

УДК 615.33-577.180.62

## Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке?

С.А. Рачина, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Кларитромицин – 14-членный макролидный антибиотик, использующийся в клинической практике с 1991 г. В настоящем обзоре представлены современные данные по фармакокинетике, фармакодинамике, лекарственным взаимодействиям, профилю безопасности кларитромицина, в том числе его новых лекарственных форм. Обсуждаются основные показания к применению, приведены результаты сравнительных клинических исследований препарата при внебольничной пневмонии, обострении ХОБЛ, остром

бактериальном синусите, стрептококковом тонзиллите/фарингите, эффективность содержащих кларитромицин схем антигеликобактерной терапии. Представлены данные о противовоспалительном, иммуномодулирующем и муко-регулирующем эффектам препарата, а также перспективы клинического использования неантимикробных эффектов кларитромицина.

**Ключевые слова:** макролиды, кларитромицин, внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита.

## Clarithromycin: is There Potential for Clinical Use in the 21th Century?

S.A. Rachina, L.S. Stratchounski, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Clarithromycin – 14-membered macrolide antibiotic that has been used in clinical practice since 1991. This review presents up-to-date data on pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions, safety profile of clarithromycin, including its novel formulations. The main indications for use, results of comparative clinical trials of clarithromycin in community-acquired pneumonia, COPD, acute sinusitis, streptococcal tonsillitis/pharyngitis, as

well as the efficacy of clarithromycin-based *Helicobacter pylori* eradication regimens are considered. Anti-inflammatory activity, immune-modulating and mucolytic effects of clarithromycin, and potential for the clinical use of non-antimicrobial effects of clarithromycin are also discussed.

**Key words:** macrolides, clarithromycin, community-acquired pneumonia, acute exacerbation of chronic bronchitis.

Кларитромицин – 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик. Наличие метоксигруппы в позиции 6 макроциклического лактонного кольца придает ему повышенную кислото-стабильность, а также улучшенные по сравнению с

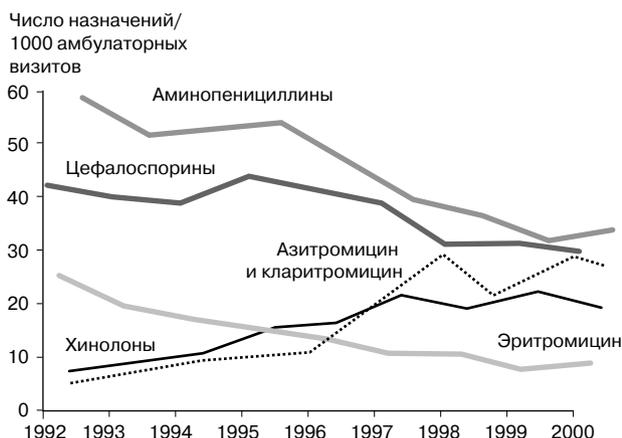
эритромицином фармакодинамические и фармако-кинетические свойства [1–3].

Кларитромицин был зарегистрирован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США в 1991 году. Согласно результатам маркетинговых исследований, в настоящее время кларитромицин является одним из наиболее часто применяемых в мире макролидных антибиотиков. Анализ динамики назначения различных *антимикробных препаратов*

Контактный адрес:

Светлана Александровна Рачина

Эл. почта: svetlana.rachina@antibiotic.ru



**Рис. 1.** Динамика частоты назначения ряда АМП в США в амбулаторной практике [4].

Аминопенициллины, цефалоспорины, эритромицин, азитромицин и кларитромицин:  $p < 0,001$  для всех возрастов; хинолоны:  $p < 0,001$  для возраста  $> 15$  лет.

(АМП) врачами в амбулаторной практике США за 1992–2000 гг. показал почти четырехкратный прирост частоты использования кларитромицина и азитромицина на фоне сокращения применения эритромицина и аминопенициллинов (рис. 1) [4].

В то же время растущая резистентность к макролидным антибиотикам ряда возбудителей респираторных инфекций, в первую очередь *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, а также увеличение распространенности устойчивых к кларитромицину штаммов *Helicobacter pylori* вновь вызывают активные дискуссии в отношении перспектив клинического использования макролидов, в том числе кларитромицина, в XXI веке.

В настоящем обзоре литературы представлены современные данные по фармакодинамике и фармакокинетики кларитромицина, по распространенности и клиническому значению резистентности ключевых возбудителей, обсуждаются основные показания к применению, а также возможности клинического использования неантимикробных эффектов препарата.

### Фармакодинамика

**Механизм действия** кларитромицина, как и других макролидных антибиотиков, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов. В результате обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом ингибируются реакции транслокации и транспептидации, что сопровождается торможением формирования и наращивания пептидной цепи [5, 6]. Особенностью кларитромицина является то, что в организме он подвергается биотрансформации с образованием основного метаболита – 14-гидроксикларитромици-

на (14-ГКМ), также обладающего антимикробной активностью [1, 3], что имеет значение при лечении инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*.

Характер антимикробного действия кларитромицина в большинстве случаев бактериостатический, но при определенных условиях (высокие концентрации и низкая микробная плотность) в отношении таких микроорганизмов, как *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, возможен бактерицидный эффект.

**Спектр активности** кларитромицина в целом сходен с другими макролидными антибиотиками. Однако он характеризуется наиболее высокой среди макролидов активностью в отношении стрептококков, в том числе *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, метициллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*, превосходя такую эритромицина в 2–4 раза (табл. 1) [7].

Кларитромицин высокоактивен против атипичных возбудителей – хламидий, микоплазм, легионелл и др. Активность *in vitro* в отношении *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* сравнима с эритромицином, несколько выше в отношении *Legionella pneumophila* и существенно превышает активность эритромицина в отношении *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* [7].

Кларитромицин уступает *in vitro* азитромицину по активности в отношении *H. influenzae*, однако его действие *in vivo* усиливается за счет метаболита 14-ГКМ, обладающего более высокой активностью в отношении данного микроорганизма [8].

Важным свойством кларитромицина является его высокая активность в отношении *H. pylori*, по уровню которой он превосходит другие макролидные антибиотики и метронидазол [9, 10].

Кларитромицин также характеризуется клинически значимой активностью в отношении бактерий комплекса *Mycobacterium avium* и *Toxoplasma gondii*, причем его активность в отношении атипичных микобактерий в четыре раза превышает такую азитромицина [7, 11, 12].

Клинически значимым также является действие кларитромицина на ряд других грамположительных и грамотрицательных бактерий – *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Moraxella catarrhalis* [7].

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы обладают природной устойчивостью к кларитромицину [7].

### Механизмы резистентности к кларитромицину

Существует несколько механизмов приобретенной резистентности микроорганизмов к макролид-

Таблица 1. Сравнительная антимикробная активность (в мкг/мл) макролидов *in vitro* в отношении некоторых возбудителей [7]

Возбудитель	Эритромицин		Азитромицин		Кларитромицин	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>						
ПЧ (МПК ≤0,06 мкг/мл)	0,03	1,0	0,125	1,0	0,016	0,25
УР (МПК=0,12-1,0 мкг/мл)	0,03	>64,0	0,125	>64,0	0,03	>64,0
ПР (МПК ≥2,0 мкг/мл)	1,0	>64,0	1,0	>64,0	0,5	>64,0
<i>Streptococcus pyogenes</i>						
	0,06	0,06	0,12	0,25	0,03	0,06
<i>Streptococcus agalactiae</i>						
	≤0,06	8	0,06	0,12	0,03	0,06
Зеленящие стрептококки						
	0,12	>128	2,0	8,0	0,5	8
<i>Enterococcus</i> spp.:						
ванкомициночувствительные	1	2	>8	>8	0,5	1
ванкомицинорезистентные	>128	>128	>8	>8	>128	>128
<i>Staphylococcus aureus</i> :						
MSSA	0,25	>128	—	—	0,06	>128
MRSA	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>						
	32	>128	16	>128	16	>128
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>						
	0,015	0,026	0,044	0,058	0,006	0,008
<i>Listeria monocytogenes</i>						
	0,125	0,25	1	1	0,06	0,125
<i>Moraxella catarrhalis</i>						
	≤0,25	≤0,25	≤0,06	≤0,06	≤0,25	≤0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>						
	4	8	1	2	8	16
<i>Bordetella pertussis</i>						
	0,03	0,06	0,03	0,06	0,06	0,06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>						
	0,5	2	0,12	0,25	0,25	1
<i>Neisseria meningitidis</i>						
	1	1	0,5	1	0,12	0,5
<i>Campylobacter jejuni</i>						
	0,5–2	1–4	0,25	0,12–0,5	0,5–2	1–8
<i>Helicobacter pylori</i>						
	0,12	0,25	0,25	0,5	0,008	0,015
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>						
	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015	≤0,015
<i>Chlamydia trachomatis</i>						
	—	≤0,25*	—	≤0,25*	—	≤0,015*
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>						
	0,125	0,25	0,125	0,25	NA	0,03
<i>Legionella pneumophila</i>						
	0,125	0,5	0,12	0,5	0,032	0,046
<i>Bacteroides fragilis</i>						
	32	>32	>32	>32	4	8
<i>Peptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.						
	2	16	1	>64	1	4
<i>Clostridium perfringens</i>						
	2	2	4	4	0,125	0,125
<i>Propionibacterium</i> spp.						
	≤0,06	0,5	0,125	2	≤0,06	≤0,06
<i>Mycobacterium avium</i> complex						
	—	≥64	8**	—	2**	—

Примечание: \* МПК<sub>100</sub>; \*\* среднее значение МПК; ПЧ – пенициллиночувствительные штаммы, УР – умеренно резистентные, ПР – пенициллинорезистентные штаммы, MSSA – метициллиночувствительные *S. aureus*, MRSA – метициллинорезистентные *S. aureus*.

ным антибиотикам, в том числе к кларитромицину [13]:

– модификация мишени действия (метилование рибосом, мутации в рРНК, мутации в рибосомальных белках L4, L16, L22);

– активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки;

– ферментативная инактивация.

При этом в абсолютном большинстве случаев приобретенная резистентность является перекрестной между эритромицином и кларитромицином.

**Метилование рибосом** – самый распространенный и наиболее изученный механизм устойчивости к макролидным антибиотикам, который

Таблица 2. Фармакокинетические параметры различных ЛФ кларитромицина у здоровых добровольцев

№	ЛФ кларитромицина	Режим дозирования	С <sub>max</sub> , мкг/мл	ПФК <sub>24</sub> , мкг·ч/мл	14-ГКМ ПФК <sub>24</sub> , мкг·ч/мл	Ссылка
1	Быстрого высвобождения	250 мг каждые 12 ч	1,9±0,7	21,0±6,9	9,6±2,8	[22]
		500 мг каждые 12 ч	3,5±1,0	46,1±13,8	14,4±2,9	
	Замедленного высвобождения	500 мг каждые 24 ч	1,5±0,4	20,4±8,7	9,5±3,5	
		1000 мг каждые 12 ч	2,6±0,7	42,1±13,2	15,1±3,2	
2	Замедленного высвобождения	500 мг каждые 12 ч	1,3±0,5	11,2±4,1	5,3±1,6	[20]
3	Замедленного высвобождения	250 мг × 2 раза	1,0±0,4	10,5±3,3	5,2±1,4	[20]
		1000 мг каждые 12 ч	2,4±0,9	27,3±10,1	10,5±3,2	
	Быстрого высвобождения	500 мг × 2 раза	2,7±0,8	28,3±10,8	9,8±3,9	

Примечание: приведены средние значения ± SD.

характерен для *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Campylobacter* spp. и др. Он обусловлен наличием у бактерий особых *erm* (erythromycin ribosome methylase) генов, ответственных за синтез белков-метилаз Erm, которые вызывают деметилирование аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы, в результате чего нарушается связывание макролидов с мишенью действия [13, 14]. Так как мишени для макролидов, линкозамидов и стрептограмина В частично перекрываются, метилирование приводит к формированию перекрестной устойчивости к указанным антибиотикам (так называемый *MLS<sub>B</sub>* тип резистентности). Экспрессия *MLS<sub>B</sub>* резистентности может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы микроорганизмов устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членные), но могут сохранять чувствительность к неиндуцирующим макролидам (16-членные) и линкозамидам, проявляя различные фенотипы устойчивости [13]. При конститутивном типе устойчивости бактерии всегда характеризуются высоким уровнем резистентности ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В.

**Мутации в рРНК и рибосомальных белках L4, L16, L22** являются относительно новым механизмом резистентности, клиническая значимость которого активно изучается. Единичные мутации в V домене рРНК встречаются у *S. pneumoniae*, *Mycobacterium* spp., *H. pylori*, *B. pertussis* и ряда других микроорганизмов, они приводят к экспрессии *MLS<sub>B</sub>* и *ML* (устойчивость к макролидам и линкозамидам) фенотипов резистентности [6, 13, 15, 16]. Мутации в L-протеинах, обнаруженные у клинических штаммов *S. pneumoniae* и β-гемолитических стрептококков группы А (БГСА), обуславливают устойчивость

к эритромицину при сохранении чувствительности к линкозамидам [12, 15, 16, 17].

**Активное выведение (эффлюкс)** макролидов из бактериальной клетки может осуществляться различными транспортными системами. В эффлюксе стрептококков участвует протонная помпа, кодируемая генами *mefA* и *mefE* [13, 14]. Существенно, что при этом выводятся только 14- и 15-членные макролиды, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется. Для данного типа устойчивости характерны достаточно низкие значения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) эритромицина и кларитромицина (4–32 мг/л). Ген *mefA* локализован на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает его эффективное внутри- и межвидовое распространение. У стафилококков протонная помпа кодируется локализованным на плазидах геном *msrA*, она осуществляет выведение 14- и 15-членных макролидов, а также стрептограмина В (*MS<sub>B</sub>* фенотип резистентности) [13].

**Ферментативная инактивация** макролидных антибиотиков описана у некоторых штаммов энтеробактерий, в первую очередь *Escherichia coli* и ряда грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Nocardia* spp.) [13,18]. Формирующийся при этом фенотип резистентности определяется субстратным профилем фермента. Так, эстеразы и фосфотрансферазы энтеробактерий разрушают 14- и 15-членные макролиды, но не действуют на линкозамиды. Описаны штаммы *S. aureus*, обладающие геном *mph(C)*, который кодирует фосфотрансферазы, разрушающие эритромицин [18]. Однако следует отметить, что существенного клинического значения данный механизм резистентности не имеет.

**Фармакокинетика**

При пероральном приеме кларитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока. Препарат довольно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, скорость достижения пиковой концентрации в плазме у взрослых варьирует от 1,8–2,8 ч для таблетированной лекарственной формы (ЛФ) до 2,8–3,3 ч для суспензии [19]. Биодоступность составляет 52–55% и незначительно возрастает при одновременном приеме с пищей, а также у пожилых пациентов [19, 20].

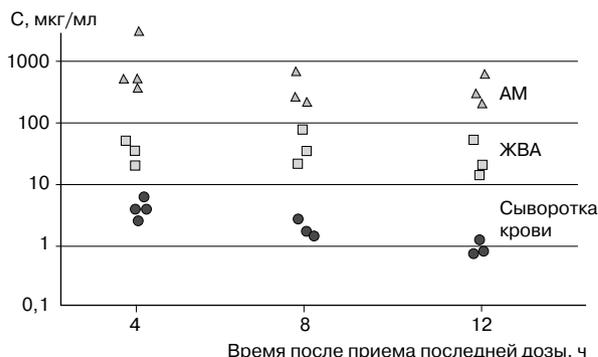
Кларитромицин активно метаболизируется в печени при помощи цитохрома Р450 с образованием различных метаболитов (не менее 8), один из которых – 14-ГКМ – обладает клинически значимой антимикробной активностью [8, 19–21].

Равновесная концентрация препарата при пероральном приеме устанавливается через 4–6 введений и варьирует от 1 мг/л (при режиме дозирования по 250 мг 2 раза в день) до 2–3 мг/л (при приеме по 500 мг 2 раза в сутки). При таком режиме дозирования препарат на 42–70% связывается с белками плазмы [19, 20].

Для ЛФ кларитромицина замедленного высвобождения характерна более низкая пиковая концентрация в сыворотке крови по сравнению с ЛФ короткого действия (табл. 2) и более медленное ее достижение [20, 22, 23]. Однако площади под фармакокинетической кривой (ПФК) для ЛФ быстрого и замедленного высвобождения существенно не различаются. Биодоступность кларитромицина из ЛФ замедленного высвобождения снижается на 30% при приеме натощак, поэтому принимать его рекомендуется во время еды [22, 23].

Обладая высокой липофильностью, кларитромицин и его активный метаболит хорошо распределяются в организме, создавая высокие и стабильные концентрации во многих органах и биологических секретах (легочная ткань, миндалина, мокрота, назальный секрет, жидкость среднего уха) [20, 24–26].

Как показывают исследования, концентрации кларитромицина в жидкости, выстилающей альвеолы (ЖВА), и в альвеолярных макрофагах (АМ) многократно превышают его концентрацию в сыворотке крови (рис. 2) [24]. 14-ГКМ также интенсивно накапливается в легочной ткани, его концентрация в АМ в сотни раз превышает уровень в сыворотке крови [25, 26]. Создание высоких тканевых концентраций характерно и для ЛФ замедленного высвобождения. Так, в исследовании М.Н. Gotfried и соавт. равновесная концентрация при приеме ЛФ кларитромицина замедленного высвобождения в



**Рис. 2.** Концентрация кларитромицина в сыворотке крови, ЖВА и альвеолярных макрофагах у здоровых добровольцев [24]

дозе 1000 мг в сутки в течение 5 дней у 45 здоровых добровольцев в ЖВА в 2–14 раз, а в АМ – в 50–700 раз превышала его уровень в сыворотке крови [27]. Концентрация 14-ГКМ в АМ оказалась в 18–180 раз выше сывороточной.

Важной особенностью кларитромицина и ряда других макролидов является способность накапливаться в полиморфноядерных нейтрофилах, макрофагах и моноцитах [28, 29].

Как и другие макролидные антибиотики, кларитромицин плохо проходит через гематоэнцефалический барьер и не создает в спинномозговой жидкости терапевтических концентраций в отношении потенциальных возбудителей бактериального менингита [19, 20].

Кларитромицин интенсивно (≈ на 78%) метаболизируется в печени путем окислительного N-деметилирования и гидроксирования при участии системы цитохрома Р450 [19]. Как отмечалось выше, главным метаболитом (20%) является микробиологически активный 14-ГКМ. Он частично образуется уже в процессе пресистемной биотрансформации кларитромицина, поэтому при пероральном приеме препарата концентрация активного метаболита в плазме выше, чем при внутривенном введении [21].

Около 20–30% введенной дозы кларитромицина (до 40% при использовании суспензии) экскретируется через почки в неизменном виде, 10–15% – в виде метаболитов. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) при приеме в дозе 250 мг 2 раза в день составляет 3–4 ч и возрастает до 7–8 ч при увеличении дозы до 500 мг 2 раза в день. При почечной недостаточности (клубочковая фильтрация < 30 мл/мин) отмечается значительное увеличение  $T_{1/2}$  (до 30–45 ч), поэтому необходима коррекция режима дозирования препарата [19].

При тяжелых заболеваниях печени возрастает доля почечной экскреции кларитромицина,  $T_{1/2}$

также может несколько увеличиваться, однако коррекции режима введения препарата при этом не требуется. Необходимо также учитывать, что умеренно выраженные и тяжелые нарушения функции печени сопровождаются существенным снижением образования 14-ГКМ [19].

### Нежелательные лекарственные реакции

Профиль безопасности кларитромицина хорошо изучен в ходе большого количества клинических исследований и постмаркетингового мониторинга препарата. Наиболее типичными являются *нежелательные лекарственные реакции* (НЛР) со стороны *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ): диарея, тошнота, изменение вкуса, встречающиеся с частотой около 3% у взрослых; диарея, рвота, боли в животе и головная боль – у детей, отмечавшиеся в 6,6, 6,3, 2,4 и 1,6% случаев соответственно [20, 30, 31]. Описаны редкие случаи ототоксического действия (обратимое нарушение слуха, шум в ушах) при использовании больших доз препарата, а также несколько случаев развития острого психоза на фоне приема кларитромицина [32–35]. Иногда может отмечаться повышение активности печеночных трансаминаз. При внутривенном введении кларитромицина могут отмечаться тромбозы, болезненность в месте введения препарата [20]. В проспективном нерандомизированном исследовании, включавшем 44 пациентов с *внебольничной пневмонией* (ВП), частота флебитов при внутривенном введении кларитромицина и эритромицина была сравнимой [36].

Следует отметить, что большинство НЛР, отмеченных при приеме кларитромицина, незначительны по интенсивности и носят транзиторный характер. Сравнительные исследования показали, что в целом по профилю безопасности кларитромицин сходен с другими группами препаратов – бета-лактамами и фторхинолонами [37–41]. По сравнению с эритромицином кларитромицин характеризуется достоверно меньшей частотой НЛР со стороны ЖКТ у взрослых и реже вызывает НЛР, которые требуют прекращения приема препарата (13% в сравнении с 32% соответственно,  $p < 0,01$ ) [20].

ЛФ кларитромицина замедленного высвобождения отличается лучшей переносимостью по сравнению с обычной ЛФ [22, 23]. Так, анализ лечения 1934 и 621 пациента ЛФ соответственно замедленного и быстрого высвобождения показал, что в первой группе пациентов интенсивность НЛР со стороны ЖКТ была достоверно ниже. Кроме того, в существенно меньшем проценте случаев желудочно-кишечные расстройства и нарушение вкуса являлись причиной досрочного прекращения приема препарата (0,8% по сравнению с 1,9%,  $p = 0,022$ ) [42].

Кларитромицин запрещен к применению во время беременности (категория С), так как в доклинических исследованиях в высоких дозах препарат оказывал тератогенное действие [20].

### Лекарственные взаимодействия

Большинство *лекарственных взаимодействий* (ЛВ) кларитромицина связано со способностью ингибировать изофермент цитохрома P450 CYP3A4, обеспечивающий метаболизм препарата в печени [19, 43]. Учитывая широкий субстратный профиль данного изофермента, это создает предпосылки для взаимодействия кларитромицина с другими ЛС, которые метаболизируются в печени при участии CYP3A4. В свою очередь, ряд препаратов также могут оказывать влияние на активность данного изофермента и таким образом усиливать или ослаблять действие кларитромицина.

Так как кларитромицин характеризуется меньшим сродством к изоферменту CYP3A4 по сравнению с эритромицином, вероятность ЛВ при его использовании ниже [43].

Потенциальные ЛВ кларитромицина представлены в табл. 3. Наиболее значимым является отмечаемое при совместном приеме с кларитромицином повышение концентрации в крови непрямых антикоагулянтов, карбамазепина, циклоспорина и дигоксина, что может проявляться усилением их токсического действия [19, 43].

Следует избегать одновременного назначения кларитромицина с цизапридом, астемизолом, терфенадином и пимозидом ввиду возможного развития фатальных желудочковых аритмий [19, 20, 43].

Кларитромицин ингибирует метаболизм омепразола, а последний, в свою очередь, ингибирует метаболические превращения кларитромицина, следствием чего является увеличение концентрации обоих препаратов, а также 14-ГКМ в плазме крови [44]. Аналогичным является взаимодействие кларитромицина с ранитидином висмута цитратом и лансоприазолом [43, 45].

При совместном использовании с рифабутинотом отмечено увеличение частоты встречаемости таких НЛР, как нейтропения, увеит, полиартрит [45]. Показано, что кларитромицин может снижать концентрацию зидовудина и взаимодействовать с ингибиторами протеазы [47, 48].

Одновременное применение с колхицином приводит к увеличению риска гематотоксичности последнего, особенно у пациентов с почечной недостаточностью [49].

Таблица 3. Клинически значимые лекарственные взаимодействия кларитромицина

Название ЛС	Характеристика исследования	Режим применения кларитромицина	Эффекты	Рекомендации
Варфарин	Описание случая [180]	500 мг х 3 раза в день, 3 дня	↑ МНО до 7,3	Тщательный мониторинг МНО
	Описание случая [181]	500 мг х 2 раза в день, 14 дней	↑ МНО до 16,8	
Дигоксин	Описание случая [182]	500 мг х 2 раза в день, 4 дня	↑ концентрации дигоксина, симптомы гликозидной интоксикации	Мониторинг концентрации при одновременном приеме
	Описание случая [183]	500 мг х 2 раза в день, 3 дня	↑ концентрации дигоксина, симптомы гликозидной интоксикации	
	Описание серии случаев, пациенты с терминальной ХПН [184]	200–400 мг в день	↑ концентрации дигоксина	
Дизопирамид	Описание случая [185]	250 мг х 2 раза в день, 6 дней	Фибрилляция желудочков, заметное удлинение интервала QT (625 мс) на ЭКГ	Тщательный мониторинг ЭКГ и концентрации препарата
Карбамазепин	Здоровые добровольцы, рандомизированное, перекрестное [186]	500 мг х 2 раза в день, 5 дней	Существенное ↓ ПФК и C <sub>max</sub> карбамазепин-10,11-эпоксида	Снижение дозы карбамазепина на 25–50%
	Психиатрические пациенты с пневмонией, открытое несравнительное [187]	400 мг в сутки, 5 дней	↑ концентрации, признаки токсического действия карбамазепина	
Ловастатин	Описание случая [188]	500 мг х 2 раза в день, 10 дней	Острый рабдомиолиз	Избегать совместного приема или следить за уровнем КФК в сыворотке и появлением болей в мышцах
Мидазолам	Здоровые добровольцы, последовательное [189]	500 мг х 2 раза в день, 7 дней	↑ биодоступности мидазолама в 2,4 раза	Избегать совместного приема или дозы мидазолама на 75%
	Здоровые добровольцы, рандомизированное [190]	250 мг х 2 раза в день, 5 дней	↑ ПФК мидазолама в 3,5 раза, усиление клинического эффекта	
Пимозид	Здоровые добровольцы, рандомизированное, перекрестное [191]	500 мг х 2 раза в день, 5 дней	↑ ПФК на 113%, значительное удлинение интервала QT на ЭКГ	Совместный прием противопоказан
Теофиллин	Здоровые добровольцы, последовательное [186]	500 мг х 2 раза в день, 4 дня	↑ C <sub>max</sub> на 20%	Мониторинг концентрации, если она исходно на верхней границе нормы
Триазолам	Здоровые добровольцы, рандомизированное, перекрестное [192]	500 мг х 2 раза в день, 2 дня	↑ ПФК триазолама в 5 раз, усиление клинического эффекта	Контроль за клиническими симптомами
Цизаприд	Описание случая [193]	500 мг х 2 раза в день, 3 дня	Полиморфная желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT до 640 мс	Совместный прием противопоказан
	Здоровые добровольцы, рандомизированное, перекрестное [194]	500 мг х 2 раза в день, 5 дней	↑ ПФК цизаприда в 3 раза, увеличение интервала QT на 25 мс	
Циклоспорин	Описание случая [195]	500 мг х 3 раза в день, 21 день	↑ концентрации в 10 раз по сравнению с исходной, ↑ креатинина сыворотки в 2 раза	Мониторинг концентрации
Эргогамин	Описание случая [196]	500 мг х 2 раза в день, 5 дней	Симптомы эрготизма	Совместный прием противопоказан

**Примечание:** МНО – международное нормализованное отношение; КФК – креатинфосфокиназа.

### Неантимикробная активность кларитромицина

Как показывают экспериментальные и клинические исследования, многие макролидные антибиотики, в том числе кларитромицин, обладают **противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующими свойствами**, которые проявляются независимо от их антибактериальной активности.

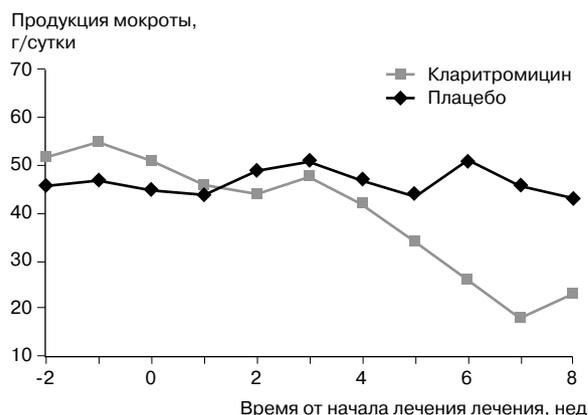
Макролиды оказывают влияние на такие функции нейтрофилов, как фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз [50, 51]. Под влиянием многих макролидов происходит ингибирование окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных окисляющих соединений, в первую очередь NO, способных повреждать собственные ткани [50–53].

Взаимодействуя с различными клетками иммунной системы (полиморфноядерными нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами), макролиды ингибируют синтез и/или секрецию провоспалительных цитокинов – *интерлейкинов* (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) [50, 53, 54].

Молекулярный механизм иммуномодулирующего действия макролидных антибиотиков до конца не установлен, однако исследования свидетельствуют о том, что оно может быть обусловлено: торможением активации нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ), регулирующего транскрипцию генов, кодирующих многие провоспалительные медиаторы; ингибированием образования межклеточных молекул адгезии 1 типа; экспрессией генов, кодирующих индуцибельную NO синтазу [53].

Макролиды способны также уменьшать гиперреактивность бронхиального дерева за счет их противовоспалительной активности и выраженность бронхоконстрикции, что, возможно, обусловлено угнетением высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний [50].

Как показывают исследования *in vitro* и *in vivo*, макролиды оказывают благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секрета, снижая его вязкость и эластичность [55–57]. Они способны уменьшать продукцию мокроты у пациентов с избыточной секрецией, что характерно для таких заболеваний, как *диффузный панбронхиолит* (ДПБ), *хроническая обструктивная болезнь легких* (ХОБЛ), *хронический синусит* (ХС). Так, в ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования J. Тамаоки и соавт. показали, что длитель-



**Рис. 3.** Изменение объема мокроты у пациентов с ХБ, бронхоэктазами, ДПБ на фоне лечения кларитромицином в сравнении с плацебо (6-я, 7-я, 8-я недели – клинически значимые различия между группами,  $p < 0,001$  [55]).

ный прием кларитромицина (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 8 нед) 31 пациентом с гиперпродукцией мокроты на фоне ДПБ, *хронического бронхита* (ХБ) и бронхоэктазов сопровождался достоверным уменьшением количества мокроты к 6-й неделе терапии (рис. 3) и снижением ее эластичности по сравнению с группой плацебо [55].

В другом двойном слепом сравнительном исследовании у 45 пациентов с ХБ и бронхоэктазами после 7-дневного курса различными АМП – кларитромицином (по 200 мг 2 раза в сутки), амоксициллином (по 500 мг 3 раза в сутки) и цефаклором (по 250 мг 3 раза в сутки) было обнаружено, что только кларитромицин достоверно снижал продукцию мокроты [56].

Важным свойством макролидных антибиотиков также является способность тормозить экспрессию факторов вирулентности некоторых бактерий и таким образом препятствовать адгезии микроорганизмов к поверхности клеток макроорганизма [50–52].

Так, ряд исследователей показали способность субингибирующих концентраций макролидов снижать продукцию альгината и подвижность у *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, обусловленную наличием у них жгутиков, что играет важную роль в уменьшении степени колонизации различных биологических поверхностей [58–60].

D.J. Wozniak и R. Keyser в одном из недавних исследований изучали влияние субингибирующих концентраций кларитромицина на такие факторы вирулентности *P. aeruginosa*, как подвижность и формирование биопленок [61]. При инкубировании дикого штамма *P. aeruginosa* на чашке с агаром в течение 24–48 ч в присутствии кларитромицина

в концентрации 0,003 МПК отмечалось существенное снижение, а при концентрации 0,03 МПК – полное подавление двигательной активности при отсутствии соответствующих изменений на контрольной чашке. При этом действие кларитромицина, по-видимому, было обусловлено не нарушением образования ответственных за данный вид двигательной активности пилей IV типа, а нарушением их прикрепления к поверхности клетки.

Инкубирование *P. aeruginosa* в присутствии субингибирующих концентраций кларитромицина в период от 2 до 24 ч показало, что кларитромицин не оказывал влияния на процесс инициации образования микробной пленки, однако в концентрации 0,06 МПК существенно нарушал ее морфологию, тормозя образование межклеточного матрикса [61].

Способность макролидных АМП подавлять продукцию факторов вирулентности у *P. aeruginosa* и угнетать ее подвижность способствует трансформации инфекции в относительно доброкачественную колонизацию, что имеет чрезвычайно важное клиническое значение при таких заболеваниях, как ДПБ, муковисцидоз, характеризующихся персистенцией *P. aeruginosa* в дыхательных путях. Кроме того, нарушение образования биопленки «облегчает» гибель *P. aeruginosa* под действием других АМП (ципрофлоксацина, бета-лактамов).

### Резистентность ключевых возбудителей

Важным фактором, определяющим перспективы клинического использования любого АМП, является распространенность и характер вторичной резистентности у ключевых возбудителей. Так, с ростом устойчивости связано значительное сокращение

показаний к применению таких групп препаратов, как тетрациклины и сульфаниламиды.

Наиболее существенными проблемами для кларитромицина являются растущая резистентность респираторных возбудителей – *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, а также увеличение распространенности устойчивых к препарату штаммов *H. pylori*.

*S. pneumoniae* – основной возбудитель ВП, обострения ХОБЛ, острого среднего отита и острого синусита.

Наряду с отмечающимся повсеместным распространением устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину серьезную проблему представляет рост резистентности пневмококков и к макролидным антибиотикам. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о четкой тенденции роста распространенности макролидной резистентности у *S. pneumoniae* во всех странах, независимо от общего уровня резистентности [62–65]. Так, по данным Alexander project, во многих странах мира в последние годы она превалирует над устойчивостью к пенициллину [62].

Согласно результатам того же исследования, частота встречаемости макролидорезистентных пневмококков в значительной степени варьирует в зависимости от страны. Наиболее высокий уровень устойчивости (>50% исследованных штаммов) наблюдался в Гонконге, Японии, Франции и Сингапуре (рис. 4) [62]. Мониторинг чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae*, выделенных на территории США с 1992 по 2001 гг., свидетельствует о росте устойчивости к эритромицину за указанный период в 4,5 раза (27,9% штаммов в 2001 г. являлись эритромицинорезистентными) [63].

В другом многоцентровом эпидемиологическом исследовании – GRASP среди 2487 клинических штаммов *S. pneumoniae* из 20 стран Европы, Восточной Азии и Северной Африки от 4 до 66,1% являлись устойчивыми к эритромицину [64].

В России резистентность пневмококков к макролидным антибиотикам по сравнению с другими странами остается невысокой. Согласно данным многоцентрового исследования ПеГАС, в ходе 7-летнего мониторинга частота выявления клинических штаммов, не чувствительных к кларитромицину, составила 6, 8,6 и 6,4% за периоды 1999–2000 гг., 2001–2003 гг. и 2003–2005 гг. соответственно [66]. В то же время, следует отметить, что для некоторых регионов РФ (Северо-Западный и Центральный федеральный округ) характерен более высо-

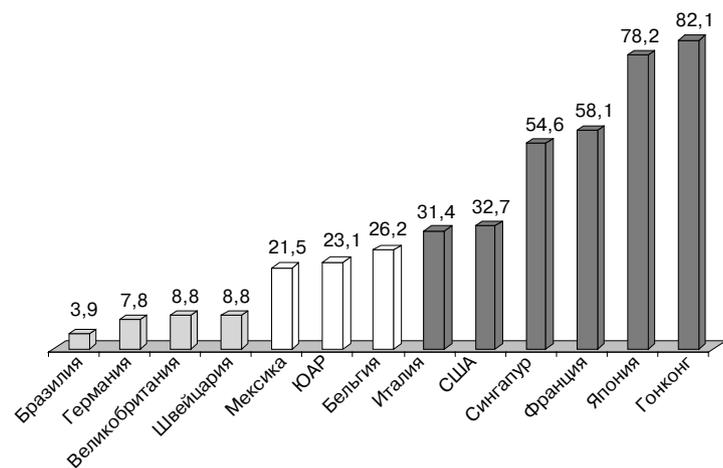


Рис. 4. Распространенность (в %) эритромицинорезистентных пневмококков (МПК ≥ 1 мг/л) в различных странах в 2000 г. (по данным Alexander project) [62].

кий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам, в том числе и к кларитромицину [67].

Клиническое значение устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам зависит не только от уровня, но и от механизма резистентности. Распространенность различных механизмов устойчивости имеет региональные особенности. Так, в США преобладающим механизмом резистентности к макролидам является эффлюкс, в большинстве европейских стран устойчивость чаще ассоциируется с метилированием рибосом [64, 65, 68, 69]. В азиатских странах оба механизма встречаются примерно с одинаковой частотой [64, 65].

В России из 12 устойчивых к эритромицину клинических штаммов *S. pneumoniae* в 5 случаях резистентность была обусловлена активным выведением антибиотиков, в 4 – метилированием рибосом (конститутивная резистентность); у 3 штаммов наблюдались мутации в 23S рРНК и рибосомальном белке L4 [17].

Вышеуказанные особенности в определенной степени могут быть связаны с различиями в спектре имеющихся на рынке препаратов и уровнем их потребления [70, 71].

Основными факторами риска появления макролидорезистентных *S. pneumoniae* являются недавний прием макролидов (в предшествующие 1–3 мес), возраст <5 и >65 лет, посещение детских дошкольных учреждений, рецидивирующий ОСО, недавняя госпитализация, выделение микроорганизмов из среднего уха или синуса [72].

Клиническая интерпретация данных об устойчивости *S. pneumoniae* к кларитромицину *in vitro*, основанная на определении его уровня в сыворотке крови, представляет определенные сложности. Как указывалось выше, препарат хорошо распределяется в различных органах и тканях, и его концентрации в миндалинах, легочной ткани, бронхиальном секрете значительно превышают таковые в сыворотке крови. В результате этого фармакодинамическое условие эффективности (концентрация > МПК в течение более 40% интервала дозирования), являющееся предиктором клинического ответа на лечение, в очаге инфекции выполняется для значительно большего количества штаммов *S. pneumoniae*, включая устойчивые *in vitro* с невысокими значениями для них МПК ( $\leq 8$  мкг/мл). Так, в исследовании М. Kays и G. Denys для 307 штаммов *S. pneumoniae*, из которых 25,1% были резистентными к кларитромицину (МПК  $\geq 1$  мкг/мл), в сыворотке крови вышеуказанные фармакодинамические параметры были достигнуты для 76,9% штаммов, в то время как, например в ЖВА, этот показатель составил 93,5% [73].

В фармакодинамической модели А.М. Noreddin и соавт. оценивалась активность кларитромицина в отношении пневмококков с разными генотипами резистентности к макролидам путем «симуляции» достижимых в клинических условиях концентраций препарата в ЖВА [74]. Оказалось, что неэффективность применения кларитромицина является ожидаемой только при инфицировании штаммами со значениями для них МПК  $\geq 16$  мкг/мл.

В исследовании Т. Horvat и соавт. бактерицидная активность и постантибиотический эффект кларитромицина и 14-ГКМ в отношении четырех *MefA*-позитивных штаммов пневмококков (МПК 2–16 мкг/мл) оказались сравнимыми с таковыми в отношении пенициллиночувствительных штаммов [75].

В фармакодинамическом исследовании, в котором участвовали 11 здоровых добровольцев, изучали бактерицидную активность образцов сыворотки крови, полученных через 12 ч после приема 500 мг кларитромицина, в отношении макролидо-чувствительных и макролидорезистентных штаммов *S. pneumoniae* (МПК 0,25–8 мкг/мл) [76]. Бактерицидная активность препарата в отношении штаммов с низкими значениями МПК ( $\leq 2$  мкг/мл) сохранялась на протяжении >6 ч, т. е. как минимум половины стандартного интервала дозирования.

Таким образом, результаты фармакодинамических исследований *in vivo* свидетельствуют о том, что данные о чувствительности *in vitro* могут быть предиктором исхода лечения макролидами только при инфекциях, сопровождающихся бактериемией и в случае *ermB* детерминированного механизма устойчивости при высоких значениях МПК.

*S. pyogenes* – еще один распространенный бактериальный возбудитель, играющий ключевую роль в развитии острого тонзиллофарингита, особенно у детей. Кроме того, он также может являться причиной инфекций кожи и мягких тканей, инвазивных стрептококковых инфекций, а также острого среднего отита и острого синусита.

*S. pyogenes* остается универсально чувствительным к пенициллинам и цефалоспорином. В то же время в ряде стран мира отмечается с 1980–1990 гг. рост резистентности *S. pyogenes* к макролидным антибиотикам [68, 77–81].

Согласно данным эпидемиологического исследования ПРОТЕКТ, среди 1485 протестированных штаммов БГСА в 1999–2000 гг. в среднем 10% оказались устойчивыми к эритромицину [78]. При этом наиболее высокий уровень резистентности отмечался в Польше, Гонконге, Италии, Португалии (42, 28, 25 и 24% соответственно). Среди 1885

клинических штаммов *S. pyogenes*, выделенных в 45 медицинских центрах США в 2002–2003 гг., 6,8% оказались устойчивыми к эритромицину, 6,6% – к кларитромицину [79].

Резистентность среди 683 клинических штаммов *S. pyogenes*, выделенных в России в 2001–2003 гг., в исследовании ПеГАС-1, фаза «Б» к эритромицину, кларитромицину и азитромицину обнаружена у 8, 9 и 7% штаммов соответственно [82].

Механизмы устойчивости *S. pyogenes* к макролидным антибиотикам во многом сходны с *S. pneumoniae*. Как показывают исследования, резистентность БГСА в большинстве случаев обуславливается наличием генов *mefA*, *ermA* (*ermTR*) и реже *ermB* [13, 15]. Наличие гена *ermA* у БГСА как правило обуславливает индуцибельную продукцию метилаз, проявляющуюся фенотипически невысокими значениями МПК эритромицина и кларитромицина, в то время как экспрессия  $MLS_B$  резистентности вследствие наличия гена *ermB* является конститутивной с высоким уровнем устойчивости ко всем макролидам и перекрестной резистентностью к линкозамидам и стрептограмину В.

Соотношение между механизмами резистентности варьирует в различных странах. Так, во многих странах Европы (Бельгия, Испания, Италия, Германия) преобладающим является активное выведение антибиотика из клетки, кодируемое геном *mefA* [68, 79, 83, 84]. В США также достаточно часто встречается *ermB* и *ermA* генотипы резистентности: по данным исследования D.J. Farrell и соавт. [68] – в 30,8 и 23,1% соответственно.

Анализ механизмов устойчивости штаммов *S. pyogenes* в России, изученных в рамках многоцентрового исследования ПеГАС-1, показал, что в подавляющем большинстве случаев (90%) она была обусловлена метилированием рибосом [85].

Клиническое значение резистентности *S. pyogenes* к макролидам остается до конца не изученным. Так, Р.Е. Varaldo и соавт. не выявили корреляции между резистентностью *in vitro* и эрадикацией БГСА у детей с острым тонзиллофарингитом, получавших макролиды [86]. Не являлась достоверной и разница в частоте эрадикации *S. pyogenes* у детей с острым тонзиллофарингитом, получавших кларитромицин в другом исследовании (63,1 и 88% для чувствительных и резистентных штаммов соответственно,  $p=0,07$ ), хотя отмечалась тенденция к снижению эффективности препарата при выделении кларитромицинорезистентных штаммов [87]. Кроме того, в 6 из 7 случаев фармакодинамическая неэффективность была обусловлена персистенцией штаммов с конститутивным  $MLS_B$  фенотипом резистентности.

*H. influenzae* является вторым по частоте возбудителем острого синусита, обострений ХОБЛ, нередко встречается при ВП у курильщиков и при наличии ХОБЛ. Среди макролидов кларитромицин по активности *in vitro* в отношении *H. influenzae* уступает только азитромицину. Однако его действие *in vivo* усиливается за счет активного метаболита 14-ГКМ, характеризующегося несколько более высокой активностью (МПК 2–4 мкг/мл) [88].

Уровень устойчивости клинических штаммов *H. influenzae* к макролидам является примерно одинаковым и достаточно стабильным в разных странах, обычно не превышая 10% [62, 89, 90]. Так, в исследовании С. Thomsberry и соавт. 95% клинических штаммов *H. influenzae*, собранных в рамках программы TRUST в США, оказались чувствительными к кларитромицину [90].

Инфекции, вызванные атипичными микроорганизмами, такими как *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *Legionella* spp., являются традиционными показаниями к назначению кларитромицина [1, 6, 20]. Как показывают исследования, приобретенная резистентность к макролидным антибиотикам среди клинических штаммов вышеуказанных возбудителей встречается редко и не имеет существенного клинического значения.

Так, при сравнении активности различных АМП (левофлоксацин, эритромицин, азитромицин, кларитромицин и доксициклин) в отношении клинических изолятов *L. pneumophila* (146), *C. pneumoniae* (9) и *M. pneumoniae* (41), выделенных в США и Европе в 1995–1999 гг., МПК кларитромицина составила 0,06, 0,03 и 0,004 мкг/мл соответственно [91]. При этом кларитромицин оказался наиболее активным среди вышеуказанных препаратов в отношении *C. pneumoniae*, а по активности в отношении *L. pneumophila* уступал только левофлоксацину.

*H. pylori* относится к одним из наиболее распространенных бактериальных возбудителей человека, с которым в настоящее время ассоциируются такие заболевания, как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и аденокарцинома желудка [92].

Кларитромицин является наиболее активным в отношении *H. pylori* макролидным антибиотиком и входит в состав стандартных режимов антигеликобактерной терапии [93–95]. В то же время отмечающийся в последнее время в мире рост резистентности *H. pylori* к кларитромицину создает существенные проблемы для лечения данной группы пациентов.

Как показывают исследования, распространенность кларитромицинорезистентных штаммов *H. pylori* в значительной степени варьирует между

Таблица 4. Распространенность устойчивых к кларитромицину штаммов *Helicobacter pylori* у взрослых

Регион/страна	Год исследования	Число штаммов	Устойчивость к кларитромицину		Ссылка
			%	95% ДИ	
Европа					
Болгария	1996–1998	103*	8,7	4,1–5,9	[197]
Хорватия	2001	196	8	4,7–12,9	[198]
Франция	1996–1999	659	15	12,4–18,0	[199]
Германия	1995–2000	1644	2,2	1,5–3,0	[200]
Италия (центр. часть)	1998–2002	406	23,4	19,4–27,8	[201]
Италия (северн. часть)	1999	167	1,8	0,4–5,2	[202]
Нидерланды	1997–1998	231	1,7	0–3,4	[203]
Португалия	1990–1999	132	22	15,2–30,0	[204]
Испания	1995–1998	235	12,9	8,7–17,7	[106]
Швеция	1997–1998	203	2,9	1,1–6,3	[205]
Великобритания	1994–1999	812	4,4	3,3–5,8	[206]
Северная Америка					
Мексика	1995–1997	144	25,0	18,2–32,9	[207]
США	1993–1999	3439	10,6	9,6–11,7	[208]
Южная Америка					
Бразилия	1996–2000	203	9,8	6,1–14,8	[209]
Средний Восток					
Иран	2002	120	17	10,5–24,6	[210]
Израиль	2000–2001	110	8,2	3,8–15,0	[211]
Дальний Восток					
Гонконг	1997–2001	991	4,5	3,3 – 6,0	[212]
Япония	1995–2000	593	11,0	8,6–13,8	[213]
Корея	1994–1999	456	5,9	3,9–8,5	[214]
Сингапур	1993–1996	459	62,7	58,1–67,2	[215]

**Примечание:** \*включено 42 ребенка; ДИ – доверительный интервал.

странами и регионами (табл. 4). В ходе проспективного многоцентрового исследования, проводившегося в 22 центрах 17 стран Европы в 1998 г., уровень устойчивости *H. pylori* к кларитромицину составил в среднем 9,9% [96]. При этом наиболее низкая частота резистентности была характерна для стран Северной Европы (4,2%), более высоким являлся уровень устойчивости в Центральной и Восточной Европе (9,3%) и наибольшая распространенность кларитромицинорезистентных штаммов была характерна для Южного региона Европы (18%). Примерно такой же уровень устойчивости отмечается в США и Японии (см. табл. 4). Для детей в целом характерна более высокая распространенность устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori*. Так, по данным разных исследований, в странах Европы она колеблется от 12,4 до 23,5% [97–100].

Достоверных данных об уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России недостаточно, чаще всего проведенные исследования включали небольшое количество штаммов, выделенных в отдельных городах России. Данные некоторых исследователей свидетельствуют о том, что уровень устойчивости *H. pylori* в 2000 г. в целом незначительно превышал среднеевропейские показатели [101, 102].

Механизм резистентности *H. pylori* к кларитромицину заключается в точечных хромосомных мутациях, приводящих к замене нуклеотидов в различных участках 23S рРНК (чаще всего в положениях 2142 и 2143) [13, 95, 103]. Это нарушает процесс связывания антибиотика с мишенью действия. Наиболее часто у *H. pylori* выявляются A2143G, A2142G и A2142C мутации, частота которых, по

Таблица 5. Показания к применению кларитромицина [6, 7, 20, 268]

Показания	Режим применения	Комментарии
<b>Лечение</b>		
Острый фарингит/тонзиллит, вызванный <i>S. pyogenes</i>	250 мг 2 раза в день, 10 дней	Альтернатива бета-лактамам антибиотикам, терапия выбора при аллергии на бета-лактамы
Острый синусит, вызванный <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	250 или 500 мг 2 раза в день, 7–14 дней	Альтернативная терапия
Обострение ХБ/ХОБЛ, вызванное <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	250 или 500 мг 2 раза в день, 7 дней	Альтернативная терапия у пациентов с неосложненным течением ХБ/ХОБЛ
ВП, вызванная <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	500 мг 2 раза в день, 7–14 дней	Терапия выбора (наряду с амоксициллином) у молодых амбулаторных пациентов без факторов риска; при ВП, вызванной <i>M. pneumoniae</i> и <i>C. pneumoniae</i> ; при тяжелом течении – в комбинации с бета-лактамами антибиотиками
Острый средний отит, вызванный <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	500 мг 2 раза в день, 7–10 дней	Альтернативная терапия; эффективность при <i>H. influenzae</i> повышается в сочетании с ко-тримоксазолом
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (возбудители – <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> )	250 или 500 мг 2 раза в день	Альтернативная терапия; эффективность при <i>S. aureus</i> ограничена
Коклюш ( <i>B. pertussis</i> )	10 мг/кг в сутки в 2 приема, 7 дней	Альтернатива эритромицину
<i>H. pylori</i> -ассоциированные заболевания	500 мг 2 раза в день, 7–10 дней	Терапия выбора в комбинации с ИПП (или ранитидином висмута цитратом) и с амоксициллином; эффективность значительно ↓ при устойчивости <i>H. pylori</i> к кларитромицину
Диссеминированные инфекции, вызванные <i>M. avium</i> и <i>M. intracellulare</i>	500 мг 2 раза в день,	Терапия выбора в комбинации с этамбутолом и рифабутином
Инфекции, вызванные <i>M. fortuitum/chelonae</i>	500 мг 2 раза в день, 4–6 мес	В комбинации с амикацином
<b>Профилактика</b>		
Профилактика МАС-ассоциированных инфекций у ВИЧ-инфицированных при уровне CD4 <100 клеток /мм <sup>3</sup>	500 мг 2 р/день	Препарат выбора для первичной профилактики (наряду с азитромицином) и вторичной профилактики (в комбинации с другими препаратами)
Профилактика эндокардита	500 мг однократно за 1 ч до процедуры	Альтернатива бета-лактамам антибиотикам в случае аллергии (стоматологические манипуляции, вмешательства на полости рта, дыхательных путях, пищеводе)

сводным данным разных исследований, составила 69,8, 11,7 и 2,6% соответственно [103]. При этом отмечается полная перекрестная устойчивость *H. pylori* ко всем макролидным антибиотикам.

Наличие устойчивости к кларитромицину среди *H. pylori* имеет большое клиническое значение, так как приводит к существенному ухудшению результатов лечения [104]. Обзор 20 клинических исследований, где использовалась трехкомпонентная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин, показал, что частота эрадикации *H. pylori* в случае его резис-

тентности к кларитромицину составляла 18,3% по сравнению с 87,8% при выделении чувствительных штаммов [103]. Ключевым фактором риска выделения кларитромицинорезистентных штаммов *H. pylori* является предшествующее применение макролидных антибиотиков по любым показаниям, в том числе для лечения респираторных инфекций [105, 106]. Кроме того, резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori* намного чаще выявляются у пациентов черной расы и при наличии неязвенной диспепсии [103, 107].

Таблица 6. Результаты клинических исследований кларитромицина при внебольничной пневмонии

Год исследования	Регион/ страна	Режим АБТ (число пациентов)	Клиническая эффективность, %		Бактериологическая эффективность, %		Ссылка
			кларитромицин	препарат сравнения	кларитромицин	препарат сравнения	
1997	Швейцария	Кларитромицин 500 мг 2 раза (56) vs амоксициллин/клавуланат 1000 мг 2 раза (56)	86	84	89	86	[216]
1999	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (188) vs моксифлоксацин 400 мг 1 раз, 10 дней (194)	95	97	96	97	[37]
1999	США, Канада и Аргентина	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 7–14 дней (190) vs гатифлоксацин 400 мг 1 раз 7–14 дней (191)	93	95	89	95	[217]
1999	США	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (162) vs спарфлоксацин 400 мг 1 раз в 1-й день, затем 200 мг 1 раз, 9 дней (150)	89	89	91	97	[38]
1999	*	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (167) vs грепафлоксацин 600 мг 1 раз, 10 дней (163)	92	95	92	92	[218]
2000	США	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 7 дней (54) vs тровафлоксацин 200 мг 1 раз, 7 дней (30)	96	97	94	93	[219]
2000	Турция	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (29) vs рокситромицин 150 мг 2 раза, 10 дней (30)	89	82/73	100	100/50	[220]
2001	**	Эритромицин стеарат 500 мг 4 раза, 10 дней (27)	94	94	71	73	[221]
2002	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (174) vs моксифлоксацин 200 мг 1 раз, 10 дней (180)	88	86	86	88	[222]
2002	США	Моксифлоксацин 400 мг 1 раз, 10 дней (177)	87	95	89	96	[223]
2003	***	Кларитромицин SR 1000 мг 1 раз, 7 дней (128) vs левофлоксацин 500 мг 1 раз, 7 дней (124)	92	91	91	93	[224]
2004	****	Кларитромицин SR 1000 мг 1 раз, 7 дней (85) vs тровафлоксацин 200 мг 1 раз, 7 дней (66)	93	92	88	97	[225]
		Кларитромицин 500 мг 2 раза, 7 дней (160) vs амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 2 раза, 7 дней (167)					
		Кларитромицин 500 мг 2 раза, 5–14 дней (145) vs гатифлоксацин 400 мг 1 раз, 5–14 дней (141)					

**Примечание:** \* Австралия, Канада, Чехия, Германия, Италия, Израиль, Новая Зеландия, Польша, Южная Африка, Испания и Швеция; \*\* Австрия, Австралия, Германия, Великобритания, Греция, Гонконг, Индонезия, Новая Зеландия, Норвегия, Филиппины, Южная Африка, Швеция, Швейцария, Тайвань; \*\*\* Аргентина, Италия, Мексика, Южная Африка, Испания и Турция; SR – ДФ с замедленным высвобождением

## Клиническое применение

В настоящее время известно более десятка показаний к применению кларитромицина (табл. 5). Однако ключевой областью клинического использования препарата по-прежнему остаются респираторные инфекции и *H. pylori*-ассоциированные заболевания.

**Внебольничная пневмония.** Макролиды традиционно являются одной из наиболее часто применяемых групп АМП при лечении ВП. Так, в исследовании К. Gilbert и соавт., включавшем больше 2000 пациентов с ВП из различных регионов США, макролиды назначались у 73,4% амбулаторных и 41% стационарных пациентов [108]. При анализе, проведенном Т. J. Maggie и соавт., среди 1113 последовательных случаев ВП в 20 различных стационарах Канады в 1996–1997 гг., более чем 70% пациентов получали макролиды (как правило, в комбинации с бета-лактамами антибиотиками) [109].

Интерес к применению кларитромицина при ВП обусловлен тем, что он действует как на *S. pneumoniae*, так и на атипичных возбудителей – *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*. К несомненным достоинствам кларитромицина можно отнести высокие концентрации в легочной ткани, хорошую переносимость и удобство применения, а также продемонстрированную в десятках клинических исследований клиническую и микробиологическую эффективность. Как показывают исследования, по эффективности кларитромицин не уступал препаратам сравнения – бета-лактамам антибиотикам и респираторным хинолонам (табл. 6). Причем, несмотря на растущую в мире резистентность *S. pneumoniae*, клинические исследования первой половины 1990-х гг. и начала нынешнего столетия свидетельствуют о сходной клинической и бактериологической эффективности.

Клиническое значение резистентности *S. pneumoniae* к макролидам при ВП оценить достаточно сложно в связи с отсутствием проспективных исследований, где бы изучалась их эффективность при инфицировании макролидоустойчивыми штаммами *S. pneumoniae*. Анализ лечения пациентов с ВП, вызванной резистентными и чувствительными к эритромицину штаммами *S. pneumoniae*, в ходе проспективного исследования S. Ewig и соавт. в 1996–1998 гг. не выявил существенных различий в исходах терапии [110]. Тем не менее, описаны случаи клинической неэффективности макролидных антибиотиков при ВП, ассоциированной с резистентными к ним штаммами *S. pneumoniae* [111, 112].

Большинство из них сопровождалось развитием пневмококковой бактериемии. Так, в одном из недавно опубликованных обзоров M. Rzeszutek и соавт. в результате поиска в базах данных Embase и Medline за 1990–2002 гг. обнаружили 33 сообщения о клинической неэффективности макролидов при пневмококковых инфекциях, 9 из которых было связано с применением кларитромицина [113]. Преобладающим диагнозом являлась ВП (88,8%), причем в 78,8% случаев *S. pneumoniae* был выделен из крови, в 9,1% – из крови и спинномозговой жидкости, по 6% – из крови, промывных вод бронхов и из мокроты.

Однако, учитывая тот факт, что ежегодно для лечения ВП в амбулаторных условиях макролиды получают несколько миллионов человек, вполне правомерно признать, что случаи клинической неэффективности макролидов при ВП остаются достаточно редкими.

Отражением современной точки зрения на клиническое значение макролидов при ВП у взрослых являются международные и национальные рекомендации, в которых макролиды рассматриваются в качестве препаратов первого ряда при амбулаторном лечении ВП, особенно у молодых пациентов без сопутствующих хронических заболеваний и факторов риска [114–117]. При этом предпочтение отдается современным макролидным антибиотикам – кларитромицину и азитромицину.

Кларитромицин наряду с эритромицином и азитромицином является препаратом выбора при этиотропной терапии ВП, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, а также рекомендуется в случае неэффективности стартовой терапии бета-лактамами антибиотиками [117–119]. В одном из недавних исследований кларитромицин показал сравнимую с азитромицином клиническую эффективность у пациентов с подтвержденной легионеллезной пневмонией [120].

У госпитализированных пациентов макролиды, как правило, используются в комбинации с бета-лактамами, особенно при тяжелом течении заболевания [114–117]. В ряде исследований было показано, что такая комбинация улучшает исход лечения и уменьшает длительность пребывания пациентов в стационаре [121–124]. Так, P. Gleason и соавт. при анализе лечения 12945 госпитализированных пациентов с ВП в возрасте более 65 лет обнаружили, что добавление макролидов к цефалоспорином II–III поколения достоверно значительно снижало летальность в первые 30 дней после госпитализации [121]. J. Stahl и соавт. в проспективном исследовании изучали влияние режима стартовой АБТ на длительность стационарного лечения при

ВП [122]. В группе пациентов, которым в первые 24 ч с момента госпитализации назначались макролиды (чаще эритромицин внутривенно или кларитромицин внутрь) отмечалось статистически достоверное уменьшение длительности пребывания в стационаре (с 5,3 до 2,8 дней,  $p=0,01$ ). В исследовании J.A. Martinez и соавт. в ходе многофакторного регрессионного анализа у 409 пациентов с ВП назначение макролидов в дополнение к бета-лактамам антибиотикам было независимым фактором благоприятного исхода у пациентов с ВП и пневмококковой бактериемией [123].

Важным преимуществом кларитромицина является наличие парентеральной ЛФ, что позволяет использовать его для ступенчатой терапии у госпитализированных пациентов с ВП. При этом препарат лучше переносится, чем эритромицин и требует меньшей кратности введения [20].

При ВП у детей кларитромицин наряду с другими макролидами (азитромицин, эритромицин) является препаратом выбора у амбулаторных пациентов в возрасте  $\geq 5$  лет [125].

**Обострение ХОБЛ/хронического бронхита.** ХОБЛ является широко распространенным заболеванием, встречающимся у 10–25% взрослого населения и характеризующимся растущим уровнем заболеваемости и смертности в мире. Несмотря на то, что обострения ХОБЛ склонны к спонтанному разрешению, они ухудшают качество жизни пациентов и составляют существенную часть расходов на лечение [126–128]. Как показывают исследования, бактериальная инфекция способствует структурным изменениям в дыхательных путях и прогрессирующему снижению ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за 1 с) [129]. Среди возбудителей ХОБЛ наиболее часто выявляются негипируемая *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, на долю которых приходится до 70–80% бактериальных обострений [130, 131].

Как уже отмечалось, кларитромицин высокоактивен в отношении *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [7]. Невысокая активность против *H. influenzae in vitro* усиливается за счет активного метаболита 14-ГКМ [88]. Кроме того, достоинствами кларитромицина при ХОБЛ являются хорошее проникновение в бронхиальный секрет и благоприятное влияние на мукоцилиарный клиренс [19]. Согласно международным и российским рекомендациям, кларитромицин наряду с азитромицином рассматриваются в качестве альтернативных препаратов при обострении ХОБЛ у пациентов молодого возраста без значимых сопутствующих заболеваний и выраженного нарушения бронхиальной проходимости [132–134].

Анализ клинических исследований показывает, что в большинстве из них кларитромицин не уступал по клинической и микробиологической эффективности традиционно применяемым при обострении ХОБЛ бета-лактамам антибиотикам и фторхинолонам. Клиническая эффективность кларитромицина составляла 82–98%, микробиологическая варьировала от 58 до 98% (табл. 7). Несколько сравнительных исследований ЛФ кларитромицина быстрого и замедленного высвобождения также подтвердили их достаточно высокую (82–87%) и сравнимую эффективность [135–138]. Частота эрадикации различных возбудителей при применении кларитромицина, по данным исследования P. Nalera и соавт., представлена в табл. 8. Достаточно высокая бактериологическая эффективность ( $\geq 90\%$ ) отмечалась в отношении всех возбудителей, за исключением *H. influenzae* [138].

**Острый тонзиллит/фарингит.** Наибольшее клиническое значение среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита/фарингита (ОТ/Ф) имеет *S. pyogenes*. Основная цель АБТ заключается в эрадикации *S. pyogenes*, что не только способствует более быстрому клиническому выздоровлению и предупреждает гнойные осложнения, но и является средством первичной профилактики ревматической лихорадки и гломерулонефрита [139, 140].

Препаратами выбора для лечения ОТ/Ф остаются бета-лактамы антибиотиками (пенициллины и цефалоспорины) [141, 142]. Альтернативой им традиционно считались макролиды. Кларитромицин характеризуется высокой природной активностью в отношении БГСА и, как показывают клинические исследования, сравнимой с бета-лактамами и другими макролидными антибиотиками клинической и микробиологической эффективностью (табл. 9). Препарат создает высокие концентрации в миндалинах и отличается хорошим профилем безопасности [19, 20]. В исследовании E.L. Kaplan и соавт. у пациентов  $\geq 12$  лет с ОТ/Ф и положительным результатом культурального исследования на наличие БГСА 10-дневный курс лечения кларитромицином в дозе 250 мг 2 раза в день превосходил по бактериологической эффективности 5-дневный курс лечения азитромицином, который применялся по 500 мг в первый день, далее по 250 мг 1 раз в сутки (частота эрадикации БГСА составила 91 и 82% соответственно,  $p=0,012$ ) [143].

В ходе ряда исследований 5-дневный курс кларитромицина по клинической и микробиологической эффективности был сопоставим со стандартным 10-дневным курсом лечения феноксиметилпенициллином [144, 145].

Таблица 7. Результаты клинических исследований кларитромицина при обострении ХОБЛ/ХБ

Год исследования	Регион/ страна	Режим АБТ (число пациентов)	Клиническая эффективность, %		Бактериологическая эффективность, %		Ссылка
			кларитромицин	препарат сравнения	кларитромицин	препарат сравнения	
1998	США и Нидерланды	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 14 дней (91) vs ципрофлоксацин 500 мг 2 раза, 14 дней (99)	82	90	77 <sup>1</sup>	91	[226]
1998	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 7–14 дней (128) vs цефтибутен 400 мг 1 раз, 7–14 дней (134)	93	91	90	85	[227]
1999	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (148) vs грепафлоксацин 400 мг 1 раз, 10 дней (150)	88	89	88 <sup>1</sup>	78	[228]
1999	*	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (160) vs грепафлоксацин 400 мг 1 раз, 5 дней (156) Грепафлоксацин 400 мг 1 раз, 10 дней (157)	–	95	–	91	[229]
1999	**	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 7 дней (327) vs моксифлоксацин 400 мг 1 раз, 5 дней (322)	94	94	68 <sup>1</sup>	91	[230]
1999	**	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (138) vs спарфлоксацин 400 мг 1 раз 1-й день, затем 200 мг 1 раз, 9 дней (128)	83	85	85	89	[231]
2000	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (127) vs моксифлоксацин 400 мг 1 раз, 5 дней (135) Моксифлоксацин 400 мг 1 раз, 10 дней (144)	95	94	91	94	[232]
2000	США и Канада	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 7 дней (82) vs кларитромицин SR <sup>2</sup> 1000 мг 1 раз, 7 дней (100)	82	83	88	86	[135]
2001	Германия	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 5 дней (124) vs кларитромицин SR <sup>2</sup> 500 мг 1 раз, 5 дней (120)	97	98	98	92	[136] <sup>3</sup>
2001	Великобритания	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 7–14 дней (78) vs кларитромицин SR <sup>2</sup> 1000 мг 1 раз, 7–14 дней (82)	85	90	–	–	[137] <sup>3</sup>
2001	США	Кларитромицин SR 1000 мг 1 раз, 7 дней (137) vs амоксицилин/клавуланат 875 мг 2 раза, 10 дней (133)	85	87	88	89	[233]
2001	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (178) vs гагифлоксацин 400 мг 1 раз, 5 дней (174) Гатифлоксацин 400 мг 1 раз, 7 дней (175)	89	89	98	98	[234]
2001	***	Кларитромицин SR 500 мг 1 раз, 7 дней (113) vs амоксицилин/клавуланат 500/125 мг 3 раза, 10 дней (106)	93	90	74	80	[235]
2001	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней (123) vs цефпрозил 500 мг 2 раза, 5 дней (133)	85	82	92	88	[39]
2002	****	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 7 дней (361) vs гемифлоксацин 320 мг 1 раз, 5 дней (351)	85	85	82 <sup>4</sup>	94 <sup>4</sup>	[236]
2003	*****	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 5 дней (351) vs кларитромицин SR <sub>2</sub> 500 мг 1 раз, 5 дней (352)	98	97	90	90	[138]

Окончание табл. 7.

2004	–	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (254) vs левофлоксацин 500 мг 1 раз, 7 дней (250)	80	83	82 <sup>4</sup>	96 <sup>4</sup>	[40,237]
2005	*****	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10 дней vs азитромицин 500 мг 1 раз, 3 дня	94	93	–	–	[238]

**Примечание:**

- \* Бельгия, Канада, Чехия, Франция, Германия, Польша, Португалия, Испания и Великобритания;
- \*\* Австрия, Франция, Греция, Нидерланды, Испания, Швейцария и Великобритания;
- \*\*\* Австрия, Бельгия, Канада, Франция, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Великобритания;
- \*\*\*\* Австрия, Канада, Франция, Германия, Мексика, Испания, Великобритания и США;
- \*\*\*\*\* Чехия, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Латвия, Польша, Южная Африка, Украина и Уругвай;
- \*\*\*\*\* Аргентина, Бразилия, Канада, Чили, Коста Рика, Индия, Южная Африка, США;
- <sup>1</sup> p < 0,05;
- <sup>2</sup> – Кларитромицин SR (ЛФ с замедленным высвобождением) – препарат сравнения;
- <sup>3</sup> – инфекции нижних дыхательных путей;
- <sup>4</sup> – клиническая эффективность оценивалась через 2–3 нед после завершения терапии.

Кроме того, в последние годы все большее внимание привлекает способность *S. pyogenes* к интернализации и выживанию в эпителиальных клетках человека, что может быть одной из причин снижения эффективности бета-лактамов антибиотиков [146]. Макролиды, в том числе кларитромицин, способны проникать внутрь эукариотических клеток и сохранять свою активность в различных внутриклеточных структурах и, тем самым, служить препаратами второй линии для эрадикации БГСА при неэффективности терапии ОТ/Ф пенициллинами [147].

**Острый бактериальный синусит (ОС)** относится к наиболее частым осложнениям острой респираторной вирусной инфекции и является одной из основных причин обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике. Рациональная АБТ уменьшает тяжесть и длительность клинических симптомов заболевания, предупреждает развитие гнойных осложнений, позволяет сократить сроки лечения, а также предотвратить хронизацию воспалительного процесса [148].

Применение кларитромицина при ОС обусловлено в первую очередь его активностью в отношении *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*.

В современных руководствах макролидные антибиотики кларитромицин и азитромицин рассматриваются как альтернативные АМП, рекомендуемые при легком и среднетяжелом течении ОС в случае гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам [148–150].

В то же время следует отметить, что в ходе клинических исследований кларитромицина показана сравнимая с пенициллинами, цефалоспоридами и фторхинолонами его клиническая эффективность при ОС (табл. 10). Кроме того, в исследовании J. Dubois и соавт. кларитромицин не уступал амоксициллину/клавуланату по бактериологической эффективности (частота эрадикации составила 87 и 90% соответственно) [151]. Однократный прием ЛФ кларитромицина замедленного высвобождения в дозе 1000 мг в сутки в течение 14 дней у пациентов >12 лет с ОС в при рандомизированном слепом клиническом исследовании (для исследователя) по клинической и бактериологической эффективности, качеству жизни, удовлетворенности лечением оказался сравнимым с таким же (по длительности) курсом лечения амоксициллином/клавуланатом в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки [152].

***H. pylori*-ассоциированные инфекции.** Подтверждение в ходе многочисленных исследований роли *H. pylori* в развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака и MALT-лимфомы желудка существ-

Таблица 8. Эрадикация возбудителей у пациентов с ОХБ при применении кларитромицина [138]

Возбудитель	Частота эрадикации, абс. число (%)		Р
	ЛФ быстрого высвобождения	ЛФ замедленного высвобождения	
<i>H. parainfluenzae</i>	67/71 (94)	73/79 (78)	0,749
<i>H. influenzae</i>	38/49 (78)	33/42 (79)	> 0,999
<i>S. pneumoniae</i>	26/29 (90)	36/39 (92)	> 0,999
<i>S. aureus</i>	23/24 (96)	18/18 (100)	> 0,999
<i>M. catarrhalis</i>	18/18 (100)	15/16 (94)	0,471

венно изменило тактику лечения вышеуказанных заболеваний, в результате чего антибактериальные препараты в сочетании с антисекреторными средствами служат краеугольным камнем в их терапии [92].

Кларитромицин является одним из наиболее активных антигеликобактерных препаратов, входящем в большинство схем антигеликобактерной терапии [93–95].

Анализ результатов клинических исследований показывает, что бактериологическая эффективность режимов терапии, включающих кларитромицин, составляет около 80–90% (табл. 11), являясь наиболее высокой при включении в схемы антигеликобактерной терапии ранитидина висмута цитрата.

В то же время следует учитывать то, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину до начала терапии является ключевым предиктором фармакодинамической неэффективности [104]. Поэтому в настоящее время ряд экспертов при достаточно высокой распространенности кларитромицинорезистентных штаммов *H. pylori* в регионе (>20%) рекомендуют предварительное тестирование *H. pylori* с определением его чувствительности к кларитромицину [95]. По данным Т. Врегер и D.Y. Graham, такой подход с экономической точки зрения является наименее затратным [153].

При выявлении первично резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*, а также в случае неудачи стартового режима терапии, содержащего кларитромицин, его дальнейшее назначение не рекомендуется [95, 103].

**Клиническое значение неантимикробных эффектов кларитромицина**

Противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее свойства кларитромицина в последние годы интенсивно изучаются *in vitro* и *in vivo*, находя все более широкое применение при болезнях органов дыхания (диффузный панбронхиолит, муковисцидоз, хронический синусит,

ХОБЛ и др.), а также при воспалительных заболеваниях кожи, кишечника, новообразованиях, тяжелых инфекциях [49, 52, 154, 155].

**Диффузный панбронхиолит.** ДПБ относится к группе заболеваний, при которых действие макролидных антибиотиков наиболее хорошо изучено и длительный прием их в настоящее время рассматривается в качестве средства базисной терапии.

ДПБ встречается преимущественно среди жителей Тихоокеанского региона (Япония, Китай,

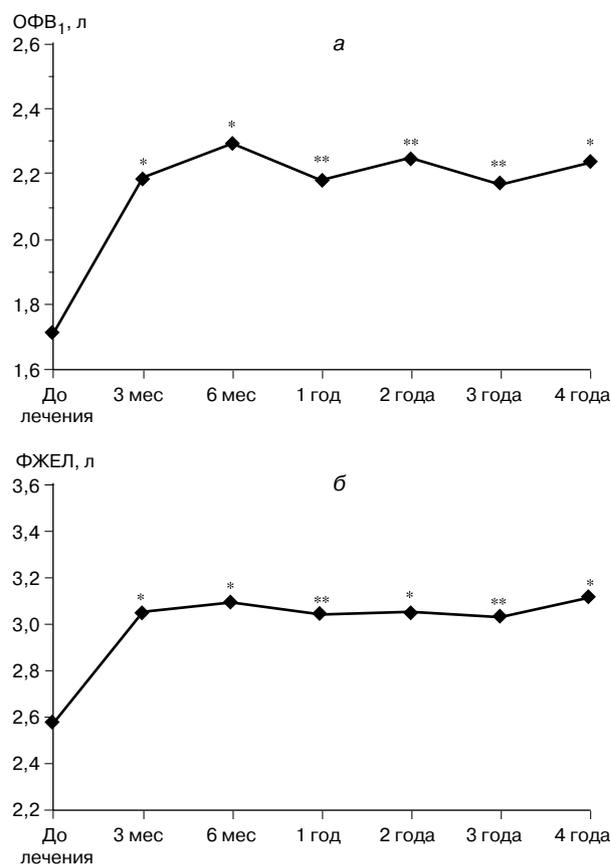


Рис. 5. Динамика функциональных показателей дыхания на фоне длительной терапии кларитромицином у пациентов с ДПБ [159]  
 а) – \*p<0,01; \*\*p<0,05;  
 б) – \*p<0,005; \*\*p<0,05

Таблица 9. Результаты клинических исследований кларитромицина при стрептококковом тонзиллите/фарингите

Год исследования	Регион/ страна	Режим АБТ (число пациентов)	Клиническая эффективность, кларитромицин vs сравнения		Бактериологическая эффективность, кларитромицин vs сравнения		Ссылка
			кларитромицин	сравнения	кларитромицин	сравнения	
1991	*	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 8–10 дней (67) vs пенициллин V 250 мг 4 раза, 10–14 дней (58)	96	98	100	97	[239]
1991	США	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 8–10 дней (65) vs пенициллин V 250 мг 4 раза, 10–14 дней (63)	95	91	88	91	[240]
1991	США	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (47) vs пенициллин V 250 мг 4 раза, 10 дней (48)	96	89	-	-	[241]
1992	США	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (179) vs пенициллин 250 мг 4 раза, 10 дней (177)	97	97	95	87	[242]
1993	США	Кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза, 10 дней (176) vs пенициллин 13,3 мг/кг 3 раза, 10 дней (191)	96	94	92	81	[243]
1997	Великобритания	Кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза, 7 дней (98) vs амоксициллин 125–250 мг/кг 3 раза, 7 дней (91)	98	97	88	86	[244]
1998	Италия	Кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза, 10 дней (63) vs азитромицин 10 мг/кг 1 раз, 3 дня (74)	97	96	95	95	[245]
2000	США	Кларитромицин 7,5 мг/кг 2 раза, 5 дней (268) vs пенициллин 13,3 мг/кг 3 раза, 10 дней (260)	97	94	94	78	[144]
2001	США	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (260) vs азитромицин 500 мг 1-й день, затем 250 мг 1 раз, 4 дня (265)	92	92	91 <sup>1</sup>	82	[143]
2003	США	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (231) vs телитромицин 800 мг 1 раз, 5 дней (232)	91	93	88	91	[246]
2003	**	Кларитромицин SR 500 мг 1 раз, 5 дней (270) vs пенициллин V 500 мг 3 раза, 10 дней (267)	91	93	88	91	[145]

**Примечание:** \* Австралия, Чили, Южная Африка и Новая Зеландия; \*\* Чехия, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Латвия, Польша, Украина, Южная Африка, Уругвай; <sup>1</sup>p < 0,05.

Корея), характеризуется прогрессирующим нарушением бронхиальной проходимости (вследствие деструкции респираторных бронхиол) и рецидивирующими респираторными инфекциями [156].

Впервые благоприятное влияние макролидов на течение и прогноз при ДПБ было продемонстрировано рядом японских исследователей в 80-х гг. прошлого века [49, 157]. Ретроспективный анализ, проведенный S. Kudoh и соавт., историй болезни 498 пациентов показал, что длительный прием эритромицина в дозе 400–600 мг в сутки значительно увеличивал 5-летнюю выживаемость пациентов с ДПБ [158].

Дальнейшие исследования подтвердили, что подобным действием обладают и другие 14- и 15-членные макролидные антибиотики, в том числе кларитромицин. Так, в ходе небольшого пилотного исследования на фоне 4-летнего приема кларитромицина в дозе 200 мг в сутки у пациентов с ДПБ к 6 месяцу лечения отмечалось существенное улучшение клинических симптомов и функциональных показателей органов дыхания (ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ), причем положительная динамика сохранялась в течение всего периода лечения (рис. 5) [159]. Кроме того, через 3–6 мес лечения у пациентов отмечалось повышение РаО<sub>2</sub> в артериальной крови, а к 6 месяцу приема препарата - эрадикация микроорганизмов из мокроты.

Считается, что благоприятное действие макролидов на течение и прогноз при ДПБ обусловлено уменьшением содержания нейтрофи-

Таблица 10. Результаты клинических исследований кларитромицина у пациентов с острым синуситом

Год исследований	Регион/страна	Режим АБТ (число пациентов)	Клиническая эффективность, %		Ссылка
			кларитромицин	препарат сравнения	
1993	США, Канада	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 14 дней (132) vs амоксициллин/клавуланат 500 мг 3 раза, 14 дней (128)	97	93	[151]
1998	*	Кларитромицин 250 мг 2 раза, 10 дней (185) vs цефуроксим 250 мг 2 раза, 10 дней (185)	93	91	[247]
1998	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 14 дней (89) vs левофлоксацин 500 мг 1 раз, 14 дней (101)	93	96	[248]
1998	Канада	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 10-14 дней (93) vs левофлоксацин 500 мг 1 раз, 10-14 дней (98)	94	94	[249]
1999	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 14 дней (144) vs гаифлоксацин 400 мг 1 раз, 10 дней (133)	90	93	[250]
1999	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 14 дней (211) vs спарфлоксацин 400 мг 1-й день, затем 200 мг 1 раз, 9 дней (219)	83	83	[251]
1999	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 14 дней (221) vs цiproфлоксацин 500 мг 2 раза, 10 дней (236)	91	84	[252]
2000	США	Кларитромицин 500 мг 2 раза, 14 дней (123) vs кларитромицин SR <sup>1,2</sup> 1000 мг 1 раз, 14 дней (122)	79	85	[253]
2005	США	Кларитромицин SR <sup>2</sup> 1000 мг 1 раз, 14 дней (188) vs амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 2 раза, 14 дней (185)	98	97	[152]

Примечание: \* Чехия, Финляндия, Исландия, Израиль, Иордания, Польша, Швеция, Южная Африка.

лов и угнетением продукции провоспалительных медиаторов, вызывающих дисфункцию эпителия респираторного тракта [160].

**Муковисцидоз.** Учитывая сходство клинической картины и патологических изменений в респираторном тракте при ДПБ и муковисцидозе, в настоящее время интенсивно изучается возможность использования макролидных антибиотиков для улучшения течения и прогноза муковисцидоза. В ряде исследований с азитромицином у детей и взрослых на фоне лечения отмечалось статистически значимое улучшение функциональных показателей (ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ), клинических симптомов и качества жизни, уменьшалась потребность во внутривенных антибиотиках [161–163].

В то же время, небольшое пилотное исследование у 10 взрослых пациентов с муковисцидозом и колонизацией респираторного тракта *P. aeruginosa* не выявило существенного влияния 3-недельной терапии кларитромицином в дозе по 500 мг 2 раза в сутки на респираторную функцию, количество нейтрофилов, концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО-α), уровень эластазы нейтрофилов и миелопероксидазы в образцах индуцированной мокроты [164].

**Бронхиальная астма.** Данные об улучшении течения бронхиальной астмы на фоне применения макролидных антибиотиков появились более 40 лет назад, когда в ряде исследований отмечалось значительное снижение использования системных стероидов, гиперреактивности бронхов, частоты госпитализаций, а также улучшение функции внешнего дыхания у пациентов, одновременно получавших тропеономицин [165–167].

Как показывают исследования, сходные эффекты характерны и для современных макролидов, в том числе кларитромицина. Так, в двойном слепом перекрестном исследовании у 17 взрослых пациентов с бронхиальной астмой, получавших кларитромицин по 200 мг 2 раза в сутки или плацебо, после 8 нед терапии в группе кларитромицина отмечалось значительное уменьшение выраженности клинических симптомов,



Рис. 6. Маркеры воспаления в биоптате максиллярного синуса у пациентов с ХС до и после лечения кларитромицином [174].

количества эозинофилов в крови и мокроте, а также бронхиальной гиперреактивности по сравнению с плацебо [168].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании у 21 пациента со стероидозависимой бронхиальной астмой применение кларитромицина по 500 мг 2 раза в день в течение 6 нед также сопровождалось улучшением клинического течения и таких показателей как *жизненная емкость легких* (ЖЕЛ) и ОФВ<sub>1</sub> [169]. Кроме того, для большинства пациентов уда-

лось снизить дозу системных стероидов в процессе исследования, а двоим пациентам позволило отказаться от их приема [170].

**Хронический синусит.** Одними из первых потенциальную клиническую эффективность кларитромицина у пациентов с ХС продемонстрировали К. Nishi и соавт., когда 32 пациента с синобронхиальным синдромом получали кларитромицин в течение 4 нед в дозе 400 мг в сутки [171]. При контрольном исследовании у этих пациентов отмечалось существенное улучшение мукоцилиарного клиренса, уменьшение объема секрета, выраженности кашля и одышки. Другие клинические исследования также продемонстрировали способность кларитромицина улучшать течение ХС, уменьшать уровень провоспалительных цитокинов и размер полипов в полости носа [172].

В исследовании М. Hashiba и S. Baba показано, что у 45 пациентов с ХС, получавших кларитромицин по 400 мг в сутки в течение 8–12 нед, отмечалось улучшение клинических симптомов синусита и риноскопической картины, причем наиболее выраженный эффект отмечался после 12 нед терапии [173].

В проспективном открытом исследовании С.М. MacLeod и соавт. у 25 пациентов с ХС в одной из клиник США при исследовании биоптатов слизистой максиллярного синуса до начала лечения

Таблица 11. Эффективность содержащих кларитромицин режимов антигеликобактерной терапии с учетом чувствительности *H. pylori* к кларитромицину

Режим и продолжительность терапии	Частота эрадикации <i>H. pylori</i> , % (абс. число)			Ссылка
	КЧ <sup>1</sup>	КР <sup>2</sup>	Всего	
ПАК, 1 неделя	77,3 (130/182)	29,1 (7/24)	66,5 (137/206)	[254]
ОАК, ЛАК, 1 неделя	83,1 (79/95)	33,3 (4/12)	77,5 (83/107)	[255]
ПАК, 1 неделя	86,0 (30/42)	25,0 (1/4)	80,4 (37/46)	[256]
ЛАК, РАК, 1 неделя	85,5 (130/152)	23,8 (5/21)	78,0 (135/173)	[257]
РАК	96,3 (79/82)	0 (0/3)	92,6 (79/85)	[258]
ПАК, 1 неделя	86,0 (82/95)	0 (0/6)	81,1 (82/101)	[259]*
ОАК, 1-2 недели	80,0 (48/60)	15,5 (9/58)	48,3 (57/118)	[260]
ЛАК, 2 недели	87,0 (23/29)	0 (0/3)	72,0 (23/32)	[261]
ОАК, 1 неделя	97,0 (111/116)	100,0 (2/2)	95,7 (113/118)	[262]
ЛАК, 2 недели	87,5 (35/40)	23,0 (3/13)	71,6 (38/53)	[263]
ОАК, РАК 1 неделя	97,5 (119/122)	6,3 (1/16)	87,0 (120/138)	[264]
РАК, ЛАК 1 неделя	94,0 (226/246)	4,0 (1/25)	85,3 (227/266)	[265]
ОАК, 1 неделя	83,0 (10/12)	30,0 (7/23)	48,5 (17/35)	[266]*
ЛАК, 1 неделя	95,0 (37/39)	0 (0/5)	84,0 (37/44)	[267]

Примечание: О – омепразол, Л – лансопризол, П – пантопризол, К – кларитромицин, Р – ранитидин, А – амоксициллин;

<sup>1</sup> КЧ – кларитромициночувствительные штаммы; <sup>2</sup> КР – кларитромицинорезистентные штаммы; \*Второй курс терапии

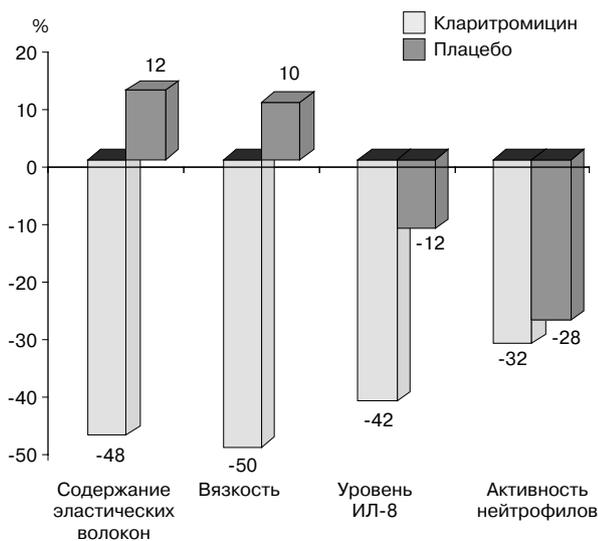


Рис. 7. Изменение характеристик мокроты у пациентов с ХБ на фоне терапии кларитромицином [177].

и через 7 дней после применения кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) отмечено (рис. 6) статистически значимое уменьшение маркеров воспаления (количества макрофагов, уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , активности эозинофилов), наряду с уменьшением клинических проявлений ХС, таких как боль в проекции пазухи, головная боль, выраженность и характер выделений из носа [174].

Т. Yamada и соавт. в исследовании, включавшем 20 пациентов с хроническим параназальным риносинуситом продолжительностью  $\geq 1$  года, продемонстрировали способность кларитромицина (400 мг в сутки в течение 8–12 нед) уменьшать размер полипов и уровень ИЛ-8 в смывах из носа [175]. Причем клинический ответ на лечение коррелировал с уровнем ИЛ-8. Так, в группе пациентов, где отмечалось уменьшение размеров полипов, уровень ИЛ-8 до начала терапии был существенно выше и уменьшился на фоне терапии более чем в 5 раз в отличие от пациентов, где размеры полипов остались прежними (уровень ИЛ-8 в этой группе также существенно не изменился по сравнению с исходным).

**Хроническая обструктивная болезнь легких.**

Накопление данных о роли хронического воспаления в бронхах как ведущего звена прогрессирования бронхообструктивных изменений при ХОБЛ способствовало росту интереса к использованию макролидов в качестве средств поддерживающей терапии как потенциальных противовоспалительных агентов.

Так, в исследовании L.S. Nixon и соавт. показана способность кларитромицина, который был

назначен 25 пациентам с ХОБЛ в течение 2 нед по 500 мг 2 раза в сутки, улучшать показатели функции внешнего дыхания (повышение ОФВ<sub>1</sub> с 1,12 л перед лечением до 1,34 л после лечения,  $p=0,003$ ) и клинической симптоматики (средняя оценка 5,4 баллов по сравнению с 11,12 до начала лечения) [176].

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании изучалось муколитическое действие кларитромицина (ЛФ замедленного высвобождения, назначался в дозе 500 мг в сутки в течение 7 дней) у 120 пациентов с ХБ вне обострения [177]. В группе кларитромицина отмечалось значительное снижение содержания ИЛ-8 в мокроте, уменьшение вязкости и эластических волокон в мокроте (рис. 7).

В то же время применение кларитромицина в дозе 500 мг в сутки у 67 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ в течение 3 мес в рамках другого двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого клинического исследования не сопровождалось существенным изменением содержания нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, уровня эластазы нейтрофилов. Также в группе лечения не было выявлено достоверного улучшения клинического течения заболевания и снижения частоты обострений по сравнению с плацебо [178, 179].

Перспективы клинического использования неантимикробных эффектов кларитромицина и других макролидных антибиотиков постоянно расширяются. Так, ряд исследований свидетельствуют о способности кларитромицина увеличивать выживаемость пациентов с неоперабельным раком легкого, улучшать течение послеоперационного периода у женщин после мастэктомии, мукозита после трансплантации костного мозга, болезни Крона [49]. На экспериментальной модели сепсиса и острого пиелонефрита, вызванных полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, внутривенное введение кларитромицина на фоне терапии амикацином приводило к существенному росту выживаемости у кроликов [154].

**Заключение**

Более чем 10-летний период клинического использования свидетельствует о том, что кларитромицин занимает одно из важных мест на фармацевтическом рынке РФ с широким кругом показаний к применению. Ключевыми из них являются респираторные инфекции и *H. pylori*-ассоциированные заболевания.

Традиционно кларитромицин рассматривался как «амбулаторный» АМП, что обусловлено особенностями спектра активности (действие на преимущественно грамположительные бактерии

и атипичные микроорганизмы) и благоприятным профилем безопасности. Появление внутривенной ЛФ расширило возможности клинического использования кларитромицина в стационаре, а разработка ЛФ с замедленным высвобождением позволила улучшить переносимость и повысить комплаентность к проводимой терапии.

Отмечающийся рост резистентности *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* к кларитромицину в мире для РФ пока не представляет существенной проблемы и не ограничивает использование препарата для эмпирической терапии респираторных инфекций. В то же время распространение устойчивых штаммов *H. pylori* может значительно снижать эффективность режимов антигеликобактерной терапии,

включающих кларитромицин. Поэтому целесообразным представляется более широкое проведение локальных исследований по мониторингу резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Неантимикробные эффекты кларитромицина открывают новые перспективы для его клинического применения, однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволят не только детально изучить механизм противовоспалительного и иммуномодулирующего действия кларитромицина, но и оценить продолжительность вышеуказанных эффектов, а также последствия длительного использования препарата, в первую очередь с точки зрения риска развития антибиотикорезистентности.