

И.В. ЛЕЩЕНКО, д.м.н., профессор, З.Д. БОБЫЛЕВА, д.м.н.
Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

МАКРОЛИДЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Успех антибиотикотерапии зависит от правильно выбранного антибиотика, своевременности его назначения, состояния макроорганизма (пациент) и микроорганизма (резистентность бактериального патогена к лекарственному препарату), биодоступности и биоэквивалентности. Последнее относится к генерическим препаратам, столь широко представленным на отечественном фармакологическом рынке.

Ключевые слова:

внебольничные пневмонии
антибактериальная терапия
макролиды

Макролидные антибиотики занимают одно из ведущих мест в антибактериальной терапии внебольничных пневмоний (ВП) различной этиологии. По фармакокинетическим характеристикам макролиды относятся к тканевым антибиотикам. К особенностям фармакокинетики наиболее часто назначаемых при лечении ВП антибиотиков (бета-лактамов и макролидов) относится способность макролидов к большей концентрации в очаге инфекции, чем в плазме крови (табл. 1) [1].

Одним из широко представленных на фармакологическом рынке макролидных антибиотиков является азитромицин.

Доказано, что азитромицин может действовать не только бактериостатически, как и другие макролиды, но и, в отличие от антибиотиков этого класса, бактерицидно. Бактерицидный эффект достигается благодаря способности азитромицина создавать очень большие внутриклеточные концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток [2]. Уже в первые сутки приема азитромицин создает концентрации в очаге инфекции, преимущественно в альвеолярных макрофагах, многократно превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) (рис. 1, 2) [3].

Особенностью азитромицина является способность создавать не только высокие концентрации в очаге инфекции, но и обеспечивать концентрацию препарата, в несколько раз превышающую МПК после 3-дневного приема в течение 7 дней, что практически соответствует 10-дневной антибактериальной терапии [4].

Азитромицин проявляет постантибиотический эффект и постантибиотический суб-МПК, т. е. влияние на микроорганизмы после воздействия субингибирующих концентраций антибиотика не только против *Streptococcus pneumoniae*, но и в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*. Азитромицин является единственным макролидом с природной активностью в отношении *Haemophilus Influenzae*, а по продолжительности постантибиотического эффекта у

Haemophilus Influenzae и *Legionella pneumophila* он превосходит кларитромицин [5].

Известно, что азитромицин и другие макролиды обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [6]. Уникальность азитромицина не только как антибиотика, обладающего антибактериальным, но и иммуномодулирующим свойством, может быть связана с особым строением молекулы. По химическому строению азитромицин является 15-членным макролидом, и его коренное отличие от «классических» 14-членных макролидов состоит в том, что в состав его молекулы входит атом азота. В эксперименте на здоровых добровольцах, которые принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, было продемонстрировано двухфазное иммуномодулирующее действие препарата [7]. Ранний иммуномодулирующий эффект азитромицина проявляется в усилении естественного иммунного ответа организма на инфекцию, поздний (отсроченный) противовоспалительный эффект антибиотика способствует разрешению воспаления. Макролиды, и в частности азитромицин, повышают активность Т-киллеров. Они накапливаются в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах, усиливают их миграцию в очаг воспаления, повышают фагоцитарную активность, стимулируют секрецию интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-4. Кроме того, азитромицин ускоряет апоптоз нейтрофилов после ликвидации патогена. С противовоспалительным действием макролидов связано уменьшение гиперреактивности дыхательных путей, как правило сопровождающей бронхолегочные инфекции [6, 8]. Механизмы иммуномодулирующего действия азитромицина отражены на рисунке 3.

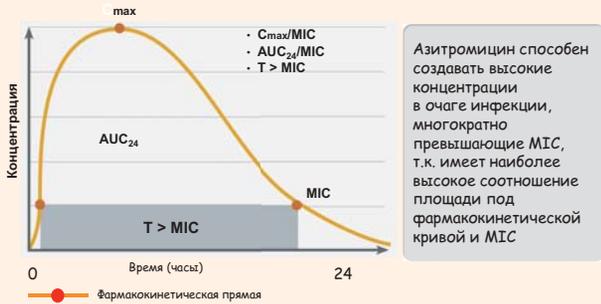
Важным условием при выборе антибиотика является ожидаемая частота и тяжесть нежелательных явлений. Азитромицин, как и вообще макролиды, относится к наименее токсичным антибиотикам [9]. Чаще других нежелательных явлений при его применении наблюдаются

Таблица 1. Фармакокинетика бета-лактамов и макролидов

Бета-лактамы	Макролиды
Сывороточная концентрация = концентрации в очаге инфекции	Концентрация в очаге инфекции больше, чем концентрация в плазме крови
Возможность экстраполировать in vivo результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные in vitro	Трудно экстраполировать in vivo результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные in vitro

Рисунок 1. Минимальная подавляющая концентрация азитромицина

Эффективность АБТ определяется способностью антибиотика создавать высокие концентрации в очаге инфекции



MIC - показатель действия антибиотика на бактериальную культуру, равный его минимальной концентрации, при которой происходит полное угнетение роста бактерий in vitro

Freeman et al. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2449-51

нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (<12%). Они обычно легко выражены и, как правило, не требуют отмены препарата. При парентеральном применении азитромицина отмечаются болезненность в месте венопункции и постинфузионный флебит, которые регистрируют в 6,5 и 3% случаев соответственно [10]. Существенно реже встречаются нежелательные явления, требующие отмены препарата (<3%): сыпь, упорная диарея, тошнота и рвота, лабораторные признаки цитолиза и холестаза, боли в животе и сонливость. Крайне редко наблюдаются и аллергические реакции [9]. Характерной чертой аллергических проявлений при применении азитромицина является возобновление аллергических реакций в отдаленные сроки после прекращения симптоматической терапии, что требует 3–4-недельного наблюдения за больным. Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при назначении антибиотиков в высоких дозах. Однако даже при внутривенном введении 4,0 г раствора азитромицина частота болей в животе и тошноты не превышает 0,5%.

Рисунок 3. Механизмы иммуномодулирующего действия азитромицина

Азитромицин - безопасный макролид для печени^{1,2}

Ко-амоксилав	Тетрациклин	Пенициллин	Макролиды	СУМАМЕД [®]
≤ 2 : 10 000	≤ 2 : 100 000	≤ 4 : 100 000	≤ 4 : 100 000	≤ 0,06 : 100 000

Частота гепатотоксических реакций антибактериальных препаратов различных групп^{1,2}

Азитромицин

- ✓ Минимальный метаболизм в печени
- ✓ Минимальный риск лекарственных взаимодействий
- ✓ Минимальная курсовая доза

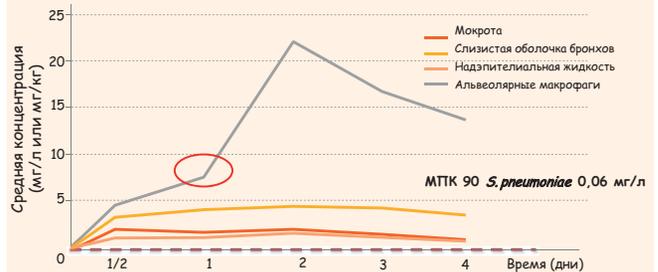
1. Синопальников А.И. и соавт. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. Клиническая медицина. 2012;3:23-30.

2. Andrade R.J., Tulken P.M. J Antimicrob Chemother 2011; 66(7):1431.

Рисунок 2. Концентрация азитромицина в очаге инфекции

Азитромицин создает наиболее высокие концентрации в очаге инфекции

Уже в первые сутки азитромицин создает концентрации в очаге инфекции, многократно превышающие МПК



МПК - показатель действия на антибактериальную культуру, равный его минимальной концентрации, при которой происходит угнетение роста 90% бактерии

Baldwin D. et al. Azithromycin at the sites of pulmonary infection. Eur Respir J 1990; 3: 886-890

Одной из важных сторон безопасности антибиотиков является определение их кардиотоксичности, связанной с влиянием на проводящую систему сердца. Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Частота развития жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает 1 случай на 100 тыс. назначений [11]. В эксперименте (Poluzzi E. et al.) и в исследовании Н. Svanstrom et al. выявлено, что среди макролидов азитромицин оказывает наименьший аритмогенный потенциал [12, 13].

Что касается гепатотоксичности, то по сравнению с многими антибиотиками азитромицин отличается наименьшей частотой гепатотоксических реакций, в т. ч. и по сравнению с другими макролидами (рис. 4) [14, 15].

В этой связи распространяемые мифы о гепатотоксичности макролидов (азитромицин) недопустимы, т. к. это может привести к избыточному потреблению оставшихся классов антибиотиков и росту устойчивости микроорганизмов [16].

Рисунок 4. Сравнительная оценка гепатотоксичности различных антибактериальных препаратов

Механизмы иммуномодулирующего действия азитромицина



1. Ранний иммуномодулирующий эффект - усиление естественного иммунного ответа организма на инфекцию
2. Отсроченный противовоспалительный эффект - способствует разрешению воспаления

Согласно национальным и международным рекомендациям по ВП азитромицин применяется для лечения нетяжелой ВП как в качестве монотерапии (1-я группа больных ВП), так и в качестве комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) (2-я группа) [17, 18].

Показаниями для назначения макролидов при нетяжелом течении ВП являются:

- подозрение на «атипичную» этиологию заболевания (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*);
- аллергия на β-лактамы;
- отсутствие эффекта при лечении β-лактамами.

На основании национальных рекомендаций по внебольничной пневмонии у взрослых нами разработан алгоритм ведения больных с ВП в амбулаторных условиях, представленный в *таблицах 2 и 3* [19].

Комбинированная антибактериальная терапия ВП, включающая макролиды, применяется при нетяжелом течении ВП у больных с сопутствующей патологией или при указании больными на прием за последние 3 мес. антибактериальных препаратов ≥ 2 дней. Наиболее частое применение макролиды находят у больных с ВП,

требующих госпитализации, в т. ч. в отделение реанимации и интенсивной терапии [17, 18]. В этом аспекте макролиды следует рассматривать не только в качестве средства «прикрытия» от внутриклеточных возбудителей, но и как антибиотик с потенцированием эффекта в отношении пневмококка [20]. В *таблице 4* представлены схемы антибактериальной терапии ВП у госпитализированных пациентов различной тяжести [17, 18].

На практике наиболее частой комбинированной антибактериальной терапией тяжелой пневмонии является сочетание цефалоспоринов III поколения и макролидов, причем назначение комбинации этих 2 классов антибиотиков должно быть в качестве стартовой терапии, только в этом случае достоверно сокращается длительность госпитализации [21]. Отвечая на вопрос: «Какому макролиду отдать предпочтение при сочетании с цефалоспоринами III поколения?», мы приводим результаты перспективного сравнительного исследования, в котором показано преимущество сочетанной терапии цефтриаксона и азитромицина по сравнению с лечением цефтриаксоном и кларитромицином (*рис. 5*) [22].

Таблица 2. Больные с нетяжелой пневмонией без сопутствующих заболеваний, не принимавшие последние 3 мес. антибактериальные препараты (1-я группа)

Частота посещений участкового врача	Наименование исследований (частота)	Наименование АБП (все антибиотики назначаются внутрь)
<p>4 раза</p> <p>1-й – при обращении к врачу – постановка диагноза (клинически), определение тяжести состояния больного и показаний для амбулаторного лечения, назначение анализа крови и рентгенологического исследования органов грудной клетки.</p> <p>2-й – через 3–4 суток антибактериальной терапии: клиническая оценка эффективности лечения (улучшение самочувствия, снижение или нормализация температуры), оценка рентгенологических данных и анализа крови.</p> <p>3-й – через 7–10 дней антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене антибиотиков или продолжении лечения (антибиотики продолжают в течение 3 суток после нормализации температуры тела).</p> <p>4-й – через 14–16 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного</p>	<p>1. Общий анализ крови 2 раза.</p> <p>2. Рентгенография (крупнокадровая ФГ*) грудной клетки в 2 проекциях 2 раза.</p> <p>Исследования проводятся на 1–3-й и на 14–16-й день заболевания со дня обращения больного к врачу</p>	<p>Препараты выбора (назначается один антибиотик):</p> <p>Амоксициллин 500–1 000 мг 3 раза/сут</p> <p>Азитромицин 500 мг 1 раз/сут (курсовая доза 1,5 г)</p> <p>Кларитромицин СР 1 000 мг 1 раз/сут</p> <p>Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут</p>

* ФГ здесь и в таблице 3 флюорография.

Таблица 3. Больные с нетяжелой пневмонией с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшие за последние 3 мес. антибактериальные препараты ≥ 2 дней (2-я группа)

Частота посещений участкового врача	Наименование исследований (частота)	Наименование лекарственных препаратов (все препараты назначаются внутрь)
<p>4–5 раз</p> <p>1-й – при обращении к врачу – постановка диагноза (клинически), определение тяжести состояния больного и показаний для амбулаторного лечения, назначение анализа крови и рентгенологического исследования органов грудной клетки.</p> <p>2-й – через 3–4 суток антибактериальной терапии.</p> <p>3-й – через 7–10 дней антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене антибиотиков или продолжении лечения.</p> <p>4-й – через 14–16 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного.</p> <p>5-й – по показаниям (если пациент не закончил лечение): через 17–20 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного</p>	<p>1. Общий анализ крови 2 раза.</p> <p>2. Рентгенография (крупнокадровая ФГ) грудной клетки в 2 проекциях 2 раза.</p> <p>Исследования проводятся на 1–3-й и на 14–18-й день заболевания со дня обращения больного к врачу</p>	<p>Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 раза/сут или 1 000 мг 2 раза/сут ± макролид внутрь</p> <p>Амоксициллин/сульбактам 1 000 мг 3 раза/сут или 2 000 мг 2 раза/сут ± макролид внутрь</p> <p>Левифлоксацин 500 мг/сут</p> <p>Моксифлоксацин 400 мг/сут</p> <p>Гемифлоксацин 400 мг/сут</p>

О значении макролидов в лечении больных тяжелой пневмонией свидетельствуют результаты систематического обзора 28 наблюдательных исследований около 10 тыс. больных с тяжелой ВП, в котором было показано, что использование макролидов в комбинированной терапии с бета-лактамами антибиотиками в сравнении с монотерапией привело к снижению смертности ($p = 0,02$) [23]. Заслуживает внимания сравнительная оценка показателей смертности у больных тяжелой ВП, получавших бета-лактамы в сочетании с макролидами и бета-лактамы в сочетании с респираторными фторхинолонами (РФХ). Оказалось, что значительной разницы между данными схемами антибактериальных препаратов не было обнаружено (20%-ный бета-лактамы + макролид и 23%-ный бета-лактамы + РФХ; отношение шансов (ОШ) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,03, $p = 0,09$).

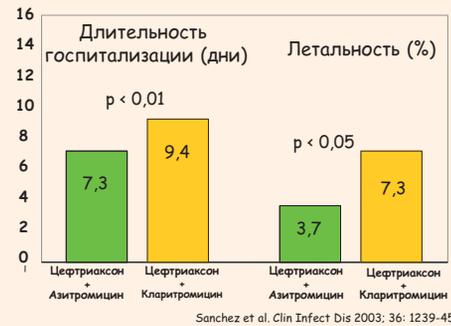
Подчеркивая значение макролидов, и в частности азитромицина, в лечении больных пневмонией, необходимо отметить значение данного антибиотика при легионеллезной пневмонии (болезнь легионеров). Эпидемическая вспышка легионеллеза была зарегистрирована в г. Верхняя Пышма Свердловской области в июле-августе 2007 г. [24]. Этиологический диагноз легионеллезной пневмонии установлен у 61 человека, из них у 15 больных (9,1%) течение заболевания определялось как нетяжелое (без синдрома системной воспалительной реакции) и у 46 (90,9%) – тяжелое, в соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней/Американского торакального общества (Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society – IDSA/ATS) [25]. Летальность составила 6,6%.

Одним из препаратов выбора при болезни легионеров являлся азитромицин. Антибиотик назначался в качестве монотерапии в течение 10 дней по 500 мг однократно при нетяжелом проявлении легионеллезной инфек-

Рисунок 5. Сравнительная оценка различных макролидов в комбинированной терапии больных ВП старше 65 лет

Влияние включения макролидов в схему терапии на длительность госпитализации и летальность пожилых больных с пневмонией

Проспективное сравнительное исследование (603 больных с ВП > 65 лет)



ции внутрь в 10 случаях из 15 (66,7%) и 17 больным из 46 (37,0%) с тяжелым течением легионеллезной пневмонии по принципу ступенчатой терапии.

В результате лечения азитромицином достигнута положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения. Умерших больных среди пролеченных азитромицином не было.

Обращало внимание достоверное увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в периферической крови после антибиотикотерапии нестандартно длительного курса азитромицином у больных с тяжелым течением легионеллезной ВП без сопутствующих заболеваний печени [26]. Полученные результаты корреспондируют с данными литературы, свидетельствующими о преходящем повы-

Таблица 4. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения ¹	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь ² Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь ² Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид внутрь ² Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь ² Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь ² Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь ² или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в или внутрь
Пневмония тяжелого течения ³	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Примечание.

¹ Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь.

² Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин).

³ При наличии факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции (бронхоэктазы, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение организма) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем) + ципрофлоксацин или + аминогликозиды II-III поколения (гентамицин, тобрамицин, амикацин).

При подозрении на аспирацию целесообразно использовать в качестве монотерапии амоксициллин/клавуланат или цефоперазон/сульбактам, или тикарциллин/клавуланат, или пиперациллин/тазобактам, или моксифлоксацин или в качестве комбинированной терапии цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) + метронидазол.

Таблица 5. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения, пролеченных азитромицином, М (95%ДИ)¹

Показатель	При госпитализации (1); n = 28	После окончания лечения (2) n = 22	Через 12 мес. (3) n = 17	p ¹⁻²	p ²⁻³
АСТ ² , МЕ/л	26,5 (17,3–35,6)	79,0 (53,2–104,7)	22,8 (18,93–26,71)	0,0007	0,0000
АЛТ ³ , МЕ/л	36,6 (22,0–51,2)	75,8 (48,2–103,5)	26,4 (20,0–32,9)	0,01	0,0001

Примечание. ¹ М(95% ДИ) – М – среднее значение (95% доверительный интервал); ² АСТ – аспартатаминотрансфераза; ³ АЛТ – аланинаминотрансфераза.

шении трансаминаз как побочном действии антибиотиков [27–29]. Синдром цитолиза гепатоцитов носил проходящий характер без признаков печеночной недостаточности, что подтвердилось нормализацией уровня трансаминаз через 12 мес. после выписки больных из стационара. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения, пролеченных азитромицином, представлена в *таблице 5*.

Еще одним подтверждением необходимости применения азитромицина являются полученные нами результаты при лечении больных тяжелой пневмонией в период эпидемической вспышки гриппа А (H1N1) pdm09. Из 250 больных, находившихся под наблюдением, 104 (41,6%) лечились одновременно назначаемой комбинацией

цефалоспоринов III поколения и азитромицином [30]. У большинства из них (64 пациента) диагностирована тяжелая пневмония на фоне гриппа А (H1N1) pdm09. Парентеральное применение цефалоспоринов III поколения и азитромицина в дозе 500 мг в течение 3–5 дней с последующим назначением ингибиторозащищенных пенициллинов обеспечило регресс клинических симптомов и рентгенологических изменений со стороны органов дыхания через 16,3 дня 95% ДИ [15,2–17,3].

Таким образом, в настоящее время макролидам принадлежит одно из ведущих мест в антибактериальной терапии внебольничной пневмонии независимо от их этиологической принадлежности и тяжести заболевания, а азитромицин является одним из основных представителей этого класса антибиотиков.



ЛИТЕРАТУРА

- Gordon EM, Blumer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: azithromycin concentrates in tissues. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004. 23(suppl 2): S102-S107.
- Odenholt-Tornqvist I, 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: 221-226.
- Baldwin DR, Wise R, Andrews JM et al. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur. Respir. J.*, 1990. 3: 886-890.
- Lode H. Azithromycin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Cambridge Medical Publications*, 2002. 24.
- Fang GD, Stout JE, Yu VL. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup 1. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1996. abstr. A91.
- Лукьянов С.В. Клиническая фармакология макролидов. *Consilium medicum*, 2004. 10: 769-773.
- Culi O, Erakovi V, Cepelak I et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002. 450 (3): 277-89.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. web-site@antibiotic.ru.
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и перераспределение антибиотиков в амбулаторной практике. *КМАХ*, 2011. 13. 1: 67-84.
- Plouffe J, Schwartz D, Kolokathis A et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000. 44 (7): 1796-802.
- Mosholder AD, Alexander JJ, Smith H et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2013. 368: 1665-1668.
- Poluzzi E, Raschi E, Motola D et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug. Saf.*, 2010. 33(4): 303-314.
- Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N. Engl. J. Med.*, 2013. 368: 1704-1712.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*, 2012. 3: 23-30.
- Andrade RJ, Tulken PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011. 66(7): 1431-1446.
- Козлов Р.С. и соавт. Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии. *Consilium Medicum*, 2014. 16 (11): 33-36.
- Чучалин А.Г., Синопальников 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. М., 2010: 82 с.
- Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections/Guest Editor: Didier Raoult. The official publication of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*, 2011. 17(Suppl. 6): 1-24.
- Лещенко И.В., Бобылева З.Д., Трифанова Н.М. и др. Клинико-организационный алгоритм ведения больных с внебольничной пневмонией. Методические рекомендации. Под общей ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Эликон-Дизайн», 2012. 70 с.
- Girard D, Finegan SM, Dunne MW et al. Enhanced efficacy of single-dose versus multiple azithromycin regimens in preclinical infection models. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 2005. 56 (2): 65-71.
- Stahl JE, Barza M, Deslardin J et al. Effects of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with CAP. *Arch. Intern. Med.*, 1999. 159: 2576-2580.
- Sanchez F, Mensa J, Martinez JA et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin. Infect. Dis.*, 2003. 36: 1239-1245.
- Sligl WJ, Asadi L, Eurich DT et al. Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, 2014. 42 (2): 420-432.
- Михайлова Д.О., Лещенко И.В., Бобылева З.Д. и соавт. Первая вспышка легионеллезной инфекции в Свердловской области. Алгоритм диагностики и лечения. *Уральский медицинский журнал*, 2007. 8: 4-10.
- Бобылева З.Д., Лещенко И.В., Винокурова А.Н. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. *Пульмонология*, 2009. 6: 45-52.
- Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Особенности клинического течения и отдаленные результаты легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. *Клиническая медицина*, 2010. 4: 72-77.
- Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей (пер. с англ.). М., 1999: 386-423.
- DeLeve LD. Mechanisms of drug-induced liver disease. *N. Clin. N. Amer.*, 1995. 24: 787-810.
- Schiano T.D. Drug-induced and toxic liver disease. Schiano T.D., Black M. In: Friedman L.S., Keefe E.B., Maddrey W.C. (ed.) *Handbook of Liver Disease*. Churcill. Livingstone, 1998: 103-123.
- Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/H1N1/09. *Пульмонология*, 2011. 6: 62-68.