

Л.В. Юдина, к.м.н., Національна медична академія післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Возможности макролидов на современном этапе

Макролидные антибиотики известны со времени открытия эритромицина в 1952 г. За это время они зарекомендовали себя как высокоэффективные и безопасные антибактериальные препараты (АБП) с минимальным числом противопоказаний к назначению.



Л.В. Юдина

В последние годы применение макролидов в клинической практике существенно возросло в результате более глубокого понимания роли внутриклеточных возбудителей в развитии инфекций дыхательных путей, создания новых препаратов с улучшенными физико-химическими, биологическими и фармакокинетическими свойствами, отличным профилем безопасности, а также развития резистентности микроорганизмов к наиболее широко применяемому β-лактамным антибиотикам. Макролиды имеют уникальную внутриклеточную фармакодинамику и фармакокинетику, знания о которых постоянно пополняются новыми фактами.

Антимикробный эффект макролидов обусловлен их способностью угнетать РНК-зависимый синтез внутриклеточного белка в чувствительных микроорганизмах. Отличительной особенностью представителей указанного класса АБП является способность проникать в слизистую оболочку бронхов, жидкость, образующуюся в легких при их инфекционном поражении, а также в альвеолярные макрофаги и паренхиму легких [1].

Обычно макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако в зависимости от концентрации препарата, вида микроорганизма, фазы роста бактерий, размеров очага поражения и рН среды их эффект может быть и бактерицидным [2, 3]. Как правило, макролидные АБП проявляют бактерицидное действие в высоких концентрациях в отношении микроорганизмов, находящихся в фазе роста. Механизм антимикробного действия заключается в обратимом связывании с 50S-субъединицей рибосомы в бактериальной клетке и ингибировании синтеза белка. По данным Канадского исследования, кларитромицин, эритромицин и азитромицин обладали близкими показателями бактерицидного действия при концентрации 4×МПК (минимальная подавляющая концентрация) в отношении *S. pneumoniae*, полученных из верхних и нижних дыхательных путей, независимо от степени чувствительности последних к пенициллину [11]. В отличие от β-лактамных антибиотиков макролиды действуют на атипичных возбудителей.

Список последних, способных привести к развитию атипичной пневмонии, неуклонно растет, однако в современной литературе под термином «атипичные возбудители» обычно подразумевают *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella spp.* Спектр антимикробной активности макролидов отличается от такового некоторых других

АБП, но у всех представителей данного класса в основном одинаков. Макролиды проявляют высокую активность против *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Против атипичных возбудителей наиболее активен кларитромицин: в этом отношении он превосходит азитромицин в 4 раза [8]. В то же время азитромицин и кларитромицин не обладают активностью по отношению к грамотрицательным микроорганизмам группы *Enterobacteriaceae* и не вызывают в связи с этим развития резистентности у потенциальных возбудителей нозокомиальных инфекций (респираторных, мочевых и др.) [9].

Кларитромицин – один из последних синтезированных макролидных антибиотиков, быстро завоевавший популярность в лечении инфекций органов дыхания благодаря своим клинико-фармакологическим свойствам. Этот 14-членный полусинтетический АБП обладает активностью в отношении всех актуальных респираторных патогенов, встречающихся у амбулаторных пациентов. Микробиологическая активность кларитромицина в отношении пневмококка и пиогенного стрептококка считается самой высокой среди макролидов [10].

Несмотря на низкую природную чувствительность *H. influenzae* к макролидам, препараты этой группы оказываются клинически эффективными по отношению к данному возбудителю; из них наиболее выраженным действием обладают азитромицин и кларитромицин (Фромилид). Последний действует *in vitro* на *H. influenzae* слабее, чем азитромицин, однако его активность *in vivo* усиливается в 2-4 раза благодаря образованию активного метаболита (14-гидроксикларитромицина), эффект которого в отношении *H. influenzae* аналогичен таковому эритромицина [4, 5]. В отношении нескольких штаммов *H. influenzae* комбинированная ингибирующая активность кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина является содружественной, а в ряде случаев – синергической [6, 7]. При одновременном действии этих компонентов наблюдается эффект потенцирования: минимальная подавляющая концентрация (МПК₉₀) снижается до 1 мкг/мл, в то время как МПК₉₀ кларитромицина составляет 8 мкг/мл, а его метаболита – 2 мкг/мл.

В нескольких исследованиях была изучена бактерицидная активность кларитромицина и его метаболита 14-гидроксикларитромицина в сыворотке крови [6, 7]. При добавлении клинически значимого количества данного АБП и его активного метаболита (14-гидроксикларитромицина)

в соотношении 4:1 к сыворотке, зараженной *H. influenzae*, погибли 15 из 16 штаммов, а эта же комбинация (в дозе от 1/4 до 1/2 их МПК) снижала количество жизнеспособных *H. influenzae* на 5 порядков [7]. Значение активного метаболита немаловажно также для увеличения антипневмококковой активности кларитромицина, которая и так считается высшей в классе макролидов [9].

Эффективность макролидных АБП зависит от постантибиотического эффекта (ПАЭ). Клинически значимый ПАЭ отмечен в отношении *S. pneumoniae* (самый длительный у спирамицина – 4 ч). Эритромицин и спирамицин обладают ПАЭ против *S. aureus*, а кларитромицин, рокситромицин и азитромицин – против *S. pyogenes* и *H. influenzae*. Азитромицин (в наибольшей степени), эритромицин и кларитромицин проявляют ПАЭ против *L. pneumophila*, а эритромицин и кларитромицин – против *M. catarrhalis*.

Безусловно, важным является и то, что кларитромицин обнаруживает высокую микробиологическую активность в отношении *M. catarrhalis*, которая является актуальным патогеном при обострении хронического бронхита (ХБ) / хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) [12]. Этот возбудитель продуцирует β-лактамазы, разрушающие пенициллины и цефалоспорины первых поколений, но макролиды легко преодолевают данный барьер, обеспечивая надежную эрадикацию. Кларитромицин у больных с обострением ХБ/ХОЗЛ вышеназванной этиологии, по данным различных исследований, демонстрирует хорошую эффективность. Согласно результатам многоцентрового сравнительного исследования, эрадикационная активность кларитромицина в отношении выделенных у пациентов с обострением ХБ/ХОЗЛ *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* составляет 77,8; 87,5 и 80% соответственно [10].

В настоящее время в клинической практике доступна новая лекарственная форма кларитромицина с замедленным высвобождением (Фромилид Уно), которая характеризуется улучшенным фармакодинамическим профилем в отношении респираторных патогенов: замедленное высвобождение способствует более длительному поддержанию терапевтических концентраций препарата в крови и тканях. Это принципиально важно для макролидных антибиотиков, эффект которых в большей степени определяется длительностью превышения сывороточных концентраций над значением МПК возбудителей. Это позволяет дозировать препарат с более длительными интервалами между приемами (каждые 24 ч), что повышает compliance пациентов.

В последнее время все большее значение приобретает вопрос об иммуномодулирующем действии макролидов [13]. Некоторые исследователи высказывают предположение о наличии у представителей данного класса противовоспалительных свойств, которые обеспечивают столь высокую эффективность этих АБП, прежде всего при инфекционном поражении бронхов и легких [14, 15]. Противовоспалительное действие макролидов в первую очередь связывают с их антиоксидантными свойствами. Способность ингибировать окислительный «взрыв» обнаружена у эритромицина, рокситромицина, диритромицина; кроме того, эритромицин, спирамицин, рокситромицин и кларитромицин влияют на выработку цитокинов [16]. Еще одним механизмом может быть увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов.

По данным японских ученых, у животных отмечается 4-кратное увеличение уровня глюкокортикоидов в сыворотке крови после введения 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина). Поскольку при предварительном введении дексаметазона этот эффект не отмечался, сделан вывод о том, что в основе повышения сывороточного уровня гормонов лежит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Применение 16-членных макролидов такого эффекта не вызывало [19]. Полагают, что макролиды благодаря своим физико-химическим особенностям способны изменять биохимические свойства

Скорочена інформація про лікарський засіб Фромілід/Фромілід уно (КРКА, Словенія)

Назва та характеристика. Склад: діюча речовина – кларитромицин; 1 таблетка містить 500 мг кларитромицину. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Кларитромицин. Код АТС J01F A09.

Лікувальні властивості. Показання. Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо); інфекції верхніх дихальних шляхів (гострий синусит, тонзиллофарингіт); інфекції шкіри та м'язів тканин. **Спосіб застосування та дози.** **Фромілід:** рекомендована доза кларитромицину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг двічі на добу, за більш тяжких інфекцій дозу можна збільшити до 500 мг два рази на добу. **Фромілід уно:** застосовують внутрішньо під час прийому їжі, не

розжовуючи і запиваючи водою; рекомендована доза кларитромицину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 500 мг (1 таблетка) через кожні 24 год, у разі тяжких інфекцій дозу можна збільшити до 1000 мг (2 таблетки) через кожні 24 год.

Протипоказання. Підвищена чутливість до кларитромицину або інших макролідних антибіотиків чи до будь-яких інгредієнтів препарату; тяжка печінкова або ниркова недостатність; одночасне застосування з терфенадином, цизапридом, пімозидом, астемізолом чи алкалоїдами рижків; порфірія; період годування груддю; дитячий вік до 12 років. **Побічні реакції.** Нудота, знижений апетит, абдомінальний біль, блювання, діарея, тимчасові зміни смаку; стоматит, глосит, тимчасові зміни відчуття запаху; тимчасове забарвлення зубів та язика; панкреатит, псевдомембранозний

коліт. **Фармакологічні властивості.** Кларитромицин – напівсинтетичний антибіотик групи макролідів, що взаємодіє з 50S-рибосомальною субодиницею бактерій, таким чином пригнічуючи синтез білка. В основному чинить бактеріостатичну, а в деяких випадках – також бактерицидну дію. **Упаковка.** **Фромілід уно:** 5 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 блистер у картонній коробці. 7 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 або 2 блистери у картонній коробці. **Фромілід:** 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блистері; 2 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Продолжение на стр. 32.

Возможности макролидов на современном этапе

Продолжение. Начало на стр. 31.

мембраны ряда эффекторных клеток, участвующих в воспалении, причем подобное мембраностабилизирующее действие антибиотиков сопровождается ухудшением регуляции продукции эндогенных веществ, обеспечивающих метаболизм в процессе воспаления. Эти АБП ослабляют выделение из нейтрофилов некоторых ферментов, а также уменьшают образование хемоаттрактантов, вызванное цитокинами.

Важным свойством макролидов является их способность накапливаться в полиморфноядерных нейтрофилах. По-видимому, основным механизмом, обеспечивающим подобное накопление, является активный транспорт препаратов. Насыщенные макролидами нейтрофилы достаточно быстро продвигаются к местам проникновения патогенных микроорганизмов и высвобождают активные вещества. Лейкоциты движутся в ткани под влиянием хемотаксических факторов.

Макролидные антибиотики способны подавлять продукцию интерлейкина (IL) 8, а также зависящую от последнего трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [17]. Они проникают в полиморфноядерные нейтрофилы и задерживаются в них, что усиливает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите [18]. Инкубация *in vitro* альвеолярных макрофагов с азитромицином и кларитромицином в различных концентрациях оказывает влияние на секрецию IL-8, увеличивая такую при концентрации 4 мг/л и снижая продукцию этого цитокина при концентрации антибиотиков 400 мг/л [19]. Пополняющиеся данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что долгосрочное (в течение нескольких лет) применение 14- и 15-членных макролидных АБП в малых (субингибирующих) дозах оказывает иммуномодулирующее и восстанавливающее действие. Последний эффект используется при лечении многих заболеваний легких, включая диффузный панbronхит, кистозный фиброз, стойкий хронический риносинусит, носовые полипы, бронхоэктазы, астму и латентную генетически обусловленную (криптогенную) пневмонию [20].

В экспериментальных исследованиях показано, что макролиды подавляют системные и местные проявления воспаления после хирургической травмы, уменьшают объем экссудата, накопление лейкоцитов, снижают уровень простагландина E₂ и фактора некроза опухоли [21]. Появляются данные о кратковременном положительном эффекте макролидов *in vivo* в качестве болеутоляющих средств после хирургических вмешательств. Вероятно, будут созданы макролиды, не имеющие антибактериальных свойств, которые можно будет использовать вместе с болеутоляющими препаратами для ослабления послеоперационного алгического синдрома [22].

Особый интерес представляют возможности применения макролидов при бронхиальной астме (БА) — заболевании, которое во всем мире привлекает внимание аллергологов и пульмонологов. На протяжении последних десятилетий невозможно объяснить увеличение заболеваемости астмой воздействием обычных факторов риска. Все чаще БА рассматривается как спровоцированное ослабленным иммунитетом заболевание, что позволяет более глубоко взглянуть на его этиологию и патогенез.

Известно, что БА — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся сужением дыхательных путей в результате спазма гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреции и утолщения стенок дыхательных путей. Поскольку патогенные изменения, которые влияют на сужение дыхательных путей, могут быть гетерогенными, считается, что инфильтрация воспалительных клеток с выделением провоспалительных цитокинов играет главную роль в патогенезе заболевания.

Основными воспалительными клетками, которые участвуют в этом процессе, являются Т-хелперы 2 типа (Th2), эозинофилы и тучные клетки [20]. Во время стимуляции Th2-клетки вырабатывают цитокины различного типа (IL-4, IL-5, IL-13 и GM-CSF в частности), которые стимулируют формирование IgE. Под воздействием последнего эозинофилы высвобождают эозинофильный катионоактивный протеин, а также IL-8, являющийся фактором, вызывающим хемотаксис эозинофилов и нейтрофильных лейкоцитов. Нейтрофильное воспаление становится более ярко выраженным и имеет отношение к непроходимости воздушного потока, в частности непроходимости дыхательных путей у больных БА. Оказалось, что 14- и 15-членные макролиды препятствуют формированию цитокинов и метаболизму воспалительных клеток, имеющих отношение к патогенезу БА. Отсюда особый

интерес представляют возможности применения макролидов при БА.

Так как инфекционные факторы имеют значительное влияние на иммунную систему человека, изменяя гуморальный и клеточный иммунный ответ, они влияют на патогенез астмы и ее действительное состояние. Данные относительно инфекций дыхательных путей позволили более тщательно изучить глубинный генез БА и изменения, которые происходят во время острого воспаления дыхательных путей. Инфекция может способствовать возникновению БА как путем воспаления бронхиальной стенки, так и за счет долгосрочных эффектов на иммунный ответ в младенчестве. Значительное влияние в последнее время уделяется так называемой гигиенической теории [24], суть которой заключается в том, что предрасположенность к аллергическим заболеваниям и последующему развитию астмы зависит от инфекции, перенесенной в детстве.

Существует предположение, что *S. pneumoniae* имеет некоторое отношение к астме. Этот микроорганизм может находиться в латентном состоянии, сохраняя жизнеспособность, но при этом остается в состоянии покоя и не размножается. Тем не менее в таком состоянии хламидия продолжает синтезировать протеин стресса, который способен вызывать воспалительную реакцию несовместимости на участках, где он вырабатывается, и может иметь отношение к процессам повреждения тканей и рубцевания. Глюкокортикоиды негативно влияют на многие аспекты клеточно-опосредованного иммунитета и также способны реактивировать хламидии, в результате чего у них наступает активная стадия роста, которая увеличивает скорость продуцирования цитокинов в месте локализации инфекции. Это в дальнейшем может усилить воспалительный процесс в дыхательных путях больных БА. Отличительным свойством *S. pneumoniae* является способность вызывать затяжные, часто бессимптомные инфекции. Во многих исследованиях значительное внимание стало уделяться роли этих инфекционных агентов в течении воспалительных заболеваний, в частности БА.

M. pneumoniae сохранялись в дыхательных путях опытных животных до 160 дней [26]. Несмотря на это, нет клинических данных об острой инфекции, вызванной *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*, по меньшей мере на протяжении 3 мес до начала исследования. Очевидно, данные микроорганизмы присутствовали с самого начала и привели к развитию астмы, а при назначении антимикробной терапии, направленной против этих патогенов, значительно улучшалась легочная функция и уменьшались симптомы астмы. Авторы [25] отмечают, что воздействие инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, может длиться несколько месяцев, в результате чего снижается объемная скорость выдоха и повышается гиперчувствительность дыхательных путей у здоровых людей. Однако некоторые исследователи считают, что инфицирование *S. pneumoniae* практически не влияет на течение уже имеющейся БА [26].

Не вызывает сомнений действие макролидов на астматический синдром. При БА применение кларитромицина в течение 8 нед в сравнении с терапией плацебо привело к значительному уменьшению количества эозинофилов в крови и тканях, вязкости бронхиальной слизи, а также к снижению числа приступов удушья, продолжительности удушья в ночное время и к улучшению показателей функции внешнего дыхания [1]. Было отмечено несколько случаев, когда две трети гормонозависимых пациентов с БА после терапии кларитромицином в течение 1 года прекратили прием преднизолона [23].

Способность макролидов модулировать воспалительную реакцию необходимо учитывать при подборе АБП для лечения инфекционного обострения БА. Назначая антибактериальную терапию больному, необходимо тщательно собрать аллергологический анамнез. Чаще всего аллергические реакции развиваются на антибиотики пенициллинового ряда (в том числе защищенные ампициллины), цефалоспорины (особенно I поколения), карбапенемы, сульфаниламиды (ко-тримоксазол). С учетом этого применение макролидов представляется целесообразным и оправданным [29], поскольку, во-первых, эти АБП в значительно меньшей степени вызывают аллергические реакции, а во-вторых, у них выявлен противовоспалительный эффект, наличие которого положительно сказывается на течении БА.

Таким образом, современные макролиды рекомендованы отечественными и международными согласительными документами по лечению инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Отличительной особенностью

макролидных АБП является их способность проникать в слизистую оболочку бронхов, жидкость, образующуюся в легких при инфекционном поражении дыхательных путей, а также в альвеолярные макрофаги и паренхиму легких.

В отличие от других АБП макролиды не только оказывают антибактериальное действие, но и обладают целым рядом неантибактериальных эффектов, среди которых наиболее изучены в эксперименте и доказаны в клинических условиях противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства, что обеспечивает:

- защиту мерцательного эпителия дыхательных путей;
- увеличение мукоцилиарного клиренса;
- уменьшение секреции бокаловидных клеток;
- ослабление спазма бронхов [16, 30].

Благодаря иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам макролиды следует считать АБП первого ряда в лечении обострений инфекционно-зависимой БА, а также при обострении или появлении сопутствующей легочной патологии (ХБ, негоспитальной пневмонии и т. д.) у больных БА. Вполне возможно, что терапия 14- и 15-членными макролидами в малых дозах в течение длительного времени дополнит арсенал средств лечения БА. Благоприятный эффект этих препаратов вероятнее всего имеет отношение к их выраженным иммуномодулирующим свойствам, хотя подавление хронической инфекции дыхательных путей *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* у пациентов, страдающих БА, также играет свою роль.

Литература

1. Labro M.T. Interaction of antibacterial agents with host respiratory defenses. *Eur. Respir. Monogr.* 2004, v. 9, 28: 45-63.
2. Landry D.W., Oliver J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-95.
3. Shrier R.W. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 155-9.
4. Huber-Lang M.S., Rjedeman N.S., Sarma J.V. et al. Protection of innate immunity by C5aR antagonist in septic mice. *FASEB J* 2002; 16: 1567-74.
5. Crezma B.J., Sarma V., Pierson C.L. et al. Protective effects of C5a blockade in sepsis. *Nat Med* 1999; 5: 788-92.
6. Remick D.G., Newcomb D.E., Bolgos G.L. et al. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock* 2000; 13: 110-6.
7. Fink M.P., Heard S.O. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res* 1990; 49: 186-96.
8. Александрова М.А., Яковлев С.В. Роль макролидов в лечении внебольничной пневмонии. *РМЖ*; 2005, т. 13, 27: 1832-37.
9. Дворецкий Л.И. Место макролидов в лечении обострений хронического бронхита. *Consilium Medicum*, т. 6, 10, 2004.
10. Карпов О.И. Кларитромицин замедленного высвобождения: фармакоэпидемиологическая парадигма. *Consilium Medicum*, 2005, т. 7, 10: 844-48.
11. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
12. Brunton S., Carmichael B.P., Colgan R. et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care* 2004; 10 (10): 689-96.
13. Синопольников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. *Рос. Мед. Вестник*. 2004; 9 (2): 16-22.
14. Khamitov R.V., Palmova L.I. et al. Significance of antibacterial therapy of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with bronchial asthma. *Ter. Arch.* 2004; 76 (10): 91-4.
15. Labro M.T. Antibiotics as anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 61-68.
16. Tamaoki J. The effect of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125: 41-51.
17. Ekici A., Ekici M., Erdemoglu A.K. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J. Asthma*, 2002 Apr; 39 (2): 81-5.
18. Parnham M.J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis*, 2005; 18: 125-31.
19. Bosnar M., Kelneric Z., Muncic V. et al. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin and cefthromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (6): 2372-77.
20. Rubin B.K., Druce H., Ramirez O.E. et al. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and inpatients with purulent rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 2018-2023.
21. Kurdowska A., Noble J.M., Griffith D.E. The effect of azithromycin on *in vivo* interleukin-8 (IL-8) release from whole blood and IL-8 production by human alveolar macrophages. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 867-70.
22. Hatipoglu U., Rubinstein I. Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. <http://www.clinicalmolecularallergy.com/content/2/1/4>.
23. Morikawa K. et al. International Journal of antimicrobial agents. — 2002, January. — V. 19:1: 53-59.
24. Amssen G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community — acquired respiratory tract infections and chronic pulmonary conditions? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004 DOI: 10. 1093/jac/dkh 519.
25. 23. Gottfried 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.
26. Von Hertzen L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur. Respir J* 2002; 19: 546-556.
27. Kraft M., Cassel G.H., Pak J. et al. *Chest* 2002; 121: 1782-1788.
28. Галінська В., Мостовий Ю. Вплив інфікування *Chlamydia pneumoniae* на перебіг бронхіальної астми. — Лікв України. 2005, 11 (100): 104-105.
29. Мостовий Ю.М. Роль бактеріальної інфекції і вибір антибіотиків при інфекційно-залежних загостреннях бронхіальної астми. Астма та алергія. — 2002; 2: 35-39.
30. Hammerslag M.R. Advances in the management of *Chlamydia pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003 Oct; 1 (3): 493-503.