

УДК 616.2-022-085.33:577.182.62

## Значение новых макролидов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей: обзор экспериментальных и клинических данных

К. Карбон\*, М.Д. Пул\*\*

\* Госпиталь Биша–Клода Бернара, Париж, Франция

\*\* Кафедра отоларингологии и детских болезней, Техасский университет, Хьюстон, Техас, США

Переведена с английского и перепечатана с разрешения *Journal of Chemotherapy* 1999;11:107-18.

Макролиды являются классом антибиотиков, хорошо изученным и часто применяемым при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей (ИДП). Новейшие макролиды – кларитромицин и азитромицин – нередко рассматриваются как препараты выбора или альтернативы, при этом считается, что они превосходят эритромицин по микробиологической активности и клинической эффективности.

Данные, полученные *in vitro*, показывают, что кларитромицин и азитромицин высокоактивны (МПК  $\leq 0,5$  мг/л) в отношении некоторых возбудителей ИДП. Однако оба препарата обладают природной низкой активностью против *Haemophilus influenzae*, в то время как у ряда других значимых возбудителей, а именно *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, наблюдается высокая распространенность приобретенной устойчивости. Во многих странах частота резистентности к кларитромицину и азитромицину продолжает расти вместе с перекрестной резистентностью к эритромицину.

Максимальная концентрация кларитромицина и азитромицина в сыворотке меньше МПК<sub>90</sub> для *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Известно, что концентрация макролидов в тканях значительно превосходит таковую в сыворотке. Однако высокая концентрация в тканях во многом является

отражением высокой внутриклеточной концентрации. Уровни кларитромицина и азитромицина во внеклеточной тканевой жидкости, где находятся *H. influenzae* и стрептококки, соответствуют концентрациям в сыворотке и, следовательно, являются недостаточными. Предполагают, что фагоциты направленно доставляют азитромицин к очагам инфекции, но доказательства этой гипотезы не очень убедительны.

Данные современного клинического опыта применения кларитромицина и азитромицина согласуются с результатами доклинических исследований и указывают на то, что эти препараты имеют ограниченную эффективность при некоторых ИДП. Кларитромицин и азитромицин являются препаратами выбора в лечении инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, но они не могут более рассматриваться в качестве препаратов выбора при внебольничных ИДП, которые чаще обусловлены *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Более того, в регионах с высокой частотой *S. pneumoniae*, резистентных к антибиотикам, их использование в качестве альтернативных средств также весьма спорно.

**Ключевые слова:** макролиды, инфекции дыхательных путей, азитромицин, кларитромицин, антибиотикорезистентность.

Контактный адрес:

Claude Carbon

Service de Medecine Interne, Institut National de la Sante et Recherche Medical, Unite 13

Hopital Bichat – Claude Bernard, Paris, France

Тел.: +33-1- 40257001; Факс: +33-1- 40258845

## The Role of Newer Macrolides in the Treatment of Community-Acquired Respiratory Tract Infections: a Review of Experimental and Clinical Data

C. Carbon\*, M.D. Poole\*\*

\* Service de Medecine Interne, Institut National de la Sante et Recherche Medical, Hopital Bichat – Claude Bernard, Paris, France.

\*\* Departments of Otolaryngology and Pediatrics, University of Texas, Houston, Texas, USA.

Translated from the english and reprinted with permission from the Journal of Chemotherapy, 1999,11:107-118

The macrolide class of antibiotics is well established and often recommended for use in the treatment of community-acquired respiratory tract infections (RTI). The newer agents clarithromycin and azithromycin are frequently prescribed as first- or second-line therapy, and have been considered as superior to erythromycin in microbiological activity and clinical efficacy.

*In-vitro* data show that clarithromycin and azithromycin have good activity ( $MIC \leq 0,5$  mg/l) against certain RTI pathogens. However the activity of both compounds is intrinsically low against *Haemophilus influenzae* whilst several other important RTI pathogens – notably *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* – exhibit a high prevalence of resistance to them. In many countries, the prevalence of resistance to clarithromycin and azithromycin is still rising with cross-resistance with erythromycin.

Maximum serum concentrations of clarithromycin and azithromycin are lower than the  $MIC_{90s}$  for these agents against *H. influenzae* and *S. pneumoniae*. Concentrations in tissues have been reported to be much higher than those in serum. However, the high concentrations observed

in tissues are largely a reflection of high concentrations inside cells. Concentrations of clarithromycin and azithromycin in extracellular tissue fluids, where *Haemophilus* and streptococci are located, are in equilibrium with concentrations in serum, and remain low. It has been suggested that phagocytes deliver azithromycin to infection sites in a targeted fashion, but the evidence in support of this hypothesis is weak.

Recent clinical experience with clarithromycin and azithromycin is consistent with preclinical results, and suggests that these agents have limited efficacy against certain RTI. Clarithromycin and azithromycin are the first choice treatment of atypical infections caused by intracellular pathogens. For community-acquired RTIs, where *H. influenzae* and *S. pneumoniae* are present, they may no longer be an appropriate choice for first-line therapy. Indeed, in areas where levels of drug resistant *S. pneumoniae* are high, their use may be questionable as second-line therapy.

**Key words:** macrolides, respiratory tract infection, azithromycin, clarithromycin, antimicrobial drug resistance.

### Введение

Макролиды являются хорошо известным классом антибиотиков, который в последние годы широко использовался для терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Основой их химической структуры является 14-, 15- или 16-членное лактонное кольцо [1].

Первый макролидный антибиотик эритромицин имеет 14-членное кольцо. Он был открыт в 1952 г. и сначала использовался преимущественно для лечения инфекций, вызванных грам(+) бактериями, а также как альтернативный препарат у пациентов с аллергией на пенициллины. До настоящего времени он сохранил свое место в арсенале врачей.

После эритромицина был разработан целый ряд других макролидных антибиотиков: спирамицин, джосамицин и рокситромицин, а также “новые” ма-

кролиды – кларитромицин и азитромицин. Последние два антибиотика отличаются лучшим всасыванием по сравнению с эритромицином, имеют более длительный период полувыведения, большую стабильность в кислой среде и значительно реже вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [2–4]. Кларитромицин, как и эритромицин, относится к 14-членным макролидам, тогда как азитромицин имеет 15-членное кольцо и является представителем нового класса – азалидов.

Кларитромицин и азитромицин часто рекомендуются как препараты выбора или альтернативные антибиотики для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей [4–6].

Цель данной статьи – дать критический обзор ключевых экспериментальных и клинических данных об использовании кларитромицина и азитро-

мицина при внебольничных инфекциях дыхательных путей и сделать выводы о их терапевтической значимости при этих инфекциях.

### **Данные *in vitro* об использовании макролидов при инфекциях дыхательных путей**

Результаты *in vitro* исследований представляют важную информацию об активности кларитромицина и азитромицина в отношении различных возбудителей. Наиболее значимые примеры этих данных рассматриваются ниже.

### **МПК макролидов против возбудителей инфекций дыхательных путей**

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) эритромицина, кларитромицина и азитромицина для основных возбудителей инфекций дыхательных путей приведена в табл. 1 [7]. При анализе указанных данных можно сделать несколько выводов, наиболее важные из которых изложены ниже.

У всех изученных микроорганизмов, несмотря на наличие некоторых различий между МПК эритромицина, кларитромицина и азитромицина, наблюдается перекрестная устойчивость к этим антибиотикам. Это означает, что возбудитель, резистентный к одному антибиотику, является устойчивым и к двум другим [8].

МПК эритромицина, кларитромицина и азитромицина выше у штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину по сравнению с пенициллиночувствительными штаммами. Это указывает на то, что существует определенная степень ассоциированной устойчивости к макролидам и пенициллину. Перекрестная устойчивость является неполной, и пенициллиночувствительные штаммы могут приобрести резистентность к макролидам. Это замечание иллюстрируется приведенными ниже данными о распространенности устойчивости.

МПК для *S. pneumoniae* варьирует в широких пределах (<0,5 мг/л – >32 мг/л). Таким образом, несмотря на природную чувствительность *S. pneumoniae* к эритромицину, кларитромицину и азитромицину, многие штаммы в настоящее время приобрели устойчивость к этим антибиотикам.

Среднее значение МПК<sub>90</sub> для *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* составляет менее 0,5 мг/л, то есть эти возбудители чувствительны к эритромицину, кларитромицину и азитромицину. В некоторых странах отмечается приобретенная устойчивость *S. pyogenes* к этим антибиотикам.

Среднее значение МПК<sub>90</sub> в отношении *H. influenzae* является сравнительно высоким

(2,5–15,2 мг/л). Это связано с природной низкой чувствительностью *H. influenzae* к эритромицину, кларитромицину и азитромицину, что имеет существенное клиническое значение, так как этот микроорганизм является наиболее частым возбудителем обострений хронического бронхита, а также основным возбудителем других инфекций дыхательных путей [9].

### **Распространенность резистентности к макролидам у возбудителей инфекций дыхательных путей**

Широкое применение макролидов в клинической практике привело к снижению их эффективности, особенно в отношении *S. pneumoniae* и  $\beta$ -гемолитических стрептококков группы А, в связи с развитием устойчивости [10, 11].

*S. pneumoniae*. В последние годы во многих странах мира широкое распространение получили макролидорезистентные штаммы *S. pneumoniae*. Например, в исследовании, проведенном в США в 1991–1992 гг., 4% пневмококков оказались устойчивыми к эритромицину [12], тогда как в более поздних работах резистентность к эритромицину наблюдалась у 16–20% штаммов *S. pneumoniae*, умеренно резистентных к пенициллину, и у 49–57% пенициллинорезистентных штаммов [13, 14].

По данным исследования в Италии, частота устойчивости к эритромицину увеличилась с 6% в 1993 г. до 23% в 1996 [15]. Широкое распространение устойчивости к макролидам обнаружено и в ряде других стран, включая Францию (в 1992 г. 28% всех штаммов пневмококков и 63% пенициллиноустойчивых), Испанию (13–24% в Барселоне, 27% в Севилье) [16, 17].

По данным продолжающегося и в настоящее время международного исследования Alexander Project, средняя частота резистентности к эритромицину у *S. pneumoniae* составила 22% [18]. Наиболее высокий уровень (78%) наблюдался в Гонконге, наименьший (2%) – в Чехии. В 6 странах, участвовавших в исследовании с его начала, в 1992 г. резистентность к эритромицину составила 46% во Франции, 7% в Германии, 30% в Италии, 33% в Испании, 7% в Великобритании и 17% в США. Во время исследования в 1992–1997 гг. был обнаружен рост распространения устойчивости в 1,8 раза во Франции, в 6,8 раза в Германии, в 20,8 раза в Италии, в 3,3 раза в Испании, в 2,6 раза в Великобритании и США (по данным фирмы “SmithKline Beecham Pharmaceuticals”). Возможно, это отражает различную политику применения макролидов в отдельных странах. Устойчивость к эритромицину наблюдалась не только у пенициллинорезистентных

Таблица 1. *In vitro* активность макролидов в отношении частых возбудителей ИДП [7]

Микроорганизм	Антибиотик	Диапазон МПК, мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л
<i>Staphylococcus aureus</i> : метициллиночувствительные	Эритромицин	0,25->100	>10,7
	Кларитромицин	0,25->100	>8,7
	Азитромицин	0,25->32	4,1
<i>S. aureus</i> : метициллинорезистентные	Эритромицин	>8->128	>100
	Кларитромицин	>4->28	>59,9
	Азитромицин	>16->32	>27,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i> : эритромициночувствительные	Эритромицин	0,03-0,25	0,21
	Кларитромицин	0,01-0,25	0,21
	Азитромицин	-*	0,25
эритромицинорезистентные	Эритромицин	>32->32	>32
	Кларитромицин	>32->32	>32
	Азитромицин	-*	>32
<i>S. pneumoniae</i> : пенициллиночувствительные	Эритромицин	0,03-0,06	0,06
	Кларитромицин	0,03-0,06	0,06
	Азитромицин	0,12-0,25	0,12
умеренно резистентные к пенициллину	Эритромицин	0,06->32	>11,59
	Кларитромицин	0,3-8	5,8
	Азитромицин	0,125-16	8,99
пенициллинорезистентные	Эритромицин	0,12->64	>43,2
	Кларитромицин	0,06->64	>40,88
	Азитромицин	0,12->65	>43,64
<i>S. pyogenes</i>	Эритромицин	0,03-1,56	0,18
	Кларитромицин	0,016-1	0,16
	Азитромицин	0,12-0,5	0,32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Эритромицин	>1-16	9,8
	Кларитромицин	>1-16	15,2
	Азитромицин	>1-4	2,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Эритромицин	0,1-0,5	0,41
	Кларитромицин	0,06-1	0,18
	Азитромицин	0,06-0,25	0,19
<i>Legionella pneumophila</i>	Эритромицин	0,03-2	0,46
	Кларитромицин	0,008-2	0,22
	Азитромицин	0,5-2,77	1,2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Эритромицин	0,125-0,5	0,19
	Кларитромицин	0,03-0,5	0,11
	Азитромицин	0,125-0,5	0,33
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Эритромицин	0,004-0,0156	0,011
	Кларитромицин	0,006-0,031	0,008
	Азитромицин	-*	0,00024

\*Данные только одного исследования.

штаммов, но и у чувствительных. Более того, частота резистентности к эритромицину была выше уровня устойчивости к пенициллину в 11 из 18 стран, участвовавших в исследовании в 1997 г. [18].

*S. pyogenes*. Приобретенная резистентность к макролидам отмечается и у *S. pyogenes*. Показано, что уровень устойчивости данных микроорганизмов к макролидам тесно связан с интенсивностью потребления макролидных антибиотиков.

В Японии резистентность к макролидам была

достаточно распространена в 70-х годах, когда эти антибиотики часто назначали пациентам с инфекциями дыхательных путей [19]. Вслед за значительным уменьшением использования макролидов в 80-е годы наблюдалось снижение резистентности к эритромицину: 22% в 1981 г. и только 1% в 1990 г. [20].

Аналогичные результаты получены и в других странах, включая Финляндию, Испанию и Италию. В Финляндии распространенность резистентности

к эритромицину у *S. pyogenes* снизилась с 17% в 1992 г. до 9% в 1996 г. после снижения потребления его по всей стране [21]. В некоторых районах Испании, напротив, частота устойчивости возросла с 1% в 1990 г. до 35% в 1995 г. одновременно с увеличением применения макролидов [22]. В трех последних исследованиях, проведенных в Италии, был отмечен резкий рост резистентности к эритромицину у *S. pyogenes*. В одном исследовании ее частота увеличилась с 5% в 1993 г. до 26% в 1995 г. [23], в другом – с 10% в 1990 г. до 31% в 1995 г. [24] и, наконец, в третьем, проведенном в Северной Италии, с 1% в 1990 г. до 81% в январе 1996 г. [25].

В отличие от грам(+) микроорганизмов не выявлено развития устойчивости к макролидным антибиотикам у *M. catarrhalis* и атипичных возбудителей – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*.

### **Синергизм между кларитромицином и 14-гидроксикларитромицином?**

После приема внутрь кларитромицин метаболизируется до 14-гидроксикларитромицина, вещества, который *in vitro* по активности в отношении *H. influenzae* равен эритромицину. Была выдвинута гипотеза, что между кларитромицином и его метаболитом, 14-гидроксикларитромицином, существует синергизм в отношении гемофильной палочки, и поэтому *in vivo* активность кларитромицина выше, чем *in vitro*. Однако эта гипотеза основана на данных одного исследования [26], результаты которого при тщательном изучении служат слабым доказательством утверждения о повышенной активности. Синергизм наблюдался в отношении только 50% исследованных штаммов *H. influenzae*.

Кроме того, кривые динамики гибели микроорганизмов, приведенные для поддержки концепции синергизма, далеки от истины. Эти кривые показывают, что кларитромицин (0,5 мг/л) в комбинации с 14-гидроксикларитромицином (0,5 мг/л) быстрее вызывал гибель микроорганизмов, чем только кларитромицин (0,5 мг/л) или только 14-гидроксикларитромицин (0,5 мг/л). Не были представлены кривые гибели микроорганизмов от кларитромицина или 14-гидроксикларитромицина в концентрации 1 мг/л, поэтому невозможно определить, отражают ли полученные результаты синергизм или аддитивное действие.

В последующих работах также не доказан синергизм между кларитромицином и его метаболитом. Сообщалось, что эффект двух компонентов в отношении *H. influenzae* носит аддитивный характер [27]. В то же время во второй публикации утверждалось, что кларитромицин в комбинации и 14-гидроксикларитромицином по активности занимает

промежуточную позицию между кларитромицином и его метаболитом [28].

### **Влияние pH на активность макролидов**

Активность кларитромицина и азитромицина уменьшается при снижении pH среды в результате увеличения их ионизации и превращения в неактивные формы [29, 30].

Чувствительность кларитромицина и азитромицина к pH может иметь большое клиническое значение, так как pH содержимого среднего уха, бронхов и легочной ткани уменьшается во время (и в результате) инфекции. Например, у пациентов с *острым средним отитом* (ОСО) pH экссудата среднего уха составляет 6,5 [31]. Сходные значения pH характерны для эндобронхиального секрета при пневмонии [32].

Влияние pH на антимикробную активность макролидов показано *in vitro* в исследовании действия кларитромицина на *H. influenzae* [33]. В искусственных моделях легкого и экссудата среднего уха активность кларитромицина и его 14-гидроксиметаболита в отношении *H. influenzae* значительно уменьшалась при снижении pH с 7,2 до 6,4. Активность контрольного антибиотика, амоксициллина/клавуланата при снижении pH не изменялась.

### **Концентрация макролидов в сыворотке, тканях и внеклеточных жидкостях**

Неоднократно сообщалось, что кларитромицин и азитромицин достигают высокой концентрации в тканях и респираторных секретах, что имеет большое клиническое значение. Приведенные ниже причины, однако, указывают на необходимость осторожного подхода к подобным утверждениям.

#### **Концентрация в сыворотке**

Ключевые фармакокинетические параметры эритромицина, кларитромицина и азитромицина приведены в табл. 2 [2, 3, 34]. Пиковая концентрация эритромицина в сыворотке после его приема внутрь широко варьирует и зависит от лекарственной формы [35]. Пиковая концентрация кларитромицина и его 14-гидроксиметаболита в сыворотке ниже, чем у эритромицина (1,1 мг/л по сравнению с 2,9±0,8 мг/л соответственно) [2, 3], а максимальная концентрация азитромицина в сыворотке составляет всего 0,62 мг/л [34].

При сравнении данных табл. 1 и 2 следует, что  $C_{max}$  эритромицина, кларитромицина и азитромицина ниже МПК<sub>90</sub> для некоторых значимых возбудителей инфекций дыхательных путей, включая

Таблица 2. Средние фармакокинетические показатели макролидных антибиотиков при многократном приеме у пациентов без иммунной недостаточности [2, 3, 35]

Фармакокинетический показатель	Эритромицин, 250 мг*	Кларитромицин, 250 мг**	Азитромицин, 500 мг#
Биодоступность при приеме внутрь, %	35±25	55–68	37
$C_{max}$ , мкг/мл	2,9±0,8	1,1	0,62
$T_{max}$ , ч	3,1±1,0	НД	НД
$T^{1/2}$ , ч	1,5–3,0	6,8	≈ 48##
ПФК <sub>0–12</sub> ч, мг·ч/мл	10,8±3,4''	3,8	3,18

\* Эритромицин – 250 мг 4 раза в день, 5 дней.

\*\*Кларитромицин – 250 мг 2 раза в день, 7 доз.

#Азитромицин – 500 мг 2 раза в день в первый день, затем 500 мг в день в течение 5 дней.

##24–48 ч – постантибиотический эффект.

'' ПФК<sub>0–8</sub>

**Сокращения:**  $C_{max}$  – пиковая концентрация;  $T_{max}$  – максимальная продолжительность действия;  $T^{1/2}$  – период полувыведения; ПФК – площадь под фармакокинетической кривой „концентрация – время“.

эритромицинорезистентные пневмококки и *H. influenzae*.

### Концентрация в тканях

Показано, что концентрация кларитромицина и азитромицина, создаваемая в различных тканях, в частности в миндалинах, легких, предстательной железе и в других половых органах, превышает таковую у эритромицина, а также значительно превосходит концентрацию указанных антибиотиков в сыворотке [34, 36, 37]. Высокая концентрация кларитромицина и азитромицина в тканях, однако, имеет весьма ограниченное клиническое значение [38]. Их концентрация была получена в гомогенизатах цельных тканей, состоявших в основном из внутриклеточного материала, а их высокий уровень обуславливался высокой концентрацией внутри клеток.

Высокая концентрация антибиотика внутри клеток имеет значение только для внутриклеточных микроорганизмов и абсолютно бесполезна при внеклеточных возбудителях, в том числе основных патогенов дыхательных путей – *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [39, 40]. Для внеклеточных возбудителей ключевым фактором эффективности является концентрация антибиотика в интерстициальной жидкости, которая находится в динамическом равновесии с концентрацией в сыворотке, и в случае макролидов является низкой [2, 3, 34].

Эффективность макролидов в отношении внеклеточных патогенов зависит от внеклеточной концентрации антибиотика и степени чувствительности к нему микроорганизмов. Время, в течение которого концентрация свободного внеклеточного ан-

тибиотика превышает значение МПК, является основным фактором, определяющим эффективность макролидов [41].

Высокая внутриклеточная концентрация кларитромицина и азитромицина обусловлена рН-зависимым балансом между ионизированными и неионизированными молекулами [42]. Молекулы макролидных антибиотиков диффундируют через клеточные мембраны в неионизированной, микробиологически активной форме, и при достижении равновесия концентрация неионизированных молекул одинакова как внутри, так и снаружи клеток.

Как правило, внутриклеточное значение рН ниже, чем во внеклеточной среде, поэтому ионизация внутри клеток выше. В результате антибиотик накапливается внутри клеток в ионизированной форме, которая не способна диффундировать и является неактивной. Количество активного антибиотика во внеклеточной жидкости падает до сравнительно низкого уровня.

### Концентрация в выстилающих эпителий жидкостях

*Выстилающая эпителий жидкость* (ВЭЖ) представляет собой комплекс биологических жидкостей и клеток воспаления, которая омывает терминальные бронхиолы и альвеолы [43]. Считается, что кларитромицин достигает сравнительно высокой (20–70 мг/л) концентрации в этой жидкости [44, 45]. Однако определение концентрации в ВЭЖ сопряжено с целым рядом проблем, и, вероятно, истинная концентрация кларитромицина значительно ниже.

Основная трудность при определении концентрации антибиотика в ВЭЖ заключается в том, что при использовании метода бронхоальвеолярного лаважа фагоциты, присутствующие в жидкости, помещаются в свободную от антибиотика среду. В этом случае в результате осмоса из фагоцитов быстро высвобождается находящийся в них любой антибиотик.

В одном из исследований *in vitro* было показано, что значительное количество многих антибиотиков, находящихся в фагоцитах, может быть выделено в окружающую жидкость в течение 20 мин [46]. Учитывая искусственный эффлюкс внутриклеточного антибиотика, вероятно, что приводимая концентрация кларитромицина в секреторной жидкости значительно преувеличена, а истинное значение слишком низкое, чтобы иметь терапевтическое значение.

В отличие от концентрации кларитромицина в ВЭЖ соответствующая концентрация азитромицина чрезвычайно низкая. В двух последних исследованиях, например, концентрация азитромицина была ниже разрешающей способности применявшегося метода [44, 45]. По-видимому, это связано с более медленным высвобождением азитромицина из фагоцитов по сравнению с кларитромицином [47].

### **Концентрация в жидкости среднего уха**

Сообщалось, что концентрация кларитромицина в *жидкости среднего уха* (ЖСУ) превышает его уровень в плазме (3,0–8,3 мг/л и 0,7–3,4 мг/л соответственно) [48]. Однако проблемы, возникающие при определении концентрации антибиотиков в ВЭЖ, распространяются и на ЖСУ. В исследовании, в котором получена высокая концентрация кларитромицина, замораживали образцы ЖСУ при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до определения концентрации антибиотиков. Это вызывало разрушение полиморфно-ядерных лейкоцитов, находившихся в ЖСУ, и высвобождение внутриклеточного антибиотика, что влияло на концентрацию свободного кларитромицина.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют веские доказательства того, что концентрация кларитромицина в ЖСУ выше той, которую следовало бы ожидать в результате нормальной диффузии антибиотика из сыворотки.

Уровень азитромицина в ЖСУ исследовали Pukander и Rautianen [49]. Однако этой работе также присущи описанные недостатки: образцы жидкости хранились до исследования при очень низкой температуре и были “контаминированы” антибиотиком, освобожденным из разрушенных фагоцитов.

Доказательства того, что значительная часть азитромицина находится внутри фагоцитов, представлены в исследовании с экспериментальными моделями инфекций среднего уха [50]. В этом исследовании средняя концентрация азитромицина в промывных водах среднего уха составила 0,1 мг/л через 24 ч после инфицирования, когда еще отсутствовали признаки воспаления. Спустя 48–72 ч после развития воспаления и миграции фагоцитов в среднее ухо уровень азитромицина достиг 0,38–0,72 мг/л. Следует отметить, что на данном этапе приблизительно 75% антибиотика находилось внутри клеток, и концентрация в интерстициальной жидкости существенно не отличалась от показателей, зарегистрированных до развития воспаления (через 24 ч после инфицирования).

### **Направленный транспорт азитромицина: есть ли доказательства?**

Хорошо известно, что азитромицин накапливается внутри фагоцитов [34], которые мигрируют в очаги инфекции и воспаления, где при определенных условиях они высвобождают азитромицин. В результате была выдвинута гипотеза, что фагоциты являются важным звеном в механизме целевой доставки азитромицина к участку инфекции [51]. Сопоставление фактов показывает, что эта гипотеза не соответствует действительности и что транспорт азитромицина с фагоцитами если и имеет, то очень незначительное клиническое значение.

Основной недостаток гипотезы направленной доставки состоит в том, что азитромицин обычно высвобождается из фагоцитов только при наличии очень низкой внеклеточной концентрации. В одной из работ по этой теме авторы ссылаются на “жадное удерживание азитромицина фагоцитами” [52], а в другом исследовании с альвеолярными макрофагами показано, что азитромицин продолжает накапливаться внутри клеток даже при снижении концентрации азитромицина в сыворотке ниже порога чувствительности использованной методики [46]. Упомянутые данные (низкие концентрации азитромицина в ВЭЖ, преимущественно внутриклеточное нахождение азитромицина в промывных водах среднего уха) также противоречат гипотезе направленного транспорта и высвобождения азитромицина в очагах инфекции.

В одном из исследований было показано, что фагоцитоз *Staphylococcus aureus* может существенно усилить высвобождение азитромицина из макрофагов (80% в течение 1 ч по сравнению с 20% при отсутствии бактериальных стимулов) [51]. Важность этой находки, однако, достаточно трудно оценить, поскольку в этом же исследовании обнаружено, что

захват азитромицина макрофагами продолжается во время инкубации с *S. aureus*. Вероятно, большое количество или весь “добавочный” азитромицин, высвобождаемый из макрофагов при фагоцитозе, стремительно забирается обратно, и поэтому внеклеточная концентрация остается низкой.

### **Клинические данные об использовании новых макролидов при инфекциях дыхательных путей**

Азитромицин и кларитромицин проявили клиническую эффективность при лечении инфекций дыхательных путей [53, 54]. В этих исследованиях оценка клинического эффекта основывалась на ослаблении проявлений клинических симптомов заболевания.

В сравнительных исследованиях лечения инфекций дыхательных путей, проанализированных Peters и соавт. [53], при использовании азитромицина клиническое излечение составило 36–80%, а клиническая эффективность (излечение и улучшение) – 92–100%. Авторы не смогли выявить каких-либо убедительных причин широкого варьирования частоты клинического излечения. Бактериологическая эффективность азитромицина в этих исследованиях составила 52–93%. В сравнительных исследованиях частота клинического излечения инфекций дыхательных путей при использовании азитромицина составила 74–95%, бактериологическая эрадикация – 87–100%. По результатам обзора четырех исследований (3 сравнительных и 1 несравнительного), проведенных McLinn [55] у детей с ОСО, общая эффективность (клиническая и бактериологическая) азитромицина варьировала в пределах 60,5–87,5%. В то же время в 16 контролируемых клинических исследованиях действия кларитромицина при инфекциях дыхательных путей, в которых оценивалась микробиологическая эффективность, частота эрадикации *H. influenzae* была на уровне 54,5–100% [54].

Однако в некоторых публикациях результатов клинических исследований утверждалось, что новые макролиды имеют ограниченную эффективность при инфекциях дыхательных путей.

### **Внебольничная пневмония**

По данным клинических исследований внебольничных пневмоний, до появления антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* макролиды обладали высокой активностью, и в рекомендациях Американского торакального общества, опубликованных в 1993 г., они предлагались в качестве терапии выбора у пациентов с внебольничной пневмонией, не имеющих сопутствующих заболеваний [56].

Woodhead проанализировал руководства по лечению внебольничных пневмоний в четырех европейских странах [57]. Американское общество по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America) недавно выпустило рекомендации по антибиотикотерапии внебольничных пневмоний у взрослых пациентов без иммунной недостаточности [58]. Рекомендации зависят от того, был ли выделен возбудитель. Для амбулаторных больных с неустановленной этиологией, нуждающихся в антибактериальной терапии, предлагается использовать или макролид, или фторхинолон с хорошей активностью против *S. pneumoniae*, или доксициклин. Однако в некоторых регионах пенициллинорезистентные штаммы *S. pneumoniae* часто являются устойчивыми к макролидам. Более того, в некоторых регионах устойчивость к макролидам имеет большую распространенность, чем резистентность к пенициллину. Поэтому эти препараты должны с осторожностью назначаться при эмпирической терапии.

Для госпитализированных пациентов рекомендуется использовать  $\beta$ -лактамный антибиотик или его комбинацию с макролидом или фторхинолоном с хорошей антипневмококковой активностью. Если инфекция вызвана пенициллиночувствительным или умеренно резистентным *S. pneumoniae* (МПК <1 мг/л), то рекомендуется применять пенициллин или амоксициллин. Пероральные цефалоспорины и макролиды могут быть неподходящими для штаммов с умеренной устойчивостью.

В одной из последних статей [59] указывается на то, что современный рост частоты штаммов пневмококков, устойчивых к нескольким антибиотикам, дает основание сомневаться в эмпирическом выборе макролидов в популяции с высоким риском таких штаммов, и что современные рекомендации нуждаются в коррекции [60].

В сравнительном исследовании спарфлоксацина и рокситромицина при эмпирической терапии внебольничной пневмонии в группе рокситромицина у всех пациентов с доказанной гемофильной инфекцией терапия была неэффективной [61].

В одной из последних передовых статей заявлялось, что макролиды не могут быть антибиотиками выбора при лечении легионеллеза с учетом того, что фторхинолоны проявляют бактерицидную активность в различных экспериментальных моделях и у человека [62].

### **Обострение хронического бронхита**

Эффективность азитромицина оценивалась в открытом рандомизированном исследовании 142 госпитализированных и амбулаторных пациентов



с острыми гнойными обострениями хронического бронхита [63]. Микробиологическая эффективность составила 67,1% в группе азитромицина и 98,6% в группе амоксициллина/клавуланата и совпадала с показателями клинической эффективности. Из 69 пациентов, получавших азитромицин в этом исследовании, 34 (49,3%) выздоровели; у 12 (17,4%) отмечено улучшение, у 22 (31,9%) – неэффективность терапии. Напротив, из 73 пациентов группы амоксициллина/клавуланата 60 (82,2%) пациентов выздоровели, улучшение отмечено у 11 (15,1%), и неэффективность – у 1 (1,4%). У больных, принимавших азитромицин, персистенция *H. influenzae* наблюдалась в 50% случаев, *S. pneumoniae* – в 30%.

Сходные результаты получены в клиническом исследовании, в котором 21 госпитализированный пациент с обострением хронического бронхита получал азитромицин [64]. Пять (24%) пациентов были выведены из исследования в связи с персистенцией или рецидивом инфекции, вызванной *H. influenzae*, что требовало замены антибиотикотерапии. Более того, из 9 пациентов, у которых были выделены *H. influenzae*, только один (11%) был успешно пролечен азитромицином.

### **Острый средний отит**

В 60–70-х годах эритромицин был одобрен для лечения ОСО [65]. Многообещающие результаты также получены в ряде ранних клинических исследований азитромицина при ОСО [66, 67]. Однако увеличивающаяся частота устойчивости к макролидам *S. pneumoniae* [68] и частая клиническая неэффективность в последних клинических исследованиях ограничивают использование макролидов при данной инфекции.

В двух работах получены высокие показатели неэффективности азитромицина при ОСО [69, 70]. В одной из них наблюдалась высокая частота бактериологической неэффективности азитромицина у пациентов с ОСО, вызванным макролидорезистентным *S. pneumoniae* [69]. В другом исследовании бактериологическая неэффективность азитромицина при ОСО, обусловленным *H. influenzae*, достигла 67% и была сравнимой с показателями группы плацебо [70]. Авторы объяснили последние результаты концентрацией азитромицина в клетках, находившихся в инфицированной ЖСУ, что обусловило низкую концентрацию антибиотика во внеклеточной среде. Впоследствии они сообщили о корреляции между способностью антибиотика подавлять микроорганизмы в ЖСУ с лучшим клиническим исходом [71].

В другом исследовании у детей с ОСО, у кото-

рых антимикробная терапия была неэффективной, *S. pneumoniae* был выделен у 4 из 9 (44%) [72].

### **Секреторный средний отит**

Теоретически терапия секреторного среднего отита с помощью макролидных антибиотиков сопряжена с теми же проблемами, что и при ОСО. Доказательства этому получены при изучении проникновения кларитромицина в ЖСУ у детей с секреторным средним отитом [73]. Концентрация в среднем ухе превышала значения МПК для большинства потенциальных возбудителей, однако при лечении не достигнуто эрадикации *H. influenzae* у 47% детей. Кроме того, колонизация *H. influenzae* наблюдалась у 50% пациентов, у которых этот возбудитель отсутствовал до антибиотикотерапии.

### **Фарингит**

В многоцентровом исследовании, проведенном в 1993 г., сравнивалась клиническая эффективность азитромицина и феноксиметилпенициллина у детей со стрептококковым тонзиллофарингитом [74]. Клиническая эффективность азитромицина и феноксиметилпенициллина была сходной (98 и 100%, соответственно), а микробиологическая эффективность составила 95%. Кроме того, сообщалось о более быстром исчезновении симптомов стрептококкового тонзиллофарингита в группе азитромицина (3- и 5-дневные курсы) по сравнению с таковыми у пациентов, получавших феноксиметилпенициллин в течение 10 дней. Это сопровождалось меньшими затратами, несмотря на то что не было обнаружено разницы в частоте клинической эффективности [75].

Следует заметить, что в другом исследовании при равной клинической эффективности азитромицина и феноксиметилпенициллина частота эрадикации *S. pyogenes* была значительно ниже в группе азитромицина, чем в группе феноксиметилпенициллина: соответственно на 12-й день – 65 и 82% и на 25-й день – 55 и 80% [76].

Другое исследование азитромицина и феноксиметилпенициллина у детей с фарингитами показало, что при хорошей переносимости азитромицина его клиническая эффективность была ниже, чем у феноксиметилпенициллина (75% против 91%) [77]. Частота бактериологической неэффективности и рецидивов составила 14% (11/78 пациентов) для феноксиметилпенициллина и 46% (35/76) – для азитромицина. Более того, неожиданный высокий уровень резистентности к азитромицину (17%) обнаружен у *S. pyogenes*, выделенного во время включения в исследование. Авторы пришли к выводу,

что азитромицин не является эффективной альтернативой пенициллину при лечении фарингита, вызванного даже азитромициночувствительными штаммами.

## Выводы

Эритромицин нашел свое место в лечении инфекций дыхательных путей, особенно вызванных внутриклеточными возбудителями, такими, как микоплазмы, легионеллы и хламидии. Новые макролиды также широко используются для лечения инфекций дыхательных путей в соответствии с гипотезой об их уникальной способности проникать в ткани и более высокой *in vitro* активностью против *H. influenzae*.

Несмотря на то, что в рекомендациях Американского торакального общества и в более современных руководствах Американского общества по инфекционным заболеваниям макролиды рекоменду-

ются для эмпирического лечения внебольничной пневмонии, их эффективность как препаратов выбора или альтернативы для монотерапии является сомнительной.

Во многих странах получили распространение макролидорезистентные штаммы *S. pneumoniae*. Видимо, целесообразно назначать макролиды только при отсутствии подозрения на пневмококковую этиологию, когда наиболее вероятным возбудителем инфекции являются внутриклеточные микроорганизмы. Кроме того, макролиды имеют сравнительно низкую природную активность в отношении *H. influenzae*, которая уменьшается при снижении рН среды, наблюдаемой в дыхательных путях при инфекции. Несмотря на то что макролиды накапливаются внутри клеток, у многих из них создается низкая концентрация в интерстициальной жидкости, где локализуются основные возбудители инфекций дыхательных путей.

## Литература

1. Bryskier A., Agouridas C., Gasc J.C. Classification of macrolide antibiotics. In: Bryskier A., Butzler J.P., Neu H.C., Tulkens M.P., eds. Macrolides: chemistry, pharmacology and clinical use. Oxford, England: Blackwell 1993:5-66.
2. Bahal N., Nahata M.C. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992;26:46-55.
3. Kanatani M.S., Guglielmo B.J. The new macrolides azithromycin and clarithromycin. *West J Med* 1994;160:31-7.
4. Zuckerman J.M., Kaye K.M. The new macrolides: azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:731-45.
5. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
6. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993;49:346-50.
7. Langtry H.D., Brogden R.N. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997;53:973-1004.
8. Ednie L.M., Visalli M.A., Jacobs M.R., et al. Comparative activities of clarithromycin, erythromycin and azithromycin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1950-2.
9. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995;108(Suppl):43S-52S.
10. Centers for Diseases Control and Prevention: Drug-resistant *S. pneumoniae* – Kentucky and Tennessee, MMWR 1994;43:23.
11. Seppala H., Nissinen A., Jarvinen H., et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292.
12. Breiman R.F., Butler J.C., Tenover F.C., et al. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994;271:1831-5.
13. Doern G.V., Brueggemann, Holley H.P., et al. Antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* recovered from outpatients in the US during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1208-12.
14. Barry A.L., Fuchs P.C., Brown S.D. Macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolates from out-patients in the USA. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:139-40.
15. Marchese A., Debbia E., Pesce A., Schito G.C. Comparative activities of amoxicillin and 10 other oral drugs against penicillin-susceptible and resistant *S. pneumoniae* strains recently isolated in Italy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:170-3.
16. Linares J., Tubau F. Meningitis pneumococcica y cefalosporinas de tercera generacion. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1996;14:1-6.
17. Martinez-Martinez L., Lopez-Hernandez I., Pascual A. et al. Resistance of *S. pneumoniae* to penicillin, erythromycin and third generation cephalosporins in Seville, Southern Spain. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:382-5.
18. Felmingham D., Gruneberg R.N. Comparative in vitro activity of 16 antimicrobials against 5442 community-acquired, lower respiratory tract pathogens: The Alexander Project 1997. 36th IDSA, Denver; 1998: Abstract no 198 [Fr].
19. Nakae M., Murai T., Kaneko Y., et al. Drug resistance in *S. pyogenes* isolated in Japan (1974–1975). *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12:427-8.
20. Fujita K., Muroto K., Yoshikawa M., et al. Decline of ery-

- thromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr Infect Dis* 1994;13:1075-8.
21. Seppala H., Klaukka T., Vuopio-Varkila J., et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997;337:441-6.
  22. Perez-Trallero E., Urbiena M., Montes M., Ayestaran I., et al. Emergence of *S. pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1998;17:25-31.
  23. Cornaglia G., Ligozzi M., Mazzariol A. et al. Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *S. pyogenes* in Italy, 1993-1995. *Emerg Infect Dis* 1996;2:339-43.
  24. Borzani M., De Luca M., Varotto F. A survey of susceptibility to erythromycin amongst *S. pyogenes* isolates in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:457-8.
  25. Cocuzza C.E., Mattina R., Mazzariol A., et al. High incidence of erythromycin-resistant *S. pyogenes* in Monza (Northern Italy) in untreated children with symptoms of acute pharyngotonsillitis: an epidemiological and molecular study. *Microbiol Drug Res* 1997;3:371-8.
  26. Hardy D.J., Swanson R.N., Rode R.A., et al. Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *H. influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin its major metabolite in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1407-13.
  27. Olsson-Liljequist B., Hoffman B.M. In vitro activity of clarithromycin combined with its 14-hydroxy metabolite A-62671 against *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl A):11-7.
  28. Jorgensen J.H., Maher L.A., Howell A.W. Activity of clarithromycin and its principal human metabolite against *H. influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1524-6.
  29. Haight T.H., Finland M. The antibacterial action of erythromycin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952;81:175-83.
  30. Schlossberg D. Azithromycin and clarithromycin. *Med Clin North Am* 1995;79:803-15.
  31. Jossart G.H., Erdman G.R., Steury J.C., et al. Effects of pH and protein binding on middle ear antimicrobial drug penetration may explain acute otitis media treatment failures. In: Lim D.J., Bluestone C.D., Klein J.O., Nelson J.D., Orga P.L., eds. *Recent Advances in Otitis Media*. Proceedings of the Fifth International Symposium. Fort Lauderdale: Decker Periodicals, 1991:446-9.
  32. Bodem C.R., Lampton L.M., Miller D.P., Everett E.D. Endobronchial pH. Relevance to aminoglycoside activity in Gram-negative bacillary pneumoniae. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:39-41.
  33. Garrison M.W., Malone C.L., Eiland J., et al. Influence of pH on the antimicrobial activity of clarithromycin and 14-hydroxyclearithromycin against *H. influenzae* using an in vitro pharmacodynamic model. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:139-45.
  34. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissue. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(Suppl A):73-82.
  35. Washington J.M., Wilson W.R. Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use. *Mayo Clin Proc* 1985;60:189-203.
  36. Kohno Y., Ohta K., Suwa K., et al. Autobacteriographic studies of clarithromycin and erythromycin in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:562-7.
  37. Krohn K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:864-8.
  38. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
  39. Barza M., Cuchural G. General principles of antibiotic tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 1985;15 (Suppl A):59-75.
  40. Ryan D.M., Cars O. A problem in the interpretation of beta-lactam antibiotic levels in tissues. *J Antimicrob Chemother* 1982;12:281-4.
  41. Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides and streptogramins: effect on extracellular pathogens. *Clin Infect Dis* 1998;27:28-32.
  42. Barza M. Approaches to the measurement of antibiotic concentrations in tissues. *Res Clin Forums* 1990;12:15-22.
  43. Honeybourne D., Baldwin D.R. The site concentration of antimicrobial agents in the lung. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:249-60.
  44. Conte J.E., Golden J., Duncan S., et al. Single dose intrapulmonary pharmacokinetics of azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin and cefuroxime in volunteer subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1617-22.
  45. Patel K.B., Xuan D., Tessier P.R., et al. Comparison of bronchopulmonary pharmacokinetics of clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2375-9.
  46. Johnson J.D., Hand W.L., Francis J.B., King-Thompson N., Corwin R.W. Antibiotic uptake by alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1980;95:429-39.
  47. Panteix G., Guillaumond B., Harf R., et al. In vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):1-4.
  48. Gan V.N., Mccarty J.M., Chu S.Y., et al. Penetration of clarithromycin into middle ear fluid of children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:39-43.
  49. Pukander J., Rautianen M. Penetration of azithromycin into middle ear effusions in acute and secretory otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 (Suppl C):53-61.
  50. Girard A.E., Comochowski C.R., Faiella J.A. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocytic infiltration into sites of localised infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 (Suppl C):9-19.
  51. Gladue R.P., Bright G.M., Isaacson R.E., Newborn M.F. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:277-82.
  52. Schentag J.J., Ballow C.H. Tissue-directed pharmacokinetics. *Am J Med* 1991;91(Suppl A):5-11.
  53. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drug* 1992;44:750-799.

54. Langtry H.D., Brogden R.N. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs* 1997;53:973-1004.
55. McLinn S. Double blind and open label studies of azithromycin in management of acute otitis media in children: a review. *Pediatr Inf Dis J* 1995;14 (Suppl):S62-6.
56. Niedermann M.S., Bass J.B., Campbell G.D., et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
57. Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines - An international comparison. *Chest* 1998;113 (Suppl 3):183S-7S.
58. Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A., File T.M. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-38.
59. Rello J. Prescriptions of macrolides in community-acquired pneumonia. *Chest* 1998;113:1155-8.
60. Fogarty C. Bacteriostatic treatment failure with azithromycin in community-acquired pneumococcal pneumonia: a report of 3 patients infected with erythromycin-resistant and penicillin- and cephalosporin-nonsusceptible strains treated successfully with levofloxacin. ICAAC 1998, San Diego: Abstract L-102.
61. Ortqvist A., Valtonen M., Cars O., et al. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 1996;110:1499-506.
62. Edelstein P.H. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: Time for a change. *Ann Intern Med* 1998;129:328-30.
63. Beghi G., Berni F., Carratu L., et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother* 1995;7:146-52.
64. Davies B.I., Maesen F.P.V., Gubbelmans R. Azithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis: an open clinical, microbiological and pharmacokinetic study. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:743-51.
65. Ginsburg C.M., Eichenwald H.F. Erythromycin: a review of its uses in pediatric practice. *J Pediatr* 1976;89:872-84.
66. Mohs E., Rodriguez-Solares E., Rivas E., El Hoshy Z. A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):73-9.
67. Schaad U.B. Multicentre evaluation of azithromycin in comparison with co-amoxycylav for the treatment of acute otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):81-8.
68. Fasola E.L., Bajaksouzian S., Appelbaum P.C., Jacobs M.R. Variation in erythromycin and clindamycin susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* by four test methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:129-34.
69. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P., et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin. ICAAC 1997, Toronto: Abstract K-103.
70. Dagan R., Leibovitz E., Jacobs M., et al. Bacteriologic response to acute otitis media caused by *H. Influenzae* treated with azithromycin. ICAAC 1997, Toronto: Abstract K-102.
71. Dagan R., Leibovitz E., Greenberg D., et al. Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:776-82.
72. Brook I., Gober A.E. Microbiology of persistent otitis media. ICAAC 1998, San Diego: Abstract MN-35.
73. Sundberg L., Cederberg A. Penetration of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite into middle ear effusion in children with secretory otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:299-307.
74. Hamill J. Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl E):89-94.
75. Carbon C., Hotton J.M., Pepin L.F., et al. Economic analysis of antibiotic regimens used in the treatment of pharyngitis: a prospective comparison of azithromycin versus roxithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 (Suppl C):151-61.
76. Schaad U.B., Heynen G. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:791-5.
77. Pacifico L., Scopetti F., Ranucci A., et al. Comparative efficacy and safety of 3-day azithromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1005-8.

## Комментарий редакции к статье К. Карбона и М.Д. Пула

Вопрос о выборе antimicrobных препаратов для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей – один из самых широко обсуждаемых среди клиницистов и микробиологов. Однако в большинстве рекомендаций по лечению пациентов с инфекциями дыхательных путей основное место принадлежит  $\beta$ -лактамным и макролидным антибиотикам.

В настоящее время макролиды, благодаря их доказанной клинической эффективности и профилю безопасности, прочно утвердились как препараты выбора или альтернативы при лечении внебольничной пневмонии (руководства IDSA, 1998, ESCAP, 1998), обострения хронического бронхита (Gorbach S.L. et al., 1999). Тем с большим интересом воспринимается статья К. Карбона и М.Д. Пула "Значение новых макролидов...", написанная в полемическом ключе и приглашающая читателей пересмотреть роль и место современных макролидов в лечении внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Авторы справедливо указывают, что широкое применение макролидов в клинической практике привело к селекции и распространению резистентных штаммов ряда возбудителей дыхательных путей, прежде всего *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*. Они подчеркивают, что пневмококки, устойчивые к пенициллину, в ряде стран в 40–50% случаев стали резистентными к эритромицину и другим макролидам.

Однако следует отметить, что, во-первых, частота резистентности *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, возможно, ввиду различной политики применения макролидов в отдельных странах весьма вариабельна. Так, например, в России устойчивость пневмококков к эритромицину на фоне низкой частоты резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину (<5%) не превышает 5%, а приобретенная резистентность к макролидам у *S. pyogenes* выявляется в 10–15%. Во-вторых, до настоящего времени отсутствуют достоверные клинические свидетельства меньшей клинической эффективности макролидов или увеличения частоты осложнений после их применения у пациентов с внебольничной пневмонией, острым синуситом и обострением хронического бронхита.

Утверждение о природной низкой чувствительности *Haemophilus influenzae* к новым макролидам также не бесспорно. Так, диапазон МПК азитромицина для этого микроорганизма составляет 0,06–2,0 мг/л, что следует считать приемлемым с терапевтической точки зрения, особенно с учетом высоких тканевых концентраций препарата.

Формально верно высказываемое авторами предположение о меньшей активности макролидов против внеклеточных возбудителей, поскольку создаваемые этими

антибиотиками – азитромицином и кларитромицином – концентрации во внеклеточной жидкости, находящиеся в динамическом равновесии с сывороточными концентрациями, являются низкими. Однако, например, относительно низкий тканевой аффинитет и, как следствие этого, высокие сывороточные концентрации рокситромицина не дают ему клинических преимуществ перед азитромицином и кларитромицином.

Очевидно, основными в конечной оценке эффективности антибиотиков являются результаты контролируемых рандомизированных клинических исследований, которые не всегда коррелируют с известными микробиологическими и фармакокинетическими преимуществами / недостатками отдельных препаратов. Более низкая микробиологическая эффективность макролидов показана только при лечении острого среднего отита и стрептококкового тонзиллофарингита.

При других инфекциях нижних и верхних отделов дыхательных путей, в частности при внебольничных пневмониях и обострениях хронического бронхита, убедительных данных о преимуществах  $\beta$ -лактамов перед макролидами не получено.

Существует иная точка зрения, изложенная в декабре 1999 г. видными американскими пульмонологами E.N. Vergis и V.L. Yu в передовой статье в Eur J Clin Microbiol Infect Dis (1999; 18: 847-51) о том, что "не рекомендуется монотерапия [внебольничной пневмонии]  $\beta$ -лактамными препаратами, так как исходя из результатов многочисленных этиологических исследований эмпирические режимы должны перекрывать атипичные патогены".

Таким образом, пока нет достаточных оснований пересматривать место макролидов при инфекциях дыхательных путей. Проблема заключается в том, что, несмотря на огромное количество работ, посвященных вопросам антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей, неразрешенным является вопрос о корреляции данных о чувствительности *in vitro* с клиническими исходами.

Проведенные исследования на небольших группах пациентов показывают сходные результаты терапии пневмонии, вызванной пенициллиночувствительными или пенициллинорезистентными, макролидоочувствительными или макролидорезистентными *S. pneumoniae* (Pallares R. et al., 1995; Hofmann J., 1995).

Будущие широкомасштабные и хорошо спланированные исследования помогут определить место различных классов антибиотиков в терапии, прежде всего внебольничной пневмонии и обострений хронического бронхита.

Редакция будет признательна читателям за мнения, отзывы и комментарии и приглашает к дискуссии по этому, несомненно, заслуживающему внимания вопросу.