

ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛАРИТРОМІЦИНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

С.О. Черенько, О.В. Іванкова, О.А. Журило, Ж.Е. В'ялих

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. У відкритому проспективному рандомізованому дослідженні за участю 36 хворих на хронічний туберкульоз, які виділяли мультирезистентні МБТ, вивчали бактеріостатичну активність крові у відношенні мікобактерій туберкульозу (МБТ) і клінічну ефективність кларитроміцину. Встановлено, що після прийому препарату у дозі 0,5 г у крові протягом 3-х год створюється середня бактеріостатична концентрація, яка знижується до низького рівня через 6 год. Хіміотерапія із залученням кларитроміцину дозволяє досягти значного клініко-рентгенологічного покращання за перші 3 міс лікування.

Ключові слова: хронічний туберкульоз легень, мультирезистентні мікобактерії туберкульозу, кларитроміцин.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛАРИТРОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С.А. Черенько, Е.В. Иванкова,
А.А. Журило, Ж.Э. Вялых

Резюме. В открытом проспективном рандомизированном исследовании с участием 36 больных с хроническим туберкулезом легких, которые выделяли мультирезистентные МБТ, изучали бактериостатическую активность крови в отношении МБТ и клиническую эффективность кларитромицина. Установлено, что после приема препарата в дозе 0,5 г в крови на протяжении 3-х час создается средняя бактериостатическая концентрация, которая снижается до низкого уровня через 6 час. Химиотерапия с использованием кларитромицина позволяет достичь значительного клинико-рентгенологического улучшения за 3 мес лечения.

Ключевые слова: хронический туберкулез легких, мультирезистентные микобактерии туберкулеза, кларитромицин.

EFFICACY OF CLARITHROMYCIN IN TREATMENT PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF LUNG TUBERCULOSIS

S.A. Cherenko, E.V. Ivankova,
A.A. Zhurilo, Gh.E. Vyalih

Summary. In open prospective randomized research, included 36 patients with chronic forms of multidrug resistant lung tuberculosis, were studied blood bacteriostatic activity against *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) and clinical efficiency of clarithromycin. Was established, that drug created moderate bacteriostatic concentration in blood during 3 hours after application 0,5 g, which was reduced up to low levels after 6 hours. Chemotherapy using clarithromycin allows to achieve significant clinical and radiological improvement for 3 months of treatment.

Key words: chronic forms of lung tuberculosis, multidrug resistant *Micobacterium tuberculosis*, clarithromycin.

Адреса для листування:

Черенько Світлана Олександрівна
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

ВСТУП

Макроліди широко використовують для лікування захворювання легень, яке викликається асоціацією мікроорганізмів *Mycobacterium avium complex* (MAC) [11, 12]. Це група атипичних умовно-патогенних мікобактерій, які на світлі не утворюють пігмент (нехромогенні), мають високу патогенність для птахів, однак малопатогенні для тварин і людей. За антигенними властивостями MAC ідентичні *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), але відрізняються від них за складом і кількістю жирних кислот (масляної, пальмітинової, туберкулостеаринової, олеїнової), які в значній мірі визначають їх патогенність, здатність спричинювати казеозне переродження, розпад макрофагів та блокаду клітинних ферментів — ліпази і протеаз [6, 13, 19, 20]. Вважають, що шар міколевої кислоти, який властивий МБТ на відміну від MAC, захищає її від дії макролідів [19, 24].

Один з основних механізмів захисту макроорганізму від збудника туберкульозу полягає в співвідношенні стану клітинного імунітету і патогенних властивостей мікобактерії — або макрофаг знешкоджує збудника туберкульозу, або мікобактерія руйнує макрофаг і безперешкодно розмножується [13, 15]. На MAC-інфекцію хворіють особи з недостатністю клітинної ланки імунітету — ВІЛ-інфіковані особи, пацієнти похилого віку, хворі на хронічні захворювання легень. Патологічний процес у легенях проявляється вогнищевою дисемінацією продуктивного характеру з хронічним перебігом [13, 16]. Характерною особливістю мікробної популяції при MAC-інфекції є те, що мікобактерії розташовані внутрішньоклітинно в альвеолярних макрофагах і повільно розмножуються [13, 15, 16]. При туберкульозі, через патогенні властивості МБТ, мікробна популяція в основному складається з мікроорганізмів,

що активно розмножуються і розташовані позаклітинно, а також незначної частини внутрішньоклітинно розташованих збудників, які повільно розмножуються або персистують. В процесі хіміотерапії склад популяції змінюється за рахунок збільшення кількості персистуючих форм [2, 9, 15].

При мультирезистентному туберкульозі склад мікробної популяції значно відрізняється — переважають мікобактерії, які розмножуються. При прогресуючих формах туберкульозу МБТ розташовані позаклітинно, при хронічних — внутрішньоклітинно. Питома вага персистуючих форм МБТ дуже невелика [1, 2, 15]. Режими хіміотерапії визначаються складом мікробної популяції. Для лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз застосовують препарати, які діють на весь спектр мікробної популяції: рифампіцин і ізоніазид — на поза- і внутрішньоклітинно розташовані МБТ, які активно і повільно розмножуються; стрептоміцин — на позаклітинно розташовані, що активно розмножуються; піразинамід (Z) — на поза- та внутрішньоклітинно розташовані, які персистують і повільно розмножуються [2, 14].

Для лікування хворих на MAC-інфекцію обирають препарати, що діють бактеріостатично і бактерицидно на внутрішньоклітинно розташовані збудники, найкращим з яких був би Z. Однак його активність у відношенні до атипівих мікобактерій, до яких належить MAC, значно нижча, ніж у відношенні до МБТ. Z належить до унікальних препаратів, дія якого досі повністю не встановлена. Дуже тривалий час вважали, що він діє на внутрішньоклітинні МБТ, які розмножуються або персистують в кислому середовищі макрофагів. Однак ні клінічні дослідження, ні дослідження, проведені на альвеолярних макрофагах, не підтвердили цієї гіпотези [10, 23]. На сьогодні вважають, що Z переважно діє на МБТ, які розташовані позаклітинно в кислому середовищі казеозних мас [23]. Препаратами вибору для лікування хворих на MAC-інфекцію можуть бути макроліди, які, за механізмом дії, пригнічують розмноження мікроорганізмів внаслідок блоку синтезу білка в клітині, а за фармакокінетичними властивостями накопичуються переважно в макрофагах [5].

За складом мікробної популяції мультирезистентний туберкульоз з хронічним торпідним перебігом дуже схожий на MAC-інфекцію [2, 10].

Активність макролідів у відношенні до *M. avium* зумовила великий інтерес до визначення активності препаратів цієї групи у відношенні до МБТ, враховуючи наявність обмеженого спектру протитуберкульозних препаратів та зростаючого рівня резистентності МБТ до 4–6 з цих препаратів. Однак, в дослідженнях *in vitro* виявили, що рівень мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) макролідів для МБТ менше рівня концентрації, яку ці препарати утворюють в крові. Серед макролідів найнижчу МІК для МБТ і MAC визначили у

кларитроміцину (Cl), тому тільки цей препарат рекомендують для лікування хворих на ці інфекції [11, 12]. Н. Tomioka і співавтори встановили, що МІК Cl *in vitro* знижується із підвищенням рН поживного середовища: так при рН=6,8 МІК Cl для МБТ становить 1,25 мг/л, а при рН=7,4 — 10 мг/л. Таким чином, Cl більш активний у відношенні до МБТ у кислому середовищі і цим пояснюють його синергізм з Z [8, 25]. Однак, у зв'язку з тим, що макроліди діють на мікроорганізми, які розташовані внутрішньоклітинно, їх активність у відношенні до МБТ *in vivo* значно перевищує їх активність *in vitro* [8, 21, 22, 25, 28]. При вивченні активності Cl у відношенні до МБТ J. Luna-Herrera і співавтори встановили, що його МІК знаходиться в межах 4–16 мг/л, але в макрофагах Cl має значно більшу активність і синергізм з рифампіцином [17]. Цей антибіотик протягом 8 тиж захищав від загибелі мишей, заражених МБТ, на відміну від контрольної групи тварин, яких не лікували. Автори рекомендують застосовувати Cl, як препарат II ряду в лікуванні хворих на туберкульоз.

Cl в комбінації з Z проявляє синергізм у відношенні до МБТ в макрофагах людини, а МІК цієї комбінації менша, ніж МІК кожного з препаратів окремо [17, 18]. Інші автори також відмічали, що активність Cl в людських макрофагах і альвеолярних пневмоцитах II порядку в 4–8 разів вища, ніж у поживному середовищі [8, 22, 28].

Результати цих досліджень (*in vitro* та *in vivo*) послужили підставою для застосування в лікуванні хворих на хронічні форми туберкульозу з мультирезистентними МБТ Cl переважно в дозі 0,5 1–2 рази на день [26, 27].

Мета дослідження — встановлення бактеріостатичної активності крові (БАК) у відношенні до МБТ, клінічної ефективності і безпечності Cl при лікуванні хворих на хронічний туберкульоз легень з мультирезистентними МБТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За єдиним протоколом відкритого проспективного рандомізованого дослідження обстежені 36 хворих на хронічний деструктивний туберкульоз легень, яких лікували у відділенні фтизіатрії Інституту фтизіатрії й пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. Одними з основних критеріїв включення пацієнтів у дослідження було виділення МБТ, резистентних до 4–7 протитуберкульозних препаратів; наявність деструктивного процесу (однієї або більшої кількості каверн) та хронічного перебігу захворювання (більше 2 років).

Основні клініко-рентгенологічні ознаки туберкульозного процесу, наявність та масивність бактеріовиділення (визначали за допомогою методу флотації та засіву), показники клінічних аналізів крові, сечі, біохімічного дослідження крові (рівень білірубину, активність АЛТ) оцінювали на початку дослідження і через 3 міс хіміотерапії.

У більшості хворих (у 15 з 18) після прийому СІ у дозі 0,5 визначали БАК у відношенні стандартного лабораторного штаму МБТ H37Rv за допомогою загальноприйнятого методу серійних розведень у рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека. Через 1,5; 3 та 6 год після прийому СІ з вени брали по 3 мл крові і розводили її в 2–256 разів рідким поживним середовищем. Потім ці розведення крові засівали молодію плівкою стандартного лабораторного штаму МБТ H37Rv. Пробірки поміщали в термостат на 12–13 днів. Відсутність до цього строку навіть невеликої плівки свідчила про повний бактеріостаз. Поверхня середовища в контрольних пробірках заростала культурою МБТ. Величину БАК оцінювали за найбільшим розведенням крові, при якому ще спостерігали затримку росту МБТ. Затримка росту в розведеннях 1:2 та 1:4 розцінювали як низьку активність, затримку росту в розведенні 1:8 і 1:16 — як середню, а в розведенні 1:32–1:64 і вище — як високу активність [4].

За принципом випадковості пацієнтів розподіляли на 2 групи по 18 осіб. В режим хіміотерапії хворих 1-ї групи включили СІ (Кларіцит виробництва Фармастарт, Україна) у дозі 0,5–0,75 1 раз на добу (0,5 застосовували у пацієнтів з масою тіла до 60 кг, в дозі 0,75 — понад 60 кг) у сполученні з етіонамідом (Et) у разовій добовій дозі 0,5; Z — 2,0; канаміцином (K) — 1; етамбутолом (E) — 1,6; ПАСК (PAS) — 12,0; офлоксацином (Ofl) в добовій дозі 0,8; у 2 прийоми. Для лікування застосовували тільки ті препарати, до яких МБТ хворих були чутливими. За такого профілю медикаментозної резистентності у пацієнтів 1-ї групи лікування проводили, як правило, 4 препаратами — CIPASOfZ (Z включали в режим хіміотерапії через його синергізм з СІ) [11, 17]. У 6 пацієнтів з резистентністю до більшої кількості препаратів у режимі хіміотерапії було 5 препаратів (крім названої комбінації ще K або E, або Et). До режиму хіміотерапії хворих 1-ї групи завжди входили СІ, Ofl, Z, PAS.

У 18 хворих 2-ї групи застосовували такий самий режим протитуберкульозної хіміотерапії за винятком СІ. Загальна кількість протитуберкульозних препаратів у режимі хіміотерапії була 4–3 і завжди призначали Ofl, Z, PAS. Залежно від профілю медикаментозної резистентності включали або виключали 1 або 2 протитуберкульозні препарати — Et, K, E.

Середній вік хворих: 1-ї групи становив $38,6 \pm 4,2$ року, 2-ї — $32,2 \pm 6,5$, переважали чоловіки — 12 (77,7%) та 13 (88,9%), тривалість захворювання — $2,8 \pm 0,6$ і $2,2 \pm 0,2$ року, відповідно. Туберкульозний процес характеризувався наявністю однієї або декількох каверн, масивними казеозними, інфільтративними та вогнищевими змінами в обох легенях, які виходили за межі 1 долі, інтоксикаційним синдромом (фебрильна

або субфебрильна температура, збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та ШОЕ).

В усіх пацієнтів обох груп МБТ були резистентними до 4–7 протитуберкульозних препаратів. У 14 хворих 1-ї групи та у 12 — 2-ї МБТ були резистентні до 5–6 протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду (H), рифампіцину (R), стрептоміцину (S), K, Et та E. У решти хворих (у 4 і 6, відповідно) МБТ були резистентні до 4 протитуберкульозних препаратів в такій комбінації: HRSK, HRSE, HRSEt. Таким чином, хворі обох груп мали однаковий профіль медикаментозної резистентності МБТ.

Відповідно до протоколу дослідження клінічну ефективність лікування оцінювали за результатами аналізу комплексу клініко-рентгенологічних і мікробіологічних показників:

- 1) покращання — зникнення клінічних симптомів хвороби (нормалізація температури тіла, зникнення або суттєве зменшення кашлю, кількості мокротиння, поліпшення або нормалізація показників периферичної крові); припинення бактеріовиділення (бактеріоскопічно й бактеріологічно); регресія каверн, інфільтративних і казеозних змін у легенях;
- 2) стан без змін;
- 3) погіршення.

Безпеку лікування оцінювали за частотою виникнення побічних явищ і змінами рівня показників лабораторних досліджень.

Дані клінічного, бактеріологічного обстеження і результатів лікування пацієнтів обробляли за параметричними й непараметричними методами статистики за допомогою інтегрованого пакета для статистичного аналізу «Ekel» [3]. Порівняння середніх групових значень та оцінку достовірності відмінностей визначали за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної та рангової статистики із застосуванням t-критерію Стюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівні БАК через 1, 3 та 6 год після одноразового прийому СІ у дозі 0,5 наведені в таблиці 1. Через 1,5 години після прийому (пік концентрації) СІ створював в крові переважно (у 86,7% хворих) середні бактеріостатичні рівні: затримувался ріст МБТ у поживному середовищі Проскауера-Бека у розведенні 1:8 у 8 (53,3%) пацієнтів, в розведенні 1:16 — у 5 (33,3%). Такі рівні БАК відповідають активності інших протитуберкульозних препаратів, таких як Et, E, K, Ofl [4]. Високий бактеріостатичний рівень (розведення 1:32) визначили у 1 (6,6%) пацієнта. Середні рівні БАК утримувались протягом 3 год у переважної у 14 (93,3%) кількості хворих і знижувались до низьких через 6 год у 100% хворих, що свідчить про швидке виведення з крові. У 1 (6,6%) хворого визначали низькі рівні БАК через 1,5 та 3 год після прийому СІ.

Таким чином, СІ створював у крові хворих переважно середні рівні БАК у відношенні до МБТ протягом 3 год, які через 6 год знижувалися до низьких.

Показники ефективності після 3 міс хіміотерапії наведені в таблиці 2.

Через 3 міс хіміотерапії майже у всіх хворих 1-ї групи (83,3–88,9%) був досягнутий позитивний клінічний і рентгенологічний ефект, тоді як у хворих 2-ї групи — тільки у 50,0–55,6%, що вірогідно відрізняється, $p < 0,05$. Тільки у 1 (5,6%) хворого 1-ї групи відбулося погіршення стану — збільшення проявів клінічних симптомів хвороби (поява фебрильної температури, посилення кашлю), а у 1 (5,6%) хворого стан лишився без змін.

У 9 (50,0%) хворих 2-ї групи зникли клінічні прояви хвороби, стан лишився без змін у 6 (33,3%) хворих, у 2 (11,2%) хворих відзначали погіршення стану. У 16 (88,9%) хворих 1-ї групи відзначали регресію інфільтративних і вогнищевих змін у легенях, каверн, що проявлялось зникненням м'яких вогнищ, частковим розсмоктуванням інфільтративних і казеозних змін, витонченням стінок каверн та зменшенням їх розмірів. Такі зміни відбулися у меншій кількості пацієнтів 2-ї групи — у 10 (55,6%) та 7 (38,9%), відповідно. Таким чином, ефективність 3-місячного курсу хіміотерапії у хворих 2-ї групи була вірогідно нижчою, ніж у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$).

Переносимість хіміотерапії була задовільною. У хворих обох груп не було виражених побічних реакцій, які б вимагали зміни або скасування хіміотерапії. У 44,4% і 50,0% пацієнтів 1-ї і 2-ї групи відзначали диспепсичні реакції, що виявлялися нудотою й зниженням апетиту і не були пов'язані з прийомом СІ, оскільки частота їх виникнення у хворих обох груп вірогідно не відрізнялась. Ці реакції у переважній більшості, хворих були зумовлені прийомом Et та PAS.

Порівнюючи результати 3 місячної терапії хворих на хронічний туберкульоз обох груп, можна відзначити дуже високу ефективність лікування хворих 1-ї групи, які у режимі хіміотерапії додатково отримували СІ. Оскільки обидві групи хворих були співставні за віком, перебігом туберкульозного процесу, профілем медикаментозної резистентності, такі результати лікування можна пояснити дією СІ. Хоча СІ утворював в крові хворих середні бактеріостатичні рівні у відношенні до МБТ, його клінічна ефективність значно перевищила таку *in vitro*, що цілком відповідає літературним даним щодо більш вираженої антимікобактеріальної дії цього антибіотика усередині макрофагів *in vivo* у порівнянні з такою *in vitro* [8, 21, 22, 25, 28], а також синергії з Z [8, 25]. Зважаючи на високий рівень внутрішньоклітинно розташованих МБТ у популяції МБТ хворих на хронічний туберкульоз, СІ є препаратом

Таблиця 1

Розподіл хворих за рівнем БАК у відношенні до МБТ після прийому СІ у дозі 0,5

Термін після прийому СІ, год	Кількість хворих	Рівень БАК					
		низький (1:2-1:4)		середній (1:8-1:16)		високий (1: 32-1: 64)	
		абс. кількість	%	абс. кількість	%	абс. кількість	%
1,5	15	1	6,6	13	86,7	1	6,6
3	15	1	6,6	14	93,3	—	—
6	7	7	100	—	—	—	—

Таблиця 2

Ефективність хіміотерапії через 3 міс

Показник	Кількість хворих			
	1-ша група		2-га група	
	абс. кількість	%	абс. кількість	%
Покращання:	16	88,9*	10	66,7
– зникнення клінічних симптомів	15	83,3*	9	50,0
– припинення бактеріовиділення	14	77,7*	6	33,3
– регресія інфільтративних і вогнищевих змін	16	88,9*	10	55,6
– регресія каверн	16	88,9*	7	38,9
Стан без змін	1	5,6*	6	33,3
Погіршення	1	5,6	2	11,2

Примітка. * Значення показника між групами вірогідно відрізняється ($p < 0,05$)

вибору для їх лікування, який дозволяє суттєво покращити результати хіміотерапії.

ВИСНОВКИ

У хворих на хронічний туберкульоз легень після прийому СІ у дозі 0,5 г в крові протягом 3 год створюються середні бактеріостатичні концентрації у відношенні МБТ, які знижуються до низьких рівнів через 6 год.

Хіміотерапія протягом 3 міс і з залученням СІ призводить до високих клініко-рентгенологічних результатів у хворих на хронічний туберкульоз легень: зникнення клінічних проявів хвороби — у 83,3% хворих, припинення бактеріовиділення у — 77,7%, регресії каверн — у 88,9%.

СІ може бути рекомендований до застосування в комплексній хіміотерапії хворих на хронічний туберкульоз як ефективний протитуберкульозний препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Г.Л. (2000) Современные подходы к выявлению и лечению остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. Мед. панорама, 7: 22–26.
2. Корнеев А.А., Голишевская В.И., Свастьянова Э.Г., Пузанов В.А. (1999) Биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изолятов микобактерий полирезистентных к противотуберкулезным препаратам. Проблемы туберкулеза, 2: 44–48.
3. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. (2000) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием «Excel». Морион, Киев, 320 с.
4. Петренко В.М., Черенько С.О., Клименко М.Т., Ясир С.Г. (1999) Протитуберкульозна активність деяких антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Укр. хіміотерапевт. журн. 1: 44–49.
5. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (2000) Антибактериальная терапия. Москва, 191 с.
6. Хоменко А.Г. (1998) Современные представления о патогенезе туберкулеза. Рус. мед. журн., 6(17): 1126–1128.
7. Brown B.A., Wallace R.J., Onyi G.O. (1992) Activities of claritromycin against slowly growing species of nontuberculous mycobacteria determined by using a broth microdilution MIC system. Antimicrob. Agents Chemother., 36: 1987–1990.
8. Cavalieri S.I., Bichele I.R., Sanders W.E. (1995) Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multi-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob. Agents Chemother., 39(7): 1542–1545.
9. Clancy L.J., Kelly P., O'Reilly (1990) The pathogenicity of micobacterium tuberculosis during chemotherapy. Europ. Resp. J., 3(4): 399–402.
10. Crowle A.J., Sbarbaro J.A., May M.H. (1996) Inhibition by pyrazinamide of tubercle bacilli within cultured human macrophages. Am. Rev. Respir. dis., 134: 1052–1055.
11. Dautzenberg B., Truffot C., Legris S. (1991) Activity of clarithromycin against *M. avium* infection in AIDS patients Am. Rev. Respir. Dis., 144(3): 564–569.
12. Dautzenberg B., Saint M.T., Meyohas M.L. (1993) Claritromycin and other antimicrobial agents in treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infection in patients with Acquired Immuno-deficiency Syndrome. Arch. Intern. Med., 153: 368–372.
13. Friedland J. (1996) Macrophages and mycobacterium tuberculosis. Intracellular bacterial infections. Cambridge Medical Publications, 109 p.
14. Grosset J. (1980) Bacteriological basis of short course chemotherapy for tuberculosis. Clin. Chest Med., 1: 231–242.
15. Han-Pin Kuo, Chieh-Teng Yu. (1993) Alveolar macrophage subpopulations in patients with active pulmonary tuberculosis. Chest, 104(6): 1773–1778.
16. Lagrange P. (1996) Current management of tuberculosis. Intracellular bacterial infections. Cambridge Medical Publications, 115 p.
17. Luna-Herrera J., Reddy V.M., Daneluzzi D., Gangadharan P.R. (1995) Antituberculosis activity of clarithromycin. Antimicrob. Agents Chemother., 39(12): 2692–2695.
18. Mor N, Esfandiari A. (1997) Synergistic activities of clarithromycin and pyrazinamide against *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages. Antimicrob. Agents and Chemother., 41(9): 2035–2036.
19. Neil M., Daffe M., Brennan P.J. (1990) Evidence for the Nature of the link between the arabinogalactan and peptidoglycan of Mycobacterial cell walls. J. Biol. Chem., 265: 18200–18206.
20. Neil M., Daffe M., Brennan P.J. (1991) Location of the mycolylester substituents in the cell wall of Mycobacteria. J. Biol. Chem., 266: 13217–13223.
21. Sato K., Ogasawara K., Akaki T., Tomioka H. (1999) MICs and MBCs of levofloxacin, clarithromycin, and KRM-1648 for *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* complex residing in MONO-MAC-6 human macrophage-like cell and A-549 human type II alveolar epithelial cell lines. Kekkaku, 74(7): 571–577.
22. Sato K., Tomioka H. (1999) In vitro antimicrobial activities of quinolones, rifamycins and macrolides against *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* complex: attempt to establish new assay methods which accurately reflect therapeutic effects of test agents in vivo. Kekkaku, 74(1): 63–70.
23. Sbarbaro J.A., Iseman MD., Crowle A.J. (1993) The combined effect of rifampin and pyrazinamide within the human macrophages. Am. Rev. Respir. Dis., 146(26): 1448–1451.
24. Suzuki K., Tsuyuguchi K., Matsumoto H., Niimi A., Tanaka E., Amitani R. (2000) Effect of proton pump inhibitor alone or in combination with clarithromycin on mycobacterial growth in human alveolar macrophages. FEMS Microbiol. Lett., 182(1): 69–72.
25. Tomioka H., Sato K., Sano C., Shimizu T. (2002) Intramacrophage passage of *Mycobacterium tuberculosis* and *M. avium* complex alters the drug susceptibilities of the organisms as determined by intracellular susceptibility testing using macrophages and type II alveolar epithelial cells. Antimicrob. Agents Chemother., 46(2): 519–521.
26. Winder F.G. (1982) Mode of action of antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of the mycobacteria. In: C. Ratledge, J. Stanford. (Eds.) The biology of the mycobacteria Academic Press, London, 438 p.
27. Winstanley P.A. (1994) The clinical pharmacology antituberculosis drugs. In: P. Davies (Eds.) Clinical tuberculosis. Chapman and Hall Medical, New York, 130 p.
28. Yew W.W., Piddock L.J., Li M.S. et al. (1994) In vitro activity of quinolones and macrolides against mycobacteria. J. Antimicrob. Chemother., 34: 343–351.