

С.В.Яковлев, Л.И.Дворецкий

**ИНФЕКЦИОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА:
ЛОГИКА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО АНТИБИОТИКА**

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова

В структуре назначений антибактериальных препаратов в амбулаторной практике одно из ведущих мест занимает хронический бронхит (ХБ). Примерно половина случаев обострения ХБ непосредственно связана с инфекцией и требует назначения антибиотиков. В плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого века установлено, что антибиотики приводят к более быстрому исчезновению симптомов обострения, укорачивают сроки выздоровления и увеличивают длительность межрецидивного периода [1,28].

Для лечения обострения ХБ обычно рекомендуют 3 группы антибактериальных препаратов:

- бета-лактамы — амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил, цефаклор);
- макролиды — эритромицин, кларитромицин, азитромицин;
- фторхинолоны, преимущественно препараты нового поколения — левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин.

В сложившейся клинической практике в дополнение к указанным антибиотикам часто используют также ко-тримоксазол.

В конце 90-х годов прошлого века были получены многочисленные экспериментальные и клинические данные, позволяющие критически переосмыслить существующие рекомендации и разработать новые стандарты антибактериальной терапии инфекционного обострения ХБ.

Обоснования выбора антибиотика

Выбор антибактериального препарата для лечения инфекционного заболевания обычно основывается на трех главных критериях:

- природная активность антибиотика *in vitro* против основных возбудителей заболевания;
- уровень приобретенной резистентности возбудителей в популяции;
- доказанная клиническая эффективность антибиотика в контролируемых сравнительных исследованиях.

Последнему критерию в последние годы придается определяющее значение с позиций доказательной медицины. Это, безусловно, верно при подавляющем большинстве инфекционных заболеваний. Однако при внебольничных респираторных инфекциях, в

превую очередь при ХБ, результаты контролируемых клинических исследований не могут служить обоснованием для рекомендаций по выбору антибиотика, так как чувствительность таких исследований по выявлению различий между препаратами крайне низка. Для объяснения этого феномена можно привести 4 основные позиции, почему контролируемые сравнительные клинические исследования не выявляют различий в эффективности антибиотиков при ХБ:

- 1) высокая частота спонтанного выздоровления;
- 2) основная цель исследований — оценка клинического, а не бактериологического эффекта;
- 3) "жесткость" отбора пациентов в исследование;
- 4) малая выборка больных.

При многих внебольничных респираторных инфекциях уровень спонтанного клинического выздоровления достаточно высок, и при обострении ХБ он выше 90%, поэтому для выявления значимых различий в клинической эффективности антибиотиков в исследование следует включать несколько тысяч пациентов, что мало реально. В этой связи при инфекциях с высоким уровнем спонтанного выздоровления основное внимание должно уделяться не столько клиническому, сколько бактериологическому эффекту, т.е. способности антибиотика элиминировать возбудителя из бронхов. Однако при ХБ во многих случаях сложно оценить истинный уровень эрадикации возбудителей на фоне лечения, так как положительный клинический эффект обычно сопровождается прекращением выделения гнойной мокроты, но при этом совсем не обязательно, что возбудитель элиминирован из бронхов, т.е. случаи так называемой предполагаемой эрадикации, которые относят к положительному бактериологическому эффекту, совсем не обязательно соответствуют истинному уровню эрадикации.

Еще одна причина лимитации контролируемых исследований в выявлении различий антибиотиков — чрезмерная "жесткость" протоколов по критериям включения пациентов в исследования. Как правило, большинство исследований исключают больных с серьезной сопутствующей патологией, тяжелым обострением, в некоторых исследованиях лимитирован возраст пациентов. Поэтому в исследованиях обычно не анализируются случаи заболевания с более серьезным прогнозом и те клинические ситуации, при которых можно ожидать этиологическую роль возбудителей с более высоким уровнем антибиотикорезистентности.

Какие же критерии выбора антибиотика при ХБ могут быть использованы вместо клинических? В последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие, что наиболее точно прогноз клинической и бактериологической эффективности антибиотика при респираторных инфекциях может быть осуществлен на основании сопоставления активности антибиотика *in vitro* и его концентраций в крови/очаге инфекции, т.е. фармакодинамике антибиотика. Выявлена прямая и тесная корреляционная зависимость между фармакодинамическими показателями и уровнем эрадикации возбудителя из очага инфекции. Эрадикация возбудителя при хронических инфекциях, в частности ХБ, является наиболее важным фактором благоприятного прогноза. Установлено, что эрадикация *Haemophilus influenzae* из бронхиального секрета при обострении заболевания способствует замедлению прогрессирования структурных изменений в бронхах, восстановлению активности факторов местной защиты легких, удлинению сроков ремиссии заболевания (табл.1) [23,24].

На основании вышеизложенных положений можно сформулировать основные критерии выбора антибиотика для лечения инфекционного обострения ХБ:

- природная активность антибиотика *in vitro* против основных возбудителей заболевания;
- уровень приобретенной резистентности возбудителей в популяции;
- фармакодинамика антибиотика в отношении *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*;
- способность антибиотика вызывать элиминацию возбудителя из бронхов.

Активность антибактериальных препаратов против *H.influenzae* и *S.pneumoniae*

В этиологии инфекционного обострения ХБ могут принимать участие различные бактерии и вирусы, но преобладающее значение имеют два микроорганизма — *H.influenzae* и *S.pneumoniae*, на долю которых в сумме приходится 60–80% случаев обострения [2].

Поэтому в антимикробном спектре антибиотиков для лечения ХБ наиболее важным являются их активность против этих двух микроорганизмов, а также частота устойчивых штаммов в популяции. Наиболее репрезентативные обобщенные данные по

Таблица 1

Положительные эффекты элиминации возбудителя из бронхиального секрета при обострении ХБ

Ускорение исчезновения симптомов обострения и сроков выздоровления

Замедление прогрессирования морфофункциональных патологических изменений бронхолегочной ткани

Удлинение сроков ремиссии

Ограничение селекции резистентности в популяции

чувствительности внебольничных респираторных патогенов в настоящее время представлены в многоцентровом исследовании *PROTECT* [16,20]. Активность антибиотиков в отношении *H.influenzae* и *S.pneumoniae* представлена в табл.2 и 3.

Haemophilus influenzae

Наиболее выраженной активностью *in vitro* в отношении гемофильной палочки обладают амоксициллин/клавуланат, цефиксим, азитромицин и фторхинолоны; чувствительность микроорганизма к амоксициллину, цефаклору, эритромицину и кларитромицину существенно ниже. Однако, если практически все штаммы гемофильной палочки проявляют хорошую чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефиксиму и фторхинолонам, то к азитромицину есть штаммы, проявляющие высокий уровень устойчивости со значением МПК > 16 мг/л. Исследователи подчеркивают, что настоятельно увеличивает в последние годы количества штаммов гемофильной палочки с высоким уровнем устойчивости к кларитромицину, что может способствовать росту резистентности к другим макролидам и азитромицину, так как механизм устойчивости к этим антибиотикам одинаков [20].

Согласно критериям *NCCLS* большинство штаммов *H.influenzae* (>90%) чувствительны к азитромицину и кларитромицину (критерии чувствительности для эритромицина не разработаны). Однако уровень активности всех макролидов против *H.influenzae*

Таблица 2

Сравнительная активность антибактериальных препаратов *in vitro* в отношении 2948 клинических штаммов *H.influenzae* [6]

Антибиотик	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	%ЧШ
Амоксициллин	0,5	>16	0,12–>16	80,6
Амоксициллин/ клавуланат	0,5	1	0,12–8	99,9
Цефаклор	4	8	0,5–64	94,4
Цефуроксим	0,5	2	0,12–>32	99,4
Цефиксим	0,03	0,06	0,008–1	100
Эритромицин	4	8	0,25–>64	–
Кларитромицин	8	16	0,25–>64	89,4
Азитромицин	1	2	0,06–>16	99,8
Ципрофлоксацин	0,015	0,015	0,008–4	99,9
Левифлоксацин	0,015	0,015	0,008–2	100
Моксифлоксацин	0,015	0,03	0,008–4	99,9
Ко-тримоксазол	0,06	4	0,03–>16	81,3

Примечание. Здесь и в табл.3: %ЧШ — процент чувствительных штаммов, МПК — минимальная подавляющая концентрация.

Таблица 3

Сравнительная активность антибактериальных препаратов *in vitro* в отношении 3362 клинических штаммов *S.pneumoniae*, выделенных в различные странах Европы [7]

Антибиотик	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	%ЧШ
Пенициллин	0,015	2	73,2
Амоксициллин/ клавуланат	0,03	2	97,5
Цефаклор	1	>64	70,2
Цефуроксим	0,06	8	80,6
Цефиксим	0,25	32	73,2
Эритромицин	0,06	>64	74,9
Кларитромицин	0,03	>32	75,0
Азитромицин	0,12	>64	75,1
Левифлоксацин	1	1	99,8
Моксифлоксацин	0,12	0,25	99,9
Ко-тримоксазол	11	48	66,3

очень невысокий, в частности значения МПК₉₀ для эритромицина и кларитромицина составляют 8 мг/л, для азитромицина чуть ниже — 2 мг/л (критерий чувствительности NCCLS для азитромицина 4 мг/л и ниже, для кларитромицина 8 мг/л и ниже) [29]. В любом случае даже максимальные концентрации эритромицина, кларитромицина и азитромицина в крови (соответственно 2,5, 2,0 и 0,5) не достигают значений МПК₉₀ для *H.influenzae*, что не позволяет ожидать надежного клинического эффекта. Концентрации макролидных антибиотиков в тканях бронхолегочной системы обычно превышают их концентрации в крови, однако следует учитывать факт уменьшения активности этих препаратов против *H.influenzae* при снижении pH, что наблюдается при воспалительных процессах в верхних и нижних отделах дыхательных путей, особенно при гнойных процессах.

Streptococcus spneumoniae

В последние годы наблюдается снижение чувствительности пневмококков ко многим антибактериальным средствам. По данным исследования PROTECT [16], наибольшая чувствительность пневмококков сохраняется к новым фторхинолонам и амоксициллин/клавуланату. В то же время устойчивость *S.pneumoniae* к бензилпенициллину составила 27%.

Наряду с устойчивостью к пенициллину, отмечается рост устойчивых штаммов *S.pneumoniae* к эритромицину и другим макролидным антибиотикам, причем устойчивость к последним возрастает как среди пенициллиночувствительных, так и пенициллинрезистентных штаммов пневмококка. Большинство пенициллин-резистентных штаммов пневмокок-

ка также устойчивы к макролидам. Устойчивость *S.pneumoniae* к 14- и к 15-членным макролидам перекрестная, если микроорганизм устойчив к эритромицину, то с высокой вероятностью он будет устойчив и к кларитромицину, и к азитромицину. Высокий уровень устойчивости ко всем макролидным антибиотикам (около 25%) объясняет снижение их клинической эффективности при пневмококковых инфекциях.

По данным исследования *Alexander Project*, в Европейских странах в 1999 г. частота эритромицин-резистентных штаммов пневмококка составила от 7,8 до 35,2% (в среднем 17,2%), причем в большинстве стран (в том числе и в России) уровень резистентности *S.pneumoniae* к макролидам превышал резистентность к пенициллину. Уровень резистентности *S.pneumoniae* к пенициллину и макролидам также различен: большинство штаммов пневмококков характеризуется невысоким уровнем резистентности к пенициллину (значения МПК составляют 0,12–2 мг/л, реже до 8 мг/л), в то же время у резистентных к эритромицину штаммов *S.pneumoniae* отмечаются высокие значения МПК (>16 мг/л). Не удивительно, что значения МПК₉₀ *S.pneumoniae* для амоксициллина составляет 2 мг/л, а эритромицина, кларитромицина и азитромицина — более 32 мг/л, причем этот показатель увеличился за 3 года (с 1992 по 1995 г.) для амоксициллина с 1 до 2 мг/л, а для макролидов с 0,12 до 32 мг/л [29]. Приводятся данные, что большинство макролид-резистентных штаммов *S.pneumoniae* характеризуется очень высоким уровнем устойчивости — значения МПК₉₀ для кларитромицина составляют 256 мг/л, а для азитромицина — более 256 мг/л. Авторы отмечают, что эти значения МПК существенно превышают максимальные концентрации антибиотиков в тканях бронхолегочной системы, в связи с чем эффективность макролидов при этих инфекциях сомнительна [26].

Устойчивость *S.pneumoniae* к макролидам прямо связана с частотой применения этих препаратов. Приводятся данные о росте резистентности стрептококков к макролидам в Финляндии с 5 до 13%, что было связано с увеличением их потребления в 3 раза; в результате последующего уменьшения использования макролидов уровень резистентности снизился до 8,6% [30]. Сходные данные приводятся по Японии: в результате снижения потребления макролидов в 2,5–3 раза частота резистентности стрептококков к эритромицину снизилась с 62 до 1–3% [17]. Анализ, проведенный в Финляндии, показал, что существует тесная прямая зависимость между частотой резистентности пневмококков к макролидам и потреблением этих препаратов ($p=0,007$), причем такая зависимость не выявлена для бета-лактамов [27].

Показано, что применение макролидных антибиотиков существенно увеличивает частоту носительства у детей как макролид-, так и пенициллин-резистентных пневмококков [19]. Имеются данные, что "ответствен-

Предикторы эффективности антибактериальных средств

Показатель эффективности	Характеристика	Предиктор эффективности	Препараты
$T > \text{МПК}$	Время, в течение которого концентрации антибиотика в крови/тканях превышают значение МПК возбудителя	40–50%	Пенициллины, цефалоспорины, эритромицин, кларитромицин
$AUC/\text{МПК}$	Отношение площади под фармакокинетической кривой концентрация — время в интервале 0–24 часа к значению МПК возбудителя	>25	Азитромицин, фторхинолоны, аминогликозиды

ны" за рост устойчивости *S.pneumoniae* полусинтетические длительно действующие макролиды — прежде всего азитромицин и кларитромицин [5].

Фармакодинамика антибиотиков при ХБ и эрадикация возбудителей

Фармакодинамика изучает выраженность антибактериального эффекта препарата в отношении конкретного возбудителя в очаге инфекции на основании сопоставления концентраций антибиотика в динамике и величины МПК. Выраженность действия антибиотика на микроорганизм определяется величиной МПК. Однако этот показатель не может быть использован для определения клинического эффекта *in vivo*, так как воздействующие на микроорганизм концентрации антибиотика в крови и тканях макроорганизма не постоянны, а изменяются со временем. На основании экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* были установлены параметры, довольно точно отражающие бактериологический (и клинический) эффект антибиотика. Такими интегральными показателями, позволяющими прогнозировать клиническую эффективность антибиотиков (предиктор эффективности), являются $T > \text{МПК}$ и $AUC/\text{МПК}$ (табл.4).

Для бета-лактамов и макролидных антибиотиков (кроме азитромицина) бактерицидный эффект достигается при достижении концентраций в крови, превышающих значение МПК, причем дальнейшее повышение их концентраций не сопровождается усилением эффекта. Общее количество убитых микроорганизмов находится в прямой зависимости от времени, в течение которого концентрации антибиотика в крови превышают значения МПК. На основании экспериментальных исследований было установлено, что для достижения адекватного клинического эффекта концентрации этих антибиотиков, превышающих МПК, должны поддерживаться в течение минимум 40% интервала между введениями препарата [7].

Клиническая эффективность фторхинолонов, аминогликозидов и азитромицина является функцией не только времени превышения МПК, но и величины максимальных концентраций в крови. Поэтому параметром, определяющим эффективность этих антибио-

тиков, является интегральный показатель $AUC/\text{МПК}$ (отношение площади под фармакокинетической кривой к МПК). Предиктором положительного клинического эффекта при применении фторхинолонов и азитромицина является величина $AUC/\text{МПК}$ равная 25 или выше при инфекциях, вызванных *S.pneumoniae* и *H.influenzae* [13–15].

На основании сопоставления динамики концентраций антибиотиков в крови и значений МПК было установлено.

1. Для бета-лактамов и макролидов эффективные концентрации в крови, превышающие МПК для *S.pneumoniae* в течение 40–50% интервала дозирования, достигаются при применении амоксициллина, амоксициллин/клавуланата, цефуроксима, цефтриаксона, эритромицина и кларитромицина [8,13]. В то же время при инфекциях, вызванных устойчивыми пневмококками, только амоксициллин в дозе 1 г и цефтриаксон сохраняют эффективные концентрации в полости среднего уха в течение более 40% времени интервала дозирования. Величина $T > \text{МПК}$ для цефуроксима и цефпрозила составляла 23 и 28% интервала дозирования [8]. Концентрации эритромицина и кларитромицина в крови не достигали значений МПК для устойчивых пневмококков.

В отношении *H.influenzae* эффективные концентрации в крови достигались при применении амоксициллина, амоксициллин/клавуланата, цефиксима, цефподоксима, цефтриаксона, в меньшей степени — цефуроксима и не достигались при назначении эритромицина и кларитромицина [8,29].

2. Для фторхинолонов эффективная величина предиктора эффективности ($AUC/\text{МПК} > 25$) достигается в отношении *H.influenzae*; при пневмококковых инфекциях $AUC/\text{МПК} > 25$ достигается только у новых фторхинолонов с повышенной антипневмококковой активностью (левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Значение AUC азитромицина составляет около 3 мг·л/ч, следовательно, значения $AUC/\text{МПК}$ для чувствительных штаммов пневмококка составляют 50, для устойчивых — менее 0,1, для *H.influenzae* — 3 [14]. Таким образом, при лечении инфекций, вы-

званных *H.influenzae* и эритромициноустойчивыми пневмококками, эффективность азитромицина будет невысокой.

Результаты фармакодинамических исследований были подтверждены клиническими данными. Так, бактериологическая эффективность азитромицина при остром среднем отите была существенно ниже по сравнению с амоксициллином и цефаклором. При этом азитромицин обеспечивал эрадикацию 100% чувствительных штаммов пневмококка, а в случае устойчивых пневмококков в 100% наблюдалась бактериологическая неэффективность препарата [10]. В другом исследовании показано, что при применении азитромицина эрадикация чувствительных пневмококков составила 92%, а устойчивых — только 38% [22]. D.Nicolau [25] приводит данные, что концентрации азитромицина в жидкости, выстилающей эпителий бронхов, составляют около 2 мг/л, что недостаточно для надежного подавления большинства штаммов гемофильной палочки и пневмококков (средние значения МПК₉₀ равны соответственно 2 и более 64 мг/л). J.Garau и соавт. [18] приводят данные, что в случае эритромицин-резистентных штаммов пневмококка клинический успех на фоне кларитромицина или азитромицина наблюдался у 21% больных, которые в последующем были успешно вылечены бета-лактамами.

Сходные данные были показаны при инфекциях, вызванных *H.influenzae*: бактериологический успех (персистирование возбудителя) наблюдался у 71% больных, получавших лечение азитромицином по поводу острого среднего отита [9]. В исследовании R.Dagan и соавт. [11] показано, что эрадикация *H.influenzae* на фоне применения амоксициллин/клавуланата достигалась в 87%, а на фоне азитромицина — только у 33% больных.

Значение эрадикации *H.influenzae* при ХБ показано в исследовании P.Ball и соавт. [26]. У пациентов с обострением ХБ эрадикация *H.influenzae* на фоне применения гемифлоксацина была достоверно выше (82%) по сравнению с кларитромицином (62%), что коррелировало с частотой рецидивов обострения ХБ в 26-недельный период после окончания лечения (29 и 42% соответственно).

Другие исследователи также подтверждают, что устойчивость возбудителей респираторных инфекций к макролидам *in vitro* отчетливо связана с клиническим неуспехом терапии [3,21]. В то же время бета-лактамы в настоящее время сохраняют клиническую эффективность и при инфекциях, вызванных умеренно резистентными пневмококками [6,12].

Полученные в последние годы данные выявляют некоторые расхождения в критериях чувствительности *in vitro* и *in vivo*. Например, с микробиологических позиций все штаммы *H.influenzae* следует расценивать как чувствительные к макролидным антибиотикам, в то же время предлагаемые NCCLS-критерии чувствительности к макролидам скорее всего не являются адекватными. Критерий чувстви-

тельности NCCLS в отношении *H.influenzae* для азитромицина составляет 4 мг/л, для кларитромицина — 8 мг/л. Однако, исходя из фармакодинамических данных, критерии чувствительности *H.influenzae* для азитромицина и кларитромицина должны составлять 0,12 и 0,25 мг/л, что более точно соответствует клиническим данным. Исходя из этих критериев, все штаммы *H.influenzae* следует признать устойчивыми к существующим макролидам. Фармакодинамические критерии чувствительности в настоящее время все больше завоевывают признание, так как более точно отражают клиническую ситуацию. На основании фармакодинамических критериев чувствительности можно сделать заключение, что макролидные антибиотики не являются адекватными средствами лечения инфекций, вызванных *H.influenzae* и устойчивыми штаммами пневмококка.

Заключение

Приведенный анализ экспериментальных и клинических данных позволяет сделать следующие выводы.

1. Современные рекомендации по выбору антибиотика при обострении ХБ не могут основываться только на результатах контролируемых клинических исследований, которые имеют существенные ограничения в выявлении различий в эффективности антибиотиков.
2. Определяющими факторами в рекомендациях по выбору антибиотика при ХБ являются: активность препарата против *H.influenzae* и *S.pneumoniae* и уровень устойчивости этих возбудителей в популяции; фармакодинамика антибиотика при респираторных инфекциях.
3. Эрадикация *H.influenzae* при лечении обострения ХБ является определяющим фактором выздоровления пациентов и улучшения долгосрочного прогноза.
4. Рост устойчивости пневмококков к макролидам сопровождается клиническим и бактериологическим неуспехом применения этих препаратов в отличие от пенициллинов, которые в увеличенных дозах сохраняют эффективность при лечении инфекций дыхательных путей, вызванных умеренно-резистентными пневмококками. В настоящее время накапливаются клинические данные, свидетельствующие о более низкой эффективности макролидов по сравнению с бета-лактамами при респираторных инфекциях. Кроме того, макролиды с пролонгированной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин) могут способствовать селекции резистентности в популяции.
5. Макролидные антибиотики обладают умеренной активностью *in vitro* в отношении второго по частоте возбудителя респираторных инфекций — *H.influenzae*. В то же время микробиологические критерии чувствительности этого возбудителя к макролидам требуют пересмотра, так как фарма-

динамические исследования отчетливо показывают, что на фоне лечения макролидами уровень концентраций в крови и тканях не обеспечивает надежной эрадикации *H.influenzae* из очага инфекции, что снижает эффективность терапии и ухудшает долговременный прогноз.

6. Современные программы антибактериальной терапии инфекционного обострения ХБ требуют критического пересмотра. На основании фармакоэпидемиологических и фармакодинамических исследований можно сделать следующие рекомендации.
 - Наиболее надежными препаратами при обострении ХБ у всех контингентов больных являются амоксициллин/клавуланат и новые фторхинолоны.
 - Макролидные антибиотики, включая азитромицин, существенно уступают по активности *in vitro* против двух основных возбудителей ХБ (пневмококк и гемофильная палочка), а также бактериологической эффективности лечения бета-лактамам и новым фторхинолонам и не могут рассматриваться в качестве средств 1-го ряда; макролиды могут резервироваться только для детей и подростков с гиперчувствительностью к бета-лактамам антибиотикам.
 - Низкая активность и высокий уровень устойчивости пневмококков и гемофильной палочки к цефалору и ко-тримоксазолу не позволяют рекомендовать эти препараты при ХБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anthonisen N.R., Manfreda J, Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
2. Anzueto A. Contemporary diagnosis and management of bronchitis. 2nd ed. Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co.; 1999.
3. Aubier M., Lode H., Gialdroni-Grassi G. et al. Sparfloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: a pooled data analysis of two studies. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 77 (suppl A): 73–82.
4. Ball P., Wilson R., Mandell L. et al. Gemifloxacin long-term exacerbations in bronchitis (GLOBE) study In: Program and abstracts of the 40th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto; 2000. P. 475, abstr. 812.
5. Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption. *J. Chemother.* 1999; 11 (suppl.): 35–43.
6. Choi E., Lee H. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 1346–1354.
7. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 25: 213–217.
8. Craig W.A., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15: 255–259.
9. Dagan R., Leibovitz E., Jacobs M. et al. Bacteriologic response to acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* treated with azithromycin. In: Program and abstract of the 37th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Toronto; 1997. Abstr. K-102.
10. Dagan R., Piglansky L., Yagupsky P., et al. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor, amoxicillin. *Ibid.* Abstr. K-103.
11. Dagan R., Johnson C.E., McLinn S. et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate versus azithromycin in acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19: 95–104.
12. Deeks S.L., Palacio R., Ruinsky R. et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1999; 103: 409–413.
13. Drusano G.L., Goldstein F.W. Relevance of the Alexander Project: pharmacodynamic considerations. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 38 (suppl. A): 141–54.
14. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacodynamics and pharmacokinetics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J. Chemother.* 1997; 9 (suppl.3): 38–44.
15. Dudley M.N. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics with special reference to the ketolide, telithromycin. *Am. J. Med.* 1991; 91 (suppl. 6A): 45S–50S.
16. Felmingham D., Reinert R., Hirakata Y., Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from PROTECT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl.1): 25–37.
17. Fujita K., Muroto K., Yoshikawa M., Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 1075–1078.
18. Garau J., Lonks J.R., Gomez L. et al. Failure of macrolide therapy in patients with bacteremia due to macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*. In: 5th International conference on the macrolides, azalides, streptogramins, ketolides and oxazolidinones (ICMAS-KO). Seville; 2000. Abstr. 7.09.
19. Guillemot D., Carbon C., Thibult N. et al. Macrolide use is associated with macrolide resistant (MRSp) and penicillin resistant (PRSp) *Streptococcus pneumoniae* [abstract]. In: 40th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Toronto; 2000. 463.
20. Hoban D., Felmingham D. The PROTECT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *H.influenzae* and *M.catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl.1): 49–59.
21. Jackson M.A., Burry V.F., Olson L.C. et al. Breakthrough sepsis in macrolide-resistant pneumococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 1996; 15: 1049–1051.
22. Jacobs M.R., Dagan R., Rose F.V. et al. Correlation of bacteriologic outcome and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in acute otitis media treated with amoxicillin-clavulanate and azithromycin. In: 39th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. 1999. 707, abstr.164.
23. Moxon E.R., Murphy T.F. *Haemophilus influenzae*. In: Principles and practice of infectious diseases (Vol. II). Eds. G.L. Mandell, J.E.Bennett, R.Dolin. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 2369–2378.
24. Murthy T.F., Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1067–1083.
25. Nicolau D. Clinical and economic implications of antimicrobial resistance for the management of community-acquired respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50 (suppl.1): 61–70.
26. Perez-Trallero E. Pneumococcal macrolide resistance — not a myth. *Ibid.* 2000; 45: 401–402.
27. Pihlajamaki M., Jalava J., Kaurila T. et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and antimicrobial consumption [abstract]. 10th European Congress Clin. Microbiol. Infect. Dis. 28–31 May, 2000, Stockholm, Sweden. *Clin. Microbiol. Infect.* 2000; 6 (suppl.1): 87.
28. Saint S., Bent S., Vittinghoff E. et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1995; 273: 957–960.
29. Schito G.C., Mannelli S., Pesce A., the Alexander Project Group. Trends in the activity of macrolide and beta-lactam antibiotics and resistance development. *J. Chemother.* 1997; 9 (suppl.3): 18–28.
30. Seppala H., Nissinen A., Jarvinen H. et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 292–297.

Поступила 24.09.02