

П. В. Гришило ЗАСТОСУВАННЯ КЛАРИТРОМІЦИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ АЛЕРГОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"

У 1952 році група вчених під керівництвом McGuire [1] зробила важливий внесок у розвиток антибіотикотерапії — відкриття еритроміцину. Препарат продукується грибами штаму *Streptomyces erythreus*. Цей антибіотик започаткував нову групу — макроліди. Кількість атомів вуглецю, що формують макроциклічну структуру дозволяє класифікувати різні членів фармакологічної групи за кількістю атомів у кільці — 14, 15 або 16.

Таблиця 1

Класифікація макролідних антибіотиків відповідно кількості атомів вуглецю [2]

Кількість атомів вуглецю у кільці	Препарат
14 С	Еритроміцин, рокситроміцин, кларитроміцин
15 С	Азітроміцин
16 С	Джозаміцин, Мідекамицин, Спіраміцин

Всі макроліди діють шляхом інгібування білкового синтезу через зв'язування з 50 S субодиницею 70 S бактеріальної рибосоми. Більш специфічно зв'язування відбувається з молекулою РНК 23 S бактеріальної рибосоми [3]. Спектр дії макролідів включає грам-позитивні та грам-негативні бактерії, актиноміцети, трепонеми, мікоплазми, хлімідії та рикетсії.

Численні дослідження були проведені для порівняння результатів лікування еритроміцином, кларитроміцином та азитроміцином. Антибіотикорезистентність розвивалась наприкінці терапії до усіх трьох препаратів. Причому до перших двох препаратів резистентність усувалася з часом [4]. Що стосується азитроміцину резистентність прогресувала, і після 6 тижнів терапії 90 % пацієнтів були резистентними до терапії азитроміцином.

Астма — запальне захворювання дихальних шляхів, що вражає 1/3 дитячого та 10 % дорослого населення у західних країнах. Не дивлячись на швидкий ріст захворюваності, зростання смертності внаслідок цієї хвороби так швидко не відбувається [5]. Найбільш вірогідне пояснення цього факту є значний відсоток ефективно контрольованої астми за допомогою профілактичного лікування [6, 7].

Але не зважаючи на такий позитивний результат смертність від астми залишається на високому рівні. Даний факт можна пояснити як недостатністю застосування терапії у пацієнтів із астмою, так і недостатньою дією цієї терапії на патогенетичні ланки захворювання. Добре відомо, що інгаляційні кортикостероїди є ефективними у лікуванні алергічної астми у патогенезі якої основну роль відіграють Тх2 лімфоцити, тучні клітини та

еозинофіли. Однак вони є менш ефективними у лікуванні запалення, індукованого Тх1 та нейтрофілами. Загострення астми та тяжкий перебіг астми є фенотипами астми, що погано піддаються лікуванню із застосуванням стандартної терапії, і вони також є фенотипами астми, що пов'язані з нейтрофільним запаленням. Для їх лікування потрібно застосовувати новітні підходи до терапії.

Останнім часом з'являються докази, що інфекція викликана *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* відіграє важливу роль у патогенезі згаданих вище фенотипів астми та потребує застосування антимікробної терапії [8].

Доведено, що пацієнти, які хворіють на астму, мають підвищену чутливість до вірусних інфекцій, особливо викликаних риновірусом, мають більш виражені та тривалі симптоми враження нижніх дихальних шляхів та значне зниження функції легень у порівнянні зі здоровими особами [9]. Приблизно 80 % загострень астми викликані вірусами, з яких 2/3 припадає на риновірус [10].

Поясненням цього факту є збільшення реплікації за рахунок дефіциту β-інтерферону [11], а також наявність спорідненості риновірусу з внутрішньоклітинним молекулами адгезії ICAM-1, експресія яких одночасно є ознакою мінімального персистуючого запалення. Риновірус зв'язується з рецепторами, збільшує їх експресію на поверхні епітеліальних клітин, що забезпечує подальше приєднання вірусу [12].

Останнім часом припускається, що пацієнти, хворі на астму мають підвищену чутливість також і до бактеріальних чинників. Talbot T. R. та співавтори повідомляють, що астма є фактором ризику інвазійних захворювань, викликаних пневмококом [13].

У фахових журналах з'являються повідомлення, що описують взаємозв'язок між вірусною інфекцією у пацієнтів з астмою і наявністю атипичних бактерій *C. Pneumoniae* та *M. Pneumoniae*. Cunningham та співавтори при дослідженні групи хворих на астму дітей знайшли прямий зв'язок між рівнем анти-*C. Pneumonia* IgA та частотою загострень астми. Вчені також вивчали кількість антитіл у носовому секреті і довели присутність вірусів у 85 % випадків [14]. Іншим дослідженням у дорослих пацієнтів із загостренням астми, що потребували реанімаційної допомоги, встановлено, що 38 % пацієнтів мають серологічні підтвердження *C. Pneumonia*, а також збільшення запальної відповіді бронхів. Віруси в даному дослідженні були присутні у 76 % випадків [15].

Відомо, що інфекція спричинена атипичними бактеріями, викликає бронхіальне запалення — індукує секрецію цитокінів та альвеолярних макрофагів. У свою чергу епітеліальні клітини бронхів індукують експресію NTFα, IL-8, IFNγ та нуклеарного фактора κβ (NF-κβ) [16].

У досліджах на мишах обидва мікроорганізми *M. Pneumonia* та *S. Pneumonia* викликають бронхіальну гіперреактивність та запалення [17].

Численні дослідження повідомляють про збільшення частоти ідентифікації *M. Pneumonia* та *S. Pneumonia* у дорослих пацієнтів з астмою, у порівнянні зі здоровими особами. Martin та колеги при дослідженні 55 пацієнтів зі стабільним перебігом астми та 20 здорових осіб знайшли позитивні результати для однієї з зазначених вище бактерій — у 56 % осіб при застосуванні полімеразно-ланцюгової реакції *M. Pneumonia* була знайдена у 42 % пацієнтів з астмою і 5 % здорових осіб. У випадку *S. Pneumonia* цей відсоток складав 13 % проти 0 % [18].

Схожі результати опубліковані Briscione, що досліджував у пацієнтів з астмою та здорових осіб назальний секрет протягом 3 місяців. Автор встановив значно вищий рівень частоти ідентифікації *S. Pneumonia* у пацієнтів з астмою — 22 % проти 9 % і внаслідок цього зменшення продукції IFN γ у відповідь на стимуляцію бактеріальними ліпополісахаридами [19].

Протизапальний ефект макролідів

Вперше протизапальний ефект макролідів було підтверджено у фундаментальному дослідженні японських вчених при лікуванні дифузного панбронхіту [20]. На даний час щодо протизапального та імуномодельюючого ефекту макролідів на запальний процес при астмі, кістозному фіброзі, дифузному панбронхіті та інших станах проведені численні дослідження.

Підсумовуючи встановлені факти при дослідженнях *in vitro* та *in vivo* вченими доведено, що вказана група препаратів зменшує тривало існуюче запалення, зменшує секрецію слизу в дихальних шляхах [21, 22]; інгібує адгезію бактерій [23]; скорочує продукцію активних форм кисню [24, 25]; інгібує активацію та мобілізацію з прискоренням процесів апоптозу [25, 26], а також блокує активацію фактору нуклеарної транскрипції [27, 28]; викликає тривалу супресію секреції цитокінів епітеліальними клітинами бронхів [29, 30].

Механізм дії включає збільшення імунної відповіді, інгібування викликані бактеріями інфекції [31, 32], модуляцію цитокін-медіаторної відповіді та пряму дію на нейтрофіли [33] (табл. 2).

Дія макролідів на пацієнтів з стабільним перебігом астми

Згідно Кокранівського рішення про застосування макролідів у пацієнтів із хронічною астмою стабільного перебігу існує лише 5 досліджень (357 пацієнтів), що відповідають потрібним критеріям — рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження терапії макролідами тривалістю більше 4 тижнів [34]. Більш того, тільки в одному дослідженні, що включало 232 пацієнта, вивчалися атипові бактерії.

Нами проаналізовані найбільш ґрунтовні дослідження. Вчені Black P. N. та співавт. провели «Chlamydia pneumoniae, астма, рокситроміцин- мультинаціональне дослідження», що включало дорослих пацієнтів із серологічною верифікацією інфекції *S. Pneumoniae*. IgG антитіла до *S. Pneumoniae* 1:64, IgA-антитіла 1:16, або обидва

вивчалися протягом 6 тижнів лікування рокситроміцином та супроводжувалися значним покращанням функції легень, але не симптомів астми [35].

Більш сучасне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, в якому вивчався ефект лікування еритроміцином у порівнянні з плацебо протягом 6 тижнів у 55 пацієнтів з хронічним стабільним перебігом астми, 56 % із яких мали *M. pneumoniae* або *S. pneumoniae* інфекцію, що визначалась за допомогою ПЛР (полімеразно-ланцюгової реакції) [36]. Лікування кларитроміцином супроводжувалося незначним покращанням легеневої функції (FEV $_1$) у пацієнтів, що мали підтверджене інфікування атиповими бактеріями, але у пацієнтів без інфікування атиповими бактеріями та пацієнтів, що лікувалися плацебо, ефект був відсутній.

У пацієнтів із легким та середнім по тяжкості перебігом астми, що погано контролювалася застосуванням низьких доз інгаляційних кортикостероїдів, кларитроміцин покращував симптоми перебігу астми (згідно з Asthma Control Questionnaire), але ця різниця не була статистично достовірною. Навпроти, достовірно доведено, що кларитроміцин значно покращував гіперчутливість дихальних шляхів [37].

Таким чином, зазначені вище дослідження припускають, що атипові бактерії грають важливу роль у патогенезі астми, отже новий напрямок лікування із застосуванням макролідів, у тому числі кларитроміцину є актуальним. Але для підтвердження цієї думки потрібні подальші рандомізовані дослідження.

Антибіотикотерапія макролідами покращує перебіг захворювання у пацієнтів, які мають преднізолон-залежну астму. Gotfried M. H. та співавтори у дослідженні пацієнтів із преднізолон-залежною астмою показали, що терапія кларитроміцином значно покращувала тести функції легень та якість життя пацієнтів після 6-тижневої терапії без яких-небудь змін у дозуванні преднізолону [38].

Група вчених під керівництвом Garey K. W. застосовувала кларитроміцин у дозі 500 двічі на добу у 3-х пацієнтів протягом 3–6 місяців [39]. Двоє з трьох пацієнтів повністю відмовилися від терапії преднізолоном, а у третього пацієнта спостерігалось значне підвищення рівня життя. Показники легеневої функції були сталими або покращувалися.

У подвійному сліпому дослідженні Amayasu H. та співавтори проводили лікування 21 пацієнта з астмою легкого та середнього ступеня стабільного перебігу низькою дозою кларитроміцину протягом 8 тижнів [40]. Вчені вивчали кількість еозинофілів в крові та мокротинні, рівень еозинофільного катіонного білка мокротиння та зміну тесту провокаційного тесту РС-20 для метахоліну. Дослідження доводило покращання всіх показників запалення та провокаційного тесту РС-20 для метахоліну.

Питання щодо застосуванні макролідів при загостренні астми є більш спірне ніж попереднє. Згідно із сучасними рекомендаціями рутинне застосування антибіотиків не є необхідним під час загострень астми, оскільки основну роль в процесі відіграють вірусні агенти. Але останні дослідження вказують на можливий зв'язок з інфекцією викликану атиповими бактеріями [41].

Таблиця 2

Протизапальний та імуномодельючий ефекти макролідів

Процес, на який впливає препарат	Дія препарату
Продукція слизу	Зменшення об'єму гіперсекреції Збільшення мукоцилеарного кліренсу та рухливості циліарного епітелію
Бронхіальна гіперчутливість (БГЧ)	Зменшення БГЧ з метахоліном (що є індикатором місцевого запалення бронхів) Зменшення рівня ендотеліну-1 Інгібування нейронно-медіаторного спазму мускулатури бронхів
Пошкодження епітелію та біоактивних фос- фоліпідів	Захист респіраторного війкового епітелію Захист проти активних форм кисню
Бактеріальна адгезія	Зменшення бактеріальної адгезії
Оксид азоту (NO)	Збільшення NO вивільнення через конститутивну NO-синтазу Зменшення NO release через індукційну NO-синтазу
Поліморфоядерні клітини	Інгібування еластази нейтрофілів Інгібування супероксид-аніонів Стабілізація дегрануляції клітин Прискорення апоптозу нейтрофілів внаслідок збільшення циклічного АМФ Стимуляція фагоцитозу нейтрофілів макрофагами
Цитокіни і хемокіни	Супресія інтерлейкін-1b (ІЛ) та ФН (фактору нейтрофілів) в моноцитах Супресія ІЛ-1b, ІЛ-6, ФНa, гранулоцит-макрофаг колонієстимулюючого фактору тучних клітинах (ГМ-КСФ) Супресія ІЛ-8, епітеліального клітинного пептиду, що активується нейтрофілом 78, запального білку макрофага-1 у макрофагах та лейкоцитах Інгібування еотаксину та ГМ-КСФ
Молекули адгезії	Зменшення експресії ICAM-1, розчинних ICAM-1, E-селектину Зменшення експресії β -2-інтегрину (CD11b/CD18) Зменшення експресії асоційованого з лейкоцитарною функцією антигену-1 Зменшення експресії молекул адгезії судинного ендотелію
Т клітини	Зменшення продукції ІЛ-4 та ІЛ-5, дозозалежне.
Продукція бактеріями біофільмів (біоплівки)	Зменшення адгезія бактерії до епітелію

Розглядаючи імуномодифікуючий ефект кларитроміцину, Fonseca-Aten M. та співавтори дослідили, що у пацієнтів дитячого віку зі спастичним бронхітом або астмою антибіотикотерапія кларитроміцином зменшувала рівень концентрації у слизу ФНП (фактор некрозу пухлини-альфа), ІЛ-1 β , та ІЛ. [42]. Отже, в проведених дослідженнях доведено, що макролідні антибіотики, зокрема кларитроміцин, мають позитивний вплив на перебіг астми.

Нещодавно розроблена нова лікарська форма кларитроміцину (Фромілід®уно) має захисну кислотостійку оболонку, що здатна повільно вивільняти активну речовину у тонкий кишківник. Таблетка містить альгінат кальцію, який в присутності води набухає та поступово витісняє молекули кларитроміцину, в результаті чого забезпечує постійне всмоктування препарату і можливість однократного прийому його впродовж доби. При порівнянні однократного (Фромілід®уно) та двократного (звичайний Фромілід) застосування антибіотика виявлено, що фармакокінетика цих двох форм практично ідентична — можна достовірно порівняти пікову та остаточну концентрацію активної речовини (протягом 24–36 годин). Достовірно зменшилися коливання концентрації кларитроміцину та його метаболіту (14-гідроксикларитроміцину) у плазмі [43]. Для Фромілід®уно притаманний ефект «2 в 1» — це означає, що приблизно половина дози кларитроміцину надходить в організм, метаболізується у печінці з утворенням активного метаболіту

14-гідроксикларитроміцину, який за антибактеріальною активністю не поступається попереднику. Завдяки синергізму зі своїм активним метаболітом кларитроміцин зберігає свою високу активність, навіть якщо рівень препарату в крові дещо нижчий мінімальної інгібуючої концентрації [44].

Важливою перевагою препарату Фромілід®уно є те, що дія препарату на мотилінові рецептори ШКТ виражена в меншому ступені у порівнянні з іншими макролідами. Це сприяє зниженню таких побічних ефектів, як біль, нудота та блювання.

Останнім часом зростає кількість публікацій стосовно того, що інфекційний процес спричинений атипичними бактеріями відіграє важливу роль у патогенезі астми зі стабільним перебігом, а також її загострень. У цьому контексті досить очевидно, що при активному процесі спричиненому бактеріями потрібна антибіотикотерапія макролідами. Один із сучасних препаратів групи макролідів є кларитроміцин з пролонгованою формою вивільнення — Фромілід®уно.

Не дивлячись на патогенетично обумовлені переваги застосування макролідних антибіотиків перед алергологами постають питання:

1. У яких пацієнтів антибіотикотерапія макролідами виправдана?
2. Яка рекомендована доза препарату?
3. Який мінімальний та максимальний періоди застосування?

Для ґрунтовної відповіді на поставлені питання потрібно проведення мультицентрових, рандомізованих подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

- McGuire, J. M. Ilotycin: a new antibiotic. Antibiotics and chemotherapy [Text] / J. M. McGuire // Antibiotics and chemotherapy. — 1952. — Vol.2. — P. 281–292.
- Kanatani, M. S. / The new macrolides-Azithromycin and clarithromycin Kanatani M. S., Guglielmo B. J. [Text] / M. S. Kanatani, B. J. Guglielmo // West J. Med. — 1994. — Vol.160. — P. 31–37.
- Sánchez, F. Antibióticoscmarcrolidos (actualización) [Text] / F. Sánchez, J. Sánchez // Medicine. — 2006. — Vol.9. — P. 3591–3596.
- Guggenbichler, P. Influenci adelos antibióticos macrolidos (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina) confarmacocinéticas diferentes, enlafloraendó gena (Florafaringea) 1er congresomundial deen fermedades infecciosas en pediatria. Acapulco (Mexico) [Text] / P. Guggenbichler, U. Kastner // Libro de comunicaciones. — 2006. — P. 98–101.
- Johnston, S.L. Macrolide antibiotic sand asthma treatment [Text] / S. L. Johnston // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 1233–1236.
- Suissa, S. Low-dose inhaled corticosteroid sand the prevention of death from asthma [Text] / S. Suissa [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 332–336.
- Johnston, N.W. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors / N. W. Johnston [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 117. — P. 557–562.
- Johnston, S. L., Martin R. J. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? [Text] / S. L. Johnston, R. J. Martin // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol.172. — P.1078–1089.
- Corne, J. M. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study [Text] / J. M. Corne [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 831–834.
- Wark, P. A. B. Neutrophil degranulation and cell slysis associated with clinical severity in virus induced asthma [Text] / P. A. B. Wark [et al.] // Eur. Respir. J. — 2001. — Vol.19. — P. 68–75.
- Wark, P. A. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus 2 [Text] / P. A. Wark [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 201. — P. 937–947.
- Papi, A. Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells [Text] / A. Papi [et al.] // FASEB J. — 2002. — Vol. 16. — P. 1934–1936.
- Talbot, T. R. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease [Text] / T. R. Talbot [et al.] // N Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 2082–2090.
- Cunningham, A. F. Chronic Chlamydia Penumonie infection and asthma exacerbations in children [Text] / A. F. Cunningham [et al.] // Eur. Respir. J. — 1998. — Vol. 11. — P. 345–349.
- Wark, P. A. Chlamydia pneumonie immunoglobulin are activation and airway inflammation in acute asthma [Text] / Wark, P. A. [et al.] // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol.20. — P. 834–840.
- Redecke, V. Interaction of Chlamydia pneumoniae and human alveolar macrophages: infection and inflammatory response [Text] / V. Redecke [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1998. — Vol. 19. — P. 721–727.
- Blasi, F. Chlamydia Pneumonie inducer a sustained airway hiperresponsiveness and inflammation in mice [Text] / F. Blasi [et al.] // Respir. Res. — 2007. — Vol. 19. — P. 83–89.
- Martin R. J. A link between chronic asthma and chronic infection [Text] / R. J. Martin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 107. — P. 595–601.
- Brisccione, G. L. Increased frequency of detection of C. Pneumonie in asthma [Text] / G. L. Briscione, J. Corne, A. J. Chauchan // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24. — P. 745–749.
- Junichiv, K. Efficacy on long-term macrolide antibiotic therapy in patients with diffuse panbronchiolitis: Comparison between HLA-B54 positive and negative cases [Text] / K. Junichiv [et al.] // Inter. J. Antimicrob. Agents. — 2004. — Vol. 24. — P. 550–554.
- Shimizhu, T. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells [Text] / T. Shimizhu [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 581–587.
- Tagayu, E. Effect of short course of Clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion [Text] / E. Tagayu [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 122. — P. 213–218.
- Yanaghigara, K. Effect of Clarithromycin on chronic respiratory infection caused by Pseudomonas Aeruginosa with biofilm formation in an experimental murine model [Text] / K. Yanaghigara [et al.] Yanaghigara, K. // J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — Vol. 49. — P. 86–870.
- Mitsuyama, T. Inhibition by Erythromycin of superoxide anion production by human polimorphonuclear leukocytes through the action of cyclic AMP-dependent protein kinasa [Text] / T. Mitsuyama [et al.] // Respiration.. — 1995. — Vol. 62. — P. 269–273.
- Kamoi, H. The macrolide antibacterial Roxithromycin reduce bronchial hyperresponsiveness and superoxide anion production by polimorphonuclear leukocytes in patients with asthma [Text] / H. Kamoi [et al.] // J. Asthma. — 1995. — Vol. 32. — P. 191–197.
- Yamaryo, T. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis afapoptotic neutrophils by alveolar macrophages [Text] / T. Yamaryo [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47. — P. 48–53.
- Aoki, Y., Kao P. N. Erithromycin inhibits transcriptional activation of NF-kappaB, but no NFAT, through calcineurin-independent signaling [Text] / Y. Aoki, P. N. Kao //Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol.43. — P. 2678–2684.
- Desaki, M. Erythromycin suppresses nuclear factor-kapaß and activator proteins activation in human bronchus epithelial cells [Text] / M. Desaki [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 267. — P. 124–128.
- Kahir, O.A. Effect of Erythromycin on HaemophilusInfluenzae endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells [Text] / O. A. Kahir [et al.] //Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8. — P. 1451–1457.
- Sato, E. Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung phibroblasts in vitro [Text] / E. Sato [et al.] //Antimicrob. Agents Chemother. — 2001.–Vol.45. — P. 401–405.
- Culic, O. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects [Text] / O. Culic [et al.] // Eur. J. Pharmacol. — 2002.–Vol. 450. — P. 277–289.
- Yamasaki, T. Adherence of a Pseudomonas Aeruginosa to mouse tracheal epithelium: the effect of antimicrobial agents [Text] / T. Yamasaki //Kansenshogaku. Zasshi. — 1990. — Vol.64. — P. 575–583.
- Tamaoki, J. The effects of macrolides on inflammatory cells [Text] / J. Tamaoki //Chest.–2004. — Vol. 125. — P. 415–515.
- Richeldi, L. Macrolides for chronic asthma (Cochrane Review). Oxford: Update Software [Text] / L. Richeldi [et al.] //The Cochrane Library. — 2003. — Issue 1. — P. 223–245.
- Black, P. N. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serologicalevidence of infection with Chlamydia pneumonia [Text] / P. N. Black [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 536–541.
- Kraft, M. Mycoplasma pneumonia andChlamydia pneumonia in asthma: effect of clarithromycin [Text] / M. Kraft [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P. 1782–1788.
- Sutherland, E.R. A trial of clarit[Text]hromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma [Text] / E. R. Sutherland [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol.126. — P. 747–753.
- Gotfried, M. H. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD [Text] / M. H. Gotfried // Chest. — 2004. — Vol. 125 (2 Suppl). — P. 525–605.
- Garey, K. W. Long-term clarithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone dependent asthma [Text] / K. W. Garey, I. Rubinstein, M. H. Gotfried //Chest. — 2000. — Vol. 18. — P. 1826–1827.
- Amayasu, H. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma [Text] / H. Amayasu, S. Yoshida, S. Ebana //Ann Allergy Asthma Immunol. — 2000. — Vol. 84. — P. 594–598.
- Graham, V. Antibiotics for acute asthma. 2001;(3):CD00274 [Text] / V. Graham, T. Lasserson, B. H. Rowe //Cochrane Database Syst. Rev. — 2001. — Vol. 3. — P. CD002741
- Fonseca-Aten, M. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with anacute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [Text] / M. Fonseca-Aten, P. J. Okada, K. L. Bowlware //Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2006. — Vol. 97. — P. 457–463.
- Бойкова, Н. Э. Инфекции верхних дыхательных путей и их лечение с использованием ФромилидаУно [Текст] / Н. Э. Бойкова // Русский медицинский журнал. — 2009. — Vol.23. — P. 1543–1548.
- Костромина, В. П. Фромилид Уно — новая форма и новые возможности в лечении заболеваний органов дыхания у детей [Текст] / В. П. Костромина, Л. Б. Ярошук // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — №1. — P. 49–52.