А. Я. Дзюблик

АЗИТРОМИЦИН: 30 ЛЕТ УСПЕШНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

АЗИТРОМИЦИН: 30 РОКІВ УСПІШНОГО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЯХ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

О. Я. Дзюблик

Резюме

Позалікарняні інфекції нижніх дихальних шляхів (ПІНДШ) представляють собою вкрай важливу проблему сучасної медицини. Це обумовлено, в першу чергу, значною поширеністю даних захворювань, що займають лідируючі позиції в структурі інфекційної патології людини. ПІНДШ характеризуються значною частотою звернень за медичною допомогою, великим ризиком госпіталізації, високими показниками тимчасової непрацездатності та смертності.

До ПІНДШ відносять гострий бронхіт, позалікарняну пневмонію, загострення хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень і загострення бронхоектазів.

ПІНДШ можуть викликати віруси, бактерії, гриби і найпростіші, при цьому провідна роль серед мікроорганізмів, безсумнівно, належить бактеріальним патогенам.

Основною зброєю в боротьбі з бактеріальними збудниками залишаються антибіотики, що дозволяють щорічно рятувати життя мільйонам пацієнтів з такими грізними захворюваннями, як сепсис, менінгіт, остеомієліт, туберкульоз, пневмонія. Вони є найчисленнішою групою лікарських засобів, і в деяких країнах використовується понад тридцять класів антибіотиків, а кількість оригінальних препаратів, не рахуючи генериків, перевищує двісті.

В огляді викладено сучасні принципи антибактеріальної терапії хворих ПІНДШ, дана характеристика класів антибактеріальних засобів, особливо макролідів. Основну увагу приділено фармакокінетиці і фармакодинаміці азитроміцину, який успішно застосовується в клініці вже протягом 30 років. Представлені в огляді відомості літератури дозволили зробити наступні висновки:

– позалікарняні інфекції нижніх дихальних шляхів є глобальною, вкрай важливою і до кінця не вирішеною проблемою медицини;

– азитроміцин — це один з найбільш затребуваних і відповідних антибіотиків для лікування хворих з легкими позалікарняними інфекціями нижніх дихальних шляхів в амбулаторній практиці;

– азитроміцин має унікальну фармакокінетику, що дозволяє проводити короткі триденні курси терапії у хворих з легкими позалікарняними інфекціями нижніх дихальних шляхів в амбулаторній практиці;

– азитроміцин — ефективний і безпечний у хворих з позалікарняними респіраторними інфекціями;

– азитроміцин відрізняє дуже висока комплаєнтність хворих з позалікарняними інфекціями нижніх дихальних шляхів.

Ключові слова: позалікарняні інфекції нижніх дихальних шляхів, антибіотики, макроліди, азитроміцин.

Укр. пульмонол. журнал. 2019, № 4, С. 50–60.

Дзюблик Олександр Ярославович
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
Завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень
Д. мед. н., професор
10, вул. М. Амосова, Київ, 03680, Україна
Тел.,факс: 38044 270-35-61treat@ifp.kiev.ua

AZITHROMYCIN: 30 YEARS OF SUCCESSFUL CLINICAL USE IN COMMUNITY-ACQUIRED LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

O. Ya. Dziublyk

Abstract

Community-acquired lower respiratory tract infections (CALRTI) is a challenging problem of modern medicine. This is explained mainly due to high prevalence of these disorders, holding the first place in the structure of infection diseases. CALRTI are characterized by extensive healthcare resource utilization, high risk of hospitalization, disability and mortality.

CALRTI include acute bronchitis, community-acquired pneumonia, and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis and asthma.

CALRTI are caused by viruses, bacterial, fungi and protea, still the leading pathogens are, doubtlessly, bacteria.

Antibiotics are the mainstay of LRTI therapy, saving millions of lives annually in patients with serious diseases, such as sepsis, meningitis, osteomyelitis, tuberculosis, pneumonia and many others. Antibiotics are one of the most numerous class of drugs. More than 30 different classes of antibiotics are used in some countries. The number of branded antibiotics, not to mention generics, exceeds 200 compounds.

Current approaches to antibacterial therapy of CALRTI are presented in this review. The characteristics of the classes of antibacterials, especially macrolides, have been described. Special emphasis has been made on pharmacokinetics and pharmacodynamics of azythromycin, which has been used in clinical practice for more than 30 years. The following conclusions have been formulated:

– CALRTI remain one of the emerging problems nowadays;

– azythromycin is one of the most frequently prescribed antibiotics, which can be effectively used in treatment of mild CALRTI in out-patients;

– having an outstanding pharmacokinetics, azithromycin allows short three-day courses of treatment in out-patients with mild CALRTI;

– azythromycin is effective and safe in patients with CALRTI;

– the compliance of CALRTI patients, taking azythromycin is high.

Key words: community-acquired lower respiratory tract infections, antibiotics, macrolides, azythromycin.

Ukr. Pulmonol. J. 2019;4:50–60.

Oleksandr Ya. Dziublyk
SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
Chief of the Department of Technology for the Treatment of Non-Specific Lung Diseases
DM, Prof.
10, M. Amosov str., Kyiv, 03038, Ukraine
Tel./fax: 38044 2703550, treat@ifp.kiev.ua

Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей (ВИНДП) и в XXI столетии представляют собой крайне важную, актуальную и до конца не решённую проблему современной медицины, продолжающую привлекать пристальное внимание многочисленных специалистов [1–3]. Это обусловлено, в первую очередь, широкой распространённостью данных заболеваний, занимающих лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии человека, причём их доля там дости-

© Дзюблик А. Я., 2019

www.search.crossref.org
DOI: 10.31215/2306-4927-2019-106-4-50-60

гает 18 % [4–6]. ВИНДП характеризуются значительной частотой обращаемости за медицинской помощью, которая составляет 16 % от всех обращений в амбулаторной практике, а также большим риском госпитализации и ухудшением качества жизни пациентов, достаточно высокими показателями временной нетрудоспособности и смертности [6–8]. Кроме того, они наносят ощутимый экономический ущерб обществу, исчисляемый ежегодно во всём мире сотнями миллиардов долларов США [9]. Несмотря на то, что данной проблемой сегодня занимается огромная армия специалистов и, несмотря на определённые успехи, достигнутые в её решении, ряд аспектов остаются окончательно ещё не выясненными, и прежде всего это относится к лечению данного контингента пациентов [5].

Согласно определению, которое было дано Европейским респираторным обществом (*ERS*) совместно с Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (*ESCMID*), внебольничные инфекции нижних дыхательных путей — это остро протекающие (не более 21 дня) заболевания, основным проявлением которых является кашель в сочетании, по меньшей мере, с одним симптомом поражения дыхательных путей: одышкой, продукцией мокроты, хрипами в лёгких, болью в груди, при отсутствии очевидной диагностической альтернативы, такой как синусит, бронхиальная астма и др. [3].

В настоящее время к внебольничным инфекциям нижних дыхательных путей относят: острый бронхит, внебольничную пневмонию, обострения хронического бронхита (ХБ)/хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ) и обострения бронхоэктазов [3, 6].

В возникновения этих заболеваний принимают участие различные микроорганизмы, которые были первыми живыми существами на Земле и появились около 3,5–4 млрд лет тому назад. Люди же существуют только около 2 млн лет, но за этот период времени микроорганизмы унесли гораздо больше человеческих жизней, чем все существовавшие на Земле кровопролитные войны вместе взятые. Для микроорганизмов характерна очень высокая приспособляемость к условиям окружающей среды, позволившая им сохраниться до наших дней [10].

ВИНДП могут вызывать вирусы, бактерии, грибы и простейшие, структура которых в последние годы существенных изменений не претерпела [11]. При этом, несомненно, ведущая роль среди микроорганизмов принадлежит бактериальным патогенам. В настоящее время описано и изучено около 10 тыс. видов бактерий, хотя, по мнению экспертов, их количество на нашей планете превышает 1 млн. видов [12]. Вирусы также являются частой причиной респираторных инфекций. На сегодняшний день поражения респираторного тракта могут вызывать более 200 охарактеризованных вирусов, относящихся к 8 семействам: ортомиксовирусы; парамиксовирусы; пикорнавирусы; коронавирусы; аденовирусы; парвовирусы; герпесвирусы и реовирусы, причём их количество постоянно увеличивается, а значимость неуклонно возрастает [11]. Намного реже респираторные инфекции вызываются грибами и простейшими.

Основным оружием в борьбе с бактериальными возбудителями остаются антибиотики, позволяющие ежегодно спасать жизнь миллионам пациентам с такими грозными заболеваниями, как сепсис, менингит, остеомиелит, туберкулёз, пневмония и многие другие. Они являются самой многочисленной группой лекарственных средств и в некоторых странах используется более 30 классов антибиотиков, а количество оригинальных препаратов, не считая генериков, превышает двести [13].

Антибиотики — поистине уникальная группа лекарственных средств, поскольку обладают избирательным действием на некоторые роды и виды микроорганизмов, у которых имеется соответствующая мишень-рецептор. В качестве мишени могут выступать клеточная стенка и клеточная мембрана, малая и большая субъединицы рибосом, ДНК-гираза и топоизомераза, а также некоторые другие белковые образования [14].

При этом антибиотик не действует ни на эукариотические клетки, из которых состоит организм человека, ни на один из вирусов, так как в них отсутствуют соответствующие для него мишени.

Уникальность антибиотиков заключается также в том, что их активность не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости. Причём резистентные к ним микроорганизмы представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделённых временем и пространством [14].

Целью антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях является полная ликвидация (эрадикация) микроорганизмов. При этом не следует забывать высказывание Ф. Ницше: «Что нас не убивает, делает нас ещё сильнее». Лечение, которое не ведет к эрадикации возбудителя, приводит к селекции и распространению резистентных микроорганизмов, что неизбежно снижает эффективность последующей терапии. И в то же время мёртвые бактерии не мутируют и не становятся резистентными [15].

Необходимо отметить, что респираторные инфекции являются самым частым показанием для назначения антибиотиков, и на их долю приходится около 2/3 всех выписываемых антибактериальных препаратов, которые у большинства пациентов могут с успехом применяться в амбулаторных условиях [16]. В настоящее время в лечении больных внебольничными респираторными инфекциями предпочтение отдаётся β-лактамам, фторхинолонам и макролидам, причём ни один из классов не должен иметь подавляющего преимущества перед другими, поскольку это приведёт к клинически значимому росту резистентности возбудителей и снижению эффективности антибиотиков данной группы [1, 5, 17].

Назначаемые антибактериальные препараты при ВИНДП должны проявлять активность, прежде всего, в отношении наиболее часто встречаемых (основных) возбудителей этих заболеваний. Так, по данным крупномасштабного микробиологического исследования, получившего название *Alexander Project* в честь

Александра Македонского, и которое проводилось на протяжении 10 лет в 26 странах мира, тремя основными патогенами респираторных инфекций являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [18]. Этот вывод в дальнейшем был подтверждён во многих научных работах, причем пневмококки являются доминирующими патогенами при внебольничной пневмонии, а гемофильные палочки — при обострении ХБ/ХОЗЛ и обострении бронхоэктазов. Особую тревогу у специалистов вызывает тот факт, что в последние годы во многих странах мира отмечается значительный рост устойчивости *S. pneumoniae, H. influenzae* и *M. catarrhalis* к антибактериальным препаратам, особенно пенициллинам и макролидам, что во многом связано с нерациональным их использованием.

В настоящее время при лечении нетяжелых инфекций одним из наиболее востребованных классов антибиотиков являются макролиды. Эти препараты, согласно отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (*ESAC*), занимают 2-е место по объему потребления среди антибиотиков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам [19].

На сегодняшний день группа макролидов насчитывает более 10 представителей, которые имеют определенное сходство с эритромицином, отличаясь от него по количеству атомов углерода в лактонном кольце, а также характеру боковых цепей.

Макролиды обладают высокой эффективностью и в то же время считаются одной из наиболее безопасных групп антибактериальных препаратов. Они не оказывают токсического влияния на органы и ткани макроорганизма и реже, по сравнению с другими антибиотиками, вызывают аллергические реакции [20].

Первый представитель макролидов — эритромицин — был получен в 1952 году из почвенного грибка *Streptomyces erythreus*.

Возрастание интереса к этим антибиотикам произошло в 70–80 годах XX столетия после осознания клинического значения таких возбудителей, как микоплазмы, хламидии, кампилобактеры и легионеллы, что привело к появлению ряда новых макролидов с улучшенными фармакокинетическими параметрами, более широким спектром антибактериальной активности и лучшим профилем безопасности.

Макролиды классифицируют по химической структуре и по происхождению. Химическая классификация предполагает разделение препаратов на 3 группы, в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце — 14-, 15- и 16-членные.

По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические и пролекарства.

Механизм действия макролидов заключается в нарушении синтеза белка чувствительными к этим антибиотикам микроорганизмами. При этом макролид обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и/или транслокации [21, 22].

Как правило, макролиды производят бактериостатический эффект, но в высоких концентрациях могут действовать бактерицидно на пиогенный стрептококк, пневмококк, возбудители коклюша и дифтерии [20].

Макролиды способны также проявлять постантибиотический и суб-МПК эффекты в отношении некоторых микроорганизмов.

Кроме антибактериального действия макролиды обладают умеренной противовоспалительной, иммуномодулирующей, мукорегулирующей и прокинетической активностью [23].

Неантибактериальные эффекты макролидов обусловлены способностью антибиотиков подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибировать синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-α, а также усиливать экспрессию противовоспалительных медиаторов [23, 24]. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, макролиды стимулируют процессы хемотаксиса и фагоцитоза [25]. Мукорегулирующий эффект заключается в благоприятном влиянии на клиренс бронхиального и назального секретов [20]. Существуют данные о том, что макролиды тормозят экспрессию факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, препятствуют их адгезии на слизистой оболочке дыхательных путей и тем самым снижают выраженность колонизации бронхиального дерева данными микроорганизмами [26, 27].

Макролиды оказывают и прокинетический эффект, стимулируя моторику желудочно-кишечного тракта путем влияния на мотилиновые рецепторы [20].

Основными механизмами резистентности бактерий к макролидам считают модификацию мишени действия и активное выведение препарата (эффлюкс) из микробной клетки [28, 29]. Модификация мишени действия реализуется путем выработки микроорганизмами фермента метилазы, вследствие чего макролиды теряют возможность связываться с рибосомами (MLS-фенотип резистентности). Активное выведение антибиотика опосредуется через способность бактерий синтезировать белок, присоединяющийся к макролидам и приводящий к их выведению из бактериальной клетки. Такой механизм получил название М-фенотипа резистентности.

Довольно редко возникает и третий механизм устойчивости, заключающийся в ферментативной инактивации макролидов путём расщепления лактонного кольца эстеразами [20].

Кроме макролидов, антимикробное действие, связанное с воздействием на 50S-субъединицы рибосом, характерно для линкозамидов и стрептограминов [28]. В связи с этим формирование MLS-фенотипа резистентности сопровождается перекрестной устойчивостью к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В. В то же время при М-фенотипе резистентности из микробной клетки могут быть выведены лишь 14- и 15-членные макролиды, соответственно, чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину сохраняется. Данный тип резистентности нередко преодолевается высокими концентрациями антибиотиков.

Основными требованиями к антибактериальному препарату, который применяется для лечения больных с внебольничными респираторными инфекциями в

амбулаторной практике, являются: активность в отношении основных возбудителей заболевания; создание максимальной и длительной концентрации в очаге воспаления; хороший профиль безопасности и высокая комплаентность; оптимальное соотношение эффективность/стоимость, а также низкий риск возможности подделки препарата. Всем этим требованиям в полной мере соответствует азитромицин [28].

Об активности антибиотика судят по величине МПК: чем ниже этот показатель, тем активнее препарат и тем чувствительней к нему возбудитель. В соответствии с этим показателем азитромицин обладает существенной активностью против всех патогенов, представленных в табл. 1 [29, 30]. Причём он имеет наиболее высокую среди макролидов активность против *H. influenzae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Таблица 1

Активность макролидов *in vitro* в отношении распространённых респираторных патогенов ($МПК_{90}$, мг/л) [29, 30]

Микроорганизм	Азитромицин	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин
S. pneumoniae	0,12	0,015	0,03	0,03
S. pyogenes	0,12	0,015	0,03	0,06
S. aureus (MSSA)	0,12	0,06	0,12	0,25
H. influenzae	0,5	8-16	4	8
M. catarrhalis	0,06	0,25	0,25	1
L. pneumophila	< 0,125	< 0,125	0,5	< 0,125
M. pneumoniae	0,001	0,03	0,01	0,03
C. pneumoniae	0,5	0,007	0,06	0,25

Примечание: $МПК_{90}$ — минимальная подавляющая концентрация в отношении 90 % исследуемых штаммов.

Кроме того, азитромицин проявляет активность в отношении некоторых анаэробов, простейших и атипичных микобактерий. В то же время, микроорганизмы семейства *Enterobacterales,* родов *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* характеризуются природной устойчивостью ко всем макролидам.

Азитромицин также обладает значимым постантибиотическим и субМПК эффектами в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* и *L. pneumophila*. При этом продолжительность постантибиотического эффекта против гемофильной палочки и *L. pneumophila* превосходит таковую кларитромицина [20].

При выборе препарата крайне важно учитывать и региональные данные об антибиотикорезистентности основных возбудителей респираторных инфекций. На протяжении многих лет в Украине отсутствовали такие сведения и лишь в 2010 году в нашей стране начались соответствующие микробиологические скрининговые исследования под эгидой Национального института фтизиатрии и пульмонологии НАМН Украины, в рамках международной программы *SOAR* (*Survey Of Antibiotic Resistance*). В этом исследовании чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к протестированным антибиотикам оценивали в соответствии с критериями, разработанными Американским институтом клинических лабораторных стандартов (CLSI) в 2013 году.

Представленные данные о распространённости в Украине резистентных и умереннорезистентных к антибиотикам пневмококков (рис. 1) свидетельствуют о том, что в 2011–2013 гг. [31] уровень нечувствительных штаммов возбудителя к пенициллину составлял около 13 %, причём в большинстве случаев они были умереннорезистентными. Все пневмококки устойчивые к пенициллину сохраняли чувствительность к амоксициллину/клавуланату и цефтриаксону. Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам не превышала 12 %.

Высокую активность к 100 % штаммов возбудителя проявляли респираторные фторхинолоны. Результаты проведенных исследований показали, что в нашей стране существовала только одна серьёзная проблема — крайне высокий уровень (более 90 %) устойчивости к ко-тримоксазолу. Из всех протестированных пневмококков, полирезистентность (устойчивость к трём и более классам антибиотиков) выявлена только у 3 % штаммов. Причем все полирезистентные штаммы сохраняли чувствительность к защищенным аминопенициллинам и респираторным фторхинолонам.

Результаты исследования в 2014-2016 гг. (рис. 1) [32] дают основания констатировать факт дальнейшего увеличении уровня нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину, цефуроксиму и макролидам. Следует отметить появление 3 % штаммов возбудителя устойчивых к амоксициллину/клавуланату и 2 % штаммов — к цефтриаксону. В то же время отмечается существенное снижение процента нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу, что связано с

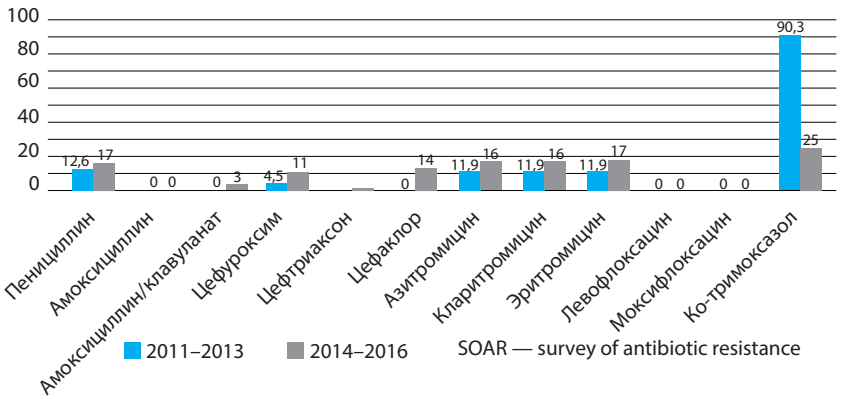

Рис. 1. Распространённость (%) нечувствительных (резистентных и умереннорезистентных) штаммов S. pneumoniae к антибиотикам в Украине в 2011–2013 и 2014–2016 гг.

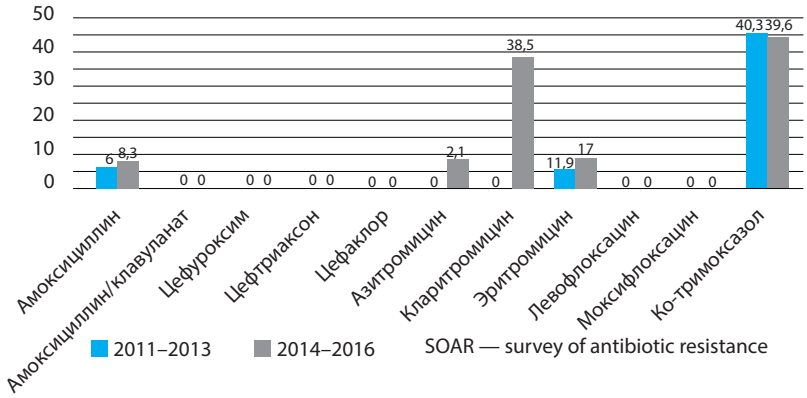

Рис. 2. Распространённость (%) нечувствительных (резистентных и умереннорезистентных) штаммов H. influenzae к антибиотикам в Украине в 2011–2013 и 2014–2016 гг.

ограничением потребления данного антибиотика в нашей стране.

Результаты, представленные на рис. 2, свидетельствуют о том, что в 2011–2013 гг. [31] в Украине частота нечувствительных штаммов гемофильной палочки к ампициллину составила 6 %, из которых 4,5 % были устойчивыми, а 1,5 % — умереннорезистентными. Нечувствительность данных штаммов к ампициллину обусловлена продукцией β-лактамаз, вызывающих гидролиз β-лактамного кольца антибиотика. Обращает на себя внимание и тот факт, что 40,3 % штаммов *H. influenzae* были нечувствительными к ко-тримоксазолу. Ко всем другим антибиотикам гемофильные палочки сохраняли чувствительность в 100 % случаев.

В 2014–2016 гг. (рис. 2) отмечался дальнейший рост устойчивости гемофильной палочки к ампициллину (более 8 %), появление штаммов, устойчивых к азитромицину (2,1 %), и особенно кларитромицину (38,5 %) [32]. Последний факт вызывает особую тревогу, поскольку этот препарат сегодня широко используется в лечении респираторных инфекций. В то же время к остальным протестированным антибиотикам возбудитель практически сохранил предыдущий уровень чувствительности.

Азитромицин, благодаря своей уникальной фармакокинетике, которая выгодно отличает его от многих других антибиотиков, способен создавать максимальные и длительные концентрации в очаге поражения [28]. Так, он в 300 раз более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока, чем эритромицин [20]. Биодоступность препарата при приёме внутрь в дозе 500 мг составляет 37 %, причем пища несколько снижает этот показатель, в связи с чем азитромицин принимается за 1 час до или 2 часа после еды. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 часа, при этом уровень ее невысок и составляет всего 0,4 мг/л. По данному показателю антибиотик существенно уступает кларитромицину, эритромицину и особенно рокситромицину. Отличает азитромицин от других макролидов очень длительный период полувыведения, достигающий 68 ч, что позволяет принимать его всего 1 раз в сутки [33]. Антибиотик незначительно связывается с белками плазмы крови. Благодаря своей липофильности, препарат хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани. При этом создаются наиболее высокие концентрации в органах дыхания, миндалинах, среднем ухе, коже, подкожной клетчатке и органах малого таза. В организме азитромицин подвергается незначительной биотрансформации в печени с образованием 10 неактивных метаболитов. Выводится он в основном с желчью и только 6 % препарата — с мочой [20].

Антибиотик после всасывания в ЖКТ и попадания в кровь, захватывается фагоцитирующими клетками (фибробластами, альвеолярными макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами), в которых накапливается в особенно больших концентрациях [34]. В связи с особенностями химического строения в фагоцитах антибиотик концентрируется в основном в «кислых» органеллах и фосфолипидном слое лизосом. Причем он практически полностью и достаточно быстро уходит в фаголизосомы и переносится клетками-транспортерами в очаг поражения. Этим, а также незначительным связыванием с белками, и объясняется невысокий уровень антибиотика в сыворотке крови, что делает невозможным его использование при инфекциях, протекающих на фоне бактериемии.

В тканях антибиотик локализуется преимущественно внутриклеточно, чем и обусловлена его значительная активность против хламидофил, легионелл и микоплазм. При этом наиболее объёмное и стабильное депо препарата создаётся в фибробластах. Причиной накопления азитромицина в клетках макроорганизма является то, что, попадая в кислую среду лизосомы, молекула антибиотика изменяет электрический заряд и в этом виде она уже не в состоянии проходить через клеточную мембрану. Препарат как бы «запирается» внутри лизосомы и под влиянием микробных стимулов очень медленно выделяется из клеток, что и позволяет создавать длительные концентрации его в очаге инфекции [35, 36].

Азитромицин отличает очень высокий тканевой аффинитет, благодаря чему концентрации антибиотика в легочной ткани, бронхиальном секрете и жидкости, выстилающей слизистую оболочку бронхов и альвеол в 10–100 раз превосходят его уровни в сыворотке крови. По этому показателю азитромицин значительно превосходит остальные макролиды [37].

Необходимо подчеркнуть, что концентрации азитромицина в очаге инфицирования намного выше, чем в неповрежденных тканях. Так, уровень антибиотика в пораженном участке легкого достоверно (примерно на 24–36 %) превышает его концентрацию в здоровой ткани [38].

Создаваемые концентрации азитромицина в легких существенно превосходят $МПК_{90}$ для основных возбудителей респираторных инфекций. Причем высокие уровни сохраняются еще приблизительно 5-7 дней после приема последней дозы препарата. Таким образом, 3-дневный курс лечения азитромицином в большинстве случаев соответствует 10-дневному курсу терапии другими антибиотиками [39].

Важным критерием, особенно при лечении больного в амбулаторных условиях, является комплаентность, то есть приверженность пациента врачебным рекомендациям [40]. Данный показатель во многом зависит от фармакокинетических параметров антибиотика. В настоящее время имеются убедительные доказательства связи между комплаентностью и кратностью приема лекарственного средства. Так, согласно данным метаанализа, включавшего более 100 исследований, при однократном приеме ЛС в сутки средняя комплаентность составляет 73 %, при двукратном — 70 %, при трехкратном — 52 % и при четырехкратном — 42 % [41].

Помимо кратности приема антибиотика комплаентность зависит и от продолжительности лечения. Прием антибиотика в течение 3–5 дней характеризуется лучшей комплаентностью по сравнению с режимами антибиотикотерапии в течение 7–10 и более дней [42, 43].

Результаты многочисленных исследований также свидетельствуют и о прямой зависимости эффективности антибиотикотерапии от комплаентности — чем выше комплаентность, тем эффективнее терапия [44, 45].

В этом плане азитромицин является одним из лучших для применения в амбулаторной практике. В связи с особенностями фармакокинетики антибиотика, позволяющей назначать препарат 1 раз в сутки на протяжении 3 дней, удается добиваться существенной, а в ряде случаев и абсолютной комплаентности пациента, следствием которой является прогнозируемая высокая эффективность назначенного лечения [46].

Азитромицин считается одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, применяемых в амбулаторной практике. Оптимальный профиль безопасности является одним из основных критериев при выборе антибиотика для лечения инфекционной патологии.

В метаанализе [47], который включал 45 клинических исследований, было установлено, что общая частота нежелательных явлений (НЯ) при приеме азитромицина составляет 8,7 %. Наиболее типичными из них являются нарушения со стороны ЖКТ — боли и дискомфорт в животе, тошнота, рвота и диарея, которая обусловлена прокинетической активностью антибиотика и не связана с дисбактериозом.

Важной особенностью азитромицина является и то, что он не влияет на микросомальную систему цитохрома Р-450, и у него значительно реже, чем у 14-членных макролидов, возникают взаимодействия с другими лекарственными средствами [20]. В отличие от эритромицина и кларитромицина, азитромицин не приводит к повышению уровня трансаминаз и развитию холестаза. Также азитромицин практически не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и при его применении не отмечается удлинение интервала QT [28]. Несмотря на высказанные рядом исследователей опасения о кардиотоксичности азитромицина, он остается относительно безопасным у больных, не страдающих серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или не принимающих лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT [48]. По безопасности применения у беременных азитромицин относится к препаратам с маловероятным риском токсического воздействия на плод — категория B (по классификации FDA).

Крайне важно, что частота обращений за неотложной медицинской помощью из-за развития нежелательных лекарственных реакций при приеме азитромицина составляет всего 4,5 случая на 1000 назначений. В то же время этот показатель для фторхинолонов достигает 9,2 случая на 1000 назначений [49, 50].

Существенен и тот факт, что частота отмены азитромицина из-за НЯ при лечении инфекций нижних дыхательных путей составляет всего 0,7 %, а для цефаклора и амоксициллина/клавуланата — 2,8 и 4,0 %, соответственно [51].

Азитромицин дает возможность добиваться высокой эффективности лечения при внебольничных нетяжелых инфекциях нижних дыхательных путей в амбулаторной практике. При этом курсовая стоимость оригинального антибиотика составляет около 250 грн. Об оптимальном соотношении стоимость/эффективность азитромицина свидетельствуют фармакоэкономические исследования, проведенные в различных странах мира [52–54]. Так, по данным Я. О. Дзюблика [5], у больных с легким течением внебольничной пневмонии этот показатель при использовании азитромицина (Сумамеда) оказался более чем в 2 раза ниже, чем при применении левофлоксацина (Таваника).

К сожалению, в настоящее время на фармацевтическом рынке Украины присутствует огромное количество подделок лекарственных средств, особенно оригинальных препаратов, что в полной мере относится и к азитромицину.

В связи с этим, в целях защиты от фальсификации, антибиотик выпускается с двумя защитными наклейками на упаковке и при направлении на них светового луча верификатора появляются скрытые изображения множественных логотипов.

Итак, азитромицин на сегодняшний день является одним из наиболее оптимальных антибиотиков, применяемых для лечения больных с нетяжелыми респираторными инфекциями в амбулаторных условиях. Это обусловлено привлекательностью коротких курсов азитромицина, дающих возможность добиваться высокой эффективности, снижать экономические затраты и уменьшать число побочных явлений, что сопровождается улучшением качества жизни пациента [46].

В структуре внебольничных инфекций нижних дыхательных путей наибольший удельный вес (> 70 %) имеет

острый бронхит. Заболеваемость им колеблется в широком диапазоне от 20 до 400 и более случаев на 1 тыс. населения, что зависит от характера обследуемой популяции и конкретной эпидемиологической ситуации. В США в 1997 г. при обследовании 30 млн пациентов с кашлем практически у половины был диагностирован острый бронхит, который явился поводом для более 10 млн посещений врача. Причем около 5 % американцев в возрасте ≥ 18 лет хотя бы один раз в течение календарного года переносят острый бронхит [4].

Это заболевание не менее чем в 90 % случаев вызывается респираторными вирусами, среди которых преобладают риновирус, аденовирус, вирусы гриппа А и В, парагрипп, коронавирус, метапневмовирус человека и респираторно-синцитиальный вирус [55]. Все респираторные вирусы в различной степени оказывают повреждающее воздействие на эпителиальные клетки дыхательных путей — от небольшого поверхностного поражения при риновирусной инфекции, до распространенного некроза при гриппе. Бактерии являются причиной острого бронхита менее чем в 10 % случаев: *Mycoplasma pneumoniae* < 1 %, *Chlamydophila pneumoniae* < 5 % и *Bordetella pertussis* < 5 %. При этом в отношении данных возбудителей высокую активность проявляет азитромицин.

Учитывая особенности этиологии острого бронхита, роль антибиотиков в лечении таких больных весьма ограниченна. Однако, несмотря на это, данные лекарственные средства назначаются врачами в среднем в 71 % случаев. Установлено, что антибиотики при остром бронхите приносят минимальную пользу, уменьшая кашель или продолжительность болезни примерно на полдня. В то время как их необоснованное применение приводит к росту антибиотикорезистентности патогенов, а также зачастую оказывает неблагоприятное воздействие, включая аллергические реакции, тошноту, рвоту головные боли и многое другое [56].

И все же кому, когда и какой антибиотик следует назначать при остром бронхите? Ответ на первый вопрос содержится в рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Европейского респираторного общества: антибиотики должны применяться у больных с бактериальной этиологией заболевания, особенно в тех случаях, когда оно вызвано возбудителем коклюша — *Bordetella pertusis*. На практике установить бактериальную этиологию острого бронхита крайне сложно, поскольку на сегодняшний день отсутствуют достоверные клинические и лабораторные проявления этой патологии. И даже появление гнойной мокроты не является специфическим признаком бактериальной инфекции, поскольку часто встречается и при вирусной этиологии острого бронхита [57, 58].

Для ответа на второй вопрос большинство специалистов предлагают использовать концепцию «отсроченного назначения антибиотика». При этом период ожидания для применения антибактериального препарата должен составлять около 7 дней от начала заболевания [59]. В то же время в Кокрановском обзоре было показано отсутствие существенных различий в клинических исходах у больных острым бронхитом, в лечении которых использовались только симптоматические средства либо применялись антибиотики в начале заболевания, либо после периода ожидания.

В случаях, когда показано применение антибиотиков, в качестве препаратов первого ряда предпочтение отдается макролидам (азитромицину), а альтернативой могут быть — амоксициллин, цефалоспорины и фторхинолоны [60].

В рекомендациях *ERS* и *ESCMID* к внебольничным инфекциям нижних дыхательных путей отнесен и грипп, вызываемый вирусными возбудителями, но в течении которого нередко возникают бактериальные осложнения [3].

Грипп является серьезной проблемой во всем мире, в том числе и в Украине. Так, по данным Министерства здравоохранения нашей страны, в 2009 г. грипп совместно с другими ОРВИ составлял 95 % всех инфекционных заболеваний. При этом в Украине ежегодно болеют гриппом около 20 % населения, а возникающие осложнения гриппа в 20–30 % случаев приводят к госпитализации [61].

Антибиотики при гриппе показаны только при бактериальных осложнениях (пневмония, синуситы и др.), причиной которых главным образом являются *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Поэтому в качестве препаратов выбора могут быть использованы макролиды (азитромицин).

Внебольничная пневмония, бесспорно, занимает центральное место в структуре внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. Она в настоящее время рассматривается как острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, поэтому в лечении больных с этой патологией основная роль принадлежит антибиотикам [62].

Внебольничная пневмония относится к распространенным болезням человека. При этом заболеваемость колеблется в широком диапазоне от 2–3 случаев до 40 и более на 1000 населения. Наибольшие уровни ее отмечаются среди детей младшего возраста, пожилых людей и стариков, а также лиц закрытых коллективов (военнослужащих срочной службы и др.).

Важным моментом является то, что в современных условиях около 80 % пациентов ВП могут эффективно лечиться амбулаторно. Лишь 10 % больных с тяжелым течением заболевания требуют госпитализации в отделения интенсивной терапии. При этом летальность от пневмонии в отделениях общего профиля составляет 8–10 %, а в отделениях интенсивной терапии — 28 %.

По данным микробиологических исследований, проведенных в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», наиболее частыми бактериальными возбудителями внебольничной пневмонии легкого течения являются: пневмококк (40,9 %), гемофильная палочка (15,3 %), золотистый стафилококк (13,9 %) и *Klebsiella pneumoniae* (13,9 %) [5].

Антибиотикотерапия у больных с ВП должна базироваться на соблюдении трех «законов»: 1) назначаться эмпирически; 2) начинаться как можно раньше; 3) выбор стартовой антибиотикотерапии следует осуществлять с учетом тяжести течения заболевания, а также факторов, определяющих спектр предполагаемых возбудителей и профиль антибиотикорезистентности [63].

Все больные ВП в зависимости от тяжести течения, наличия сопутствующих заболеваний и предшествующего приема антибиотиков подразделяются на 4 группы. При этом пациенты 1 и 2 групп преимущественно лечатся амбулаторно с применением пероральных форм антибиотиков. Установлено, что современные антибактериальные препараты характеризуются хорошей биодоступностью при приеме внутрь, а также одинаковой клинической эффективностью с парентеральными препаратами в амбулаторных условиях [62].

В первую группу отнесены пациенты с легким течением ВП, без сопутствующих заболеваний и не принимавших последние 3 месяца в течение 2-х и более дней антибиотики. Потенциальными возбудителями заболевания в этой группе могут быть *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae* и респираторные вирусы. Учитывая низкий уровень резистентности основных возбудителей к амоксициллину, в качестве препарата выбора рекомендуется использовать этот антибиотик. В связи с достаточно быстрым и существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в Украине назначение этой группы лекарств в качестве препаратов выбора в данный период времени не целесообразно. Хотя i*n vitro* амоксициллин и не перекрывает весь спектр потенциальных возбудителей, результаты контролированных клинических исследований показывают, что достоверных отличий в эффективности лечения аминопенициллином или макролидом, или респираторным фторхинолоном не выявлено. В качестве же альтернативного препарата рекомендуется назначение одного из современных макролидных антибиотиков или доксициклина.

Ко второй группе отнесены пациенты с легким течением ВП, при наличии сопутствующих заболеваний и/или принимавших последние 3 месяца в течение 2-х и более дней антибиотики. Потенциальными возбудителями заболевания в этой группе могут быть те же патогены, что и в первой группе, плюс представители семейства *Enterobacterales* и золотистый стафилококк. Поскольку возрастает вероятность етиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе тех, которые имеют некоторые механизмы резистентности к антибиотикам), в качестве препаратов выбора рекомендуется назначение амоксициллин/клавуланата или ампициллин/сульбактама. Альтернативой им могут быть цефалоспорин III поколения (цефдиторен) или респираторный фторхинолон.

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях были продемонстрированы высокие и практически одинаковые результаты лечения у больных первой клинической группой ВП при использовании различных классов антибиотиков: β-лактамов, макролидов и фторхинолонов. Так, Я. О. Дзюбликом [5] было установлено, что у таких пациентов применение аминопенициллина, азитромицина и левофлоксацина позволяло добиваться положительных результатов лечения более чем в 90 % случаев, и они достоверно между собой не отличались.

Высокую и практически одинаковую эффективность у больных второй клинической группы продемонстрировали амоксициллин/клавуланат и респираторный фторхинолон [64].

Обострение является важным событием в течении ХБ/ХОЗЛ, которое негативно влияет на состояние здоровья пациента, повышает частоту госпитализаций, приводит к прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни и росту смертности.

В настоящее время выделяют два основных клинических фенотипа ХОЗЛ — эмфизематозный и бронхитический. Именно при втором фенотипе имеется много общего между обострением ХБ и ХОЗЛ как в плане патогенеза, так и подходах в лечении.

Согласно рекомендациям GOLD [65], обострение ХОЗЛ — это острое ухудшение респираторных симптомов, требующее назначения дополнительной терапии. Оно ассоциируется с усилением воспаления в дыхательных путях, что приводит к усилению одышки, являющейся основным симптомом обострения, увеличению объема отделяемой мокроты и повышению ее гнойности, а также усилению кашля и свистящего дыхания.

Около 80 % всех обострений ХОЗЛ имеют инфекционную природу. При этом в 40–50 % случаев причиной инфекционных обострений являются бактериальные возбудители, а в 30–40 % — вирусные [66].

Среди бактериальных возбудителей наиболее частыми являются: гемофильная палочка, пневмококк, *K. pneumoniae* и *Escherichia coli.* Приблизительно в 3 % случаев причиной бактериальных осложнений ХОЗЛ является синегнойная палочка [5].

В исследовании, проведенном S. Sethi и соавт. [67], было установлено, что концентрация бактериальных возбудителей при стабильном течении ХОЗЛ не превышает 10^5 КОЕ/мл мокроты, а во время обострения — бактериальная «нагрузка» достигает уровня 10^6 и выше КОЕ/мл.

В последние несколько десятилетий ведутся оживленные дискуссии о целесообразности антибиотикотерапии при инфекционном обострении ХОЗЛ. В этом плане важную роль сыграло исследование N. Anthonisen и соавт. [68]. В работе было доказано, что тремя кардинальными признаками обострения ХОЗЛ являются: усиление одышки, увеличение объема мокроты и повышение ее «гнойности». Наличие всех трех кардинальных признаков свидетельствует о первом типе обострения ХБ/ХОЗЛ, двух признаков — о втором типе и одного признака — о третьем типе обострения ХБ/ХОЗЛ.

Авторами было также установлено, что применение антибиотиков у больных с первым и вторым типом обострения ХБ/ХОЗЛ было достоверно более эффективным по сравнению с плацебо. В то же время при третьем типе обострения ХБ/ХОЗЛ эффективность антибиотикотерапии была практически такой же, как и в группе пациентов, получавших плацебо.

С учетом результатов исследований, выполненных N. Anthonisen и соавт. [65], а также многими другими авторами, на сегодняшний день показаниями для назначения антибактериальных препаратов являются: наличие трех кардинальных признаков — усиление одышки, увеличение объема отделяемой мокроты и повышение степени ее гнойности; наличие двух кардинальных признаков, один из которых — повышение гнойности мокроты; необходимость в проведении инвазивной или неинвазивной механической вентиляции легких.

Согласно национальным рекомендациям, которые были утверждены в Украине в 2019 году [69], всех больных с бактериальным обострением ХОЗЛ следует подразделять на три группы. В первую группу входят пациенты с неосложненным обострением, во вторую — с осложненным обострением, но без факторов риска наличия синегнойной инфекции и в третью — с осложненным обострением и риском наличия синегнойной инфекции. На сегодняшний день макролидные антибиотики показаны только пациентам первой группы в возрасте до 65 лет, показателем $ОФВ_1 \geq 50$ %, с частотой обострений < 2 раз в год и без серьезных сопутствующих заболеваний.

Из макролидных антибиотиков при обострениях ХБ/ХОЗЛ предпочтителен азитромицин, о чем свидетельствуют результаты многих контролируемых клинических исследований. Так, высокая эффективность и безопасность этого антибиотика у больных с бактериальным обострением ХБ/ХОЗЛ подтверждена и в работе M. Zervos и соавт. [70]. В исследование было включено 342 больных, которых рандомизировали в две группы. Пациенты первой группы (n = 169), получали азитромицин 500 мг 1 раз в сутки 3 дня, а пациенты второй (n = 173) — моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки 5 дней. Анализировались клиническая эффективность (на 10–12 и 22–26 дни) и безопасность азитромицина и моксифлоксацина среди всех больных с бактериальным обострением ХОЗЛ (подгруппа А), а также клиническая эффективность у больных, у которых определяли в мокроте *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus parainfluenzae* (подгруппа Б).

Результаты исследования, проведенного M. Zervos и соавт. [70], свидетельствуют о том, что трехдневный курс лечения азитромицином и пятидневный курс лечения моксифлоксацином демонстрируют сопоставимую эффективность и безопасность у больных ХОЗЛ в амбулаторных условиях. Комплаентность при обоих режимах превышала 90 %.

Значительный интерес представляют и результаты исследования, выполненного X. Pomares и соавт. [71]. В него были включены больные с тяжелым течением ХОЗЛ, у которых минимум четыре раза в течение года возникали обострениями, или имелась хроническая бронхиальная колонизация *Pseudomonas aeruginosa*. Все больные на протяжении 12 месяцев получали азитромицин 500 мг в сутки три раза в неделю. В работе изучено влияние длительной прерывистой терапии азитромицином на частоту обострений и госпитализаций, а также продолжительность пребывания в стационаре за 12 месяцев до начала лечения и в процессе проводимой терапии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что долгосрочный прием азитромицина хорошо переносился больными и связан со значительным снижением анализируемых показателей. Особенно существенный эффект азитромицина отмечен у пациентов с обострениями, вызванными *P. aeruginosa* и другими проблемными грамотрицательными микроорганизмами.

Бронхоэктазия — это хроническое респираторное заболевание, характеризующееся клиническим синдромом кашля, образованием мокроты и бронхиальной инфекцией, а рентгенологически — аномальной и постоянной дилатацией бронхов. Заболевание связано с низким качеством жизни и частыми обострениями у многих пациентов. Большинство терапевтических мероприятий направлено на уменьшение частоты обострений бронхоэктазов [72].

Несмотря на современные подходы к лечению, данные европейского регистра показывают, что примерно у 50 % пациентов с бронхоэктазией наблюдаются два или более обострений в год, и одна треть требует, как минимум одной госпитализации в год.

В этиологии обострений бронхоэктазов наиболее важную роль играют *H. influenzae, P. aeruginosa, S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [73]. В отношении всех этих микроорганизмов, кроме синегнойной палочки, значительную активность проявляют макролиды. Кроме того, неантибактериальные свойства этих лекарственных средств позволяют при длительном их применении добиваться эффекта даже при обострениях бронхоэктазов, вызванных синегнойной палочкой.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества [72], макролидные антибиотики показаны пациентам с нетяжелыми обострениями бронхоэктазов (менее 3 раз в год) и учетом чувствительности высеваемого возбудителя к макролидам (по результатам предшествующего микробиологического исследования).

Продолжительность антибиотикотерапии — 14 дней.

При частых обострениях процесса (3 и более раз в году) длительный (не менее 3-х месяцев) прием макролидов, и в первую очередь азитромицина, рекомендуется в таких ситуациях: пациентам с хроническим инфицированием дыхательных путей *P. aeruginosa*, у которых ингаляционный антибиотик противопоказан, не переносится или недоступен; пациентам с хроническим инфицированием дыхательных путей *P. aeruginosa* дополнительно или вместо ингаляционных антибиотиков при сохранении высокой частоты обострений бронхоэктазов; пациентам во всех случаях, когда дыхательные пути инфицированы не *P. aeruginosa* [72].

Таким образом, представленные в этом обзоре сведения позволяют сделать следующие выводы:

– внебольничные инфекции нижних дыхательных путей являются глобальной, крайне важной и до конца не решенной проблемой медицины;

– азитромицин это один из наиболее востребованных и подходящих антибиотиков для лечения больных с нетяжелыми внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей в амбулаторной практике;

– азитромицин имеет уникальную фармакокинетику, позволяющую проводить короткие трехдневные курсы терапии у больных с нетяжелыми внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей в амбулаторной практике;

– азитромицин эффективен и безопасен у больных с внебольничными респираторными инфекциями;

– азитромицин отличает очень высокая комплаентность больных с внебольничными инфекциями нижних дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фещенко ЮИ, Дзюблик АЯ. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей. Укр. пульмонол. журн. 2009;4:5–8.
2. Синопальников АИ. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: подходы к рациональной антибактериальной терапии. Consilium Medicum. 2017;11(1):45–51.
3. Woodhead M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections by the European Respiratory Society and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17:E1– E59.
4. Синопальников АИ, Козлов РС. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Москва: Премьер МТ. 2007;354р.
5. Дзюблик ЯО. Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів: Монографія. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля». 2016;255р.
6. Mahashur A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. Lung India. 2018;35(2):143–149.
7. Troeger C, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2017;17(11):1133–1161. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)-303961.
8. Murdoch D, Howie S. The global burden of lower respiratory infections: making progress, but we need to do better. Lancet Infect Dis. 2018; 18(11):1162–1163.
9. Birnbaum HG, Greenberg PE, Colice GL. Economic Burden of Respiratory Infections in an Employed Population. Chest. 2002;122(2):603–11.
10. Saliers A, Whitt D. Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach. ASM Press. 2nd edition. 2002;560p.
11. Андрианова ТВ, и др. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб. для студентов высш. мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации; под ред. В. П. Широбокова. Винница: Нова Книга. 2015;856р.
12. Whitman W, Coleman D, Wiebe W. Prokaryotes: the unseen majority. Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(12):6578–6583.
13. Козлов СН, Козлов РС. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей 3-е изд. 2017;400р.
14. Страчунский ЛС, Белоусов ЮБ, Козлов СН. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск. 2007;464р.
15. Finch R, et al. Antibiotic and Chemotherapy. 2011;916p.
16. Fleming DK, et al. Prevalence of in appropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits 2010-2011. JAMA. 2016;315:1864–1873.
17. Зайцев АА. Макролиды в современных алгоритмах терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. Фарматека. 2010;4:42–47.
18. Jacobs M, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother. 2003;52(2): 229–246.
19. Ferech M, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother.2006;58(2):401–407.
20. Страчунский ЛС, Козлов СН. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич. 1998;304р.
21. Williams J, Sefton A. Comparison of macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1993;31(Supl. C):11–26.
22. Parnham MJ, et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacological Therapy. 2014;143:225–245.
23. Kanoh S, Rubin B. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Clin Microbiol Rev. 2010;23:590–615.
24. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest. 2004;125:41–51.
25. Culic O, Erakovich V, Pamham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol. 2001;429:209–229.
26. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions. J Antimicrob Chemother. 2005;55(1):10–21.
27. Molinari G, et al. Inhibition of Pseudomonas aeruginosa virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 1993;3:681–688.
28. Синопальников АИ, Зайцев АА. Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя. Consilium medicum. Болезни органов дыхания. 2009;1:54–59.
29. Tornqvist OI, Lowdin E, Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic Sub MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(1):221–226.
30. Ball P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones. Infect In Med. 1991;8 (Suppl. A):7–17.
31. Feshchenko Yu, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011 13 in Ukraine. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (Suppl 1): i63–i69.
32. Torumkuney D, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014 16 in Ukraine and the Slovak Republic. J Antimicrob Chemother. 2018;73(Suppl 5): v28–v35.
33. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New York. 1995;51–60.
34. Grassi GG. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New York. 1995;147–154.
35. Wildfeurer A, Laufen H, Zimmermann T. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:75–79.
36. Хенд ВЛ, Хенд ДЛ. Механизмы накопления и выброса азитромицина в полиморфнонуклеарных лейкоцитах человека. Антибиот. и химиотер. 2002;47(7):6–12.
37. Ballow CH, et al. Pharmacokinetics of oral azithromycinin serum, urine, polymorphonuclear leukocytes and inflammatory vs. non-inflammatory skin blisters in healthy volunteers. Clin Drug Invest. 1998;15:159–67.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul, Dzyublik AYa. *Ratsionalnaya antibiotikoterapiya bolnykh s infektsiyami nizhnikh dykhatelnykh putey* (Rational antibiotic therapy for patients with lower respiratory tract infections). *Ukr. Pulmonol. Zhurn*. 2009;4:5–8.
2. Sinopalnikov AI. *Vnebolnichnyye infektsii nizhnikh dykhatelnykh putey: podkhody k ratsionalnoy antibakterialnoy terapii* (Community-acquired lower respiratory tract infections: approaches to rational antibiotic therapy). *Consilium Medicum.* 2017;11(1):45–51.
3. Woodhead M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections by the European Respiratory Society and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17:E1– E59.
4. Synopalnykov AY, Kozlov RS. *Vnebolnychnye ynfektsyy dykhatelnykh putey* (Outpatient respiratory tract infections). Moskva: Premer MT. 2007;354p.
5. Dzyublyk YaO. *Negospitalni infektsiyi nyzhnikh dykhalnykh shlyakhiv: Monohrafiya* (Non-hospital infections of the lower respiratory tract: Monograph). Vinnytsya: TOV «Merkyuri Podillya». 2016;255p.
6. Mahashur A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. Lung India. 2018;35(2):143–149.
7. Troeger C, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect Dis. 2017;17(11):1133–1161. DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)-303961
8. Murdoch D, Howie S. The global burden of lower respiratory infections: making progress, but we need to do better. Lancet Infect Dis. 2018; 18(11):1162–1163.
9. Birnbaum HG, Greenberg PE, Colice GL. Economic Burden of Respiratory Infections in an Employed Population. Chest. 2002;122(2):603–11.
10. Saliers A, Whitt D. Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach. ASM Press. 2nd edition. 2002;560p.
11. Shirobokova VP, Andrianova TV, et al. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya: ucheb. dlya studentov vyssh. med. ucheb. zavedeniy IV urovnya akkreditatsii* (Medical Microbiology, Virology and Immunology: Textbook. for students of higher education. honey. textbook. institutions of the IV level of accreditation). Vinnitsa: Nova Kniga. 2015;856p.
12. Whitman W, Coleman D, Wiebe W. Prokaryotes: the unseen majority. Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(12):6578–6583.
13. Kozlov SN, Kozlov RS. *Sovremennaya antimikrobnaya khimioterapiya: Rukovodstvo dlya vrachey 3-ye izd* (Modern Antimicrobial Chemotherapy: A Guide for Physicians 3rd ed). 2017;400p.
14. Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. *Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii* (A practical guide to anti-infectious chemotherapy). Smolensk. 2007;464p.
15. Finch R, et al. Antibiotic and Chemotherapy. 2011;916p.
16. Fleming DK, et al. Prevalence of in appropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits 2010-2011. JAMA. 2016;315:1864–1873.
17. Zaytsev AA. *Makrolidy v sovremennykh algoritmakh terapii vnebolnichnykh infektsiy nizhnikh dykhatelnykh putey* (Macrolides in modern treatment algorithms for community-acquired lower respiratory tract infections). *Farmateka.* 2010;4:42–47.
18. Jacobs M, et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother. 2003;52(2): 229–246.
19. Ferech M, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother. 2006;58(2):401–407.
20. Strachunskiy LS, Kozlov SN. *Makrolidy v sovremennoy klinicheskoy praktike* (Macrolides in modern clinical practice). Smolensk: Rusich. 1998;304p.
21. Williams J, Sefton A. Comparison of macrolide antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1993;31(Suppl. C):11–26.
22. Parnham MJ, et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacological Therapy. 2014;143:225–245.
23. Kanoh S, Rubin B. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Clin Microbiol Rev. 2010;23:590–615.
24. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest. 2004;125:41–51.
25. Culic O, Erakovich V, Pamham M. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol. 2001;429:209–229.
26. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions. J Antimicrob Chemother. 2005;55(1):10–21.
27. Molinari G, et al. Inhibition of Pseudomonas aeruginosa virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 1993;3:681–688.
28. Sinopalnikov AI, Zaytsev AA. Azitromitsin v pulmonologicheskoy praktike: 20 let spustya. Consilium medicum. Bolezni organov dykhaniya. 2009;1:54–59.
29. Tornqvist OI, Lowdin E, Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic Sub MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(1):221–226.
30. Ball P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones. Infect In Med. 1991;8 (Suppl. A):7–17.
31. Feshchenko Yu, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011 13 in Ukraine. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (Suppl 1): i63–i69.
32. Torumkuney D, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014 16 in Ukraine and the Slovak Republic. J Antimicrob Chemother. 2018;73(Suppl 5): v28–v35.
33. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New York. 1995;51–60.
34. Grassi GG. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New York. 1995;147–154.
35. Wildfeurer A, Laufen H, Zimmermann T. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:75–79.
36. Khend VL, Khend DL. *Mekhanizmy nakopleniya i vybrosa azitromitsina v polimorfnonuklearnykh leykotsitakh cheloveka* (Mechanisms of accumulation and release of azithromycin in human polymorphononuclear leukocytes). Antibiot. i khimioter. 2002;47(7):6–12.
37. Ballow CH, et al. Pharmacokinetics of oral azithromycinin serum, urine, polymorphonuclear leukocytes and inflammatory vs. non-inflammatory skin blisters in healthy volunteers. Clin Drug Invest. 1998;15:159–67.

38. Girard A, Cimochowski C, Faiella J. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. J Antimicrob Chemother. 1996;37(suppl. C):9–19.
39. Coates R, et al. An Open Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of a Multiple Dose Regimen of Azithromycin in Young and Elderly Volunteers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991;10:850–852.
40. Синопальников АИ, Зайцев АА. Антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с позиции комплаентности пациентов. Фарматека. 2009;5:12–20.
41. Greenberg R. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. Clin Ther. 1984;6:592–599.
42. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. Antimicrob Chemother. 2002;49:897–903.
43. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. Postgraduate Med. 1992;68(3):49–58.
44. Drehobl M, et al. Single dose azithromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild to moderate community acquired pneumonia in adults. Chest. 2005;128:2230–2237.
45. Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community and hospital acquired bacterial infections. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2570–2575.
46. Синопальников АИ. Короткие курсы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых. Мед. Совет. 2018;15:124–130.
47. Treadway G, Pontani D. Pediatric safety of azithromycin: worldwide experience. J Antimicrob Chemother. 1996;37(suppl. C):143–149.
48. Синопальников АИ. Кардиотоксичность макролидов: фокус на азитромицин (критический анализ). Эффективная фармакотерапия. 2017;30(3–4):8–15.
49. Shehab N, et al. Emergency department visits for antibiotic associated adverse events. Clin Infect Dis. 2008;47(6):735–743.
50. Овчинников АЮ, Колбанова ИГ. Эффективность и безопасность основные позиции адекватной терапии острого синусита. Consilium medicum. 2012;3:47–52.
51. Ioannidis J, et al. Meta–analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother. 2001;48:677–689.
52. Фармакоекономічні аспекти антибактеріальної терапії позалікарняної пневмонії у військовослужбовців строкової служби [Текст]: дис... канд. мед. наук: 14.01.27 / Сімонов Сергій Сергійович ; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. Київ. 2001;139р.
53. Синопальников АИ, Зайцев АА. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. Фарматека. 2006;16.
54. Paladino J, Gudgel L, Forrest A, et al. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: Azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. Chest. 2002;122(4):1271–1279.
55. Worrall G. Acute bronchitis. Can. Fam. Physician. 2008;54(3):238–239.
56. Barnett M, Linder J. Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996–2010. JAMA. 2014; 311(19):2020–2022.
57. Wark P. Bronchitis (acute). BMJ Clin Evid. 2015;2015:1508.
58. Smith S, Smucny J, Fahey T. Antibiotics for acute bronchitis. JAMA. 2014;312(24):2678–2679.
59. Юдина ЛВ. Острый бронхит — лечить или не лечить. Сімейна медицина. 2014;4:63–66.
60. Синопальников АИ. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? КМАХ. 2019;21(1):27–38.
61. Некрасова ЛС, та ін. Ретроспективний аналіз захворюваності на грип та ГРВІ в Україні. Київ. 2011;46 с.
62. Фещенко Юі, та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2019;94 с.
63. Перцева ТО, Кіреєва ТВ., Бєлослудцева КО. Етіологічні, клінічні та патологоанатомічні особливості негоспітальної пневмонії в епідемічний період. Укр. пульмонол. журн. 2016;3:15–20.
64. Дзюблик ЯО. Клінічна ефективність та фармакоекономічні показники емпіричної антибіотикотерапії хворих на негоспітальну пневмонію другої клінічної групи. Укр. пульмонол. журн. 2014;3:22–25.
65. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019;49 p.
66. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2012;379(9823):1341–1351.
67. Sethi S, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(4):356–361.
68. Anthonisen N, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106(2):196–204.
69. Фещенко Юі, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ. 2019;67 с.
70. Zervos M, et al. Efficacy and safety of 3 day azithromycin versus 5 day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis/COPD. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(1):56–61.
71. Pomares X, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:449–456.
72. Polverino E, et al. ERS guidelines for bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629 2017.
73. King P, et al. Microbiologic follow up study in adult bronchiectasis. Respir Med. 2007;101(8):1633–1638.

38. Girard A, Cimochowski C, Faiella J. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. J Antimicrob Chemother. 1996;37(suppl. C):9–19.
39. Coates R, et al. An Open Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of a Multiple Dose Regimen of Azithromycin in Young and Elderly Volunteers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991;10:850–852.
40. Sinopalnikov AI, Zaytsev AA. *Antibakterialnaya terapiya infektsiy dykhatelnykh putey s pozitsii komplayentnosti patsiyentov* (Antibacterial treatment of respiratory tract infections from a position of patient compliance). *Farmateka.* 2009;5:12–20.
41. Greenberg R. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. Clin Ther. 1984;6:592–599.
42. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. Antimicrob Chemother. 2002;49:897–903.
43. Urquhart J. Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens. Postgraduate Med. 1992;68(3):49–58.
44. Drehobl M, et al. Single dose azithromycin microspheres vs. clarithromycin extended release for the treatment of mild to moderate community acquired pneumonia in adults. Chest. 2005;128:2230–2237.
45. Esposito S, Esposito I, Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community and hospital acquired bacterial infections. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2570–2575.
46. Sinopalnikov AI. *Korotkiye kursy antibakterialnoy terapii vnebolnichnoy pnevmonii u vzroslykh* (Short courses of antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in adults). *Med. Sovet.* 2018;15:124–130.
47. Treadway G, Pontani D. Pediatric safety of azithromycin: worldwide experience. J Antimicrob Chemother. 1996;37(suppl. C):143–149.
48. Sinopalikov AI. *Kardiotoksichnost makrolidov: fokus na azitromitsin (kriticheskiy analiz)* (Cardiotoxicity of macrolides: focus on azithromycin (a critical analysis)). *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2017;30(3–4):8–15.
49. Shehab N, et al. Emergency department visits for antibiotic associated adverse events. Clin Infect Dis. 2008;47(6):735–743.
50. Ovchynnykov AYu, Kolbanova YH. *Effektyvnost i bezopasnost osnovnye pozitsii adekvatnoy terapii ostrogo sinusyta* (Efficacy and safety are the main points of adequate treatment for acute sinusitis). *Consilium medicum*. 2012;3:47–52.
51. Ioannidis J, et al. Meta–analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother. 2001;48:677–689.
52. *Farmakoekonomichni aspekty antybakterialnoyi terapiyi pozalikarnyanoyi pnevmoniyi u viyskovosluzhbovtsiv strokovoyi sluzhby [Tekst]: dyssertatsiya kandydata medychnykh nauk: 14.01.27. Simonov Serhiy Serhiyovych; Instytut ftyziatriyi i pulmonolohiyi im. FH Yanovskogo AMN Ukrayiny* (Pharmacoeconomic aspects of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in conscripts: dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.27. Simonov Sergey; Institute of Phthisiology and Pulmonology named by FG Yanovsky of AMS of Ukraine). Kyiv. 2001;139p.
53. Synopalnykov AY, Zaytsev AA. *Klynycheskaya effektyvnost i bezopasnost stupenchatoy monoterapii azytromitsinom u patsyentov s vnebolnychnoy pnevmonyey v usloviyakh statsionara* (Clinical efficacy and safety of step-by-step azithromycin monotherapy in patients with community-acquired pneumonia in a hospital setting). *Farmateka*. 2006;16.
54. Paladino J, Gudgel L, Forrest A, et al. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: Azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. Chest. 2002;122(4):1271–1279.
55. Worrall G. Acut bronchitis. Can. Fam. Physician. 2008;54(3):238–239.
56. Barnett M, Linder J. Antibiotic prescribing for adults with acute bronchitis in the United States, 1996–2010. JAMA. 2014; 311(19):2020–2022.
57. Wark P. Bronchitis (acute). BMJ Clin Evid. 2015;2015:1508.
58. Smith S, Smucny J, Fahey T. Antibiotics for acute bronchitis. JAMA. 2014;312(24):2678–2679.
59. Yudyna LV. *Ostryy bronkhit — lechyt ili ne lechit* (Acute bronchitis — to treat or not to cure. Family medicine). *Simeyna medytsyna*. 2014;4:63–66.
60. Synopalnykov AY. *Antibiotiki i vnebolnichnyye infektsii nizhnikh dykhatelnykh putey. Komu? Kakoy* (Antibiotics and community-acquired infections of the lower respiratory tract. Whom? Which one)? *KMAKH.* 2019;21(1):27–38.
61. Nekrasova LS, ta in. *Retrospektyvnyy analiz zakhvoryuvanosti na gryp ta GRVI v Ukrayini* (A retrospective analysis of the incidence of influenza and SARS in Ukraine). Kyyiv. 2011;46 p.
62. Feshchenko YuI, ta in. *Negospitalna pnevmoniya u doroslykh osib: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, antymikrobna terapiya ta profilaktyka* (Non-hospital pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention). *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh.* Kyyiv. 2019;94 s.
63. Pertseva TO, Kireyeva TV, Byelosludtseva KO. *Etiologichni, klinichni ta patologoanatomichni osoblyvosti negospitalnoyi pnevmoniyi v epidemichnyy period* (Etiological, clinical and pathological features of non-hospital pneumonia in the epidemic period). *Ukr. pulmonol. zhurn*. 2016;3:15–20.
64. Dzyublyk YaO. *Klinichna efektyvnist ta farmakoekonomichni pokaznyky empirychnoyi antybiotykoterapiyi khvorykh na negospitalnu pnevmoniyu drugoyi klinichnoyi grupy* (Clinical efficacy and pharmacoeconomic indicators of empirical antibiotic therapy in patients with non-hospital pneumonia of the second clinical group). *Ukr. pulmonol. zhurn*. 2014;3:22–25.
65. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2019;49 p.
66. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2012;379(9823):1341–1351.
67. Sethi S, et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(4):356–361.
68. Anthonisen N, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106(2):196–204.
69. Feshchenko Yul, ta in. *Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* (Chronic obstructive pulmonary disease). *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana* na dokazakh. Kyyiv. 2019;67p.
70. Zervos M, et al. Efficacy and safety of 3 day azithromycin versus 5 day moxifloxacin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis/COPD. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(1):56–61.
71. Pomares X, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:449–456.
72. Polverino E, et al. ERS guidelines for bronchiectasis. Eur Respir J. 2017;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629 2017.
73. King P, et al. Microbiologic follow up study in adult bronchiectasis. Respir Med. 2007;101(8):1633–1638.