

# Длительная терапия макролидами хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей

**С.Н. Авдеев**

## Неантимикробные эффекты макролидов

Макролиды являются широко используемыми антибиотиками, в том числе для терапии инфекций нижних дыхательных путей, таких как пневмония, обострение хронического бронхита и **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** [1, 2]. В последние годы большое внимание привлекают противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов [3, 4]. Впервые эти свойства макролидов были продемонстрированы у больных со стероидозависимой бронхиальной астмой [5], а впоследствии у больных с диффузным панбронхиолитом, **муковисцидозом (МВ)**, бронхоэктазиями, ХОБЛ и облитерирующим бронхиолитом [4, 6].

**Противовоспалительные свойства** макролидов тесно связаны с их структурой – иммуномодулирующая активность была выявлена только у 14-членных (эритромицин, кларитромицин и рокситромицин) и 15-членных (азитромицин) макролидов, но отсутствует у 16-членных макролидов (спирамицин, джозамицин) [7]. Сегодня в клинической практике для терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний используются преимущественно макролиды нового поколения – азитромицин или кларитромицин [8]. Несмотря на их приблизительно сходные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства, предпочтение чаще всего отдают азитромицину [9]. Связано это с тем, что азитромицин в отличие от кларитромицина практически не подавляет Р-гликопротеин и оксидазную систему CYP3A4 (изоформа цитохрома P450), которые участвуют в абсорбции, распределении и элиминации многих лекарств в эпителии желудочно-кишечного тракта [10]. Эритромицин и кларитромицин оказывают сильное ингибирующее влияние на Р-гликопротеин и CYP3A4, что приводит к повышению концентрации лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с этими ферментными системами (таких, например, как циклоспорин или такролимус) [11].

Еще одним аргументом в пользу назначения азитромицина является его уникальная способность к тканевой аккумуляции: внутриклеточная концентрация препарата превышает внеклеточную в 226 раз, а концентрационный градиент азитромицина (внутриклеточная/внеклеточная кон-

центрация) в макрофагах в 26 раз выше, чем у эритромицина [12]. Это способствует лучшему проникновению азитромицина в очаг воспаления.

Потенциальными механизмами действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях могут быть: подавление секреции бронхиальной слизи [3], торможение миграции нейтрофилов и лимфоцитов в дыхательных путях [7, 13, 14], модуляция бактериального воспаления [4, 6] (рис. 1).

Положительные эффекты терапии хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей макролидами, уже продемонстрированные во многих исследованиях, могут быть связаны со способностью этих антибиотиков подавлять нейтрофильное воспаление [15, 16].

D.M. Murphy et al. изучали *in vitro* в культуре бронхиальных эпителиальных клеток влияние макролидов на факторы воспаления и ремоделирования [15]. К культуре эпителиальных клеток на 48 ч добавляли азитромицин в различных концентрациях (20, 10 и 5 нг/мл), после чего проводили анализ цитокинов в супернатанте. Азитромицин приводил к выраженному снижению концентрации матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), ММП-9, интерлейкина-8 (ИЛ-8), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и продукции ИЛ-6. Указанные цитокины играют ведущую роль в миграции нейтрофилов в очаг воспаления и ремоделировании дыхательных путей при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. Интерлейкин-8 – хемоаттрактант для нейтрофилов, который также принимает участие в процессах ангиогенеза и ремоделирования, в то время как ИЛ-6 участвует в процессе дифференциации В-клеток, пролиферации моноцитов, рекрутировании, активации и дегрануляции нейтрофилов. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор регулирует аккумуляцию и активность нейтрофилов, и его уровень значимо повышен при заболеваниях легких, сопровождающихся нейтрофильным воспалением [17].

Помимо антинейтрофильного эффекта, макролиды способны уменьшать оксидативный стресс в легочной ткани в отличие от глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров, которые подавляют активность лимфоцитов – основных участников адаптивной иммунной системы, но не оказывают никакого влияния на продолжающееся нейтрофильное воспаление [9, 16].

**Сергей Николаевич Авдеев** – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

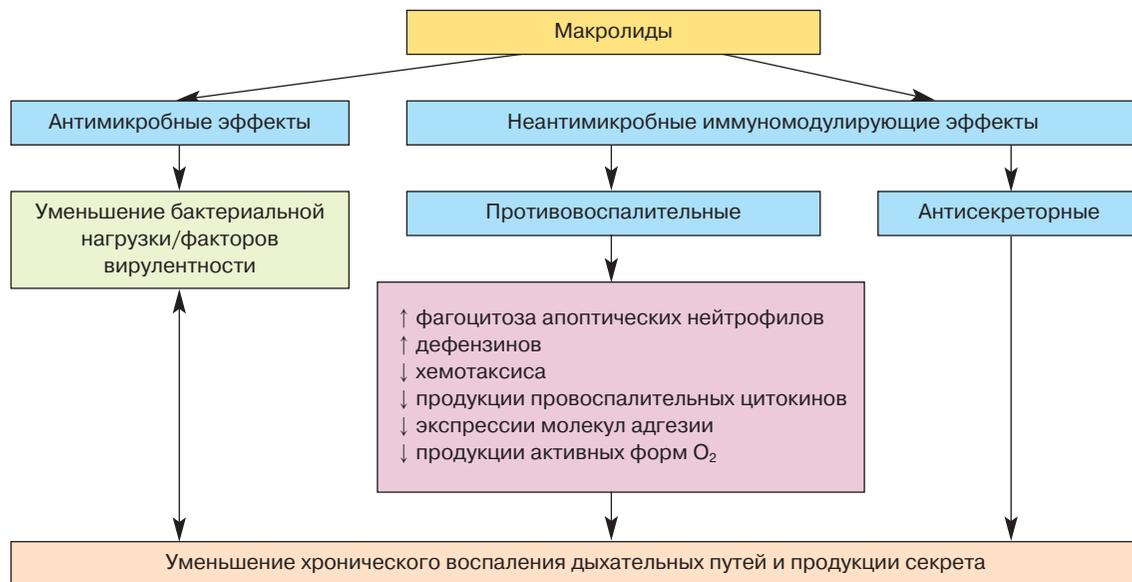


Рис. 1. Потенциальные механизмы действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях.

Возможным механизмом положительного влияния макролидов на воспалительный процесс при патологии дыхательных путей является их способность **влиять на бактериальную вирулентность** [6]. Макролиды, в том числе азитромицин, способны уменьшать адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к эпителию слизистых и коллагену базальной мембраны [19, 20]. При хронических заболеваниях дыхательных путей грамотрицательные бактерии, такие как *Pseudomonas* sp., способны образовывать биопленки. После того как бактерии прикрепляются к поверхности эпителия, они теряют пилы и флагеллы и начинают продуцировать протеины quorum sensing и экзолипополисахарид (альгинат). Бактерии, которые находятся внутри биопленок, приобретают защиту от действия антибиотиков. Таким образом, антибиотики, активные в отношении выделенной культуры бактерий, становятся неэффективными против тех же бактерий в состоянии биопленок. Большинство грамотрицательных бактерий резистентны к макролидам. Однако исследования *in vitro* показали, что терапия макролидами хронической респираторной инфекции *P. aeruginosa* в состоянии биопленок приводила к уменьшению числа жизнеспособных бактерий [21]. Кроме того, макролиды способны уменьшать формирование биопленок [22, 23].

Макролиды также могут положительно влиять на факторы вирулентности *P. aeruginosa*. Так, макролиды снижают экспрессию флагеллина (основного компонента филаментов) и уменьшают подвижность бактерий *P. aeruginosa* [24]. Кроме того, макролиды подавляют активность лектинов и синтез основного стрессорного белка GroEL в микробной клетке *P. aeruginosa* [25, 26].

В недавно проведенном экспериментальном исследовании R. Stamatou et al. показали, что азитромицин приводит к обратимому подавлению пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей [18]. Предполагает-

ся, что азитромицин оказывает **антипролиферативное воздействие** только на активно делящиеся клетки. Возможно, в основе антипролиферативного механизма азитромицина лежит его способность связывать фосфолипиды и менять свойства биологических мембран, так как сфинголипиды являются регуляторами аутофагии. Описанные антипролиферативные эффекты макролидов могут играть важную роль в терапии хронических заболеваний дыхательных путей.

### Макролиды при муковисцидозе

К настоящему времени получены достаточно убедительные доказательства в отношении благоприятных эффектов макролидных антибиотиков при их длительном назначении больным МВ [27–30]. Муковисцидоз характеризуется выраженной воспалительной реакцией со стороны дыхательных путей, которая отмечается уже в раннем детском возрасте, даже до появления бактериальной колонизации [31]. Данный воспалительный ответ может быть связан с особенностями эпителиальных клеток дыхательных путей у пациентов с МВ. Так, E. DiMango et al. отметили, что в присутствии *Pseudomonas* sp. уровень провоспалительных медиаторов в эпителиальных клетках с мутацией гена МВ (CFTR) более высокий, чем в клетках без мутации [32].

Как и при других хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях, у большинства больных МВ развивается хроническая колонизация дыхательных путей условно-патогенными микроорганизмами. Наиболее частым возбудителем является *P. aeruginosa*, который встречается у 80% больных МВ в возрасте 18 лет [33]. Эта инфекция имеет прогностическое значение, так как выживаемость больных с колонизацией *Pseudomonas aeruginosa* значительно ниже, чем у пациентов без *Pseudomonas*.

В серии работ подтверждено улучшение легочных функциональных показателей у больных МВ после приема азитромицина [27, 28, 32, 34]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании J. Wolter et al. терапия азитромицином в дозе 250 мг ежедневно в течение 3 мес помимо улучшения спирографических показателей привела к снижению сывороточной концентрации С-реактивного белка, улучшению качества жизни и снижению потребности в курсах внутривенных антибиотиков по поводу обострений [28].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании L. Saiman et al., включавшем 185 больных МВ старше 6 лет с хронической колонизацией *P. aeruginosa* и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) >30% от должного, терапия азитромицином (при массе тела ≤40 кг – 250 мг/сут; при массе тела >40 кг – 500 мг/сут 3 дня в неделю) на протяжении 168 дней привела к достоверному увеличению ОФВ<sub>1</sub> на 4,4% (в группе плацебо отмечалось его снижение на 1,8%), достоверному уменьшению числа обострений (отношение риска 0,65), причем положительные клинические изменения у больных МВ на фоне терапии макролидами не зависели от изменений показателя ОФВ<sub>1</sub> [29, 35].

Механизмы положительного действия макролидов у больных МВ широко дискутируются и, по всей видимости, являются многофакторными [36]. Достаточно обоснована гипотеза, согласно которой эффективность макролидов при МВ может быть связана с прямым действием препаратов на биологию *P. aeruginosa* [37–39]. Предположительные механизмы включают: 1) ингибирующее влияние макролидов на *P. aeruginosa* в стационарной фазе; 2) снижение продукции факторов вирулентности микробной клеткой; 3) нарушение формирования биопленок; 4) снижение адгезии бактерий к эпителиальным клеткам; 5) ингибирование подвижности бактерий; 6) синергизм при комбинации с другими антибиотиками [36]. Вероятно, важное значение при МВ имеют и прямые противовоспалительные эффекты макролидов [36–38].

### Макролиды у больных с бронхоэктазиями

В основе формирования бронхоэктазов лежит воспаление стенки бронхов и бронхиол, а ведущими проявлениями заболевания служат кашель, хроническая продукция мокроты, одышка и свистящие хрипы [40]. Терапия бронхоэктазий включает раннее выявление и лечение обострений заболевания, снижение бактериальной нагрузки в дыхательных путях, обеспечение адекватного дренажа дыхательных путей, контроль бронхиального кровотечения, хирургическую резекцию наиболее поврежденных участков легочной ткани и уменьшение выраженности воспаления дыхательных путей [40].

Согласно современным представлениям, при бронхоэктазиях развивается так называемый “порочный круг”, объединяющий процессы инфекции, воспаления и выско-

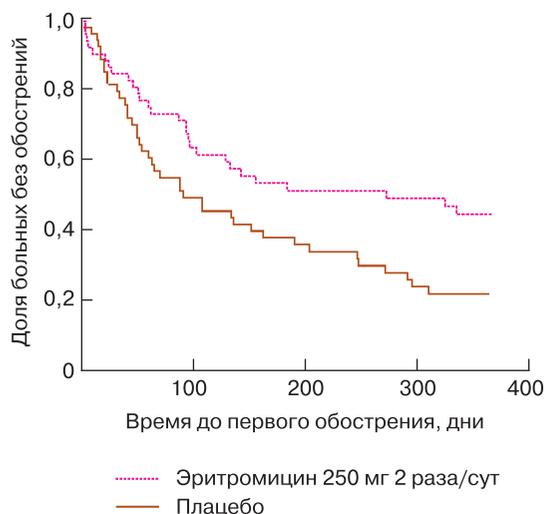
боднения провоспалительных медиаторов. Так, по данным ряда исследований, при бронхоэктазиях в тканях дыхательных путей обнаруживают воспалительные инфильтраты, состоящие из мононуклеаров (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и макрофагов), а также выраженную нейтрофилию, повышение экспрессии ИЛ-8 и других потенциальных хемоаттрактантов (фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и лейкотриена В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>)) [41–44]. Кроме того, у больных с колонизацией дыхательных путей потенциально патогенными микроорганизмами наблюдается еще более выраженный воспалительный ответ, отражением которого являются повышение числа нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и более высокие концентрации эластазы, миелопероксидазы, ФНО-α и ИЛ-8 в БАЛ [41]. Эти изменения достигают максимума у больных с хронической колонизацией *P. aeruginosa* [45]. Таким образом, бронхоэктазии сопровождаются выраженной воспалительной реакцией со стороны дыхательных путей, что связано с бактериальной колонизацией и наличием различных видов микроорганизмов.

В нескольких небольших исследованиях изучали эффекты длительной (от 8–12 нед до 6 мес) терапии макролидами больных бронхоэктазиями (рокситромицин 4 мг/кг массы тела 2 раза в день, эритромицин по 500 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 400 мг/сут, азитромицин 250–500 мг 2–3 раза в неделю) [46–50]. В результате отмечалось заметное уменьшение степени “гнояности” мокроты, снижение бронхиальной гиперреактивности при ее исходно повышенном уровне, улучшение легочной функции и уменьшение суточного объема мокроты, более выраженное, чем при лечении амоксициллином или цефаклором [48]; достоверно снижалось число обострений и уменьшалась выраженность симптомов.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать выводы о том, что длительная терапия макролидами приводит к клиническому улучшению у больных с тяжелыми, хроническими бронхолегочными заболеваниями, ассоциированными с бактериальной колонизацией и хронической инфекцией дыхательных путей. Всё это является предпосылкой для проведения исследований по оценке роли макролидов и при других, более часто встречающихся воспалительных заболеваниях дыхательных путей, таких как ХОБЛ [4, 6, 8, 51].

### Макролиды у больных ХОБЛ

Возможность использования макролидов у больных ХОБЛ была проанализирована в нескольких клинических исследованиях. Сравнивали эффективность моксифлоксацина и кларитромицина, эритромицина и рибофлавина, при этом на фоне лечения макролидами значительно уменьшилось число обострений заболевания и отмечено клиническое улучшение у 88,4% пациентов, несмотря на то что эрадикация возбудителя была достигнута только у 48,8% больных ХОБЛ [52, 54]. Исследователи объясняют такую диспропорцию между клиническим и бактериологи-



**Рис. 2.** Влияние длительной терапии эритромицином у больных ХОБЛ на время до первого обострения [58].

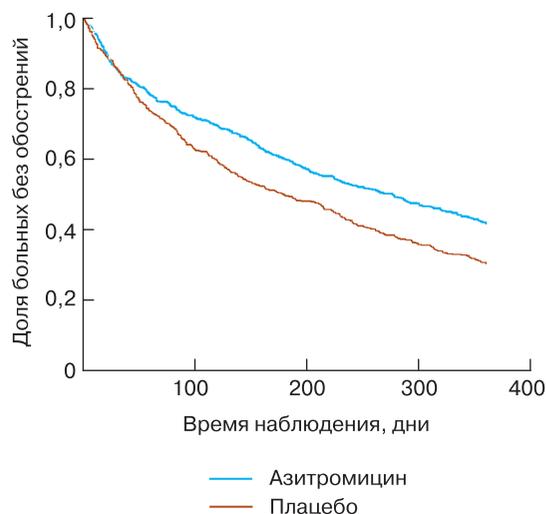
ческим результатами иммуномодулирующими свойствами макролидов [52, 53].

У больных с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ макролиды улучшали качество жизни больных, снижали число обострений (отношение риска 0,648) и госпитализаций (22 по сравнению с 45) и отсрочивали развитие очередного обострения (89 по сравнению с 271 днем в группе плацебо ( $p = 0,020$ ), рис. 2), однако не отмечено достоверного снижения концентрации маркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ЛТВ<sub>4</sub>, миелопероксидазы) в индуцированной мокроте и сыворотке крови и изменений легочной функции [56–59].

К особой категории относятся больные ХОБЛ с трахеостомой, которые находятся в группе очень высокого риска по развитию обострений и госпитализаций, но и у этих больных лечение азитромицином также может дать положительные результаты.

У больных, получавших азитромицин (500 мг каждые первые 3 дня недели), по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию, уже в первые 3 мес от начала терапии было отмечено значительное снижение числа обострений (2 по сравнению с 12) и госпитализаций (0 по сравнению с 4) и удлинение времени до следующего обострения и следующей госпитализации. Кроме того, азитромицин привел к значительному повышению качества жизни у этих больных (изменения по шкале дыхательной недостаточности MRF-26 через 6 мес составили  $-8,2$  и  $-1,3$  балла соответственно). При длительном использовании макролидного антибиотика не было отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов. Таким образом, длительная терапия азитромицином оказалась безопасной и эффективной у больных с тяжелой ХОБЛ и трахеостомой.

В 2010 и 2011 годах опубликованы результаты двух самых крупных и самых продолжительных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности азитромицина у больных ХОБЛ, в которых азитромицин



**Рис. 3.** Развитие обострений ХОБЛ при терапии азитромицином и плацебо ( $p < 0,001$ ) [61].

назначали 575 больным тяжелой ХОБЛ в течение 36 мес по 500 мг 1 раз в сутки в первые 3 дня каждого месяца [60] и в дозе 250 мг/сут ежедневно в течение 1 года [61, 64].

Не было выявлено различий в динамике функциональных показателей пациентов, однако больные, принимавшие азитромицин, имели меньше обострений, чем больные в группе плацебо (900 против 741), и более низкий риск их развития (на 27%) (рис. 3), меньшую длительность обострений (93 против 111 дней в группе плацебо), особенно в домашних условиях (31 против 42,5 дня соответственно), реже использовали антибиотики или системные глюкокортикостероиды. Азитромицин увеличивал время до развития очередного обострения (266 против 174 дней). Число незапланированных визитов к врачу также оказалось меньше среди больных, принимавших азитромицин (2,46 по сравнению с 2,57 посещения на 1 пациента в год). Лучшие результаты терапии макролидами наблюдались у более пожилых пациентов (старше 65 лет), а худшие – у больных, принимавших ингаляционные глюкокортикостероиды, и у активных курильщиков. Влияние на качество жизни больных ХОБЛ было различным в разных исследованиях, некоторые авторы сообщают об улучшении качества жизни на фоне длительного приема азитромицина. Таким образом, профилактический прием азитромицина может приводить к значительному снижению числа и длительности обострений и уменьшать нагрузку на здравоохранение, но не улучшает функциональные показатели и не снижает летальность больных ХОБЛ.

### Потенциальные нежелательные реакции при длительном приеме макролидов

Несмотря на полученные обнадеживающие данные о возможности длительного профилактического использования макролидов у больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких, нельзя не обсудить проблему безопасности такой терапии. Продолжительная

терапия макролидами может привести к селекции штаммов микроорганизмов, резистентных к данному классу антибиотиков, что особенно актуально для *S. pneumoniae* [62, 63]. Повышение доли штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к макролидам, было отмечено при длительной терапии эритромицином [64, 65], кларитромицином [65] и азитромицином [55, 61, 64]. Кроме того, известны случаи, когда терапия макролидами приводила к развитию побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [29, 50, 56], кардиотоксичным эффектам (нарушение внутрисердечной проводимости) [66, 67] и ототоксичным эффектам [61, 68–70]. Частота и тяжесть указанных побочных эффектов зависят от выбора макролидного препарата, его дозы и длительности терапии. По мнению P.A.J. Crosbie, M.A. Woodhead, наиболее благоприятным профилем безопасности (в том числе сердечно-сосудистым) обладает азитромицин [8]. Потенциальный риск развития указанных нежелательных реакций и высокая вероятность наличия сопутствующей патологии у больных ХОБЛ диктуют необходимость тщательного мониторинга состояния пациентов при проведении длительной терапии макролидами.

### Заключение

Общепризнано, что макролидные антибиотики играют важную роль в ведении больных с инфекциями нижних дыхательных путей, что связано с их широким спектром действия и безопасным клиническим профилем. Кроме того, в настоящее время получены надежные данные, свидетельствующие о благоприятных терапевтических эффектах макролидов, не зависящих от их антибактериальной активности. Эти противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов могут быть востребованы при ведении больных с хроническими воспалительными бронхолегочными заболеваниями. Противовоспалительные эффекты макролидов были продемонстрированы при МВ, бронхоэктазиях и ХОБЛ, т.е. хронических заболеваниях дыхательных путей, характеризующихся высокой воспалительной реакцией, частой бактериальной колонизацией и частыми обострениями.

### Список литературы

- Gould I.M. // *Thorax*. 2002. V. 57. P. 657.
- Anzueto A. // *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2000. V. 21. P. 97.
- Tamaoki J. et al. // *Am. J. Med*. 2004. V. 117. Suppl. 9A. P. 5S.
- Parnham M.J. // *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2005. V. 18. P. 125.
- Itkin I.H., Menzel M.L. // *J. Allergy*. 1970. V. 45. P. 146.
- Cazzola M. et al. // *Clin. Pulm. Med*. 2006. V. 13. P. 274.
- Takizawa H. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997. V. 156. P. 266.
- Crosbie P.A.J., Woodhead M.A. // *Eur. Respir. J*. 2009. V. 33. P. 171.
- Vanaudenaerde B.M. et al. // *Eur. Respir. J*. 2008. V. 32. P. 832.
- Saeki T. et al. // *J. Biol. Chem*. 1993. V. 268. P. 6077.
- Yee G.C., McGuire T.R. // *Clin. Pharmacokinet*. 1990. V. 19. P. 319.
- Gladue R.P. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother*. 1989. V. 33. P. 277.
- Desaki M. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004. V. 48. P. 1581.
- Kusano S. et al. // *Respiration*. 1995. V. 62. P. 217.
- Murphy D.M. et al. // *Thorax*. 2007. V. 62. P. 834.
- Vanaudenaerde B.M. et al. // *Am. J. Transplant*. 2007. V. 7. P. 76.
- Dosanjh A., Robbins R.C. // *Chest*. 1998. V. 114. P. 349.
- Stamatiou R. et al. // *Eur. Respir. J*. 2009. V. 34. P. 721.
- Baumann U. et al. // *Infection*. 2001. V. 29. P. 7.
- Tsang K.W. et al. // *Eur. Respir. J*. 2003. V. 21. P. 401.
- Yanagihara K. et al. // *J. Antimicrob. Chemother*. 2002. V. 49. P. 867.
- Mitsuya Y. et al. // *J. Infect. Chemother*. 2000. V. 6. P. 45.
- Wozniak D.J., Keyser R. // *Chest*. 2004. V. 125. P. 62S.
- Kawamura-Sato K. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000. V. 44. P. 2869.
- Sofer D. et al. // *Chemotherapy*. 1999. V. 45. P. 335.
- Tateda K. et al. // *J. Infect. Chemother*. 2000. V. 6. P. 1.
- Equi A. et al. // *Lancet*. 2002. V. 360. P. 978.
- Wolter J. et al. // *Thorax*. 2002. V. 57. P. 212.
- Saiman L. et al. // *JAMA*. 2003. V. 290. P. 1749.
- Southern K.W. et al. // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004. V. 2. P. CD002203.
- Khan T.Z. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995. V. 151. P. 1075.
- DiMango E. et al. // *J. Clin. Invest*. 1998. V. 101. P. 2598.
- Trulock E.P. et al. // *J. Heart Lung Trans*. 2003. V. 22. P. 625.
- Jaffe A. et al. // *Lancet*. 1998. V. 351. P. 420.
- Saiman L. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005. V. 172. P. 1008.
- Martinez F.J., Simon R.H. // *Curr. Pharm. Des*. 2004. V. 10. P. 3095.
- Jaffe A., Bush A. // *Pediatr. Pulmonol*. 2001. V. 31. P. 464.
- Nguyen T. et al. // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2002. V. 8. P. 521.
- Wagner T. et al. // *Chest*. 2005. V. 128. P. 216.
- Barker A.F. // *N. Engl. J. Med*. 2003. V. 346. P. 1383.
- Angrill J. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001. V. 164. P. 1628.
- Gaga M. et al. // *Thorax*. 1998. V. 53. P. 685.
- Richman-Eisenstat J.B.Y. et al. // *Am. J. Physiol*. 1993. V. 264. P. L413.
- Tsang K.W. et al. // *Chest*. 2000. V. 117. P. 420.
- Ho P.L. et al. // *Chest*. 1998. V. 114. P. 1594.
- Koh Y.Y. et al. // *Eur. Respir. J*. 1997. V. 10. P. 994.
- Tsang K.W.T. et al. // *Eur. Respir. J*. 1999. V. 13. P. 361.
- Tagaya E. et al. // *Chest*. 2002. V. 122. P. 213.
- Davies G., Wilson R. // *Thorax*. 2004. V. 59. P. 540.
- Cymbala A.A. et al. // *Treat. Respir. Med*. 2005. V. 4. P. 117.
- O'Brien C. et al. // *Thorax*. 2000. V. 55. P. 635.
- Wilson R. et al. // *J. Antimicrob. Chemother*. 1999. V. 44. P. 501.
- Wilson R. // *Eur. Respir. Rev*. 2005. V. 14. P. 32.
- Suzuki T. et al. // *Chest*. 2001. V. 120. P. 730.
- Gomez J. et al. // *Rev. Esp. Quimioter*. 2000. V. 13. P. 379.
- Basyigit I. et al. // *Ann. Pharmacother*. 2004. V. 38. P. 783.
- Banerjee D. et al. // *Treat. Respir. Med*. 2004. V. 3. P. 59.
- Seemungal T.A.R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008. V. 178. P. 1139.
- Blasi F. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther*. 2010. V. 23. P. 200.
- Mygind L.H. et al. // *Eur. Respir. J*. 2010. V. 36. Suppl. 54. P. 1018S.
- Albert R.K. et al. // *N. Engl. J. Med*. 2011. V. 365. P. 689.
- Klugman K.P., Lonks J.R. // *Emer. Inf. Dis*. 2005. V. 11. P. 802.
- Vanderkooi O.G. et al. // *Clin. Inf. Dis*. 2005. V. 40. P. 1288.
- Aberg J.A. et al. // *HIV Clin. Trials*. 2001. V. 2. P. 453.
- Kasahara K. et al. // *J. Infect. Chemother*. 2005. V. 11. P. 112.
- Iannini P.B. // *Expert Opin. Drug Saf*. 2002. V. 1. P. 121.
- Milberg P. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2002. V. 303. P. 218.
- Haydon R.C. et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1984. V. 92. P. 678.
- Swanson D.J. et al. // *Am. J. Med*. 1992. V. 92. P. 61.
- Wallace M.R. et al. // *Lancet*. 1994. V. 343. P. 241. ●