

## МАКРОЛИДЫ В СОВРЕМЕННЫХ АЛГОРИТМАХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.А. Зайцев

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Представлены современные мнения об этиологии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей – внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита или хронической обструктивной болезни легких, которые занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Подчеркивается, что наибольшее значение в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у взрослых пациентов имеют β-лактамы, “современные” макролиды (азитромицин, кларитромицин) и “респираторные” фторхинолоны. Согласно принципам рациональной антибиотикотерапии, выбор в пользу того или иного антибиотика должен проводиться на основании картины заболевания с обязательным учетом ряда факторов (сопутствующие заболевания, возраст пациента и пр.) и фармакоэкономической целесообразности.

**Ключевые слова:** внебольничные инфекции, внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, β-лактамы, макролиды, азитромицин, фторхинолоны

**В**небольничные инфекции нижних дыхательных путей (НДП) – внебольничная пневмония (ВП) и обострение хронического бронхита (ХБ) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – до настоящего времени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Ежегодно общее число взрослых больных ВП пяти европейских стран (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек, в США регистрируется порядка 5–6 млн случаев этого заболевания, а в РФ расчетные данные говорят о 1,5 млн заболевших в год [1–3].

ХОБЛ в странах Евросоюза и Северной Америки страдают от 4 до 10 % взрослого населения [4]. При этом в структуре общей смертности лиц старше 45 лет ХОБЛ занимает 4-е место, уступив только сердечно-сосудистым, цереброваскулярным заболеваниям и пневмонии, ежегодно становясь причиной смерти более 2,75 млн человек [5]. Эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2020 г. общемировая распространенность ХОБЛ переместится с 12-го на 5-е место, а смертность от этого заболевания к 2030 г. удвоится [6]. По официальной статистике, в РФ насчитывается порядка 2,4 млн больных ХОБЛ, но некоторые данные выборочных эпидемиологических исследований позволяют предпо-

ложить, что их количество может достигать 16 млн. Заболеваемость ХБ, основанная на обращаемости больных, варьируется от 10 до 20 %, однако с учетом данных о курении (более 70 % взрослого мужского населения страны курит) истинная его распространенности значительно выше.

### Этиология внебольничных инфекций НДП

В этиологии ВП преимущественное значение имеют *Streptococcus pneumoniae* (30–50 %) [7] и “атипичные” микроорганизмы, на долю которых приходится от 8 до 30 % случаев заболевания: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila* [8].

Таблица 1. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии [1, 3]

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грамотрицательные бактерии (чаще – <i>K. pneumoniae</i> )
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Гнойничковые заболевания кожи	<i>S. aureus</i>
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. Influenzae</i> , реже – первичное вирусное поражение легких *
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Иммуносупрессия (например, ВИЧ)	<i>Pneumocystis carinii</i>
Контакт с увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i>
Вспышка пневмонии среди проживающих в месте родственников	<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
Вспышка в организованном коллективе (военнослужащие, школьники)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Примечание. В период пандемии гриппа А/Н1N1/California доминировали первичные вирусные пневмонии [16].

Микоплазменная инфекция является частым возбудителем ВП в группе пациентов с легким течением заболевания, чаще всего выделяется у лиц молодого возраста (20–40 лет) и считается ведущим патогеном ВП у детей от 5 до 15 лет [9]. Инфицированность населения *S. pneumoniae* превышает 60 %, с возрастом число инфицированных лиц увеличивается, достигая 75 %, поэтому неудивительно, что данный возбудитель является частой находкой у пациентов с ВП разных возрастных групп [10]. *L. pneumophila* обуславливает до 5,8 % случаев тяжелой пневмонии, требующей лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* встречаются реже (3–10 %). В редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных с бронхоэктатической болезнью, муковисцидозом). Гемофильная палочка чаще всего выявляется у больных ВП с сопутствующей хронической бронхолегочной патологией, у курильщиков. Клиническое значение *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *P. aeruginosa* возрастает при наличии таких факторов риска, как алкоголизм, проживание в домах престарелых, наличие сопутствующих заболеваний, длительная терапия пероральными кортикостероидами и частые/повторные курсы антибактериальной терапии [11, 12].

Часто (~ 50 %) у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляют два возбудителя и более, в большинстве случаев речь идет о сочетании пневмококка с микоплазменной или хламидийной инфекцией [9]. Подтверждение данному факту мы находим в одном из недавних российских исследований [13]: микст-инфекция, вызванная типичными и “атипичными” микроорганизмами, была выявлена в 62,5 % случаев. Частота обнаружения вирусов у пациентов с ВП варьируется от 10 до 38 %, при этом наиболее часто выявляются вирусы гриппа типов А и В, парагриппа, адено- и респираторно-синцитиальный вирусы [14, 15].

С практической точки зрения важно отметить, что этиологическая структура ВП различается в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и предшествующей системной антибио-

Таблица 2. Значение микроорганизмов в обострении ХОБЛ [20]

Микроорганизм	Частота обнаружения, %
<i>H. influenzae</i>	20–30
<i>S. pneumoniae</i>	10–15
<i>M. catarrhalis</i>	10–15
<i>P. aeruginosa</i>	5–10
<i>Enterobacteriaceae</i>	Редко
<i>H. parainfluenzae</i>	Редко
<i>S. aureus</i>	Редко
<i>C. pneumoniae</i>	3–5
<i>M. pneumoniae</i>	1–2
<b>Вирусы</b>	
Риновирусы	20–25
Вирусы парагриппа	5–10
Вирусы гриппа	5–10
Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
Коронавирусы	5–10
Аденовирусная инфекция	3–5
Человеческий метапневмовирус	3–5

тикотерапии, причем учет этих факторов позволяет определить последующую тактику и направление эмпирической антибактериальной терапии. Так, ключевыми возбудителями нетяжелой ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний и не принимавших в последние 3 месяца антибактериальных препаратов, чаще всего являются *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, а также их комбинации. В случае нетяжелой ВП у лиц пожилого возраста (старше 60 лет), принимавших в последние 3 месяца антибактериальные препараты и/или имеющих сопутствующую патологию (ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени, алкоголизм, наркомания, дефицит массы тела), возрастает роль таких возбудителей, как *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, в т. ч. антибиотикорезистентных штаммов. При определенных обстоятельствах условия возникновения ВП позволяют актуализировать перечень вероятных возбудителей (табл. 1)

Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты (бронхиального секрета) у больных с обострением ХОБЛ являются *H. influenzae*, а также *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (табл. 2) [17]. Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [18]. Удельный вес *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в развитии обострений ХОБЛ составляет порядка 5 %, однако точная распространенность данных инфекций неизвестна.

Впрочем, с учетом столь высокой инфицированности *S. pneumoniae* пациентов старших возрастных групп (60–75 %) можно предположить, что “вклад” данного возбудителя в развитие обострений ХОБЛ достаточно весом. До 30 % случаев обострений ХОБЛ имеют вирусную природу [19].

Степень тяжести ХОБЛ коррелирует с типом возбудителя. Так, у пациентов с легкой ХОБЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ<sub>1</sub>, частые обострения) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* [21, 22]. В случае тяжелой ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 35 %) нередко обнаруживают *P. aeruginosa*.

Ведущими микроорганизмами, вызывающими обострение ХБ, также являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. В случае гнойного ХБ (постоянное выделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов) частой находкой являются *P. aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*.

### Лечение внебольничных инфекций НДП

В настоящее время наибольшее значение в лечении внебольничных инфекций НДП у взрослых пациентов приобрели β-лактамы, “современные” макролиды (азитромицин, кларитромицин) и “респираторные” фторхинолоны. Согласно принципам рациональной антибиотикотерапии, выбор в пользу того или иного антибиотика

Таблица 3. Эмпирическая антибактериальная терапия ВП у взрослых [1]

Группа	Антибактериальная терапия	Примечание
<b>Лечение в амбулаторных условиях</b>		
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних трех месяцев антибиотики	Амоксициллин или макролид *	Прием антибиотиков внутрь
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в течение последних трех месяцев антибиотики	Амоксициллин/клавуланат ± макролид или новый фторхинолон **	
<b>Лечение в условиях стационара</b>		
Отделение общего профиля	Бета-лактамы *** + макролид (в/в или внутрь) или новый фторхинолон **** в/в	Предпочтительна ступенчатая терапия
Отделение интенсивной терапии	Бета-лактамы + макролид (в/в) или новый фторхинолон + цефалоспорины III поколения *****	

\* Азитромицин, кларитромицин; \*\* левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин; \*\*\* бензилпенициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон; \*\*\*\* левофлоксацин, моксифлоксацин; \*\*\*\*\* цефотаксим, цефтриаксон.

Таблица 4. Эмпирическая антибактериальная терапия при инфекционном обострении ХОБЛ [29]

Обострение ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибиотики выбора
Простое	<i>H. influenzae</i> , <i>Haemophilus</i> spp. <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин. “Современные” макролиды (азитромицин, кларитромицин). Цефуроксима аксетил.
Осложненное *	+ <i>Klebsiella</i> spp. Другие <i>Enterobacteriaceae</i> . Возрастание устойчивости к β-лактамам. <i>Pseudomonas</i> spp.	Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Амоксициллин/клавуланат

\* Наличие ≥ 1 признака (возраст ≥ 60 лет; ОФВ1 < 50 %; ≥ 4 обострения в год; сопутствующие заболевания; оксигенотерапия на дому; длительный прием стероидов внутрь; госпитализация по поводу предшествующего обострения ХОБЛ за последние 12 месяцев).

должен проводиться на основании картины заболевания с обязательным учетом ряда факторов (сопутствующие заболевания, возраст пациента и пр.) и фармакоэкономической целесообразности. Так, к положительным сторонам β-лактамов следует отнести бактерицидную активность в отношении “типичных” возбудителей инфекций дыхательных путей (*S. pneumoniae*, *S. aureus* и пр.), однако слабым местом этого семейства антибиотиков является отсутствие клинически значимой активности в отношении “атипичных” возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и др.). “Респираторные” фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин и др.) характеризуются высокой активностью в отношении как типичных, так и “атипичных” возбудителей инфекций НДП (включая резистентные штаммы *S. pneumoniae*), однако их антимикробное действие представляется избыточным. Поэтому применение указанных препаратов должно быть актуализировано, прежде всего у пациентов “групп риска” (факторы риска обнаружения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов

и пр). Что же касается “современных” макролидов, то они активны в отношении как типичных, так и “атипичных” возбудителей, однако их действие носит преимущественно бактериостатический характер и широкое применение этих антибиотиков нередко сопровождается ростом показателей антибиотикорезистентности микроорганизмов в ряде стран мира, что заставляет пересматривать существующие схемы антибиотикотерапии инфекций НДП. Впрочем, в России до настоящего времени проблема резистентности пневмококка к макролидам не является ключевой, т. к. количество устойчивых штаммов не превышает 6,6 % [23]. В отношении гемофильной палочки известно, что частота встречаемости умереннорезистентных штаммов к азитромицину и кларитромицину в России составляет 2 и 10 % соответственно.

В настоящее время “современные” макролиды относятся к числу наиболее востребованных антибиотиков. Так, согласно отчетам Европейского общества антимикробной химиотерапии (ESAC), макролиды занимают второе место по объему потребления среди антибиоти-

ков, применяющихся в амбулаторной практике, уступая только пенициллинам [24]. С 1998 по 2007 г. австрийскими учеными был проведен анализ многолетней динамики потребления антибактериальных препаратов различных классов, свидетельствующий о неуклонном росте использования “современных” макролидов [25]. Важно подчеркнуть, что в указанном исследовании речь идет о росте потребления азитромицина (количество упаковок препарата на 1000 человек) на 24,7 %, в то время как для кларитромицина данный показатель снизился на 9,9 %. Очевидно, что основанием для такой популярности препарата стало осознание значения ряда ранее не изученных фармакологических свойств азитромицина (возможность применения короткими курсами), появление форм для парентерального введения. В связи с этим актуализация значения макролидных антибиотиков в современных схемах терапии инфекций НДП имеет серьезное значение.

#### Антибактериальная терапия ВП

“Современные” макролиды – азитромицин и кларитромицин наряду с

амоксциллином являются препаратами выбора при лечении нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 месяца антибактериальные препараты (табл. 3) [1, 3]. При подозрении на “атипичную” этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) макролидам отдается предпочтение. Хотя на основании данных анамнеза (вспышка пневмонии в закрытом коллективе) и клинико-лабораторных данных точная этиологическая диагностика ВП сомнительна, определенные клинические признаки все же характерны для заболевания, вызванного хламидиями или микоплазмой.

К ним относятся:

- постепенное (в течение 3–7 дней) начало;
- дебют заболевания с симптоматикой поражения верхних дыхательных путей;
- непродуктивный кашель;
- внелегочная симптоматика – миалгии, артралгии, головная боль, диарея.

Использование “респираторных” фторхинолонов у пациентов без сопут-

ствующей патологии и/или в отсутствие факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными пневмококками не приветствуется, т. к. широкое использование препаратов данной группы может привести к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Пациентам, получавшим в последние 3 месяца антибактериальные препараты и/или при наличии сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела), рекомендуется проведение комбинированной терапии: “защищенный” аминопенициллин ± макролид (азитромицин, кларитромицин) либо монотерапия “респираторным” фторхинолоном.

У госпитализированных в отделение общего профиля больных ВП применяется комбинация β-лактама + макролида для приема внутрь. Такой подход оправдан в силу того, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении “атипичных” микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает про-

должительность пребывания пациента в стационаре. Механизмы, посредством которых комбинированная терапия снижает летальность, окончательно не определены. Одним из объяснений может являться наличие недиагностированной ко-инфекции, вызванной “атипичными” возбудителями, другим объяснением служит противовоспалительный эффект макролидных антибиотиков, наиболее выраженный у азитромицина [26]. В ряде случаев (отсутствие факторов риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae*, грамотрицательных энтеробактерий или синегнойной инфекции) возможна монотерапия азитромицином в режиме ступенчатой терапии [27].

Для лечения тяжелых форм ВП в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии зарезервированы цефалоспорины III поколения или “ингибиторозащищенные” пенициллины внутривенно в обязательной комбинации с макролидом внутривенно (азитромицин, кларитромицин, эритромицин).

Помимо эмпирической терапии макролидные антибиотики широко

# Азитрокс®

азитромицин

500 мг №3

250 мг №6



Легкий курс

Однократный прием в сутки

- 
- Короткий курс лечения
- 
- Высокая приверженность пациентов
- 
- Оптимальное соотношение цена/эффективность/качество



Р. № 001167/01 от 28.12.2006 г.

ОАО «Фармстандарт-Лексредства», ОАО «Фармстандарт», Россия, 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д. 5 «Б»; тел./факс +7 (495) 970-00-30/32



используются при лечении ВП известной этиологии, являясь стандартом лечения пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* или *L. pneumophila* [1, 3, 28].

### Терапия обострения ХОБЛ/ХБ

“Современные” макролиды (азитромицин, кларитромицин) являются препаратами выбора при лечении простого неосложненного обострения ХБ, в случае обструктивного ХБ применяются “защищенные” аминопенициллины либо “респираторные” фторхинолоны. При ХБ с постоянным отделением гнойной мокроты рекомендованы левофлоксацин, амоксициллин/клавуланат, ципрофлоксацин, цефалоспорины III поколения.

Азитромицин и кларитромицин наряду с амоксициллином рассматриваются в качестве препаратов выбора при лечении пациентов, переносящих простое/неосложненное обострение ХОБЛ, критериями которого являются нечастые (< 4) обострения заболевания в течение года, возраст ≤ 60 лет, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50 % от должных значений, табл. 4) [29].

В случае осложненного обострения ХОБЛ (возраст пациента ≥ 60 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких – ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от должных значений и/или сопутствующие заболевания – сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболе-

вания печени и почек с нарушениями их функции и др. и/или ≥ 4 обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикостероидов или антибиотиков в предшествующие 3 месяца) рекомендуются “ингибиторозащитные” аминопенициллины либо новые фторхинолоны.

Согласно результатам мета-анализа, включившего 21 исследование (10 698 пациентов), короткие курсы антибиотикотерапии (≤ 5 дней) азитромицином или “респираторными” фторхинолонами неосложненного обострения ХОБЛ являются столь же эффективными, как и стандартные режимы применения антибиотиков [30].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2006. 76 с.
2. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26: 1138–80.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>
4. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004;54(13):1408–13.
5. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
6. Lopez AD, Murray C. The global burden of disease 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4:1241–43.
7. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Eastern Europe. *Clin Infect Dis* 2001;32:1141–54.
8. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508–15.
9. Lim WS, Macfarlane JT, Bosivell TC, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296–301.
10. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, et al. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin Microb Rev* 1995;8:451–61.
11. Paganin F, Lillenthal F, Bourdin A, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J* 2004;24:779–85.
12. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1849–58.
13. Савинова Т.Л., Бейкин А.Б., Шилова В.П. и соавт. Практический опыт лабораторной диагностики внебольничных пневмоний // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2009. Т. 11. № 1. 79–85.
14. Templeton K.E., Scheltinga S.A., Eeden W.C., et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345–51.
15. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008;63:42–8.
16. Perez-Padilla R, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680–89.
17. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thor Soc* 2004;1:109–4.
18. Donaldson GC, Seemungal T, Bhowmik A, et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847–52.
19. Sethi S, Murphy TF. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review. *Clinical Microbiology Reviews* 2001;14(2):336–63.
20. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:2355.
21. Canut A, Martin-Herrero JE, Labora A, et al. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:605–12.
22. Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 2005;118(7):39–44.
23. Решедько Г.К., Козлов П.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России в книге “Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии” / Под ред. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.И. М., 2007. С. 32–47.
24. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, et

- al. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother* 2006;58(2):401–7.
25. Metz-Gercek S, Maieron A, Strau R, et al. Ten years of antibiotic consumption in ambulatory care: Trends in prescribing practice and antibiotic resistance in Austria. *BMC Infectious Diseases* 2009. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/61>
26. Amsden GW. 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;55:10–21.
27. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара // *Фарматека* 2006. № 16(131). С. 66–72.
28. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(5):1119–29.
29. Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *Российские медицинские вести* 2006. № 1. С. 4–18.
30. El Moussaoui R., Roede V.M., Speelman P., et al. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and CORD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008;63(5):415–22.

## Информация об авторе:

**Зайцев Андрей Алексеевич** – Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко.  
Тел. 8 (499) 263-10-47, e-mail: a-zaicev@yandex.ru