положительный

эффект; этот эффект вместе с ингибирующим влиянием на биопленки делают эту сторону действия азитромицина весьма полезной;

— это преимущество постоянно, даже если макролид при внебольничной пневмонии добавляли к другому агенту, также влияющему на атипичные патогены, что указывало на неантибактериальный эффект;

— недавно проведенные исследования противовоспалительных свойств азитромицина указывают на то, что он может иметь ранее неизвестное двухфазное влияние на воспаление;

— улучшение механизмов защиты хозяина вскоре после первого применения приводит к сокращению локальной инфекции/воспаления в последующем периоде [24].

Отмечены следующие неантибиотические эффекты азитромицина [25]:

— модулирующее влияние на фагоцитоз, хемотаксис и апоптоз нейтрофилов;

— подавление окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани;

— ингибирование синтеза и секреции провоспалительных цитокинов — интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа;

— усиление секреции противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов;

— уменьшение гиперреактивности бронхов, снижение бронхоконстрикции, обусловленной угнетением выработки ацетилхолина.

Азитромицин на раннем этапе подавляет продукцию интерлейкина-8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и задерживается в них, что повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите.

Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, были получены новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина, которые носят обратимый и дозозависимый характер. Установлено, что азитромицин увеличивает электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство и регулирует локализацию белков межклеточных контактов эпителия (клаудин-1, клаудин-4, адгезивная молекула А), обеспечивающих целостность эпителиальной ткани и являющихся ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важным является отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия [26].

Клинико-бактериологический мониторинг определения чувствительности основных пневмотропных бактерий, проведенный в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, позволил выявить, что при заболеваниях органов дыхания у детей *St.pneumoniae* и *H.influenzae* сохраняют высокую чувствительность к макролидам [27].

Согласно анализу многолетней динамики потребления антибактериальных препаратов разных классов с 1998 по 2010 г., наблюдается неуклонный рост потребления современных макролидов: продажа азитромицина увеличилась на 25 %, а частота его использования и круг инфекционных заболеваний значительно расширяются. Очевидно, что основанием для такой популярности препарата явилось осознание значения ряда ранее не изученных фармакологических свойств азитромицина (возможность применения короткими курсами), появление лекарственных форм для парентерального использования, а также расширение спектра его клинического применения, в том числе и в пульмонологической практике.

В настоящее время среди макролидов широко используется АзитроСАНДОЗ®. Формы выпуска — таблетки по 250 и 500 мг и суспензия — по 100 и 200 мг азитромицина в 5 мл раствора.

Способ применения и дозирование препарата АзитроСАНДОЗ®: взрослым — по 500 мг в сутки в течение 3 дней или 500 мг в первый день и в последующие 4 дня по 250 мг; детям — из расчета 10 мг/кг в сутки однократно на протяжении 3 дней или 10 мг/кг в сутки в первый день с переходом на 5 мг/кг в последующие 4 дня.

Методика применения препарата АзитроСАНДОЗ® в зависимости от концентрации суспензии представлена в табл. 1 и 2.

Проведенное профессором Е.Н. Охотниковой исследование эффективности препарата Азитро-

САНДОЗ® при лечении детей до 15 лет с респираторной бактериальной патологией — внебольничными пневмониями, заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей — свидетельствует о высокой эффективности антибиотика в 93,4 % при минимальном количестве отрицательных побочных реакций [28].

Включение макролидов в перечень препаратов выбора при пневмониях у детей связано с возрастанием этиологической роли микоплазменной и хламидофильной инфекции. В остальных случаях — при ангинах, фарингитах, рецидивирующих бронхитах, а также при пневмониях — макролиды рассматриваются как альтернативные антибактериальные средства, которые могут быть назначены в случае отсутствия эффекта от стартовой терапии, а также при развитии побочных и нежелательных явлений, связанных с применением препаратов первого ряда.

Высокая активность азитромицина (АзитроСАНДОЗ®) в отношении *B.pertussis* позволяет использовать его для лечения коклюша у детей. В ходе изучения эффективности азитромицина при лечении коклюша у 477 детей J.M. Langley и соавт. показали преимущество 5-дневного курса азитромицина в дозе 10 мг/кг/сут в 1-й день лечения и по 5 мг/кг/сут — в последующие 4 дня. При этом compliance достигала 90 % [29].

Таким образом, применение макролидов, в частности препарата АзитроСАНДОЗ®, показано детям при заболеваниях как верхних дыхательных путей и лор-органов (тонзиллофарингит, синусит, отит), дифтерии, коклюше, так и нижних (рецидивирующий бронхит, пневмония), причем вызываемых как внеклеточными (стрептококки, стафилококки, гемофильная палочка), так и внутриклеточными патогенами (хламидии, микоплазма).

Таблица 1. Способ применения препарата АзитроСАНДОЗ® в суспензии у детей в концентрации азитромицина 100 мг/5 мл

Масса тела, кг	3-дневная терапия, мл		5-дневная терапия, мл	
	1-3-й день 10 мг/кг/сутки		1-й день 10 мг/кг/сутки	2-5-й день 5 мг/кг/сутки
10	5		5	2,5
12	6		6	3

Таблица 2. Способ применения препарата АзитроСАНДОЗ® в суспензии у детей в концентрации азитромицина 200 мг/5 мл

Масса тела, кг	3-дневная терапия, мл		5-дневная терапия, мл	
	1-3-й день 10 мг/кг/сутки		1-й день 10 мг/кг/сутки	2-5-й день 5 мг/кг/сутки
10	2,5		2,5	1,25
12	3		3	1,5
14	3,5		3,5	1,75
16	4		4	2
17-25	5		5	2,5
26-35	7,5		7,5	3,75
36-45	10		10	5
Более 45 кг	12,5		12,5	6,25

Список литературы

1. Визель А.А. Азитромицин: от реалий к перспективе применения / А.А. Визель, И.Ю. Визель // *Болезни органов дыхания: Приложение к журналу Consilium medicum*. — 2009. — С. 10-16.
2. Wierzbowski A.K., Hoban D.J., Hisanaga T. et al. The use of macrolides in treatment of upper respiratory tract infections // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2006. — 6 (2). — 171-81.
3. Blasi F., Tarsia P. Value of short-course antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia // *Int. J. Antimicrob. Agents*. — 2005. — 26 (Suppl. 3). — 148-55.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. — М.: Российское респираторное общество, 2010.
5. Arguedas A., Empananza P., Schwartz R.H. et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — 24 (2). — 153-61.
6. Esposito S., Bosis S., Faelli N. et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — 24 (5). — 438-44.
7. Don D.M., Goldstein N.A., Crockett D.M., Ward S.D. Antimicrobial therapy for children with adenotonsillar hypertrophy and obstructive sleep apnea: a prospective randomized trial comparing azithromycin vs placebo // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2005. — 133 (4). — 562-8.
8. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — 290 (13). — 1749-56.
9. Pirzada O.M., McGaw J., Taylor C.J., Everard M.L. Improved lung function and body mass index associated with long-term use of macrolide antibiotics // *J. Cyst. Fibros.* — 2003. — 2 (2). — 69-71.
10. Clement A., Tamalet A., Le Roux E. et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double-blind, placebo-controlled trial // *Thorax*. — 2006. — 61 (10). — 895-902.
11. Murray T.S., Egan M., Kazmierczak V.I. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2007. — 19 (1). — 83-8.
12. Юлиш Е.В., Самойленко И.Г., Бухтияров Э.В., Коринева Л.С. Роль хламидийной инфекции в заболевании органов дыхания у детей раннего возраста // *Педиатрия, акушерство та гінекологія*. — 2004. — № 3. — С. 178-179.
13. Юлиш Е.И., Подолька В.Л., Бухтияров Э.В., Коринева Л.С. Изменение этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний и их чувствительности к антибиотикам у детей в течение пяти лет (2001–2006 гг.) // *Здоровье ребенка*. — 2006. — № 2. — С. 11-15.
14. Юлиш Е.И. Макролиды в лечении инфекций органов дыхания у детей // *Medicus Aticus*. — 2007. — № 2.
15. Юлиш Е.И., Коринева Л.С. Оптимизация лечения внебольничных пневмоний у детей с хламидофильной инфекцией и кандидозом дыхательных путей // *Врачебная практика*. — 2007. — № 6 (60). — С. 92-96.
16. Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Абатуров А.Е. Хламидиоз у детей. — Донецк; Киев; Днепрпетровск, 2009. — 226 с.
17. Ушкалова Е.А. Макролиды в фармакотерапии внебольничных пневмоний // *Трудный пациент*. — 2006. — 4.
18. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничных пневмониях у взрослых // *Фарматека*. — 2003. — 13. — 78-87.
19. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г. Значение антибактериальной терапии при *Chlamydomphila pneumoniae* инфекции у больных бронхиальной астмой // *Тер. арх.* — 2004. — 76 (10). — 91-4.
20. Юлиш Е.И., Самойленко И.Г., Гадецкая С.Г., Кривушев Б.И., Скрынникова И.П., Коренева Л.С. Распространенность респираторного хламидиоза у детей. Особенности клиники, течения иммунологических изменений // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 51-54.
21. Юлиш Е.И., Прилуцкий А.С., Гадецкая С.Г. Оптимизация терапии бронхиальной астмы у детей, сочетающейся с респираторным хламидиозом // *Современная педиатрия*. — 2005. — № 1 (6). — С. 41-43.
22. Юлиш Е.И., Гадецкая С.Г., Степанова А.Г. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей на фоне различного течения респираторного хламидиоза // *Современная педиатрия*. — 2006. — № 3 (12). — С. 52-55.
23. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма фармакодинамика/иммуномодуляция // *Практ. мед.: оториноларингология*. — 2006. — 1 (15). — 41-3.
24. 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? // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — 55 (1). — 10-21.
25. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Макролиды при инфекциях дыхательных путей у детей: современные представления о механизмах действия // *Педиатрия. Прил. к Consilium medicum*. — 2006. — 2. — 23-6.
26. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Страчунского // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2007. — 9 (3). — 200-10.
27. Середа Е.В., Катосова Л.К. Место азитромицина в педиатрической практике // *Лечащий врач*. — 2008. — № 9.
28. Охотникова Е.Н., Поночевная Е.В., Усова Е.И. и др. Азитро Сандоз в лечении заболеваний респираторной системы у детей // *Здоровье Украины*. — 2010. — № 1. — С. 41.
29. Langley J.M., Halperin S.A., Boucher F.D. et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycinestolate for the treatment of pertussis // *Pediatrics*. — 2004. — № 114. — P. 96-101.

Получено 25.09.13
4-12-АЗД-РЕЦ-1113 □

Юліш Є.І.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

МОЖЛИВОСТІ «НОВИХ» МАКРОЛІДІВ У ЛІКУВАННІ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Резюме. Стаття присвячена механізмам дії, показанням до призначення та аналізу ефективності використання макролідів, зокрема азитроміцину, при захворюваннях органів дихання. Розглянуто особливості їх дії на внутрішньоклітинну і позаклітинну бактеріальну флору, а також їх проти-запальні, імуномодулюючі та мукорегулюючі властивості.

Ключові слова: азитроміцин, інфекції, хвороби органів дихання.

Yulish Ye.I.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

POSSIBILITIES OF «NEW» MACROLIDES IN THE TREATMENT OF BACTERIAL RESPIRATORY DISEASES

Summary. The article deals with the mechanisms of action, indications for use and analysis of the effectiveness of macrolides use, in particular azithromycin, in diseases of the respiratory system. We considered the features of their effects on intracellular and extracellular bacterial flora, as well as their anti-inflammatory, immunomodulatory and mucoregulating properties.

Key words: azithromycin, infections, respiratory diseases.