

DOI: 10.15690/vsp.v17i2.1884

Н.Б. Лазарева, Е.В. Ших, Е.В. Реброва

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Перспективы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктазах у детей: вопросы и ответы

## Контактная информация:

Лазарева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и преподавательницы внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила: 11.04.2018 г., принята к печати: 26.04.2018 г.

Обсуждаются вопросы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктатическом поражении легочной системы у детей. Приведены актуальные сведения о результатах длительного приема макролидов взрослыми пациентами и детьми, подборе эффективной дозы, возможном токсическом влиянии терапии, в том числе развитии кардиотоксического эффекта и способах его предотвращения. Отмечено, что ограниченное количество клинических исследований с участием детей определяют необходимость изучения возможности экстраполяции тактики терапии взрослых.

**Ключевые слова:** макролиды, дети, бронхоэктазы, хронические заболевания нижних дыхательных путей.

(Для цитирования: Лазарева Н.Б., Ших Е.В., Реброва Е.В. Перспективы длительного применения макролидных антибиотиков при бронхоэктазах у детей: вопросы и ответы. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (2): 166–169. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1884)

В марте 2018 г. группой исследователей Кокрейнского сообщества был опубликован систематический обзор, посвященный оценке эффективности длительного применения макролидов в отношении сокращения частоты обострений у пациентов (взрослых и детей) с бронхоэктазами [1]. Необходимо отметить, что хронические гнойно-воспалительные заболевания легких (бронхит бактериальной этиологии затянувшегося течения, сопровождающийся влажным кашлем на протяжении более 4 нед, потребовавший проведения пролонгированного — 2–4 нед — курса антибактериальной терапии) и бронхоэктазы у детей и подростков представляют серьезную проблему для самих пациентов, их семей, системы здравоохранения и общества в целом. Средняя частота госпитализаций у детей с бронхоэктазами составляет не менее 1 (1–10) случая в год,

продолжительностью 7 (1–25) сут. Около 10% таких детей госпитализируются не реже 1 раза в 3–4 мес при средней продолжительности 14 сут. При этом экономические затраты составляют более 5000 долларов США на каждый случай [2]. Основными возбудителями, колонизирующими нижние дыхательные пути у данной категории пациентов, являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [3]. Развитие каждого обострения у пациентов со сниженной функцией легких ассоциируется с дальнейшим ее ухудшением [4]. В этой связи особую актуальность приобретает проблема предотвращения развития обострений у пациентов с бронхоэктазами [5].

Авторами систематического обзора проанализированы выполненные на сегодняшний день рандомизированные клинические исследования (РКИ) у взрослых и детей

Natal'ya B. Lazareva, Evgeniya V. Chikh, Ekaterina V. Rebrova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Outcomes of the Long-Term Administration of Macrolide Antibiotics in Children With Bronchiectases: Frequently Asked Questions

The article discusses issues related to the long-term administration of macrolide antibiotics for a bronchoectatic disorder of the pulmonary system in children. The relevant information about the results of long-term intake of macrolides in adults and children, the effective dose titration, possible toxic effects of therapy, including the development of cardiotoxic effect and ways to prevent it, has been enlightened in detail. It has been noted that a limited number of clinical studies involving children determine the need for studying the possibility to extrapolate adult treatment.

**Key words:** macrolides, children, bronchiectases, chronic diseases of the lower respiratory tract.

(For citation: Lazareva Natal'ya B., Chikh Evgeniya V., Rebrova Ekaterina V. Outcomes of the Long-Term Administration of Macrolide Antibiotics in Children With Bronchiectases: Frequently Asked Questions. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (2): 166–169. doi: 10.15690/vsp.v17i2.1884)

с подтвержденным при помощи бронхографии или компьютерной томографии высокого разрешения диагнозом бронхоэктаза, находящимся в стабильном состоянии и не принимавших антибиотики перед включением в исследование. В качестве первичной конечной точки эффективности были выбраны общее количество обострений, госпитализаций по причине основного заболевания и серьезных нежелательных реакций. Для систематического анализа было отобрано 14 РКИ (в том числе 4 РКИ у детей), проведенных в параллельных группах, и 1 РКИ перекрестного дизайна продолжительностью от 8 до 24 нед. В 6 из 11 РКИ (включавших в общей сложности 690 взрослых — лиц в возрасте 18 лет и старше) пациенты принимали азитромицин, в 4 — кларитромицин, в 1 — рокситромицин. Оценке длительного применения азитромицина, кларитромицина, эритромицина и рокситромицина были посвящены 4 РКИ, включавшие 190 детей. У взрослых пациентов макролиды снижали частоту обострений по сравнению с плацебо [отношение шансов (ОШ) 0,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,54; 341 пациент; 3 РКИ;  $I^2$  (тест на гетерогенность выборки) — 65%; качество доказательств среднее\*]. Длительное применение макролидов ассоциировалось с улучшением качества жизни по сравнению с плацебо (разница средних оценок в группах составила -8,90; 95% ДИ -13,13–-4,67; 68 пациентов; 1 РКИ; качество доказательств среднее). Отсутствовали статистически значимые различия в отношении частоты госпитализаций (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,19–1,62; 151 пациент; 2 РКИ;  $I^2$  — 0%; качество доказательств низкое), серьезных нежелательных реакций (пневмония, инфекции респираторного тракта и других локализаций, кровохарканье, гастроэнтерит: ОШ 0,49; 95% ДИ 0,20–1,23; 326 пациентов; 3 РКИ;  $I^2$  — 0%; качество доказательств низкое) у взрослых пациентов, длительно принимавших макролиды, в сравнении с плацебо.

При анализе исследований, проводимых с участием детей, не обнаружено различия в частоте развития обострений (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,11–1,41; 89 детей; 1 РКИ; качество доказательств низкое), госпитализаций (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,07–1,11; 89 детей; 1 РКИ; качество доказательств низкое), развития побочных эффектов (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,33–1,83; 89 детей; 1 РКИ) по сравнению с плацебо. При этом длительное применение макролидов ассоциировалось с ростом резистентности *S. pneumoniae* (ОШ 13,2; 95% ДИ 1,6–10,8; 89 детей; 1 РКИ) и *Staphylococcus aureus* (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,1–16,3; 89 детей; 1 РКИ). Важно отметить, что в исследованиях у детей оценка качества жизни не проводилась.

На основании проведенного анализа авторы приходят к выводу, что к настоящему моменту доступно крайне ограниченное число РКИ, посвященных изучению макролидов (в основном клинические данные базируются на применении азитромицина), позволяющих с высокой степенью уверенности говорить об эффективности их длительного использования у пациентов с бронхоэктазами. При этом длительная (8–24 нед) терапия макролидами может способствовать снижению частоты обострений и улучшению качества жизни взрослых пациентов. В заключении авторы резюмируют необходимость проведения дальнейших клинических исследований высокого качества для изучения роли длительного применения макролидных антибиотиков при лечении взрослых и детей, страдающих бронхоэктазами.

Важно отметить, что ключевым источником информации, касающимся применения макролидов у детей

с бронхоэктазами, на который опирались авторы систематического обзора, являлось австралийское клиническое исследование (Bronchiectasis Intervention Study), проведенное в 2013 г. [7]. Основной целью данного многоцентрового двойного слепого РКИ являлось изучение эффективности азитромицина в отношении снижения количества обострений у детей с бронхоэктазами (в отсутствие муковисцидоза) или хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями легких. В исследование включали детей в возрасте от 1 до 8 лет, имевших не менее одного обострения за предыдущие 12 мес. Азитромицин назначался в дозе 30 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 12–24 мес (средний срок применения 21 мес). В группе детей, получавших азитромицин, по сравнению с группой плацебо была отмечена более низкая частота обострений [отношение относительных инцидентностей или частот (incidence rate ratio) 0,50; 95% ДИ 0,35–0,71;  $p < 0,0001$ ], однако у этой группы детей отмечался высокий уровень носительства бактерий, резистентных к макролидам (46% в сравнении с 11% в группе плацебо;  $p = 0,002$ ). Длительный прием азитромицина хорошо переносился детьми и не сопровождался развитием серьезных нежелательных реакций. Авторы пришли к выводу о необходимости проведения дальнейших клинических исследований с целью формирования надежной доказательной базы для соотношения польза/риск (снижение частоты обострений/селекция резистентных штаммов) у данной категории пациентов. Следует отметить крайнюю важность данного исследования для педиатрии, поскольку оно фактически стало первым плацебоконтролируемым РКИ, посвященным оценке результатов длительного применения макролидов у детей [8].

Опубликованный ранее (2015 г.) Кокрейновским сообществом систематический обзор, посвященный проблеме длительного применения макролидов при бронхоэктазах, включал результаты 3 клинических исследований у детей (в общей сложности 148 пациентов) [9]. Ввиду небольшой выборки пациентов данный обзор не показал статистически значимых различий в отношении частоты обострений у детей с бронхоэктазами, длительно получающих макролидные антибиотики (ОШ 0,16; 95% ДИ 0,01–3,60) [10]. При этом был выявлен положительный эффект в ускорении перехода гнойного характера мокроты в слизисто-серозный у пациентов группы лечения ( $1,39 \pm 0,6$  в сравнении с  $2,17 \pm 0,72$  сут в группе плацебо;  $p < 0,01$ ). Кроме того, было показано, что факторами риска развития обострений являются возраст  $< 3$  лет, наличие в анамнезе обострений бронхоэктазов, потребовавших госпитализации на протяжении первого года жизни [11].

С позиции клинической фармакологии интерес к использованию антибиотиков группы макролидов пациентами с бронхоэктазами определяется их высокой природной активностью в отношении основных бактериальных возбудителей, колонизирующих дыхательные пути таких больных, а также их противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом [12]. Именно наличие противовоспалительного действия определяет потенциальные положительные возможности длительного профилактического назначения макролидов пациентам с бронхоэктазами [13].

Механизм действия макролидов состоит в обратном связывании с различными доменами каталитиче-

\* Небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчеты проводятся на ограниченном числе пациентов [6].

ского пептидилтрансферазного центра 50S-субъединицы рибосом. В результате происходит нарушение процессов транслокации/транспептидации с преждевременным отщеплением растущей тРНК-полипептидной цепочки и прекращением сборки белковой молекулы [14]. Клиническое значение имеет взаимодействие макролидов с фагоцитами, в результате которого уменьшаются свободнорадикальное окисление и выделение противовоспалительных цитокинов, активируются хемотаксис, фагоцитоз и киллинг [14]. Показано положительное влияние макролидов на мукоцилиарный клиренс и уменьшение секреции слизи. Макролиды накапливаются в больших количествах в фосфолипидном слое мембран лизосом альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, составляющих самое большое депо препарата [14]. В очаг воспалительного процесса азитромицин доставляется макрофагами, внутри которых он содержится, и таким образом достигается терапевтическая концентрация препарата именно в поврежденных тканях, в то время как в здоровых она ниже [15]: концентрация макролидов в клетках слизистой оболочки бронхов в 200 раз, а в секрете бронхов в 80 раз превышает сывороточную. Для макролидов характерен постантибиотический эффект, что выражается необратимым изменением рибосом бактериальной клетки, определяющим более длительное антибактериальное действие, которое необходимо для блокировки ресинтеза новых пептидов микроорганизма [15].

Исследование E. Yalcin и соавт. продемонстрировало, что применение кларитромицина в дозе 15 мг/кг в сутки на протяжении 3 мес у детей с бронхоэктазами приводило к статистически значимому снижению уровня интерлейкина 8 (ИЛ8) в бронхоальвеолярном лаваже, однако не оказывало влияния на уровень ИЛ10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . При этом концентрация бактериальных изолятов в бронхоальвеолярном лаваже оставалась без изменений, что позволяет предположить — снижение концентрации ИЛ8 связано с противовоспалительными эффектами кларитромицина [16]. По нашему мнению, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты макролидов при отсутствии антибактериального действия требуют объяснений и проведения дальнейших исследований.

При обсуждении проблемы длительного применения макролидов нельзя не упомянуть о возможности развития целого ряда неблагоприятных побочных реакций. При этом в клинических исследованиях наиболее часто регистрировались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота и/или диарея) легкой или средней степени выраженности, которые лишь изредка приводили к прекращению терапии [17]. Нарушения функций желудочно-кишечного тракта при применении группы макролидов определяются стимуляцией перистальтики кишечника в результате активирования рецепторов к мотилину [18]. Значительно лучшая переносимость отмечается у азитромицина и кларитромицина вследствие менее выраженного прокинетического эффекта [18]. Благоприятный профиль безопасности азитромицина был подтвержден результатами метаанализа, который оценивал длительную (в течение 6 мес) терапию муковисцидоза: нежелательные лекарственные реакции регистрировались крайне редко, в то время как при приеме азитромицина в высоких дозах 1 раз в неделю нежелательные явления отмечались значительно чаще. При лечении азитромицином (500 мг 3 раза в неделю в течение 1 года) больных хронической обструктивной

болезнью легких тяжелого течения и частыми обострениями нежелательные лекарственные реакции не зарегистрированы [19].

В 2010 г. опубликован метаанализ, в котором суммированы результаты 18 клинических исследований и 40 клинических наблюдений, посвященных изучению кардиотоксичности группы макролидов [20]. Показано, что в 25 случаях токсического влияния на проводящую систему сердца макролиды применяли в качестве монотерапии, в 23 случаях — в комбинации с другими лекарственными средствами. Установлено, что эритромицин связан с наибольшим (в сравнении с кларитромицином и азитромицином) риском удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии. Факторами риска развития кардиотоксического эффекта на фоне терапии макролидами являлись пожилой возраст, высокие дозы антибиотика, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT [21]. Следует отметить, что почти все случаи удлинения интервала QT регистрировались у пациентов с наличием нескольких факторов риска (лекарственные взаимодействия, удлиняющие интервал QT; женский пол; пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердца; генетическая предрасположенность и электролитные нарушения) [22]. С целью предотвращения развития кардиотоксического эффекта у пациентов с факторами риска рекомендуются титрование дозы макролидов, ранняя коррекция дозы макролидов, мониторинг электрокардиограммы и исключение совместного назначения других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT. Применение кларитромицина может ассоциироваться с риском внезапной смерти у взрослых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца [23].

Другой важной проблемой, связанной с использованием как коротких, так и длительных курсов макролидов, является селекция резистентных микроорганизмов [24]. S. Malhotra-Kumar и соавт. показали, что назначение макролидов здоровым волонтерам на протяжении 3 сут приводило более чем к 50% росту резистентных штаммов стрептококка. По мнению авторов, клиническое значение этого феномена до конца не ясно [25]. Основную обеспокоенность при длительном назначении вызывает возможность селекции резистентных к макролидам и другим антибактериальным препаратам штаммов бактерий на популяционном уровне. Однако к настоящему моменту не получено достаточно убедительных данных в подтверждение этой гипотезы [26].

По нашему мнению, перспектива длительного применения низких доз макролидов у взрослых пациентов с бронхоэктазами носит обнадеживающий характер. При этом основное значение у взрослых пациентов следует уделить мониторингу кардиотоксических эффектов, особенно в группах риска. Однако к настоящему моменту имеется крайне ограниченное число исследований, проведенных у детей, в связи с чем тактика лечения таких пациентов определяется, как правило, путем экстраполяции результатов клинических исследований, проведенных у взрослых. Приоритетными научными направлениями в отношении данной проблемы у детей являются определение оптимального режима дозирования и продолжительности терапии с целью достижения максимальной клинической эффективности и минимизации рисков селекции резистентных штаммов; прямое сравнение различных препаратов группы макролидов между собой, а также разработка и стандартизация конечных

точек оценки эффективности при выполнении клинических исследований. В этой связи необходимо отметить актуальность проведения дополнительных крупных клинических исследований у детей, которые в качестве критериев эффективности наряду с оценкой количества обострений обязательно должны включать оценку качества жизни с использованием стандартизованных опросников, а также фармакоэкономический анализ (стоимость/эффективность) целесообразности проведения длительной антибактериальной терапии. Для врача-педиатра отсутствие достаточного количества современных рандомизированных клинических исследований у детей с хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями легких и бронхоэктазами может означать следующее: клинические рекомендации в отношении этой категории больных базируются по большей части на экспертном консенсусе, но не на результатах клинических исследований высокого методологического качества, в частности рекомендация использовать низкие дозы азитромицина на период 12–24 мес для пациентов с частыми обостре-

ниями ( $\geq 3$  обострений и  $\geq 2$  госпитализаций по причине обострений в год) [27].

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

#### ORCID

**Н. Б. Лазарева** <http://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

**Е. В. Ших** <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

**Е. В. Реброва** <http://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kelly C, Chalmers JD, Crossingham I, et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(3): CD012406. doi: 10.1002/14651858.CD012406.pub2.
2. Edwards EA, Twiss J, Byrnes CA. Treatment of paediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(7): 1471–1484. doi: 10.1517/14656566.5.7.1471.
3. van der Gast CJ, Cuthbertson L, Rogers GB, et al. Three clinically distinct chronic pediatric airway infections share a common core microbiota. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(7):1039–1048. doi: 10.1513/AnnalsATS.201312-4560C.
4. Kapur N, Masters IB, Chang AB. Exacerbations in noncystic fibrosis bronchiectasis: Clinical features and investigations. *Respir Med.* 2009;103(11):1681–1687. doi: 10.1016/j.rmed.2009.05.007.
5. Chang AB, Bell SC, Byrnes CA, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2010;193(6):356–365. doi: 10.5694/mja14.00287.
6. *Основы доказательной медицины. Учебное пособие / Под общей ред. Р.Г. Оганова. — М.: Силиция-Полиграф; 2010. — 136 с. [Osnovy dokazatel'noy meditsiny. Uchebnoe posobie. Ed by R.G. Oganov. Moscow: Silitsiya-Poligraf; 2010. 136 p. (In Russ).]*
7. Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):610–620. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70185-1.
8. Bilton D. Azithromycin in bronchiectasis: evidence in children? *Lancet Respir Med.* 2013;1(8):587–589. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70195-4.
9. Hnin K, Nguyen C, Carson KV, et al. Prolonged antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD001392. doi: 10.1002/14651858.CD001392.pub3.
10. Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J.* 1997;10(5):994–999. doi: 10.1183/09031936.97.10050994.
11. Redding GJ, Singleton RJ, Valery PC, et al. Respiratory exacerbations in indigenous children from two countries with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease/bronchiectasis. *Chest.* 2014;146(3):762–774. doi: 10.1373/chest.14-0126.
12. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics — part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration.* 2011;81(1):75–87. doi: 10.1159/000320320.
13. Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, et al. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respir Med.* 2008;102(10):1494–1496. doi: 10.1016/j.rmed.2008.06.005.
14. Цой А.Н., Лазарева Н.Б., Бердникова Н.Г. Амбулаторная терапия инфекций нижних дыхательных путей. Преимущества макролидов // *Справочник поликлинического врача.* — 2008. — № 14–15 — С. 4–8. [Tsoy AN, Lazareva NB, Berdnikova NG. Ambulatornaya terapiya infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei.

- Preimushchestva makrolidov. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2008;(14–15):4–8. (In Russ).]
15. Чернышева О.Е., Сорока Ю.А. Макролиды в лечении инфекций органов дыхания у детей // *На помощь педиатру.* — 2011. — № 1 — С. 37–42. [Chernysheva OE, Soroka YuA. Makrolidy v lechenii infektsiy organov dykhaniya u detey. *Na dopomogu pediatriu.* 2011;(1):37–42. (In Russ).]
  16. Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U, et al. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(1):49–55. doi: 10.1111/j.1365-2710.2006.00708.x.
  17. Altenburg J1, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1251–1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.
  18. Caron F, Bouaniche M, Delatour F, et al. Effects of two oral erythromycin ethylsuccinate formulations on the motility of the small intestine in human beings. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40(8):1796–1800.
  19. Pomares X, Monton C, Espasa M, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:449–456. doi: 10.2147/COPD.S23655.
  20. Guo D, Cai Y, Chai D, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010;65(9):631–640.
  21. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ // *Клиническая медицина.* — 2012. — Т. 90. — № 3 — С. 23–30. [Sinopal'nikov AI, Andreeva IV, Stetsuyk OU. The safety of macrolide antibiotics: critical analysis. *Klin Med (Mosk).* 2012;90(3):23–30. (In Russ).]
  22. Simko J, Csilek A, Karasz J, Lorincz I. Proarrhythmic potential of antimicrobial agents. *Infection.* 2008;36(3):194–206. doi: 10.1007/s15010-007-7211-8.
  23. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, et al. Long-term risk of cardiovascular death with use of clarithromycin and roxithromycin: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 2018;187(4):777–785. doi: 10.1093/aje/kwx359.
  24. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1118–1126. doi: 10.1164/rccm.201210-19370C.
  25. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2007;369(9560): 482–490. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60235-9.
  26. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):262–274. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70038-9.
  27. Chang AB, Bell SC, Torzillo PJ, et al. Chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adults in Australia and New Zealand Thoracic Society of Australia and New Zealand guidelines. *Med J Aust.* 2015;202(3):130.