

А. А. Зайцев, А. И. Синопальников  
КЛАРИТРОМИЦИН ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ОБОСТРЕНИИ ХОБЛ —  
ПРИОРИТЕТЫ СОХРАНЯЮТСЯ

Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, г. Москва

### Введение

Начало клинического применения макролидов датируется 1952 годом, когда из культуры *Streptomyces erythreus*, полученной из образцов почвы филиппинского острова Panay, был выделен эритромицин [1, 2]. Однако со временем "увлеченность" эритромицином, прежде всего при инфекциях кожи и мягких тканей, дыхательных путей и др. уступила место более сдержанному к нему отношению, что объяснялось невысокой биодоступностью при приеме препарата внутрь (из-за его низкой стабильности в кислой среде желудка и, как следствие этого, малопредсказуемой гастроинтестинальной абсорбции), быстрой элиминацией, требующей частого повторного приема, а также большим числом нежелательных явлений [3, 4].

Последовавшее за этим в 80–90-х годах прошлого века возрождение интереса к макролидным антибиотикам, помимо уточнения "слабых мест" эритромицина, было обусловлено осознанием клинического значения в развитии патологии человека таких возбудителей, как *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia/Chlamydo-philum* spp., *Campylobacter* spp. и ряда других внутриклеточных патогенов, в отношении которых макролиды демонстрируют беспрецедентную активность. Итогом этого явилось создание новых препаратов с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью, привлекательным профилем безопасности, а также расширенным спектром антимикробного действия.

В настоящее время известно более 20 макролидов, из которых 8 разрешены к клиническому применению в Российской Федерации. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеродными остатками. В зависимости от числа атомов углерода в гетероциклической структуре макролидные антибиотики подразделяются на 14-членные (природные — эритромицин, олеандомицин; полусинтетические — кларитромицин, рокситромицин, диритромицин), 15-членные (азалиды) — азитромицин (полусинтетический препарат) и 16-членные (природные — спирамицин, джозамицин, мидекамицин) (табл. 1) [5]. В настоящее время современные макролиды (прежде всего *кларитромицин* и азитромицин) относятся к числу наиболее часто применяемых антибиотиков в амбулаторной практике. Так, в частности, в США в период с 1992 по 2000 г. было отмечено 4-кратное возрастание частоты назначения *кларитромицина* на фоне сокращения использования аминопенициллинов и эритромицина [6].

Обратной стороной столь высокой популярности данной группы антибиотиков является рост устойчивости основного возбудителя внебольничных инфекций дыхательных путей — *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, что в очередной раз вызвало необходимость обсуждения перспектив их дальнейшего использования в кли-

нической практике. Все сказанное выше и побудило к написанию данной статьи, посвященной оценке роли и места *кларитромицина* в лечении *обострения* хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). *Кларитромицин* (6-О-метилэритромицин) был разработан в результате химического модифицирования эритромицина путем замещения гидроксильной группы эритромицина в положении С6 на метокси-группу (рис. 1) [7, 8].

Данная структурная модификация обеспечила большую активность *кларитромицина* по сравнению с эритромицином в отношении *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis* (табл. 2). Кларитромицин уступает *in vitro* азитромицину по активности в отношении *Haemophilus influenzae*, однако его действие *in vivo* усиливается за счет активного метаболита 14-гидроксикларитромицина (14ГКМ), обладающего более высокой активностью в отношении данного микроорганизма [9]. Препарат демонстрирует также наилучший эффект при инфекции, вызванной метициллиночувствительными штаммами *S. aureus*. И, наконец, большая устойчивость *кларитромицина* в кислой среде эндосом повышает активность препарата в отношении таких внутриклеточных патогенов, как *Legionella pneumophila* и *Chlamydo-philum pneumoniae*. Препарат также обладает высокой и сравнимой с другими макролидами активностью в отношении *Mycoplasma pneumoniae*. Необходимо отметить, что грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладают природной устойчивостью ко всем макролидным антибиотикам.

### Механизм действия макролидов

Все макролиды демонстрируют сходный механизм действия, основанный на ингибировании у чувствительных микроорганизмов РНК-зависимого синтеза удлинения белковой молекулы. Антибиотики обратимо связываются с 50S субъединицей бактериальной рибосомы, результатом чего становится блокада транспептидации и/или транслокации, преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, обуславливая прекращение сборки белковой молекулы. Характер антимикробного действия *кларитромицина* в большинстве случаев бактериостатический, но при определенных условиях (в зависимости от вида микроорганизма, концентрации антибиотика и размера инокулюма) в отношении таких микроорганизмов, как *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, возможен бактерицидный эффект.

Антимикробный эффект в отношении *H. influenzae* и *S. pneumoniae* азитромицина и в некоторой степени *кларитромицина* зависит от создаваемой в очаге инфекции концентрации, а для остальных макролидов — от поддержания концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) на протяжении как минимум 40–50% временного интервала между приемами доз.

### Неантимикробная активность кларитромицина

Кларитромицин, как и ряд других макролидов, обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими

Таблиця 1

## Классификация макролидных антибиотиков [5]

14-членные макролиды		15-членные макролиды	16-членные макролиды	
Природные соединения	Полусинтетические соединения	Азалиды	Природные соединения	Полусинтетические соединения
Эритромицин Олеандомицин	Диритромицин Олеандомицин	Азитромицин	Спиромицин Джозамицин Мидекамицин	Рокиматицин Мидекамицина ацетат

и мукорегулирующим свойствами, которые проявляются независимо от его антибактериальной активности [17, 18]. Кроме всего прочего, макролиды, в том числе кларитромицин, способствуют уменьшению гиперреактивности бронхиального дерева, оказывают благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секрета. Как показывают исследования, их применение приводит к уменьшению продукции мокроты у пациентов с избыточной секрецией, что характерно для таких заболеваний, как ХОБЛ, диффузный панбронхиолит, хронический синусит [5].

### Механизмы развития резистентности к макролидам

Широкое применение макролидов обуславливает рост устойчивости среди штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* — основных возбудителей внебольничной пневмонии и острого тонзиллита/фарингита соответственно. Известно, что устойчивость микроорганизмов к макролидам в основном (более чем в 90 %) определяется двумя основными механизмами: модификацией мишени их действия (это происходит вследствие выработки микроорганизмами фермента метилазы эритромицинрезистентности) и активным выведением препарата (эффлюксом) из микробной клетки [14].

Под действием метилазы 14-, 15- и 16-членные макролиды, линкозамиды и стрептограмин В теряют способность связывания с рибосомами (MLSB-фенотип), а микроорганизм приобретает высокий уровень устойчивости (МПК > 32–64 мг/л). Данный механизм резистентности характерен для *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes* и ряда других микроорганизмов.

Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам обусловлен выведением препарата из микробной клетки (М-фенотип). В результате формируется устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, но менее выраженная (МПК = 1–32 мг/л), чем в случаях MLSB-фенотипа резистентности. Штаммы, обладающие М-фенотипом резистентности, сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам, кетолидам, линкозамидам, стрептограминам группы В. Эффлюкс характерен для *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermalis*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp.

Интересно отметить тот факт, что риск селекции лекарственноустойчивых микроорганизмов (например, *S. pneumoniae*) зависит от длительности периода полувыведения того или иного макролида, оказываясь меньшим у кларитромицина (период полувыведения — 5–6 ч) по сравнению с азитромицином (период полувыведения — 35–76 ч.) [21]. Это обусловлено длительным сохранением азитромицина в организме в низких (субингибирующих) концентрациях, которые не способны подавлять рост микроорганизмов, но, тем не менее, могут вызвать

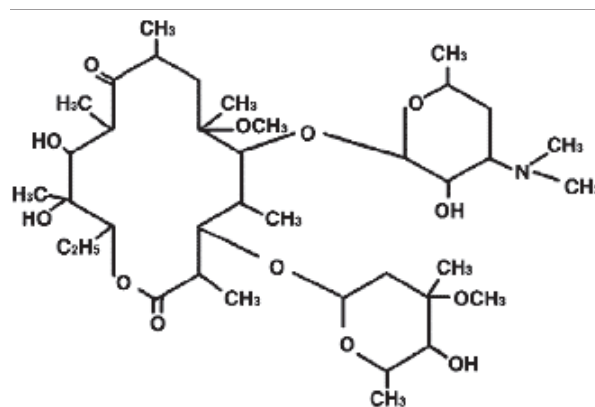


Рис. 1. Химическая структура кларитромицина

Таблиця 2

### Активность макролидов *in vitro* в отношении распространенных респираторных патогенов (МПК 90\*, мг/л) [11, 12]

Макроорганизм	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин	Азитромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,015	0,03	0,03	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,015	0,03	0,06	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06	0,12	0,25	0,12
<i>Haemophilus influenzae</i>	4–8 (1**)	4	8	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,25	1	0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	<0,125	0,5	<0,125	<0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,03	0,01	0,03	0,001
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,007	0,06	0,25	0,5

Примечание: \* — минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследуемых штаммов; \*\* — в сочетании с 14-ГКМ.

мутации, способствующие развитию резистентности (рис. 2).

### Фармакокинетика

Метилирование гидроксигруппы эритромицина в положении С6 улучшает кислотную устойчивость, что позволяет кларитромицину лучше всасываться из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10]. Кроме того, при низких значениях pH кларитромицин не распадается на элемен-

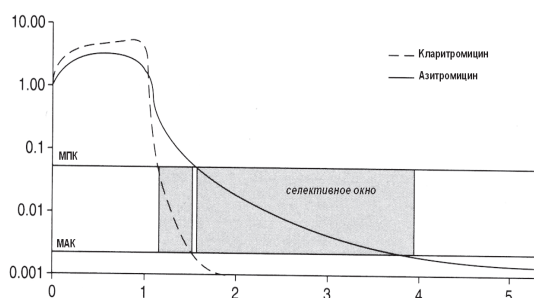


Рис. 2. Фармакокінетика азитромицину після тижневої терапії 10 мг/кг внутрішньо [21, 22]

МАК — мінімальна активна концентрація; МІК — мінімальна інгибувальна концентрація. Якщо концентрація більше МАК, але менше МІК, то можливо розвиток резистентності к препарату (закрашена область). Видно, що закрашена область для азитромицину суттєво більше, ніж для кларитромицину.

Таблиця 3

**Фармакологічні параметри кларитромицину та його 14-ГКМ після однократного прийому внутрішньо в дозі 250 і 500 мг [13]**

Параметри	250 мг		500 мг	
	Кларитромицин	14-ГКМ	Кларитромицин	14-ГКМ
$C_{\max}$ , мг/л	1,0	0,63	2,41	0,66
$C_{\min}$ , мг/л	0,19	0,20	0,73	0,32
AUC, мг/л·ч	6,3	4,5	18,9	6,0
$T_{1/2}$ , ч	3,5	4,7	4,9	7,2
Cl <sub>r</sub> , мл/мин.	195	122	168	140
Екскреція с мочой, %	18	12	36	9,6

Примечание:  $C_{\max}$  — максимальная концентрация в крови;  $C_{\min}$  — минимальная (перед очередным приемом) концентрация в крови; AUC — площадь под кривой «концентрация-время»;  $T_{1/2}$  — период полувыведения; Cl<sub>r</sub> — почечный клиренс.

ты, ответственные за возникновение значительной части побочных эффектов, что наблюдается, в частности, при применении эритромицина [9]. При приеме внутрь кларитромицин быстро всасывается в ЖКТ, его максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Биодоступность составляет 52–55%, незначительно возрастает при одновременном приеме с пищей, у пожилых пациентов [13]. Сывороточная концентрация антибиотика при приеме внутрь варьирует от 1 мг/л (прием 250 мг 2 раза в сутки) до 2–3 мг/л (при применении 500 мг 2 раза в сутки); 42–70% препарата связывается с белками плазмы (табл. 3) [14].

Важной особенностью кларитромицину является способность накапливаться в полиморфноядерных нейтрофилах, макрофагах, моноцитах — концентрации препарата в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза, а в мононуклеарах — в 20 раз [15]. Максимальное накопление препарата наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой желудочно-кишечного тракта, предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте

[16]. В частности, концентрация препарата в жидкости, выстилающей альвеолы, в сотни, а в альвеолярных макрофагах — в тысячи раз превышает таковую в сыворотке крови.

Кларитромицин интенсивно (на 78%) метаболизируется в печени путем окислительного N-деметилирования и гидроксилирования при участии системы цитохрома P450; главным метаболитом (20%) является микробиологически активный 14ГКМ. Около 20–30% от введенной дозы экскретируется через почки в неизменном виде, 10–15% — в виде метаболитов. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) при приеме в дозе 250 мг 2 раза в сутки составляет 3–4 ч и возрастает до 7–8 ч при увеличении дозы до 500 мг 2 раза в сутки [13]. При почечной недостаточности ( клубочковая фильтрация <30 мл/мин.) отмечается значительное увеличение  $T_{1/2}$  (до 30–45 ч), поэтому необходима коррекция режима дозирования препарата. При тяжелых заболеваниях печени возрастает доля почечной экскреции кларитромицину;  $T_{1/2}$  может несколько увеличиваться, однако коррекции режима введения препарата не требуется. Выраженные нарушения функции печени сопровождаются существенным снижением образования 14ГКМ.

### Нежелательные лекарственные реакции

Наиболее типичными при применении кларитромицину являются нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны ЖКТ — диарея, тошнота, изменение вкуса, встречающиеся с частотой около 3% у взрослых [5, 12]. Иногда на фоне приема препарата отмечается повышение активности печеночных трансаминаз. Большинство НЛР при приеме кларитромицину мало выражены и носят транзиторный характер. По сравнению с эритромицином он характеризуется достоверно меньшей частотой НЛР со стороны ЖКТ у взрослых и реже вызывает НЛР, приводящие к прекращению приема препарата (13% в сравнении с 32% соответственно,  $p < 0,01$ ). Препараты группы макролидов не обладают перекрестными аллергическими реакциями с антибиотиками, содержащими β-лактамно кольцо (пенициллины, цефалоспорины), что позволяет использовать их у лиц с аллергическими реакциями на β-лактамные антибиотики. Случаи развития аллергических реакций на макролиды чрезвычайно редки.

### Резистентность к макролидам ключевых возбудителей инфекционного обострения ХОБЛ

Согласно результатам международного многоцентрового исследования PROTEKT (2002 г.) распространенность штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к эритромицину, составила 31,5%. В Европе резистентность пневмококков к макролидам в 2000–2001 гг. варьировала в широких пределах от 12,2% (Великобритания) до 36,6 и 58,1% (Испания и Франция соответственно). Однако в РФ данные о резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, полученные в ходе многоцентрового исследования ПеГАС с 1999 по 2005 г., показали, что резистентность пневмококка к макролидам остается невысокой: частота выявления штаммов, нечувствительных к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) составляет 6–9%, к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкозамидам — 4,5% [23].

От 61 до 95% штаммов *H. influenzae*, как продуцирующих, так и не продуцирующих бета-лактамазы, чувстви-

тельны к кларитромицину. При этом средние значения МИК50 и МИК90 кларитромицина примерно в 2 раза выше, чем у азитромицина, однако здесь следует учитывать возможную недооценку активности препарата, поскольку активность метаболита 14ГКМ аналогична таковой у азитромицина [24]. В отношении ряда штаммов *H. influenzae* комбинированная ингибирующая активность кларитромицина и 14ГКМ оказывается содружественной, а в ряде случаев — синергичной.

В отношении *M. catarrhalis* существенных отличий между значениями МПК для разных макролидов не выявлено, при этом и кларитромицин, и эритромицин демонстрируют высокую активность в отношении данного микроорганизма [25, 26].

### Обострение ХОБЛ

Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, проведенные в странах Европы и Северной Америки, ХОБЛ страдают от 4 до 10% взрослого населения [27]. При этом в общей структуре смертности среди лиц старше 45 лет ХОБЛ занимает 4-е место (уступая только сердечно-сосудистым, цереброваскулярным заболеваниям и пневмонии), ежегодно становясь причиной смерти более 2,75 млн человек [28]. По величине экономических затрат ХОБЛ занимает лидирующее место среди болезней органов дыхания. В частности, в США ежегодные расходы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ в 2002 году составили \$18 млрд, а общий экономический ущерб от заболевания превысил \$32 млрд [29]. По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в нашей стране зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ, однако данные выборочных эпидемиологических исследований позво-

ляют предположить, что их число может составлять около 16 млн человек.

Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года, и именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [30, 31].

По современным представлениям до 75–80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу и наиболее вероятными возбудителями являются нетипируемые штаммы *H. influenzae*, а также *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, удельный вес которых, по данным различных исследователей, составляет 13–46, 7–26 и 9–20% соответственно [31]. Кларитромицин, как уже было отмечено выше, обладает высокой активностью в отношении пневмококка и *M. catarrhalis*, а за счет активного метаболита 14ГКМ демонстрирует и клинически значимую активность в отношении *H. influenzae*. Клиническая и микробиологическая эффективность антибиотика при лечении инфекционного обострения ХОБЛ подтверждена результатами многочисленных исследований (табл. 4).

В этом плане показательны и результаты мета-анализа, выполненного I. I. Siempos и соавт. [32], в ходе которого проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, респираторных фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии пациентов с обострением хронического бронхита бактериальной природы. Авторами проанализировано 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых макролиды продемонстрировали сравнимую эффективность с β-лактамами антибиотиками и фторхинолонами при лечении пациентов с инфекционным

Таблица 4

Результаты клинических исследований кларитромицина при обострении ХОБЛ [19]

Страна/Год	Препараты	Число пациентов	Клиническая эффективность, %	Биологическая эффективность, %
США/2000	Кларитромицин 500 мг 10 дней	127	95	91
	Моксифлоксацин 400 мг 5 дней	135	94	94
Германия/2001	Кларитромицин 250 мг 5 дней	124	97	98
	Кларитромицин SR 1000 мг 5 дней	120	98	92
США/2001	Кларитромицин SR 1000 мг 7 дней	137	85	88
	Амоксициллин/клавуланат 875 мг 10 дней	133	87	89
США/2001	Кларитромицин 500 мг 10 дней	178	89	98
	Гатифлоксацин 400 мг 5 дней	174	89	98
	Гатифлоксацин 400 мг 7 дней	175	88	94
*/2001	Кларитромицин SR 500 мг 7 дней	113	93	74
	Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг 10 дней	106	90	80
**/2002	Кларитромицин 500 мг 7 дней	361	85	82
	Гемифлоксацин 320 мг 5 дней	351	85	94
2004	Кларитромицин 250 мг 10 дней	254	80	84
	Левифлоксацин 500 мг 7 дней	250	83	96
***/2005	Кларитромицин 500 мг 10 дней	—	94	—
	Азитромицин 500 мг 3 дней	—	93	—

Примечания: \* — Австрия, Бельгия, Канада, Франция, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Великобритания; \*\* — Австрия, Канада, Франция, Германия, Мексика, Испания, Великобритания и США; \*\*\* — Аргентина, Бразилия, Канада, Чили, Коста-Рика, Индия, Южная Африка, США.

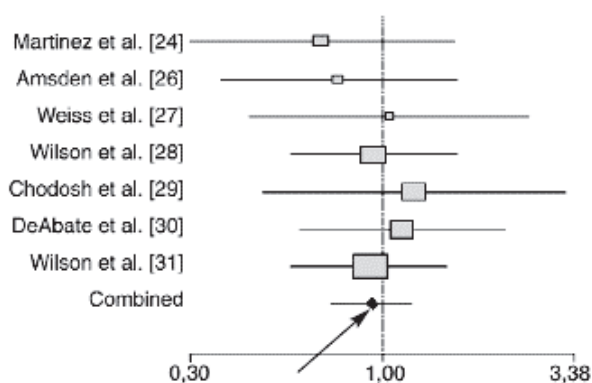


Рис. 3. Клиническая эффективность макролидов и респираторных фторхинолонов у больных, переносящих обострение ХОБЛ [38]

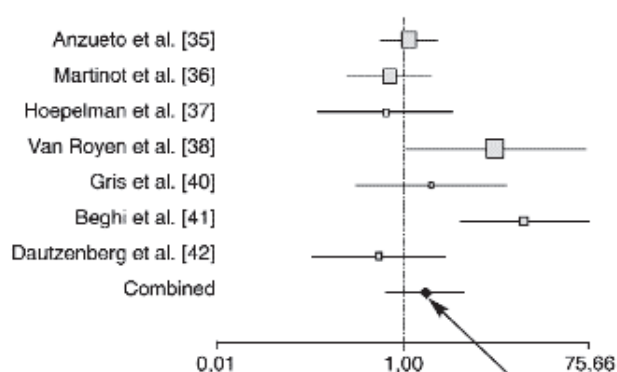


Рис. 4. Клиническая эффективность макролидов и амоксициллина/клавуланата у больных, переносящих обострение ХОБЛ [38]

Таблица 5

### Тактика антимикробной терапии при обострении ХОБЛ [33]

Особенности нозологической формы	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение — отсутствие факторов риска терапевтической неэффективности <sup>1</sup>	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин или Кларитромицин, или Азитромицин	Амоксициллин/клавуланат или "респираторные" фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)
Осложненное обострение — наличие факторов риска терапевтической неэффективности <sup>1</sup>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат или "респираторные" фторхинолоны	
Осложненное обострение с факторами риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции <sup>2</sup>	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны с антисинежной активностью (левофлоксацин, ципрофлоксацин)	

Примечания: <sup>1</sup> — факторы риска терапевтической неэффективности: возраст пациента  $\geq 65$  лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких ( $ОВФ_1 < 50\%$  от должных значений), и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени и почек с нарушениями их функций и др.) и/или 4 и более обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 мес., и/или использование системных глюкокортикостероидов в предшествующие 3 мес.; <sup>2</sup> —  $ОВФ_1 < 35\%$ , бронхоэктатическая болезнь, хроническое гнойное отделяемое, предшествующее *P. aeruginosa* выделение из мокроты

обострением ХОБЛ (рис. 3, 4). Однако отмечено, что использование фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов хронического бронхита по сравнению с макролидами, тогда как использование амоксициллина/клавуланата сопровождалось наиболее высокой частотой развития нежелательных лекарственных реакций по сравнению с другими препаратами. В этой связи логичным представляется положение кларитромицина (наряду с азитромицином и амоксициллином) в качестве препарата выбора для лечения пациентов, переносящих простое (неосложненное) обострение ХОБЛ (табл. 5).

#### Заключение

Кларитромицин был зарегистрирован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США в 1991 году и за более чем 15-летний срок клинического применения продолжает оставаться высокоэффективным антибактериальным препаратом для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей. Оптимальные фармакокинетические характеристики препарата, активность в отношении актуальных микроорганизмов позволяют с прогнозируемым ус-

пехом применять его при лечении пациентов с неосложненным инфекционным обострением ХОБЛ.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Riedemann N. C., Guo R. F., Ward P. A. The enigma of sepsis // J Clin Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 460–467.
- Rangel-Frausto M. S., Pittet D., Costigan M., Hwang T., Davis C.S., Wenzel R.P. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study // JAMA. — 1995. — Vol. 273. — P. 117–123.
- Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — Москва: Универсум Паблишинг, 1996. — С. 59–65.
- Klein J. O. *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1997. — Vol. 16. — № 4. — P. 427–434.
- Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/intro.shtml>
- McCaig L. F., Besser R. E., Hughes J. M. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000 // Emerg Infect Dis. — 2003. — Vol. 9. — P. 432–437.
- Angus D. C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M. R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P. 1303–1310.
- Benedict C.R., Rose J.A. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock // Circ Shock. — 1992. — Vol. 38. — P. 165–172.

9. *Cumming A. D., Driedger A. A., McDonald J. W., Lindsay R. M., Solez K., Linton A. L.* Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis // *Am J Kidney Dis.* — 1988. — Vol.11. — P. 23–32.
10. *Thiemermann C., Szabo C., Mitchell J. A., Vane J. R.* Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 1993. — Vol. 90. — P. 267–271.
11. *Ball P.* Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones // *Infect. In Med.* — 1991. Vol. 8 (Suppl. A). — P. 7–17.
12. *Williams J. D., Sefton A. M.* Comparison of macrolide antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1993. — Vol. 31 (Suppl. C). — P. 11–26.
13. *Neu H. C.* The development of macrolides: clarithromycin in perspective // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1991. — Vol. 27 (Suppl. A). — P. 1–9.
14. *Peters D. H., Clissold S. P.* Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // *Drugs.* — 1992. — Vol. 44. — P. 117–164.
15. *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. — Vol. 23. — P. 168–172.
16. *Kohno Y., Ohta K., Suwa K., et al.* Autobacteriographic studies of clarithromycin and erythromycin in mice // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1990. — Vol. 34. — P. 562–567.
17. *Takeda H., Miura H., Kawahira M., et al.* Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis // *Kansenshogaki Zasshi.* — 1989. — Vol. 63. — P. 71–78.
18. *Labro M.T.* Pharmacology of spiramycin in comparison with other macrolides // *Drug Invest.* -1993. — Vol. 6 (Suppl 1). — P. 15–28.
19. *Рачина С. А., Страчунский Л. С., Козлов П. С.* Кларитромицин: есть ли потенциал для использования в XXI веке? // *Клин микробиол антимикроб химиотер.* — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 369–392.
20. *Goldman R. C., Kadam S. K.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1989. — Vol. 33, № 7. — P. 1058–1066
21. *Low D. E.* // *Infections in Medicine.* — 1999. — Suppl. Drug use and effect. — P. 18–23
22. *Inderlied C. B., Kolonoski P. T., Wu M., Young L. S.* // *J. Infect. Dis.*, 1989. — Vol. 159. — P. 994–997.
23. *Козлов П. С., Сивая О. В., Шпынев К. В. и др.* Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПегАС-I и ПегАС-II. // *КМАХ.* — 2006. — Т.8, № 1. — P. 33–47.
24. *Huber-Lang M. S., Rjedeman N. C., Sarma J. V., et al.* Protection of innate immunity by C5aR antagonist in septic mice // *FASEB J.* — 2002. — Vol. 16. — P.1567–1574.
25. *Дейкс М., Перри К.* Кларитромицин пролонгированного действия. Обзор по применению препарата в лечении инфекций дыхательных путей. Доступно на: [http://www.rmj.ru/articles\\_3563.htm](http://www.rmj.ru/articles_3563.htm)
26. *Gallagher J., Fisher C., Sherman B. et al.* A multicenter, open-label, prospective, randomized, dose-ranging pharmacokinetic study of the anti-TNF-alpha antibody afe-limomab in patients with sepsis syndrome // *Intensive Care Med.* — 2001. — Vol. 27. — P. 1169–1178.
27. *Roche N., Huchon G.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Rev Prat.* — 2004. — Vol. 54. — 1408–1413.
28. *World Health Report 2000.* Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000. World Health Organization. Geneva, Switzerland.
29. *Mapel D., Chen J. C., George D. et al.* The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care // *Manag Care Interface.* — 2004. — Vol.17. — P. 61–66.
30. *Fein A., Fein A. M.* Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // *Curr Opin Pulm Med.* — 2000. Vol. 6. — P. 122–126.
31. *Donaldson G. C., Seemungal T. A. R., Bhowmik A. et al.* The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57. — P. 847–852.
32. *Siempos I. I., Dimopoulos G., Korbila I. P., Manta K., Falagas M. E.* Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis // *Eur Respir J.* — 2007. — Доступно на: [http://www.antibiotic.ru/print.php\\_sid=1538](http://www.antibiotic.ru/print.php_sid=1538)
33. *Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.* Доступно на: <http://www.antibiotic.ru>

Статья ранее была опубликована в  
Российском медицинском журнале,  
№ 28, 2007.