



## Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике

Н.Б. Лазарева, Е.В. Реброва, А.Ю. Рязанова,  
Д.А. Бондаренко, Д.Д. Савинцева

Макролиды остаются одним из наиболее часто применяемых в пульмонологической практике классом антибактериальных препаратов. В статье представлены основные сведения по макролидным антибиотикам: структура, классификация, спектр антимикробной активности, механизмы резистентности, взаимодействие с другими лекарственными средствами, переносимость и развитие нежелательных лекарственных реакций. Особое внимание уделено современной позиции макролидных антибиотиков в лечении инфекций дыхательных путей, актуальным сведениям о резистентности респираторных патогенов к этому классу препаратов.

**Ключевые слова:** респираторная инфекция, макролиды, резистентность, кардиотоксичность.

Макролиды являются третьим крупным классом антибактериальных препаратов, открытым после  $\beta$ -лактамов и аминогликозидов, и наряду с синтезированным позднее классом фторхинолонов входят в число наиболее часто применяемых в клинической практике антибактериальных препаратов [1].

Первый макролид – эритромицин был выделен из культуры *Saccharopolyspora erythraea* в 1949 г. и довольно быстро был внедрен в клиническую практику. Начиная с 1952 г. эритроми-

цин стал альтернативой  $\beta$ -лактамным антибиотикам у пациентов с аллергией на пенициллин. Успехи применения эритромицина послужили дальнейшему развитию и созданию новых препаратов этой группы, как природных, так и полусинтетических [2].

Изначально макролиды применялись в основном для лечения инфекций верхних дыхательных путей, а также инфекций кожи и мягких тканей. С появлением препаратов II поколения, имеющих более широкий спектр активности по сравнению с эритромицином, область применения макролидов существенно расширилась. В настоящее время макролиды применяются для лечения инфекций, вызванных как грамположительными микроорганизмами (например, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), так и некоторыми грамотрицательными (например, *Haemophilus influenzae*), а также атипичными (например, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*) микроорганизмами [2].

Следует отметить, что применение макролидов не ограничивается только лечением инфекций. Некоторые макролиды, такие как такролимус (23-членный макролид), рапамицин (31-членный макролид), EM900 (12-членный макролид), применяются в клинической практике для модуляции иммунного ответа [3].

В настоящее время существует более 20 антибактериальных препаратов и их производных группы макролидов, 8 из которых зарегистрированы на территории Российской Федерации.

**Наталья Борисовна Лазарева** – докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

**Екатерина Владиславовна Реброва** – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

**Анастасия Юрьевна Рязанова** – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Дмитрий Александрович Бондаренко** – студент III курса лечебного факультета ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

**Дарья Дмитриевна Савинцева** – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” МЗ РФ (Сеченовский университет).

**Контактная информация:** Лазарева Наталья Борисовна, natalia.lazareva@gmail.com



## Структура и классификация макролидов

Основной структурой макролидов является макроциклическое лактонное кольцо, имеющее в своем составе разное количество атомов углерода.

I. К 14-членным макролидам относятся следующие.

1. Препараты природного происхождения:

– эритромицин. В РФ зарегистрированы таблетки для приема внутрь, порошок, мазь и гель для наружного применения, содержащие эритромицин, а также лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного (в/в) введения, содержащий эритромицина фосфат;

– олеандомицин. Уступает по антибактериальной активности эритромицину, в связи с чем не одобрен для применения FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США). В РФ зарегистрирован комбинированный препарат для приема внутрь, содержащий олеандомицин и тетрациклин [4].

2. Полусинтетические препараты:

– кларитромицин (обладает наибольшей активностью среди макролидов в отношении *Helicobacter pylori*). В РФ зарегистрированы как лекарственные формы для приема внутрь (таблетки, капсулы), так и лиофилизат для приготовления раствора для инфузий;

– рокситромицин. Не зарегистрирован в США, в РФ зарегистрированы таблетки для приема внутрь;

– диритромицин. Изъят из обращения в РФ и США.

3. Кетолиды – 14-членные макролиды, у которых к лактонному кольцу присоединена кетогруппа. Активны в отношении MDRSP (multi-drug resistant *S. pneumoniae* – штаммы *S. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью), резистентных к эритромицину и другим широко применяемым антибактериальным препаратам;

– телитромицин. В РФ не зарегистрирован. В США одобрен к применению в 2007 г. Гепатотоксичен (отмечено несколько случаев тяжелой печеночной недостаточности, в том числе с летальными исходами, в период разработки препарата);

– солитромицин (флуорокетолид, фторированный). В РФ не зарегистрирован. В 2004 г. зарегистрирован в США, однако в последующем разрешение к применению было отозвано из-за ряда случаев серьезных и смертельных поражений печени. В 2016 г. повторно проведена III фаза клинических исследований солитроми-

цина (920 пациентов), в которых не было зарегистрировано тяжелых поражений печени, однако этих данных оказалось недостаточно для получения нового одобрения FDA [5].

II. Азалиды представляют собой 15-членную макроциклическую структуру, получаемую путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода. К ним относится единственный препарат:

– азитромицин (среди макролидов обладает наиболее выраженной активностью в отношении *H. influenzae*). В РФ зарегистрированы как формы для приема внутрь (таблетки, капсулы, порошок для приготовления суспензий), так и лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

III. К 16-членным макролидам относятся препараты природного происхождения:

– мидекамицин. В РФ зарегистрирована лекарственная форма для приема внутрь. Не одобрен к применению FDA;

– спирамицин. Применяется для лечения токсоплазмоза. В РФ зарегистрированы лекарственные формы для приема внутрь и лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. В США не применяется, однако используется во многих европейских странах;

– джозамицин. В РФ зарегистрированы формы для приема внутрь. Широко применяется во многих странах, но не зарегистрирован в США.

В 2011 г. в США был одобрен к применению новый макролид узкого спектра действия – фидаксомицин, содержащий 18-членное лактонное кольцо, отличающийся крайне низкой абсорбцией из желудочно-кишечного тракта, обладающий активностью в отношении инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. Фидаксомицин является хорошей альтернативой ванкомицину при лечении антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита. На настоящий момент фидаксомицин в РФ не зарегистрирован [6].

## Механизм действия макролидов

Практически все представители класса макролидов ингибируют синтез бактериального белка, связываясь с 23S рибосомной РНК (рРНК) 50S-субъединицы рибосомы, туннелем для выхода синтезируемой пептидной цепочки, расположенным непосредственно рядом с центром пептидилтрансферазы, – каталитическим сайтом для образования пептидной связи [2]. Они блокируют просвет туннеля, предотвращая прохождение через него удлиненной полипептидной цепи и вызывая либо бактериостатический эффект, либо бактерицидный, в зависимости от конкретного препарата и микроорганизма [7].



В связи с тем, что макролиды, линкозамиды и стрептограммины (MLS-группа) связываются с одним и тем же участком бактериальной рибосомы, возможно развитие перекрестной резистентности к представителям этих групп препаратов за счет модификации мишени действия. Кетолиды в отличие от макролидов связываются не с одним, а с несколькими доменами 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы, что позволяет преодолевать резистентность бактериальной клетки к макролидам, связанную с модификацией мишени действия [8].

Надо отметить, что новый 18-членный макролид фидаксомицин отличается по механизму действия от других представителей этой группы, являясь ингибитором РНК-полимеразы [9].

### Резистентность к макролидам

Существует три механизма формирования резистентности к макролидам – модификация мишени действия (метилирование сайта связывания эритромицина – erythromycin ribosomal methylation, *erm*), активное выведение препарата (macrolide efflux, *mef*) и ферментативная инактивация (редко встречающийся тип резистентности).

Снижение внутриклеточной концентрации антибиотика при помощи помпы, осуществляющей выброс молекулы препарата в окружающую среду (так называемый эффлюкс), является частой причиной развития резистентности микроорганизмов к нескольким классам антибиотиков. Резистентность к макролидам наиболее часто обуславливают помпы *mef*(A) и *mef*(B), транспортирующие 14- и 15-членные макролиды, включая кетолиды. Для 16-членных макролидов такой механизм формирования резистентности нехарактерен [3].

Модификации мишени действия макролидов наиболее часто происходят за счет метилирования аденина 23S рРНК ферментами метилазами (наиболее распространены *erm*(B)), синтез которых может быть индуцирован самими макролидами непосредственно или быть конституциональным, когда продукция РНК-метилаз присутствует постоянно. Способностью индуцировать синтез метилаз обладают 14-членные макролиды. Как было отмечено выше, кетолиды за счет иного типа связывания с мишенью действия могут сохранять активность в отношении микроорганизмов, продуцирующих как индуцибельные, так и конституциональные метилазы [2].

Наряду с метилированием также встречаются другие механизмы модификации мишени действия, такие как мутации в генах, кодирующих рРНК и другие рибосомальные белки, а также

протекция рибосом [10, 11]. Еще один механизм формирования резистентности к макролидам – ферментативная инактивация фосфодиэстеразы и эстеразами [2].

Во всем мире метилтрансфераза *erm*(B) встречается чаще, но доля изолятов, несущих этот ген, была выше в нескольких европейских странах и ниже в Северной Америке [12]. Сосуществование одновременно двух механизмов формирования резистентности, *erm*(B) и *mef*(A), относительно широко распространено в некоторых странах. В Южной Африке этот показатель составляет 15%, в России достигает 38%, а во Вьетнаме – почти 50% [13, 14].

Резистентность стафилококка к эритромицину впервые была описана в 1956 г., через несколько лет после внедрения его в клиническую практику. Первые эритромицинрезистентные штаммы стрептококков были зарегистрированы в Великобритании в 1959 г. и в Северной Америке в 1967 г. Начиная с этого времени резистентность к макролидам стала определяться у большого количества микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacillus* spp., *Lactobacillus* spp., *M. pneumoniae*, *Campylobacter* spp., *Corynebacterium diphtheriae*, *Propionibacterium* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* [15].

В настоящее время существуют значительные различия как по уровню, так и по механизмам формирования резистентности микроорганизмов к макролидам. Самые высокие показатели устойчивости к макролидам отмечены в Восточной Азии (в частности, в Китае, Японии и Южной Корее), быстрое ее повышение наблюдается в Малайзии [14, 16–18].

Резистентность к макролидам на 2016 г. для *M. pneumoniae* составляла 90–100% в Азии, до 15% в Европе и США и примерно 30% в Израиле [19]. Резистентность к макролидам у *M. pneumoniae* формируется в основном вследствие точечных мутаций в генах рРНК 23S, рибосомальных белков L4 и L22 [20]. Данные о распространенности подобных штаммов в РФ на сегодняшний день отсутствуют [21].

Быстрое возрастание резистентности к макролидам коррелирует с частотой применения этой группы антимикробных препаратов. Опыт европейских стран, в частности Финляндии, свидетельствует о том, что ограничение использования макролидов может приводить к снижению показателей устойчивости к этим антибиотикам. После снижения потребления макролидов с 2,40 определенной суточной дозы на 1000 населения в 1991 г. до 1,38 суточной дозы в 1992 г.



было отмечено неуклонное снижение устойчивости к эритромицину – с 16,5% в 1992 г. до 8,6% в 1996 г. [22].

### Переносимость макролидов

Макролиды традиционно относят к наиболее безопасной и хорошо переносимой группе антибактериальных препаратов. Однако их применение сопряжено с риском развития ряда неблагоприятных лекарственных реакций, таких как диарея, печеночная недостаточность, увеличение интервала QT, множественные межлекарственные взаимодействия, связанные с ингибированием цитохрома CYP3A4 [23].

Диарея является самым распространенным побочным эффектом при приеме эритромицина внутрь. В кислой среде желудка эритромицин образует продукт, выступающий в роли агониста рецептора мотилина, оказывая прямое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника. Кларитромицин и азитромицин более устойчивы в кислой среде желудка по сравнению с эритромицином и гораздо реже способны оказывать прямое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника [24].

Тем не менее все макролиды, за исключением фидаксомицина, могут вызывать угнетение нормальной микрофлоры кишечника и развитие антибиотик-ассоциированной диареи [25].

Асимптомное незначительное повышение уровня трансаминаз наблюдается в 1–5% случаев при применении макролидов, что редко требует коррекции режима дозирования или отмены препарата. Больше опасение вызывают редкие случаи повреждения печени, описанные при применении эритромицина, кларитромицина, азитромицина и телитромицина, такие как холестатический гепатит и печеночно-клеточная недостаточность.

Холестатический гепатит обычно развивается через 1–3 нед от начала лечения макролидами и проявляется слабостью, утомляемостью, потемнением мочи, развитием желтухи. Заболевание протекает доброкачественно, но в некоторых случаях наблюдается длительный холестаза и нарушение функции печени более 6 мес. При гистологии печени в этих случаях обычно выявляется синдром исчезающих желчных протоков или, по крайней мере, некоторая степень потери желчных протоков.

Еще одной формой клинически выраженной гепатотоксичности на фоне приема макролидных антибиотиков является острое гепатоцеллюлярное повреждение, которое обычно возникает в течение нескольких дней после начала терапии, часто при повторном назначении макроли-

дов. Гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой может приводить к острой печеночной недостаточности и характеризуется высокой летальностью. Такое повреждение печени чаще всего встречается при приеме телитромицина, но также описано при применении азитромицина и, реже, кларитромицина и эритромицина [26].

Применение макролидов может приводить к увеличению интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и развитию пируэтной тахикардии, что связано со способностью макролидов блокировать калиевые каналы [27]. Среди макролидов эритромицин (особенно при быстром в/в введении) и кларитромицин могут увеличивать продолжительность интервала QT при приеме в терапевтических концентрациях, в то время как для рокситромицина и азитромицина требуются более высокие концентрации, чтобы вызвать изменения на ЭКГ [28]. При ретроспективном анализе серии случаев увеличения интервала QT (156 случаев с 1987 по 2000 г.), проведенном в США, был подтвержден тот факт, что макролиды имеют разный проаритмогенный потенциал: более чем в половине случаев увеличение интервала QT было связано с применением эритромицина, в 36% случаев – с приемом кларитромицина и в 11% – азитромицина [29].

В 2010 г. были опубликованы данные мета-анализа 48 работ (18 клинических исследований и 40 наблюдений), посвященных вопросам кардиотоксичности макролидов. В 25 случаях выявленного токсического влияния на проводящую систему сердца макролиды применяли в качестве монотерапии, а в 23 случаях – в комбинации с другими лекарственными средствами. По полученным данным, прием эритромицина связан с наибольшим риском удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии, чем прием кларитромицина и азитромицина. К факторам риска кардиотоксического эффекта на фоне терапии макролидами относят пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT [30]. Следует отметить, что почти все случаи удлинения интервала QT регистрировались у пациентов с наличием нескольких факторов риска (лекарственные взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, женский пол, пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [31]. Для предотвращения кардиотоксического эффекта у пациентов с факторами риска рекомендуются титрование и ранняя кор-



рекция дозы макролида, мониторинг ЭКГ и исключение одновременного назначения других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. Применение кларитромицина может ассоциироваться с риском внезапной смерти у взрослых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [32, 33].

В 2018 г. было опубликовано исследование случай–контроль, включившее более 400 тыс. пациентов в Корею, находившихся на стационарном лечении в 1996–2015 годах. Азитромицин увеличивал риск удлинения интервала QT в наибольшей степени у мужчин и в возрастной группе от 60 до 80 лет, однако эти данные были недостоверны. Максимальным риск увеличения интервала QT был в возрастной группе 60–69 лет (отношение шансов (ОШ) 1,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,26–2,19;  $p > 0,05$ ) [34].

Эритромицин, кларитромицин и джозамицин метаболизируются в печени цитохромом CYP3A4. Совместный прием указанных макролидов с ингибиторами цитохрома CYP3A4, такими как производные нитроимидазола, верапамил, амиодарон, грейпфрутовый сок, ципрофлоксацин, норфлоксацин, хлорамфеникол, некоторые антидепрессанты и др., повышает риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе внезапной смерти [35, 36].

Телитромицин имеет альтернативный путь метаболизма помимо окисления цитохромом CYP3A4, что позволяет предположить меньший риск развития побочных эффектов при одновременном приеме этого препарата с ингибиторами CYP3A4 [37].

Азитромицин не является субстратом цитохрома CYP3A4 и выводится печенью с желчью преимущественно в неизменном виде. Продукты метаболизма эритромицина и джозамицина выделяются в основном печенью, в то время как метаболит кларитромицина 14-гидроксикларитромицин, обладающий выраженной противомикробной активностью в отношении *H. influenzae*, выводится почками [30, 38].

По влиянию макролидов на активность цитохромов печени их условно можно разделить на 3 группы:

1) мощные ингибиторы CYP3A4. Эритромицин, тролеандомицин могут индуцировать собственную биотрансформацию с образованием нитрозоалканов, необратимо связывающихся с цитохромом CYP3A4 и ингибирующих его [39];

2) умеренные ингибиторы CYP3A4 – кларитромицин, рокситромицин, джозамицин, телитромицин, в меньшей степени образующие комплекс метаболит–цитохром [37, 40];

3) не метаболизирующиеся и не влияющие на активность CYP3A4 – азитромицин, спирамицин, диритромицин [41].

### Применение макролидов в пульмонологии

Как показывает мировая практика, примерно 3 млн. людей в год умирают от инфекций нижних дыхательных путей, среди которых наиболее распространенной является внебольничная пневмония (ВП). В США ВП заболевают приблизительно 5 млн. человек в год, что приводит к 60 тыс. смертей ежегодно [42, 43]. В РФ заболеваемость ВП в последние годы возрастает. Так, по данным Роспотребнадзора, заболеваемость ВП составила в 2016 г. 418,0 случаев на 100 тыс. населения, в 2017 г. – 160,9 случая и за январь–апрель 2018 г. – 201,32 случая, при этом летальность при ВП в РФ составляет приблизительно 5% [44, 45].

Наиболее частыми возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и внутриклеточные возбудители, такие как *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [46–48].

По данным проспективного многоцентрового микробиологического исследования ПеГАС, проведенного НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) Смоленской государственной медицинской академии с 1999 по 2009 г. в различных регионах России, количество штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину, амоксициллину, цефиксиму, цефтибутену, цефтриаксону и цефотаксиму, не превышало 11,0; 0,4; 6,8; 12,9 и 1,0% соответственно при полном отсутствии штаммов, устойчивых к эртапенему. Устойчивость к 14-, 15- и 16-членным макролидам в течение указанного периода была относительно стабильной и составляла не более 8,2; 8,2 и 6,3% соответственно [49].

В 2014–2016 годах было проведено многоцентровое исследование по изучению распространенности антибиотикорезистентности среди основных возбудителей ВП – SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в котором приняло участие три медицинских центра: НИИАХ (Смоленск), Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России (Санкт-Петербург) и Национальный научно-практический центр здоровья детей МЗ РФ (Москва). По собранным в РФ данным, чувствительность *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к амоксициллину/клавуланату составляла 95,0 и 97,5% соответственно. Также в стране сохраняется высокая чувствительность обоих патогенов к фторхинолонам (98,6% изолятов *H. influenzae* и до 100% изолятов *S. pneumoniae* чувствительны к антибактериальным препаратам этого класса) [50].



Таблица 1. Антибактериальная терапия нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов [44]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Пациенты без сопутствующих заболеваний, предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющие других факторов риска	Амоксициллин внутрь	Макролид внутрь
Пациенты с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющие другие факторы риска	Ингибиторозащищенные аминопенициллины внутрь	Респираторный фторхинолон или цефалоспорины III поколения внутрь

Вместе с тем в РФ была выявлена низкая чувствительность *S. pneumoniae* к антибиотикам группы макролидов (кларитромицин, азитромицин) – только 68,8%, при этом чувствительность *H. influenzae* к кларитромицину и азитромицину составляла 0,4 и 2,2% соответственно [50].

Однако основным достоинством макролидов в отличие от  $\beta$ -лактамовых антибиотиков является их высокая природная активность в отношении атипичных микроорганизмов, таких как *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [51].

*Mycoplasma pneumoniae*, как и другие внутриклеточные возбудители, не имеет жесткой клеточной стенки, состоящей из пептидогликана, в связи с чем резистентна к действию  $\beta$ -лактамовых антибиотиков. В то же время как *M. pneumoniae*, так и другие внутриклеточные возбудители высокочувствительны к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам.

Макролиды традиционно являются препаратами первой линии в терапии микоплазменной инфекции нижних дыхательных путей в связи с их низкой минимальной подавляющей концентрацией сравнительно с другими антимикробными препаратами, низкой токсичностью и возможностью применения в педиатрической практике. Длительность терапии кларитромицином составляет 7–14 дней, азитромицином – 5 дней, что связано с высоким постантибиотическим эффектом последнего.

Полусинтетические макролиды обладают высокой способностью к кумуляции в клетках человека, таких как макрофаги, нейтрофилы, в очаге воспаления. Высокая концентрация антибиотика в месте локализации инфекционного агента приводит к усилению эффекта и позволяет преодолевать некоторые механизмы резистентности возбудителей и оказывать значимый эффект *in vivo*, несмотря на доказанную резистентность *in vitro* [52].

Таким образом, несмотря на высокий уровень резистентности к макролидам *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, эта группа антимикробных препаратов сохраняет определенные позиции в клинических рекомендациях по лечению ВП.

У амбулаторных пациентов без сопутствующих заболеваний, без предшествующей ан-

тибактериальной терапии и других факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями в качестве препарата выбора в стартовой терапии согласно проекту федеральных клинических рекомендаций 2018 г. является амоксициллин, альтернативой – макролид внутрь.

У амбулаторных пациентов с сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), и/или принимавших за последние 3 мес антимикробные препараты, и/или имеющих другие факторы риска (пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение 2 сут и более в предшествующие 90 дней, в/в инфузионная терапия, проведение сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней) препаратом выбора для лечения ВП является ингибиторозащищенный пенициллин, альтернативой – респираторный фторхинолон (табл. 1).

В эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов с нетяжелым течением заболевания предпочтение отдается монотерапии ингибиторозащищенными пенициллинами, цефалоспоринами III, V поколений, респираторными фторхинолонами или карбапенемом. Макролиды же в данной ситуации не являются препаратами выбора (табл. 2).

Однако у госпитализированных пациентов с тяжелой ВП рекомендовано назначение комбинации  $\beta$ -лактама с азитромицином или кларитромицином либо комбинации  $\beta$ -лактама с моксифлоксацином или левофлоксацином (табл. 3).

В ряде обсервационных исследований у пациентов с тяжелой ВП комбинация  $\beta$ -лактамовый антибиотик + макролид обеспечивала лучший прогноз в сравнении с комбинацией  $\beta$ -лактама + фторхинолон. Возможно, это связано с наличием у макролидов дополнительных эффектов, таких как противовоспалительная и иммуномодулирующая активность [53].

Дополнительные противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов



Таблица 2. Антибактериальная терапия нетяжелой ВП в стационаре [44]

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Пациенты без сопутствующих заболеваний, предшествовавшей антибактериальной терапии и не имеющие других факторов риска	Ампициллин в/в, в/м	Ингибиторозащищенный аминопенициллин в/в, в/м или респираторный фторхинолон в/в
Пациенты с сопутствующими заболеваниями, предшествовавшей антибактериальной терапией и/или имеющие другие факторы риска	Ингибиторозащищенный аминопенициллин в/в, в/м или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или респираторный фторхинолон в/в или цефтаролин в/в или эртапенем в/в, в/м	

Обозначения: в/м – внутримышечно.

Таблица 3. Антибактериальная терапия тяжелой ВП в стационаре [44]

Группа	Препараты выбора
Пациенты без факторов риска инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в стационаре	Цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в или пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + азитромицин, или кларитромицин в/в, или моксифлоксацин, или левофлоксацин в/в ± аминогликозид II–III поколения в/в
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в

широко используются при длительном лечении ряда воспалительных заболеваний легких. По данным European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (Регистр пациентов Европейского общества по муковисцидозу), в 2014 г. количество пациентов с муковисцидозом, получавших длительный курс терапии макролидами, варьировало от 10% в Австрии до 38% в Испании, 41% в Великобритании, 44% во Франции, 48% в Нидерландах и 62% в Молдове [54].

В 2012 г. был опубликован кокрановский обзор по долгосрочной терапии низкими дозами макролидов при муковисцидозе (10 исследований, 959 пациентов). Доказано преимущество азитромицина по сравнению с плацебо в отношении следующих параметров: через 6 мес терапии в группе азитромицина было отмечено увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 3,97% от исходного (95% ДИ 1,74–6,19%; метаанализ данных 4 исследований, 549 пациентов), уменьшение количества обострений в 2 раза по сравнению с контрольной группой и нормализация (увеличение) массы тела. При длительной терапии азитромицином реже выявлялся *S. aureus* при культуральном исследовании. Однако прием

азитромицина 1 раз в неделю ассоциировался с более частым развитием резистентности к макролидам и возникновением побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [55].

По данным European Bronchiectasis Registry (Европейский регистр больных с бронхоэктазами), доля пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, которые получают макролиды длительным курсом, в Европе варьирует от 20 до 30% [56–58].

В кокрановский обзор 2018 г., посвященный применению макролидов у пациентов с бронхоэктазами, вошло 11 исследований, включавших 690 взрослых пациентов (6 исследований – с азитромицином, 4 – с рокситромицином, 1 – с кларитромицином), и 4 исследования, включавших 190 детей (с азитромицином, кларитромицином, эритромицином и рокситромицином). Преимущества применения макролидов были доказаны только у взрослых пациентов и в основном на фоне приема азитромицина: определялось уменьшение частоты обострений в сравнении с группой плацебо (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,22–0,54; 3 исследования, 341 пациент) и улучшение показателей качества жизни [59].



Обострения ХОБЛ тесно связаны с увеличением частоты госпитализаций и повышением летальности пациентов. Применение азитромицина и эритромицина для уменьшения частоты обострений у больных ХОБЛ входит в международные рекомендации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), однако длительное лечение макролидами может увеличивать риск развития побочных эффектов и повышать резистентность к макролидам. В обновленных международных рекомендациях по ведению пациентов с ХОБЛ показана эффективность длительного применения макролидов в низких дозах для профилактики обострений у пациентов группы D (с выраженными симптомами и высоким риском будущих обострений) с частыми обострениями и неэффективностью тройной бронхолитической терапии в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидными стероидами [60].

По результатам метаанализа 2018 г., включавшего 11 рандомизированных клинических исследований и 1 ретроспективное исследование (в общей сложности 2151 случай), было выявлено достоверное уменьшение общего числа случаев обострений ХОБЛ в год (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,24–0,65;  $p < 0,01$ ), однако частота госпитализаций в группах лечения и контроля существенно не различалась ( $p = 0,50$ ). Более того, при длительном лечении азитромицином вероятность развития побочных эффектов была более высокой ( $p < 0,01$ ). Авторы сделали заключение о необходимости проведения дополнительных крупномасштабных, хорошо продуманных рандомизированных клинических исследований с продолжительным наблюдением для выявления пациентов, у которых преимущества длительной терапии макролидами перевешивают риски [61].

Воспаление при муковисцидозе, бронхоэктазах и в большом числе случаев при ХОБЛ имеет нейтрофильную природу, а макролиды представляют собой один из немногих классов препаратов, способных бороться с нейтрофильным воспалением [62]. Имеются данные о том, что макролиды (в частности, азитромицин) уменьшают нейтрофильное воспаление, снижают выработку провоспалительных цитокинов, регулируют выработку слизи и ингибируют экспрессию факторов вирулентности бактерий, включая *Pseudomonas aeruginosa*. Тем не менее роль макролидов, обоснованность их длительного применения в лечении указанных нозологий остается предметом активной дискуссии [63–65].

Таким образом, макролидные антибиотики играют значительную роль в лечении респираторных инфекций.

В то же время широкое использование антибиотиков этого класса не могло не привести к возрастанию резистентности бактериальной флоры к ним.

Постоянно изменяющаяся картина чувствительности респираторных патогенов к антибиотикам, разнообразие механизмов резистентности микроорганизмов и клинических форм респираторных инфекционных заболеваний требуют непрерывного мониторинга ситуации с целью дальнейшей оптимизации существующих клинических рекомендаций.

### Список литературы

- Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nature Reviews. Drug Discovery* 2013 May;12(5):371-87.
- Golkar T, Zielinski M, Berghuis AM. Look and outlook on enzyme-mediated macrolide resistance. *Frontiers in Microbiology* 2018 Aug;9:1942.
- Gomes C, Martínez-Puchol S, Palma N, Horna G, Ruiz-Roldán L, Pons MJ, Ruiz J. Macrolide resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae*: focus on azithromycin. *Critical Reviews in Microbiology* 2017 Feb;43(1):1-30.
- Инструкция по медицинскому применению препарата олетерин. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=611e2a28-61ed-4414-bc51-102645c5afbf&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=611e2a28-61ed-4414-bc51-102645c5afbf&t=) Ссылка активна на 13.08.2019.
- Donald BJ, Surani S, Deol HS, Mbadugha UJ, Udeani G. Spotlight on solithromycin in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: design, development, and potential place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy* 2017 Dec;11:3559-66.
- Zhanell GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fidaxomicin: a novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 2015 Nov-Dec;26(6):305-12.
- Svetlov MS, Vázquez-Laslop N, Mankin AS. Kinetics of drug-ribosome interactions defines the cidal activity of macrolide antibiotics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2017 Dec;114(52):13673-8.
- Van Bambeke F. Renaissance of antibiotics against difficult infections: focus on oritavancin and new ketolidides and quinolones. *Annals of Medicine* 2014 Nov;46(7):512-29.
- Artsimovitch I, Seddon J, Sears P. Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis. *Clinical Infectious Diseases* 2012 Aug;55(Suppl 2):S127-31.
- Su W, Kumar V, Ding Y, Ero R, Serra A, Lee BST, Wong ASW, Shi J, Sze SK, Yang L, Gao YG. Ribosome protection by antibiotic resistance ATP-binding cassette protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2018 May;115(20):5157-62.
- Sharkey LK, Edwards TA, O'Neill AJ. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection. *mBio* 2016 Mar;7(2):e01975.
- Felmingham D, Cantón R, Jenkins SG. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001–2004. *Journal of Infection* 2007 Aug;55(2):111-8.
- Wolter N, von Gottberg A, du Plessis M, de Gouveia L, Klugman KP; Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. Molecular basis and clonal nature of increasing pneumococcal macrolide resistance in South Africa, 2000–2005. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008 Jul;32(1):62-7.
- Song JH, Chang HH, Suh JY, Ko KS, Jung SI, Oh WS, Peck KR, Lee NY, Yang Y, Chongthaleong A, Aswapokee N, Chiu CH, Lalitha MK, Perera J, Yee TT, Kumarasinghe G,





- Jamal F, Kamarulazaman A, Parasakthi N, Van PH, So T, Ng TK; ANSORP Study Group. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004 Mar;53(3):457-63.
15. Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2016 Oct;6(10). pii: a025395.
  16. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, Ki HK, Oh WS, Suh JY, Peck KR, Lee NY, Yang Y, Lu Q, Chongthaleong A, Chiu CH, Lalitha MK, Perera J, Yee TT, Kumarasinghe G, Jamal F, Kamarulazaman A, Parasakthi N, Van PH, Carlos C, So T, Ng TK, Shihl A. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004 Jun;48(6):2101-7.
  17. Hung IF, Tantawichien T, Tsai YH, Patil S, Zotomayor R. Regional epidemiology of invasive pneumococcal disease in Asian adults: epidemiology, disease burden, serotype distribution, and antimicrobial resistance patterns and prevention. *International Journal of Infectious Diseases* 2013 Jun;17(6):e364-73.
  18. Nathan JJ, Taib NM, Desa MNM, Masri SN, Yasin RM, Jamal F, Sagineedu SR, Karunanidhi A. Prevalence of macrolide resistance and *in vitro* activities of six antimicrobial agents against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a multi-center surveillance in Malaysia. *The Medical Journal of Malaysia* 2013;68(2):119-24.
  19. Pereyre S, Goret J, Bébéar C. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Frontiers in Microbiology* 2016 Jun;7:974.
  20. Bébéar C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiology* 2011 Apr;6(4):423-31.
  21. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Микоплазменная инфекция у детей (обзор литературы). *Русский медицинский журнал* 2017;25(5):327-34.
  22. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The New England Journal of Medicine* 1997 Aug;337(7):441-6.
  23. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM, Glasziou PP, Hoffmann TC, Clark J, Del Mar CB. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 Jan;(1):CD011825.
  24. Abu-Gharbieh E, Vasina V, Poluzzi E, De Ponti F. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile. *Pharmacological Research* 2004 Sep;50(3):211-22.
  25. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2016 Jul;48(1):1-10.
  26. Moseley RH. Macrolide antibiotics. Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In: *Drug-induced liver disease*. Kaplowitz N, DeLeve LD, editors. 3rd ed. Amsterdam, NL: Elsevier; 2013: 466-7.
  27. Volberg WA, Koci BJ, Su W, Lin J, Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human *ether-a-go-go*-related gene (*HERG*) by macrolide antibiotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002 Jul;302(1):320-7.
  28. Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, Iga T. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000 Oct;44(10):2630-7.
  29. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clinical Infectious Diseases* 2002 Jul;35(2):197-200.
  30. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Die Pharmazie* 2010 Sep;65(9):631-40.
  31. Simkó J, Csilek A, Karászi J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection* 2008 Jun;36(3):194-206.
  32. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, Melbye M, Svanström H, Hviid A. Long-term risk of cardiovascular death with use of clarithromycin and roxithromycin: a nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2018 Apr;187(4):777-85.
  33. Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Реброва Е.В. Перспективы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктазах у детей: вопросы и ответы. *Вопросы современной педиатрии* 2018;17(2):166-9.
  34. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi J, Yoon D. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International* 2018 Oct 14;2018:1574806.
  35. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *The New England Journal of Medicine* 2004 Sep;351(11):1089-96.
  36. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* 2007 Dec;29(6):687-710.
  37. Shi J, Montay G, Bhargava VO. Clinical pharmacokinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *Clinical Pharmacokinetics* 2005;44(9):915-34.
  38. Fraschini F, Scaglione F, Demartini G. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 1993 Sep;25(3):189-204.
  39. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000 Oct;50(4):285-95.
  40. Amacher DE, Schomaker SJ, Retsema JA. Comparison of the effects of the new azalide antibiotic, azithromycin, and erythromycin estolate on rat liver cytochrome P-450. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1991 Jun;35(6):1186-90.
  41. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clinical Pharmacokinetics* 1992 Aug;23(2):106-31.
  42. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2011;5(1):61-78.
  43. Kaysin A, Viera AJ. Community-acquired pneumonia in adults: diagnosis and management. *American Family Physician* 2016 Nov;94(9):698-706.
  44. Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. МКБ 10: J13-J18. Год утверждения клинических рекомендаций (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года). М., 2018. 88 с.
  45. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–апрель 2018 г. Доступно по: [http://rosпотреbnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=10158](http://rosпотреbnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10158) Ссылка активна на 13.08.2019.
  46. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007 Mar;44(Suppl 2):S27-S72.
  47. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mor-



- tality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016 Oct;388(10053):1459-544.
48. Niederman MS, Luna CM. Community-acquired pneumonia guidelines: a global perspective. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 Jun;33(3):298-310.
  49. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Щетинин Е.В.; группа исследователей проекта ПеГАС. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2010;12(4):329-41.
  50. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, Sidorenko S, Kozhevnik R, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018 Apr;73(Suppl 5):v14-v21.
  51. Чучалин А.Г., Синапальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2010;12(3):186-225.
  52. Cheng AC, Jenney AWJ. Macrolide resistance in pneumococci – is it relevant? *Pneumonia (Nathan, Queensland)* 2016 Jul;8:10.
  53. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2014 Feb;42(2):420-32.
  54. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, De Rijcke K, Dembski B, Drevinek P, Heijerman HG, Innes JA, Lindblad A, Marshall B, Olesen HV, Reimann AL, Solé A, Viviani L, Wagner TO, Welte T, Blasi F. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *The European Respiratory Journal* 2016 Feb;47(2):420-8.
  55. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Nov;(11):CD002203.
  56. Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, Vendrell M, Crichton M, Loebinger M, Dimakou K, Clifton I, van der Eerden M, Rohde G, Murriss-Espin M, Masefield S, Gerada E, Shteinberg M, Ringshausen F, Haworth C, Boersma W, Rademacher J, Hill AT, Aksamit T, O'Donnell A, Morgan L, Milenkovic B, Tramma L, Neves J, Menendez R, Paggiaro P, Botnaru V, Skrgat S, Wilson R, Goeminne P, De Souza A, Welte T, Torres A, Elborn JS, Blasi F. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Research* 2016 Jan;2(1). pii: 00081-2015. eCollection 2016 Jan.
  57. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Dimakou R, Zucchetti SC, Davidson J, Ward S, Laffey JG, Finch S, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, Scrbic D, Obradovic D, Cowman S, Loebinger JM, Rutherford RM, De Souza A, Chalmers JD. Multidimensional severity assessment in bronchiectasis: an analysis of seven European cohorts. *Thorax* 2016;71(12):1110-8.
  58. Aliberti S, Lonni S, Dore S, McDonnell MJ, Goeminne PC, Dimakou K, Fardon TC, Rutherford R, Pesci A, Restrepo MI, Sotgiu G, Chalmers JD. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *The European Respiratory Journal* 2016 Apr;47(4):1113-22.
  59. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, Relph N, Felix LM, Evans DJ, Milan SJ, Spencer S. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;(3):CD012406.
  60. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DMG, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agusti A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD Executive Summary. *The European Respiratory Journal* 2017 Mar;49(3). pii: 1700214. doi: 10.1183/13993003.00214-2017. Print 2017 Mar.
  61. Cui Y, Luo L, Li C, Chen P, Chen Y. Long-term macrolide treatment for the prevention of acute exacerbations in COPD: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2018 Nov;13:3813-29.
  62. Gifford AM, Chalmers JD. The role of neutrophils in cystic fibrosis. *Current Opinion in Hematology* 2014 Jan;21(1):16-22.
  63. Barr HL, Halliday N, Cámara M, Barrett DA, Williams P, Forrester DL, Simms R, Smyth AR, Honeybourne D, Whitehouse JL, Nash EF, Dewar J, Clayton A, Knox AJ, Fogarty AW. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecules correlate with clinical status in cystic fibrosis. *The European Respiratory Journal* 2015 Oct;46(4):1046-54.
  64. Schögl A, Kopf BS, Edwards MR, Johnston SL, Casaulta C, Kieninger E, Jung A, Moeller A, Geiser T, Regamey N, Alves MP. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *The European Respiratory Journal* 2015 Feb;45(2):428-39.
  65. Tsai WC, Hershenson MB, Zhou Y, Sajjan U. Azithromycin increases survival and reduces lung inflammation in cystic fibrosis mice. *Inflammation Research* 2009 Aug;58(8):491-501.

## Macrolides: Modern Position in Pulmonological Practice

N.B. Lazareva, E.V. Rebrova, A.Yu. Ryazanova, D.A. Bondarenko, and D.D. Savintseva

Macrolides remain one of the most commonly used class of antibacterial drugs in pulmonary practice. The article presents basic information on macrolides: structure, classification, spectrum of antimicrobial activity, mechanisms of resistance, interaction with other drugs, tolerance and development of adverse drug reactions. Particular attention is paid to current position of macrolides in the treatment of respiratory tract infections, current information on the resistance of respiratory pathogens to this class of drugs.

**Key words:** respiratory infection, macrolides, resistance, cardiotoxicity.