

А. В. Аверьянов, К. А. Зыков
КЛАРИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Научно-исследовательский институт пульмонологии, г. Москва

Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой для современной медицины. Еще 20–30 лет назад сложно было предположить, что ХОБЛ, которую ранее определяли как хронический обструктивный бронхит, выйдет в ряде ведущих в индустриальном отношении стран на 4 место по смертности, приводя к гибели ежегодно в мире более 2,75 миллионов человек (по данным ВОЗ). При этом в настоящее время ХОБЛ является единственной нозологией (из числа ведущих причин смертности), летальность от которой постоянно увеличивается и, по прогнозам ряда специалистов, к 2020 году выйдет на 3 место в мире [1]. Последние годы ознаменовались тем, что от ХОБЛ (которая до сих пор рядом врачей считается исключительно мужской патологией) в ряде экономически развитых стран женская смертность превысила мужскую, что связано с распространением курения среди женщин.

ХОБЛ является не только медицинской, но и важной социально-экономической проблемой современного общества. Так, в США только прямые расходы на лечение больных с ХОБЛ в 2002 году составили более 18 миллиардов долларов, а общие затраты, связанные с этим заболеванием — более 32 миллиардов [2]. Это говорит о том, что актуальность проблемы ХОБЛ в настоящее время неуклонно увеличивается. А так как ХОБЛ имеет значительные системные последствия, при которых поражаются не только легкие, но и другие органы и системы организма, то не только пульмонологи, но и врачи всех специальностей встречаются с проявлениями этого заболевания, и должны учитывать это при лечении практически любой патологии.

Роль обострений в прогрессировании ХОБЛ

Хорошо известно, что в развитии ХОБЛ важную роль играют обострения заболевания. Они приводят к повышению смертности, ускоренному снижению FEV_1 у пациентов, снижению качества жизни, увеличению экономических затрат на лечение пациентов [3, 4]. Много разночтений было в трактовке понятия «обострение» при ХОБЛ. Именно из-за этих различий иногда сложно сравнивать результаты, изложенные в медицинских работах, посвященных изучению патогенеза и лечению обострений ХОБЛ.

Действительно, как отличить обычную вариабельность симптомов ХОБЛ у пациента, который имеет хронический кашель, отхождение мокроты и жалобы на одышку от обострения болезни, когда необходимо принимать меры по его купированию? В настоящее время, согласно консенсусу, достигнутому в GOLD (2006), как известно, под обострением ХОБЛ понимают «острое значимое изменение обычной для пациента одышки, кашля и/или количества и характера мокроты, отличаю-

щееся от обычной вариабельности симптомов, которое является основанием для изменения плановой терапии».

Как известно, современная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких предусматривает применение бронхолитических препаратов (пролонгированных и короткодействующих м-холинолитиков, β -агонистов, метилксантинов), глюкокортикостероидов (ГКС), при необходимости — кислородотерапии и др. Как известно, генез обострений может быть инфекционным и неинфекционным. Респираторные инфекции (как вирусные, так и бактериальные) участвуют в патогенезе ХОБЛ, а бактериальная колонизация ассоциирована с воспалительным процессом в воздухоносных путях [5], играя большую роль в развитии обострений [6]. Учитывая это, одним из самых важных аспектов лечения обострения ХОБЛ является антибактериальная терапия. Важным является тот факт, что большое значение в развитии бактериальных обострений имеют *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, а также и атипичные внутриклеточные патогены — *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, что и определяет спектр применяемых антибактериальных препаратов.

Антибактериальная терапия обострений ХОБЛ

При развитии обострения у пациента с ХОБЛ в каждом случае врачу приходится решать вопрос о назначении антибиотикотерапии. В практической деятельности необходимость применения антибактериальных препаратов определяется критериями Anthonisen [7]. При этом учитывается:

- 1) увеличение количества мокроты;
- 2) увеличение гнойности мокроты (либо появление гнойной мокроты)
- 3) появление (усиление) одышки.

В настоящее время считается, что при наличии как минимум двух из трех вышеперечисленных критериев показано назначение антибиотиков или же у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ при необходимости инвазивной или неинвазивной вентиляции легких [14]. После выяснения необходимости этиотропной терапии следующий вопрос, встающий перед клиницистом, заключается в том, а какой именно препарат следует применять?

При обострении ХОБЛ, учитывая спектр возможных патогенов, широко применяют β -лактамы антибиотиков, макролидные препараты и фторхинолоны. Как известно, применение того или иного антибиотика определяется его активностью против потенциальных возбудителей, хорошим профилем безопасности, высокой концентрацией в месте инфекционного процесса (бронхиальном секрете и слизистой бронхов). Учитывая эти факторы, в последнее время большое внимание при лечении нетяжелых обострений без сопутствующих факторов риска неблагоприятного исхода, при которых основными бактериальными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и атипичные

возбудители — *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, уделяется современным макролидам — кларитромицину, азитромицину.

Кларитромицин обладает высокой активностью против *S. pneumoniae*, а также *M. catarrhalis*. При этом, учитывая его особенность — наличие активного в микробиологическом плане метаболита — 14-гидроксикларитромицина, его действие на *H. influenzae* клинически значимо и *in vivo* гораздо выше, чем *in vitro*, учитывая синергизм самого кларитромицина и его метаболита [21]. Рядом исследователей показано, что хроническая колонизация *S. pneumoniae* ассоциирована с более высокой частотой обострений хронического бронхита [22]. Поэтому важно, что кларитромицин также высокоэффективен против атипичных возбудителей — *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. При этом необходимо учитывать, что внутриклеточная концентрация препарата в эпителии и альвеолярных макрофагах значительно превышает таковую в сыворотке крови [23].

В большом количестве исследований показано, что по клинической эффективности при ХОБЛ современные макролиды не уступают β -лактамам (которые не активны против внутриклеточных возбудителей) и респираторным фторхинолонам. Так, несмотря на то, что левофлоксацин имел более высокий уровень микробиологической эффективности при обострениях ХОБЛ, при применении кларитромицина продемонстрирован одинаковый интервал времени с левофлоксацином до начала следующего обострения [24]. Аналогичные данные по клинической эквивалентности при обострении хронического бронхита были получены при сравнении 5-дневного курса моксифлоксацина с 7-дневным курсом кларитромицина [25].

Неантибактериальные свойства макролидных препаратов

Сейчас не вызывает сомнений, что 14- и 15-членные макролидные препараты, помимо антибактериальных, обладают важными, с клинической точки зрения, дополнительными свойствами. Подробно описаны мукорегуляторный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. Более того, при ряде заболеваний, эти свойства по важности выходят на первое место. В качестве одного из наиболее ярких примеров можно привести диффузный панбронхиолит (тяжелое заболевание, распространенное в странах Юго-Восточной Азии, характеризующееся неуклонным нарастанием дыхательной недостаточности, рекуррентными респираторными инфекциями). Было показано, что у пациентов с диффузным панбронхиолитом 10-летняя выживаемость при колонизации *Pseudomonas aeruginosa* составляет всего лишь 12 %. При этом назначение 14-членных макролидов (к которым относится и кларитромицин) привело к повышению 10-летней выживаемости с 12 % до 90 % [18, 19]! При этом необходимо учитывать, что непосредственно на синегнойную палочку макролиды не оказывают значимого влияния. Таким образом, высокая эффективность препарата при диффузном панбронхиолите обусловлена не антибактериальными, а дополнительными — противовоспалительными свойствами [10].

Продemonстрирована эффективность современных макролидов при применении при бронхиальной астме. Кларитромицин при приеме в низких дозах в течение 8 недель продемонстрировал эффективность у пациен-

тов, не получающих терапию глюкокортикостероидами, снижая гиперреактивность воздухоносных путей и эозинофильное воспаление [17].

Терапия кларитромицином значимо снижала уровень IL-8, приток и активацию нейтрофилов в воздухоносные пути пациентов с рефрактерной бронхиальной астмой, из-за чего макролиды предлагается рассматривать как важный дополнительный фактор терапии неэозинофильного воспаления при астме [12].

Ряд авторов продемонстрировал значимое улучшение функциональных показателей и качества жизни при астме у наиболее тяжелых — стероидозависимых пациентов после 6-недельного курса кларитромицина [15]. Также описано, что стероидозависимые пациенты с бронхиальной астмой смогли отказаться от постоянного приема системных глюкокортикостероидов после приема кларитромицина в течение 1 года [16].

Также положительное противовоспалительное действие кларитромицина отмечено при муковисцидозе, при котором, по результатам ряда исследований, происходит снижение провоспалительных цитокинов, улучшается клиническая картина и спирометрические показатели [20]. Назначение кларитромицина имеет также и мукорегуляторный эффект — отмечается снижение продукции мокроты у пациентов с ее гиперсекрецией [11]. Кларитромицин не только значительно снижает уровень воспалительного ответа у пациентов с муковисцидозом, но и переключает воспалительный ответ лимфоцитов с Th2 на Th1 тип [15].

Применение макролидных препаратов при ХОБЛ

Таким образом, при многих воспалительных заболеваниях респираторной системы была продемонстрирована эффективность макролидных препаратов. Конечно, исследователи обращали большое внимание на ХОБЛ, так как в этом случае есть возможность использовать как антибактериальную эффективность препаратов, так и их неантибактериальные свойства. При ХОБЛ, являющейся по своей сути хроническим воспалительным заболеванием с преобладанием нейтрофильного характера воспаления, можно ожидать, что применение 14- и 15-членных макролидных препаратов будет обеспечивать как микробиологическую активность, так и противовоспалительный эффект. Действительно, в настоящее время ведется большое количество работ в данном направлении. Так, назначение в течение 2 недель кларитромицина по 500 мг дважды в сутки приводило к достоверному повышению FEV₁ и улучшению клинической симптоматики у пациентов с ХОБЛ [26]. Наиболее значимое улучшение зафиксировано в первую неделю лечения и продолжалось в течение второй недели. При пролонгировании терапии до 4 недель наблюдалось дальнейшее улучшение состояния, однако статистически значимых отличий после второй недели получено не было [27].

Практически в это же время в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ при назначении кларитромицина в течение 3 месяцев не было отличий между группой антибиотика и группой плацебо по уровню провоспалительных цитокинов и количеству клеток в мокроте [28]. При этом опубликовано исследование, демонстрирующее, что уже при двухнедельном приеме кларитромицина у пациентов со стабильной ХОБЛ отметили

Таблиця

Побочные явления в ходе исследования

Побочные явления	Фромилид	Амоксициллин/Клавуланат
Количество пациентов с побочными явлениями — через 5 дней — через 12 дней	3 человека 1 человек	5 человек 2 человека
Степень тяжести	6 — легкая 2 — умеренная	2 — легкая 5 — умеренная
Наиболее частые побочные явления	Диарея, тошнота, нарушение вкуса, отсутствие аппетита	Диарея, тошнота, головная боль

значимое снижение TNF- α , IL-8, количества клеток в мокроте. Авторы связывают эти эффекты как с антибактериальной активностью препарата, так и с его противовоспалительным действием.

Приведенные данные показывают, что результаты работ, которые имеются в настоящее время, в некоторых аспектах противоречивы и остро необходимы исследования, демонстрирующие, в первую очередь, клиническую эффективность применения макролидных препаратов, (как коротких, так и длительных курсов) для лечения ХОБЛ.

Исследование по оценке влияния двухмесячной терапии кларитромицином (Фромилид®, KRKA, Словения) на течение часто рецидивирующей ХОБЛ среднетяжелого течения

Важно проведение исследований, которые позволят определить оптимальные схемы применения антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ и позволят сделать заключение о возможности применения пролонгированных курсов кларитромицина для лечения хронических воспалительных заболеваний респираторной системы. Одно из таких исследований недавно закончилось в Москве (главный исследователь — директор НИИ пульмонологии Росздрава, акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалин). При этом оценивалось влияние двухмесячной терапии кларитромицином (Фромилид®, KRKA, Словения) на течение часто рецидивирующей ХОБЛ среднетяжелого течения.

Основными задачами исследования были:

1. Изучить особенности течения часто рецидивирующей ХОБЛ при длительном приеме малых доз кларитромицина.
2. Оценить безопасность и переносимость длительной терапии кларитромицином.
3. Оценить распространенности уровня IgG к *Chlamydia pneumoniae* у больных ХОБЛ 2 стадии с частыми рецидивами обострений.

В исследование был включен 51 пациент (32 мужчин и 19 женщин) с установленным диагнозом ХОБЛ 2 стадии с обострением заболевания (согласно критериям GOLD). Пациенты с бронхиальной астмой, атопическими реакциями в анамнезе, принимающие системные ГКС, с вакцинацией против гриппа в течение года или непереносимостью макролидов или β -лактамов не включались в исследование. Средний возраст больных — $57 \pm 1,1$ года. Все пациенты имели 3 и более обострения ХОБЛ в течение года. Анамнез курения — $34,1 \pm 1,6$ пачко/лет. Постбронходилатационный FEV₁ — $50,2 \pm 1,8\%$ от должного. После рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты основной

группы (26 человек) получали кларитромицин (Фромилид) по 500 мг дважды в сутки в течение 10 дней, затем — по 250 мг 1 раз в сутки в течение 50 дней. Пациенты контрольной группы (25 человек) получали стандартный курс амоксициллина/клавуланата по 625 мг три раза в сутки в течение 10 дней. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев.

Результаты исследования

При использовании длительного курса кларитромицина не было зафиксировано увеличения частоты побочных явлений по сравнению с группой амоксициллина/клавуланата (таб.). Значимых изменений FEV₁ за период наблюдения в группах не наблюдалось. Динамика одышки по шкале MRC, количества и гнойности мокроты между группами не отличалась (при этом в обеих группах зафиксированы значимые улучшения по этим показателям). Динамика количества пациентов с положительными диагностическими титрами IgG к *Chlamydia pneumoniae* представлена на рисунке 1.

Как видно на рисунке 1, в группе амоксициллина/клавуланата за период наблюдения количество пациентов с положительными титрами IgG к *C. pneumoniae* увеличилось с 72 % (18 человек) до 76 % (19 человек). Так как β -лактамы антибиотики не действуют на атипичные микроорганизмы, то данную динамику можно рассматривать как естественное развитие хламидийной инфекции у пациентов с ХОБЛ. При этом в группе кларитромицина количество серопозитивных пациентов снизилось с 69,2 % (18 человек) до 34,6 % (9 человек) через 12 месяцев наблюдения.

Важным фактором является количество обострений в течение года. При лечении кларитромицином количество обострений снизилось в среднем с $4,3 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), а в группе амоксициллина/клавуланата — с $4,5 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) (рис. 2).

Одним из самых важных показателей клинической эффективности является период времени до первого обострения после курса терапии. В группе кларитромицина он был достоверно больше — $258,4 \pm 17,0$ дня, чем в группе амоксициллина/клавуланата ($192,8 \pm 24,8$ дня) ($p < 0,03$).

Учитывая полученные данные, исследователи сделали вывод о следующем.

Длительный прием малых доз Фромилида безопасен, при этом не наблюдается побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Динамика одышки, FEV₁, количества и степени гнойности мокроты в течение 12 месяцев наблюдения в группах Фромилида и амоксициллина/клавуланата не отличались.

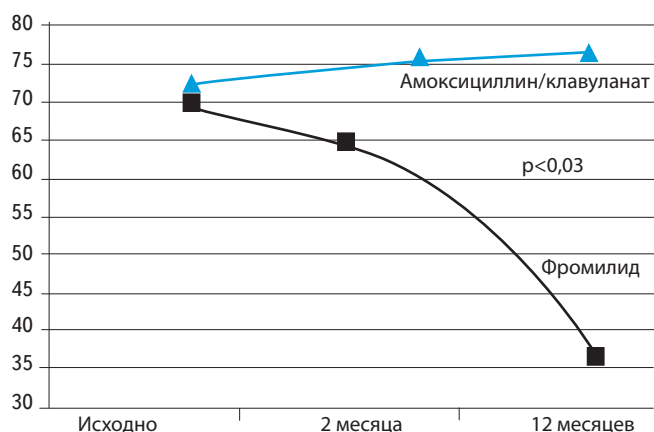


Рис. 1. Динаміка позитивних титрів IgG к *Chlamydia pneumoniae* (% пацієнтів) $p < 0,03$ по сравнению с амоксициллином /клавуланатом

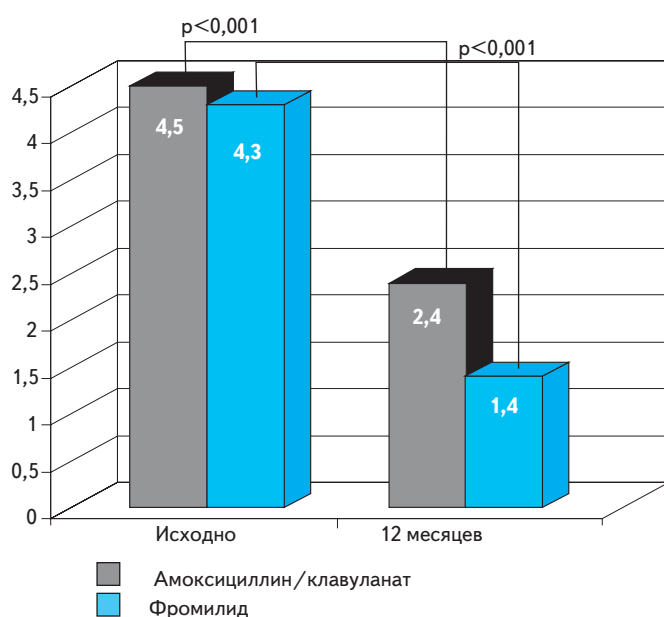


Рис. 2. Динаміка чистоти обострень по группам

Терапія кларитромицином приводить до достовірному зниженню кількості серопозитивних пацієнтів к *Chlamydia pneumoniae*.

Довготривала терапія малими дозами Фромилида достовірно удлиняє період ремісії у больних ХОБЛ по сравнению со стандартним курсом амоксициліна/клавуланата.

В заключення необхідно відзначити, що весь потенціал сучасних макролідних препаратів і, в частині, кларитромицину, ще не розкрит. Їх активність при ліченні обострень ХОБЛ визначається не тільки мікробіологічним спектром дії препаратів, в тому числі і активністю проти внутріклеточних патогенів, які грають важливу роль в розвитку обострень ХОБЛ, но і додатковими неантимікробними властивостями, які ще тільки передстоїть дослідити. Причому в наші часи ці ефекти вважаються вже настільки значимими з клінічної точки зору, що створюються імунотропні макролідні сполучення (12-членні), взагалі не проявляють антимікробної активності, при цьому надаючи протизапальний ефект. Це доводить, що імунотропний ефект

макролідних препаратів не пов'язаний з їх антимікробним ефектом [9]. А в відношенні кларитромицину (Фромилида) не можна не погодитися з думкою ряду авторів, що потенціал макролідів ще не досліджений і «..можливо, макроліди будуть знижувати смертність від ХОБЛ не тільки завдяки антибактеріальному, але і протизапальному ефекту» [8], що диктує необхідність нових досліджень в даному напрямку.

ЛІТЕРАТУРА

- Murray C. J., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // Lancet. — 1997, May. — 24;349(9064). — P. 1498–1504.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2002. Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services; 2002.
- Soler-Cataluna J. J., Martinez-Garcia M. A. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — 2005. — Vol. 60, № 11. — P. 925–931.
- Donaldson G. C., Seemungal T. A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — 2002. — Vol. 57, № 10. — P. 847–852.
- Sethi S., Maloney J. et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 173. — P. 991–998.
- Seemungal T., Harper-Owen R., Message S. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164, № 9. — P. 1618–1623.
- Anthonisen N. R., Manfreda J. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. — 1987. — Vol. 106, № 2. — P. 196–204.
- Sin D. D., Tu J. V. Outpatient antibiotic therapy and short term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease // Can. Respir. J. — 2000. — Vol. 7, № 6. — P. 466–471.
- Desaki M., Okazaki H. Molecular Mechanisms of Anti-Inflammatory Action of Erythromycin in Human Bronchial Epithelial Cells: Possible Role in the Signaling Pathway That Regulates Nuclear Factor- κ B Activation // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2004. — P. 1581–1585.
- Kudoh S., Uetake T., Hagiwara K. et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. — 1987. — Vol. 25. — P. 632–642.
- Tamaoki J., Takeyama K., Tagaya E. et al. Effect of clarithromycin on sputum production and its rheological properties in chronic respiratory tract infections // Antimicrob. Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39. — P. 1688–1690.
- Simpson J. L., Powell H. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 157, № 2. — P. 148–155.
- Pukhalsky A. L., Shmarina G. V. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease // Mediators Inflamm. — 2004. — Vol. 13, № 2. — P. 111–117.
- Глобальна стратегія діагностики, лікування і профілактики хронічної обструктивної легочної хвороби/ Пер. з англ. Під ред. Чучалина А.Г.— Москва: Видавничий дім «Атмосфера», 2007. — 96 с., с. 77–78.
- Gotfried M. H. Jr., Messick C., Rubinstein I. R. Placebo-controlled trial evaluating the efficacy of clarithromycin in subjects with corticosteroid dependent asthma. Birmingham, UK: 21st international Congress of chemotherapy, 1999.
- Garey K. W., Rubinstein I. et al. Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone dependent asthma // Chest. — 2000. — Vol. 118. — P. 1826–1827.
- Amayasu H., Yoshida S. et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2000. — Vol. 84. — P. 594–598.
- Kudoh S., Uetake T., Hagiwara K. et al. Clinical effects of low-dose long-term erythromycin chemotherapy on diffuse panbronchiolitis // Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. — 1987 — Vol. 25. — P. 632–642.

19. *Kudoh S., Azuma A., Yamamoto M.* et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — P. 1829–1832.
20. *Ordóñez C.L., Stulberg M.* et al. Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: a pilot study // *Pediatr Pulmonol* 2001 — Vol. 32. P. 29–37.
21. *Peters D.H., Clissold S.P.* Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential // *Drugs.* — 1992. — Vol. 44, № 1. — 117–164.
22. *Blasi F., Damato S.* et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Chlamydia InterAction with COPD (CIAC) Study Group // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57, № 8. — P. 672–676.
23. *Honeybourne D., Kees F.* et al. The levels of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite in the lung // *Eur. Respir. J.* — 1994. — Vol. 7, № 7. — P. 1275–1280.
24. *Lode H., Eller J.* et al. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 24. P. 947–953.
25. *Wilson R., Kubin R.* et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 44, № 4. P. 501–513.
26. *Nixon L. S., Boorman J.* et al. Circulation and airways inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during an exacerbation [abstract] // www.abstracts-on-line.com/abstracts/ATSALL. Accessed January 12, 2004.
27. *Nixon L. S., Boorman J.* et al. The effect of the length of antibiotic treatment on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease [abstract] // www.abstracts-on-line.com/abstracts/ATSALL. Accessed January 12, 2004.
28. *Banerjee D., Hussain S.* et al. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a double blind randomised controlled study [abstract] // *Eur. Respir. J.* — 2001. — Vol. 18. — P. 338S.
29. *Basyigit I., Yildiz F.* et al. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary data // *Ann. Pharmacother.* — 2004 — Vol. 38, № 9. — P. 1400–1405.

Статья ранее была опубликована
в Русском медицинском журнале,
2008, Т. 16. №2.