

## Кларитроміцин - парадигми застосування, невирішені питання (Огляд літератури та власні спостереження)

Ю.С. Рудик, С. Пивовар Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України (м.Харків)

Макроліди є добре відомим класом антибіотиків, який в останні роки широко використовується для терапії позалікарняних інфекцій дихальних шляхів. Основою їх хімічної структури є лактонне кільце, яке складається із 14-15- або 16-членних макролідів.

Перший макролідний антибіотик еритроміцин був відкритий в 1952 р. і спочатку використовувався переважно для лікування інфекцій, викликаних грам (позитивними) бактеріями, а також як альтернативний препарат у пацієнтів з алергією на пеніциліни. Він зберіг своє місце в арсеналі лікарів до теперішнього часу. Після еритроміцину був розроблений цілий ряд інших макролідних антибіотиків: спіраміцин, джосаміцин і рокситроміцин, а також "нові" макроліди, зокрема - кларитроміцин. Останній відрізняються кращим всмоктуванням в порівнянні з еритроміцином, має більш тривалий період напіввиведення, більшу стабільність в кислому середовищі і значно рідше викликає небажані реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Кларитроміцин відноситься до 14-членних макролідів, часто є препаратом вибору або альтернативним антибіотиком для лікування позалікарняних інфекцій дихальних шляхів.

Мета даної статті - критичний огляд експериментальних і клінічних даних про використання кларитроміцину при інфекціях різної локалізації.

Фармакодинаміка / фармакокінетика препарату. Механізм антимікробної дії кларитроміцину аналогічний іншим макролідам: зворотне зв'язування з субодиницею 50S рибосом бактеріальної клітини, що призводить до пригнічення синтезу білка. Препарат швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, досягаючи максимальних концентрацій через 1 (250 мг) або 2 години (500 мг) - 1 і 2,41 мг / л відповідно; його біодоступність після перорального прийому становить 55%. При прийомі різних доз показники  $C_{max}$  і AUC збільшувалися пропорційно підвищенню дози. Прийом їжі істотно не впливає на всмоктування препарату. Стаціонарні концентрації кларитроміцину в крові створюються після повторного прийому 5 доз.  $C_{max}$  кларитроміцину в стаціонарній стадії дорівнюють 1-1,5 і 2-3 мг / л після прийому 250 або 500 мг відповідно. Після повторного прийому по 200 мг 2 рази на день протягом 14 діб не спостерігається кумуляції препарату в крові. Кларитроміцин, як і інші макроліди, володіє низьким ступенем іонізації і розчиняється в ліпідах, в зв'язку з чим добре розподіляється в різних органах і тканинах. Обсяг розподілу кларитроміцину коливається від 115 до 266 л, а зв'язування сироватковими білками - від 42 до 70%.

Розподіл кларитроміцину в організмі. Сироватка, тканини і позаклітинні рідини. Неодноразово повідомлялося, що кларитроміцин досягає високої концентрації в тканинах і респіраторних секретах, що має велике клінічне значення. Наведені нижче причини, однак, вказують на необхідність обережного підходу до подібних тверджень.

Пікова концентрація еритроміцину в сироватці після його прийому всередину широко варіює і залежить від лікарської форми. Пікова концентрація кларитроміцину і його 14-гідроксиметаболіту в сироватці нижче, ніж у еритроміцину (1,1 мг / л у порівнянні з 2,9 ± 0,8 мг / л відповідно). Стах еритроміцину та кларитроміцину нижче МПК90 для деяких значущих збудників інфекцій дихальних шляхів, еритроміцінорезистентні пневмококи і *H.influenzae* включно. Концентрація кларитроміцину створювана в різних тканинах, зокрема в мигдалинах, легких, передміхуровій залозі та в інших статевих органах, перевищує таку у порівнянні з еритроміцином, а також значно перевершує концентрацію зазначеного антибіотика в сироватці. Висока концентрація кларитроміцину в тканинах, однак, має вельми обмежене клінічне значення. Їх концентрація була отримана в гомогенізаті цілісних тканин, які склались в основному із внутрішньоклітинного матеріалу, а їх високий рівень обумовлювався високою концентрацією всередині клітин. Висока концентрація антибіотика всередині клітин має значення тільки для внутрішньоклітинних мікроорганізмів і абсолютно марна для позаклітинних збудників, в тому числі основних патогенів дихальних шляхів - *S.pneumoniae* і *H.influenzae*. Для позаклітинних збудників ключовим фактором ефективності є концентрація антибіотика в інтерстиціальній рідині, яка знаходиться в динамічній рівновазі з концентрацією в сироватці, і у випадку макролідів є низькою. Ефективність макролідів щодо позаклітинних патогенів залежить від позаклітинної концентрації антибіотика і ступеня чутливості до нього мікроорганізмів. Час, протягом якого концентрація вільного позаклітинного антибіотика перевищує значення МПК, є основним фактором, що визначає ефективність макролідів. Висока внутрішньоклітинна концентрація кларитроміцину та азитроміцину зумовлена рН-залежним балансом між іонізованими і неіонізованими молекулами. Молекули макролідних антибіотиків дифундують через клітинні мембрани в неіонізованій, мікробіологічно активній формі, і при досягненні рівноваги концентрація неіонізованих молекул однакова як всередині, так і зовні клітин. Як правило, внутрішньоклітинне значення рН нижче, ніж в позаклітинному середовищі, тому іонізація всередині клітин вища. В результаті антибіотик накопичується всередині клітин в іонізованій формі, яка не здатна дифундувати і є неактивною. Кількість активного антибіотика в позаклітинній рідині падає до порівняно низького рівня.

Вистилаюча епітелій рідина (ВЕР) являє собою комплекс біологічних рідин і клітин запалення, яка омиває термінальні бронхіоли і альвеоли. Вважається, що кларитроміцин досягає порівняно високої (20-70 мг / л) концентрації в цій рідині. Однак визначення концентрації в ВЕР пов'язане з цілою низкою проблем, і, ймовірно, справжня концентрація кларитроміцину значно нижче. Основні труднощі при визначенні концентрації антибіотика в ВЕР полягає в тому, що при використанні методу бронхоальвеолярного лаважу фагоцити, присутні в рідині, поміщаються в вільну від антибіотика середу. У цьому випадку у результаті осмосу з фагоцитів швидко вивільняється будь-який антибіотик, який у них знаходиться. В одному з досліджень *in vitro* було показано, що значна кількість багатьох антибіотиків, які перебувають в фагоцитах, можуть бути виділені в навколишню рідину протягом 20 хв. З огляду на штучний Еффлюкс внутрішньоклітинного антибіотика, ймовірно, що наведена концентрація кларитроміцину в секреторній рідині значно перебільшена, а справжнє значення занадто низьке, щоб мати терапевтичне значення. На відміну від концентрації кларитроміцину в ВЕР відповідна концентрація азитроміцину надзвичайно низька. У двох дослідженнях, наприклад, концентрація азитроміцину була нижче роздільної

здатності застосованого методу. Мабуть, це пов'язано з більш повільним вивільненням азитроміцину з фагоцитів в порівнянні з кларитроміцином.

Рідина середнього уха. Повідомлялось, що концентрація кларитроміцину в рідині середнього вуха (PCB) перевищує його рівень в плазмі (3,0-8,3 мг / л і 0,7-3,4 мг / л відповідно). Однак проблеми, що виникають при визначенні концентрації антибіотиків в ВЕР, поширюються і на РСВ. У дослідженні, в якому отримана висока концентрація кларитроміцину, заморожували зразки РСВ при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  до визначення концентрації антибіотиків. Це викликало руйнування поліморфно-ядерних лейкоцитів, які перебували в РСВ, і вивільнення внутрішньоклітинного антибіотика, що впливало на концентрацію вільного кларитроміцину. Таким чином, в даний час відсутні вагомі докази того, що концентрація кларитроміцину в РСВ вища за ту, яку слід було б очікувати в результаті нормальної дифузії антибіотика із сироватки.

Кларитроміцин піддається в організмі біотрансформації з утворенням основного метаболіту - 14-гідрокси (R) кларитроміцину, продукція якого відбувається в більшій мірі, ніж 14-гідрокси (S) епімеру.

Чи існує синергізм між кларитроміцином і 14-гідроксикларитроміцином? 14-гідроксикларитроміцин *in vitro* за активністю щодо *H. influenzae* дорівнює еритроміцину. Була висунута гіпотеза, що між кларитроміцином і його метаболітом, 14-гідроксикларитроміцином, існує синергізм щодо гемофільної палички, і тому *in vivo* активність кларитроміцину вища, ніж *in vitro*. Однак ця гіпотеза заснована на даних одного дослідження, результати якого при ретельному вивченні служать слабким доказом твердження про підвищену активність. Синергізм спостерігався відносно тільки 50% досліджених штамів *H. influenzae*. Крім того, криві динаміки загибелі мікроорганізмів, наведені для підтримки концепції синергізму, далекі від істини. Ці криві показують, що кларитроміцин (0,5 мг / л) в комбінації з 14-гідроксикларитроміцином (0,5 мг / л) швидше викликав загибель мікроорганізмів, ніж тільки кларитроміцин (0,5 мг / л) або тільки 14-гідроксикларитроміцин (0,5 мг / л). Не були представлені криві загибелі мікроорганізмів від кларитроміцину або 14-гідроксикларитроміцину в концентрації 1 мг / л, тому неможливо визначити, чи відображають отримані результати синергізм або адитивну дію. У наступних роботах також не доведений синергізм між кларитроміцином і його метаболітом. Повідомлялося, що ефект двох компонентів щодо *H. influenzae* має адитивний характер [27]. У той же час у другій публікації стверджувалося, що кларитроміцин в комбінації і 14-гідроксикларитроміцин щодо активності займає проміжну позицію між кларитроміцином і його метаболітом.

Період напіввиведення кларитроміцину після одноразового прийому становить 2,6-4,6 год; цей показник був вище для 14-гідроксіКМ - 3,9-6,6 год. Загальний кліренс кларитроміцину коливається від 22 до 64 л / год. Екскреція з сечею кларитроміцину становить 18-36%, а 14-гідроксіКМ - 9,6-12%. У сечі виявляються високі концентрації кларитроміцину. Частина кларитроміцину і метаболіти виводяться з фекаліями - 6,6 і 11,3%. Фармакокінетика кларитроміцину у дітей у віці від 6 місяців до 10 років є такою ж, як і у дорослих. У літніх людей (вік 65-84 роки) Смакс кларитроміцину і 14-гідроксіКМ, а також AUC, істотно вище, а нирковий кліренс нижче, ніж у людей у віці 18-30 років. У

хворих з тяжкими порушеннями функції нирок спостерігається збільшення показників Смакс кларитроміцину в крові і АUC пролонгація T1 / 2 та зниження константи швидкості елімінації, які корелювали зі ступенем ниркової недостатності. У хворих із захворюваннями печінки істотних змін фармакокінетики кларитроміцину немає, але відзначаються деякі зміни показників Смакс і АUC 14-гідроксіКМ. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 1,8 л / ч) рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між дозами.

Для кларитроміцину, як і для всіх макролідів характерний постантибіотичний ефект (ПАЕ), тобто збереження антимікробної дії препарату після його видалення із середовища. Це обумовлено незворотними змінами рибосом збудника, що ведуть до блокування транслокації. Кларитроміцин також як і азитроміцин має суб-МПК-постантибіотичний ефект - вплив на мікроорганізми після впливу субінгібууючих концентрацій антибіотика. Під впливом концентрацій макролідів навіть нижчі МПК мікроорганізми, в тому числі зазвичай резистентні до них (синьогнійна паличка), стають більш чутливими до імунологічних механізмів макроорганізму. Це пов'язано з тим, що рибосомальна транслокація може блокуватися невеликими концентраціями антибіотика.

Всі макроліди мають протизапальну і імуномодулюючу дію. Макроліди підвищують активність Т-кілерів, накопичуються в нейтрофілах і макрофагах, підсилюють їх фагоцитарну активність і міграцію в осередок запалення. Крім того, вони впливають на окислювальні реакції в фагоцитах і сприяють їх дегрануляції, підвищують продукцію протизапального цитокіну (інтерлейкіну-10) моноцитами, зменшують вироблення прозапальних цитокінів моноцитами (інтерлейкіну-1, TNF ±) і лімфоцитами (інтерлейкіну-2), знижують утворення медіаторів запалення - простагландинів, лейкотрієнів і тромбоксанов. Протизапальна дія проявляється навіть при субтерапевтичних концентраціях макролідів і порівняно з ефектом нестероїдних протизапальних засобів. Для вивчення дії кларитроміцину на місцеву і системну запальну реакцію було проведено відкрите проспективне рандомізоване дослідження. За 16 місяців було обстежено 54 жінки, які перенесли мастектомію. Пацієнток розділили на дві групи. Досвідчена група отримувала кларитроміцин по 500 мг двічі на день, починаючи з третього дня після мастектомії. Не було суттєвої різниці в розвитку токсичних реакцій або післяопераційної інфекції між піддослідною і контрольними групами, але лікування кларитроміцином призводило до зниження вираженості лихоманки, тахікардії, задишки і збільшувало рівень моноцитів (P <0,0001, <0,01, <0,05 і <0,01 відповідно). Крім того, знижувалася інтенсивність (P <0,05) і тривалість болю (P <0,005), зростав обсяг рухів в плечовому суглобі для приведення і згинання (P <0,05). Дослідники вважають, що кларитроміцин є ефективним протизапальним препаратом. Слід також зазначити, що не володіючий прямою дією на пухлини, кларитроміцин в останні роки звернув на себе увагу як протипухлинний препарат. Його механізм дії реалізується, очевидно, на рівні інтерлейкінів.

Переносимість і побічні ефекти. За зведеними даними, наведеними в узагальнюючій роботі при лікуванні кларитроміцином у 4291 хворого побічні реакції зустрічалися у 19,6%, серед яких частіше спостерігалися нудота (3%), діарея (3%), диспепсія (2%), болі в животі (2%) і головний біль (2%). При порівнянні частоти побічних ефектів при

застосуванні кларитроміцину і інших макролідів (еритроміцину, джозамицину, рокситроміцину) отримані близькі показники - 15,7 і 19%, однак реакції з боку шлунково-кишкового тракту зустрічалися достовірно рідше при лікуванні кларитроміцином (7,6 і 14%). Частота побічних ефектів при застосуванні кларитроміцину і пеніцилінів (пеніцилін, ампіцилін, амоксицилін) була порівнянна (19,3 і 16,3%). В іншому огляді аналізується переносимість кларитроміцину в контрольованих дослідженнях у рамках III фази, проведених у дітей різних вікових груп. Кларитроміцин може сприяти зміні біоценозу кишечника. Однак клінічне значення це набуває в дуже рідкісних випадках при розвитку *Clostridium difficile* - асоційованого псевдомембранозного коліту, діареї, вагінального або орального кандидозу.

Протипоказання. Абсолютні: гіперчутливість негайного типу, вагітність. Відносні (ризик / ефект): грудне вигодовування.

Взаємодія. Протипоказані комбінації: астемізол - терфенадин, лінкосаміди - хлорамфенікол. Підвищення сироваткової концентрації, можливість токсичного ефекту: ксантинів (виключаючи діффілін), карбамазепіну, циклоспорину, вальпроєвої кислоти, непрямих антикоагулянтів. Основною причиною обмеження застосування кларитроміцину з іншими препаратами є його взаємодія з системою цитохрому P450 (CYP3A4) в печінці і ентероцитах. Лікарські взаємодії макролідів з препаратами, що мають вузьку терапевтичну широту і метаболізуються за допомогою CYP3A4 (карбамазепін, циклоспорин, терфенадин, астемізол, цизаприд і теофілін), зустрічаються найбільш часто. Бажано уникати подібних комбінацій у зв'язку з підвищенням ризику гепатотоксичності або подовження інтервалу QT з розвитком шлуночкових аритмій. Ризик небажаних лікарських реакцій зростає при порушеннях метаболізму і виведенню препаратів (важка печінкова і ниркова недостатність).

Комбінування. Комбінація макролідів з іншими антибіотиками може забезпечити синергідну або адитивну дія. Комбінація β-лактамів з високими дозами макролідів можлива при емпіричній терапії важких позалікарняних пневмоній і призначена для «перекриття» атипичних збудників, відносно яких неефективні β-лактами. З огляду на ідентичний механізм антимікробної дії неадекватним видається поєднання макролідів з лінкосамідами і хлорамфеніколом. Слід уникати конкурентного призначення еритроміцину з пеніциліном у випадках, коли потрібен негайний бактерицидний ефект останнього (менінгіт, сепсис). Рифампіцин, що включається в схеми терапії *Mycobacterium* spp. і *Legionella* spp. - інфекцій спільно з кларитроміцином, прискорює метаболізм і значно знижує сироваткову концентрації останнього. Комбіноване застосування макролідів можливо з: β-лактами, фторхінолонами, аміноглікозидами, рифампіцином.

Спектр антимікробної дії всіх макролідів однаковий. Вони мають високу ефективність у відношенні грампозитивних мікроорганізмів і грамнегативних коків, а саме стрептокока, пневмокока, менінгококу, гонокока, трепонем, клостридій, лістерій, Коріне-бактерій дифтерії і еритразми, бацили сибірки. Макроліди ефективні і проти пеніциліноутворюючого стафілокока (крім метицилін-резистентного), частково ентерококка, а також деяких грамнегативних бактерій - гемофільної палички, моракселли (бран-хамелли), бордетелли, бактерії, боррелій і внутрішньоклітинних

(атипових) мікроорганізмів, таких як легіонелли, хламідії, мікоплазми, уреоплазми, гарднерели, коксіелл, рикетсії. Однак більшість грамнегативних мікроорганізмів природно стійкі до макролідів. Помірно чутливі до макролідів анаероби: клостридій, бактероїди, актиноміцети, пропіонібактерії, анаеробні коки. Атипіві мікобактерії (*M. avium*, *M. leprae*) чутливі до кларитроміцину. По дії проти грампозитивних мікроорганізмів макроліди I покоління (еритроміцин, мидекаміцин) перевершують препарати II покоління, крім кларитроміцину. Кларитроміцин перевершує інші макроліди, включаючи еритроміцин, азитроміцин і рок-сітроміцин, за дією на хламідії, мікоплазми (*M. pneumoniae*), уреоплазми, легіонелли, стафілококи, стрептококи, хелікобактер, коксіелл і бартонелли. Проти атипових мікобактерій основну активність виявляє кларитроміцин; в цьому відношенні він перевершує азитроміцин в 4 рази.

Вплив рН на активність антибіотика. Активність кларитроміцину зменшується при зниженні рН середовища у результаті збільшення їх іонізації і перетворення в неактивні форми. Чутливість кларитроміцину до рН може мати велике клінічне значення, так як рН вмісту середнього вуха, бронхів і легеневої тканини зменшується під час (і в результаті) інфекції. Наприклад, у пацієнтів із гострим середнім отитом (ГСО) рН ексудату середнього вуха становить 6,5. Подібні значення рН характерні для ендобронхіального секрету при пневмонії. Вплив рН на антимікробну активність макролідів показано *in vitro* в дослідженні дії кларитроміцину на *H. influenzae*. У штучних моделях легкого і ексудату середнього вуха активність кларитроміцину і його 14-гідроксиметаболіту щодо *H. influenzae* значно зменшувалася при зниженні рН з 7,2 до 6,4. Активність контрольного антибіотика, амоксициліну / клавуланату при зниженні рН не змінювалася.

Клінічне застосування. У багатоцентрових дослідженнях було показано, що при призначенні кларитроміцину по 250-500 мг 2 рази на добу (не менше 5 днів) клінічний ефект при гострому бронхіті спостерігався в 97-99%, при загостренні хронічного бронхіту - в 94-96%; у 106 хворих із позалікарняною пневмонією клінічний ефект відзначений у 105 (99%). Наводяться аналогічні результати іншого багатоцентрового дослідження ефективності кларитроміцину: при лікуванні 965 хворих з гострим бронхітом, загостренням хронічного бронхіту або пневмонією, при цьому бактеріологічна ефективність при інфекціях, викликаних найбільш частими збудниками (*H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*), становила 100%. Серед 11143 хворих, які отримували кларитроміцин по 250 (95%) або 500 мг (5%) 2 рази на день в середньому протягом 6,7 днів з приводу інфекцій нижніх (63%) або верхніх (26%) дихальних шляхів, клінічний ефект спостерігали у 11121 (92%) хворого. При емпіричному лікуванні кларитроміцином (внутрішньовенно або всередину по 500 мг 2 рази на день) 78 хворих з позалікарняною пневмонією ефект отриманий в 97,5%, а також у всіх 23 хворих з мікоплазменною позалікарняною пневмонією. Є дані про успішне лікування кларитроміцином інфекцій нижніх дихальних шляхів, викликаних *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

У численних дослідженнях порівнювалася ефективність кларитроміцину і інших антибактеріальних препаратів при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів. В узагальнюючій роботі наводяться результати 17 публікацій з порівняльної ефективності кларитроміцину та інших препаратів при лікуванні пневмонії, гострого бронхіту і загострень хронічного бронхіту. Відзначається, що кларитроміцин в дозі 250-500 мг 2

рази на день протягом 1-2 тижнів надавав такий же клінічний ефект як джозаміцин і рокситроміцин (1000 і 150 мг 2 рази на день) і еритроміцин (250 або 500 мг 4 рази на день) при лікуванні хворих з пневмонією, а також як ампіцилін (250 або 500 мг 4 рази на день), джозаміцин (500 мг 3 рази на день), цефаклор (250 або 500 мг 3 рази на день), цефуроксим аксетил (500 мг 2 рази в день), і цефіксим (400 мг один раз на день) при лікуванні хворих з гострим бронхітом або загостренням хронічного бронхіту.

Гострий середній отит (ГСО). В 60-70-х роках еритроміцин був схвалений для лікування ВЗГ. Багатообіцяючі результати також отримані в ряді ранніх клінічних досліджень азитроміцину при ВЗГ. Однак збільшуюча частота стійкості до макролідів *S.pneumoniae* і часта клінічна неефективність в останніх клінічних дослідженнях обмежують використання макролідів при даній інфекції. Секреторний середній отит. Теоретично терапія секреторного середнього отиту за допомогою макролідних антибіотиків пов'язана з тими ж проблемами, що і при ВЗГ. Докази цього отримано при вивченні проникнення кларитроміцину в РСВ у дітей з секреторним середнім отитом. Концентрація в середньому вусі перевищувала аналогічний показник МПК для більшості потенційних збудників, однак при лікуванні не досягнуто ерадикації *H.influenzae* у 47% дітей. Крім того, колонізація *H.influenzae* спостерігалася у 50% пацієнтів, у яких цей збудник був відсутній до антибіотикотерапії.

При лікуванні кларитроміцином в дозі 250 або 500 мг 2 рази на день тривалістю не менше 5 днів 2015 хворих з інфекціями верхніх дихальних шляхів одужання та поліпшення спостерігали в 85-95% при гострому фарингіті, в 90-97% при гострому тонзиліті, в 87- 96% при гострому синуситі, в 96% при ларинготрахеїті, в 97% при неспецифічних інфекціях верхніх дихальних шляхів. Зведені дані показують, що при стрептококовому фарингіті клінічна і бактеріологічна ефективність кларитроміцину практично відповідає ефективності еритроміцину і феноксиметилпеніциліну. При гострому верхньощелепному синуситі показники ефективності кларитроміцину (85-92%) були такими ж, як при лікуванні амоксициліном (ізолювано або в комбінації з клавулановою кислотою).

Інфекції шкіри і м'яких тканин. В багатоцентрових дослідженнях показано, що при застосуванні кларитроміцину по 250 мг 2 рази на день клінічний ефект спостерігався у 252 із 266 хворих з інфекціями шкіри і м'яких тканин (95%), а бактеріологічний - у 303 із 330 хворих ( 92%); клінічний (96%) і бактеріологічний (92%) ефекти препаратів порівняння (еритроміцин по 250 мг 4 рази на день або цефадроксил по 500 мг 2 рази на день) були подібними.

Сечостатеві інфекції. За зведеними даними відмінний і хороший клінічний ефект кларитроміцину спостерігався у 188 із 204 хворих з хламідійним уретритом (92%) і у 99 із 116 хворих з нехламідійним, негонококковим уретритом (в основному уреоплазма); менш виражений ефект отриманий у хворих зі змішаним (хламідійної-гонококковим) уретритом (55%) і уретритом, викликаним гонококами (48%). Хороші результати отримані у жінок з цервицитом, викликаним *C. trachomatis* (88%).

Інфекції у хворих з імунодефіцитом, викликані мікобактеріями і токсоплазмами. Кларитроміцин успішно застосовували для лікування інфекцій у хворих з

імунодефіцитом, викликаних комплексом *Mycobacterium avium-intracellulare*. При порівнянні ефективності двох доз кларитроміцину (500 і 1000 мг 2 рази на день) у 83 хворих з ВІЛ-інфекцією і дисемінованою інфекцією, викликаних *M. avium*, не виявлено відмінностей в тривалості життя хворих (404 і 337 днів); цей показник був вище, ніж у таких же хворих, які отримували комбіноване лікування без кларитроміцину (240-255 днів), і не відрізнявся від такого у хворих з ВІЛ-інфекцією, але без інфікування *M. avium* (330 днів). В іншій роботі не було виявлено відмінностей в клінічній ефективності двох доз кларитроміцину у 469 хворих з ВІЛ-інфекцією і дисемінованою інфекцією, викликаною комплексом *M. avium* (79 і 85%), однак більш висока доза приводила до більшого числа негативних культур після 10 тижнів лікування (43 і 59%). Ефективність кларитроміцину при цих інфекціях відзначали і інші автори. Хороші результати отримані при лікуванні токсоплазмозного енцефаліту - часто зустрічаються інфекції центральної нервової системи у хворих на СНІД. При комбінованому застосуванні кларитроміцину (по 1 г 2 рази на день) і піриметаміну (по 75 мг один раз на день) протягом 6 тижнів клінічний успіх спостерігали у 80% хворих при смертності в 15%.

Інші інфекції. Відзначається, що застосування кларитроміцину разом з омепразолом у хворих з виразкою шлунка викликає ерадикацію *H. pylori* більш виражену (56-81%), ніж амоксицилін з омепразолом (29-30%).

Бронхіальна астма. Існують докази взаємозв'язку між хронічною інфекцією, викликаною деякими внутрішньоклітинними патогенами і такою патологією, як астма та хронічні обструктивні захворювання легенів. Як свідчать результати подвійного сліпого дослідження, опубліковані в журналі *Chest* (2002), застосування кларитроміцину підвищує обсяг форсованого видиху (ООВ1) у пацієнтів з бронхіальною астмою зі позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на *Mycoplasma pneumoniae* або *Chlamydia pneumoniae*. На думку дослідників з National Jewish Medical and Research Center в Денвері, штат Колорадо, антибіотики можуть стати важливим додаванням до терапії деяких пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму. У 55 пацієнтів з середньо-тяжкою формою бронхіальної астми обстеження множинних зразків тканини з верхніх і нижніх дихальних шляхів культуральним методом дало негативний результат. Однак ПЛР виявила ДНК *M. pneumoniae* і *C. pneumoniae* у 31 пацієнта (56%) цієї групи. Діагностика хламідійних і мікоплазмових інфекцій досить складна, і на сьогоднішній день далеко не всі центри мають можливість провести всі необхідні аналізи. Тому вчені зайняті розробкою більш простих методів діагностики таких інфекцій. До початку антимікробної терапії ООВ1 був схожим у пацієнтів як з позитивними, так і з негативними результатами ПЛР. Не припиняючи стандартне лікування астми, пацієнтів рандомізовано розділили на групи, які отримували плацебо, і групу, що одержувала 500 мг кларитроміцину двічі на день протягом 6 тижнів. У пацієнтів з негативними результатами ПЛР, які отримували кларитроміцин, не спостерігалось значної зміни легеневої функції, в той час як середні показники ООВ1 у пацієнтів з позитивними результатами ПЛР збільшилися на 200 мл. На думку дослідників, це є клінічно значущим покращенням, що підтверджується суб'єктивними відчуттями пацієнтів. Незважаючи на таке поліпшення, імовірно пов'язане зі зниженням рівня прозапальних цитокінів, дослідники не рекомендують широко призначати антибіотики для лікування бронхіальної астми. Стандартна медикаментозна терапія цього захворювання достатня для контролю за симптомами у більшості пацієнтів, а



надмірне застосування антибіотиків веде до появи резистентних штамів мікроорганізмів. Проте, слід проводити аналізи на виявлення бактеріальних інфекцій у пацієнтів з бронхіальною астмою, яка не піддається стандартній медикаментозній терапії, а також проводити антимікробну хіміотерапію у тому випадку, якщо отримані докази наявності інфекції у легенях.

Саркоїдоз. Сіроепідеміологічні дані і виявлення специфічної ДНК методом PCR свідчать про можливу роль *S.pneumoniae* в патогенезі саркоїдозу. Вельми прикметним є той факт, що лікування хворих з гострими проявами саркоїдозу (артрит, іридоцикліт, шкірні ураження) і високим титром антитіл до *S.pneumoniae* тільки глюкокортикоїдами було малоефективним, а після додаткового призначення макролідів відзначалося значне клінічне поліпшення.

Профілактичне застосування. Більшість макролідів можуть бути використані в профілактичних цілях. Еритроміцин застосовується для профілактики кашлюку у осіб, що мали контакт із хворим, і для санації носіїв *B.pertussis*, причому у другому випадку більш ефективний еритроміцин естолат, ніж етілсукцинат і стеарат. У ряді зарубіжних країн (Франція, Бельгія та ін.) рекомендується профілактичне призначення спіраміцину особам, які мали контакт із хворим на менінгококовий менінгіт. Проводяться дослідження з оцінки ефективності азитроміцину для санації носіїв *N.meningitidis*. У пацієнтів з алергією на пеніцилін еритроміцин може використовуватися для цілорічної профілактики ревматизму. Багато років він розглядався як один з альтернативних антибіотиків для профілактики бактеріального ендокардиту в стоматології, оториноларингології та урології. Така профілактика необхідна у хворих із штучними клапанами серця, вродженими і набутими вадами серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, пролапсом мітрального клапана з недостатністю, при наявності бактеріального ендокардиту в анамнезі. Згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації кардіологів, еритроміцин більше не входить в групу таких препаратів, оскільки всмоктування його в кишечнику варіабельно і фармакокінетика малопередбачувана. У якості альтернативних антибіотиків для профілактики ендокардиту перед стоматологічними процедурами, бронхоскопією, езофагоскопією можуть застосовуватися кларитроміцин або азитроміцин. Хоча з фармакокінетичної точки зору більш обґрунтованим було б рекомендувати рокситромицин або спіраміцин, так як при їх прийомі концентрації в сироватці крові в кілька разів вищі концентрацій азитроміцину або кларитроміцину.

Резистентність мікроорганізмів до кларитроміцину. Механізми мікробної резистентності до макролідів наступні:

1. Модифікація мішені дії - рибосомальної 50s-субодиниці (MLS-тип). Цей процес каталізується ферментами-метилаза. Резистентність MLS-типу не виробляється до 16-членних макролідів (мидекамицин).
2. Еффлокс (викид) антибіотика з мікробної клітини (такою здатністю володіє епідермальний стафілокок).
3. Інактивація макролідів у вигляді розщеплення лактонного кільця естеразами або фосфотрансферазами бактерій. Хімічна структура

напівсинтетичних макролідів оберігає їх лактонне кільце від руйнування ферментами. Всі макроліди неефективні щодо мікроорганізмів, природно стійких до еритроміцину. Придбана стійкість до макролідів виробляється швидко, але після припинення контакту з антибіотиком із часом чутливість до нього відновлюється. До макролідів, зокрема до еритроміцину, кларитроміцину, азитроміцину, розвивається внутрішньогрупова перехресна стійкість мікроорганізмів. Перехресна стійкість з макролідами спостерігається також у лінкозамідів. Згідно з результатами Міжнародного багатоцентрового дослідження PROTEKT (2002 г.), поширеність *S.pneumoniae*, резистентного до еритроміцину, становить 31,5% (від 12,2% у Великобританії до 36,6% в Іспанії і 58,1% у Франції). Метицилін-резистентні штами стафілокока стійкі до всіх макролідів. На відміну від грампозитивних мікроорганізмів (пневмокока, стрептокока) не виявлено розвитку стійкості у *Moraxella catarrhalis* і атипичних збудників (мікоплазм, хламідій, легіонелл). Ризик розвитку мікробної резистентності до азитроміцину вище, ніж до інших макролідів II покоління. Тривале персистування азитроміцину в організмі в низьких концентраціях, які не пригнічують ріст мікроорганізмів, але викликають мутації, сприяє розвитку стійкості. Ситуація з поширенням стійких до макролідів пневмококів в Росії (очевидно і в Україні) виглядає не настільки драматично, як у ряді інших країн. Так, згідно з даними багатоцентрового національного дослідження ПЕГАС-I (фаза Б) при визначенні чутливості 546 клінічних штамів *S.pneumoniae* тільки 9% з них виявилися стійкими до еритроміцину, кларитроміцину та азитроміцину. Рівень резистентності *Helicobacter pilory* до кларитроміцину серед дорослих коливається від 0 до 10%, досягаючи 28% у дітей <5 років, що відображає більш часте застосування макролідів у молодшій віковій групі. Обнадійливим є той факт, що спільне застосування макролідів з інгібіторами протонної помпи в третині випадків відновлює чутливість спочатку стійких штамів *H.pilory*.

Клінічні дані про використання кларитроміцину при інфекціях дихальних шляхів. Препарат проявив клінічну ефективність при лікуванні інфекцій дихальних шляхів. У 16 контрольованих клінічних дослідженнях дії кларитроміцину при інфекціях дихальних шляхів, в яких оцінювалася мікробіологічна ефективність, частота ерадикації *H.influenzae* була на рівні 54,5-100%. У зв'язку з цим у сучасних посібниках / рекомендаціях з ведення дорослих пацієнтів з позалікарняними ІНДП макроліди (зокрема, азитроміцин) займають помітне місце. Так, зокрема, в рекомендаціях Американського торакального суспільства (ATS, 2001 г.) і Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA, 2000 г., 2003), макроліди рекомендуються у якості препаратів вибору в лікуванні неважкої ПП при відсутності так званих модифікуючих факторів, до числа яких відносять супутні захворювання (цукровий діабет, застійна серцева недостатність, ХБ / ХОЗЛ та ін.), інші фактори ризику лікарської стійкості *S.pneumoniae* (недавня антибактеріальна терапія, літній вік і т.д.). Аргументоване позиціонування макролідів в терапії ПП базується на високій антипневмококковій активності препаратів, активності щодо "атипичних" збудників, а також обліку відомих чинників ризику лікарської стійкості пневмокока. Так, в рекомендаціях IDSA (2003 рік), пацієнтам з неважкою ПП без супутніх захворювань, які не отримували передуючій антибактеріальній терапії, пропонується призначати макроліди або доксициклін, а у випадках передуючій антибактеріальній терапії - респіраторні фторхінолони

(левофлоксацин і ін.) або (5 лактами у високих дозах (наприклад, амоксицилін, 1-3 рази на добу) в комбінації із "новими" макролідами (азитроміцин, клерітроміцин). При розвитку неважкої ПП у осіб із супутніми захворюваннями, які не отримували передуючій антибактеріальній терапії, перевагу слід віддавати "новим" макролідам або респіраторним фторхінолонам, а недавній прийом антибіотиків "модифікує" лікування - монотерапія респіраторними фторхінолонами або високодозова терапія b-лактамами в поєднанні із "новими" макролідами. Пацієнтам, госпіталізованим з приводу ПП, відповідно до рекомендацій IDSA (2003 г) , доцільне призначення комбінованої терапії, що включає b-лакто (цефотаксим, цефтриаксон, ампіцилін / сульбактам, ертапенем) і "новий" макролід, або монотерапія респіраторним фторхінолоном.

На даний час отримані численні свідоцтва того, що при комбінованому призначенні хворим ПП b-лактамів і макролідів вдається оптимізувати клінічні результати захворювання (зменшення ризику летальних наслідків, скорочення госпітального етапу лікування) в порівнянні з монотерапією b-лактамами. Є також докази того, що комбінована терапія (b-лакто + макролід) більш ефективна, ніж монотерапія b-лактамами, в лікуванні тяжких випадків пневмококової пневмонії, ускладненої вторинної бактеріємії. На ряду можливих пояснень подібного "терапевтичного синергізму" слід, очевидно, враховувати різноманітні ефекти макролідів: придушення змішаної інфекції та факторів вірулентності збудників, зниження адгезії бактерій до слизової оболонки дихальних шляхів, зменшення продукції і поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету, імуномодулююча дія.

Схожої позиції у погляді на роль і місце макролідів у лікуванні ПП дотримуються і вітчизняні експерти (накази МОЗ України №311, 499).

В Україні зареєстровано препарат Азиклар (кларитроміцин, ФЛАМІНГО, Індія).

У відділі клінічної фармакології і фармакотерапії ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України »проведено Постмаркетингове відкрите клінічне дослідження ефективності лікування позалікарняної пневмонії (ПП) препаратом Азиклар (кларитроміцин, ФК ФЛАМІНГО, Індія).

Мета дослідження: дослідження клінічної ефективності та переносимості препарату Азиклар при лікуванні хворих позалікарняної пневмонією.

Обґрунтування дослідження: згідно з наказом №499 МОЗ України антибіотиком вибору у хворих ПП I категорії є макролідні антибіотики. У хворих II клінічної категорії ПП макроліди є альтернативними препаратами.

У дослідження включено 15 хворих (12 чоловіків і 3 жінок, середній вік склав  $45,9 \pm 2,3$  років) з діагнозом: негоспітальна пневмонія, I-II категорія, що знаходяться на амбулаторному лікуванні. Діагноз ПП встановлювали на підставі критеріїв, затверджених наказом № 499 МОЗ України.

У 11 хворих ПП була перша клінічна категорія, у 4 - друга. У останніх анамнестично була підвищена чутливість на b-лактаміні антибактеріальні препарати.

У дослідження включали хворих обох статей із клінічно верифікованою ПП. Критеріями виключення були: 1) анамнестичні вказівки на непереносимість макролідних антибіотиків; 2) застосування макролідів в останні 3 міс. перед дослідженням; 3) відмова від лікування кларитроміцином; одночасне використання інших системних антибактеріальних лікарських засобів; 4) хворі III-IV клінічної категорії позалікарняної пневмонії.

Клінічне обстеження хворих (скарги, фізикальне дослідження) проводилося щодня протягом усього періоду спостереження. У період включення в дослідження і на 7 добу проводили визначення параметрів клінічних аналізів крові, сечі, бактеріологічне дослідження мокротиння. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини виконували в перші і 14 добу дослідження.

Досліджуваний препарат призначався по 500 мг з інтервалом в 12 год під час їжі. Антибактеріальну терапію припиняли через 3 дні після нормалізації температури тіла, але не більше 10 днів прийому. У разі відсутності клінічного поліпшення перебігу захворювання через 3 доби прийому кларитроміцину пацієнта переводили на альтернативну схему лікування.

Досліджуваний препарат був ефективний (наступало клінічне та рентгенологічне вилікування пневмонії) у 14 (93,3%) хворих.

В 1 випадку кларитроміцин був скасований на 5 добу лікування в зв'язку з розвитком гіркоти у роті, тяжкості в правому підребер'ї, помірним підвищенням рівня білірубину крові. Стан хворого стабілізувався на 3 добу після заміни досліджуваного препарату на гатифлоксацин. Клінічне вилікування пневмонії у даного хворого настала на 7 день реверсії терапії, рентгенологічне - на 14 добу.

## **ВИСНОВКИ**

Кларитроміцин (Азиклар) володіє широким спектром антимікробної активності, що охоплює грампозитивні і грамнегативні мікроби, атипові мікроорганізми і деякі анаероби.

Кларитроміцин (Азиклар) проявляє більшу активність *in vitro*, ніж еритроміцин, щодо ряду мікроорганізмів, включаючи *B.melaninigenicus*, *S.pneumoniae*, *S.trachomatis*, *Legionella spp.*, *Mycobacterium spp.*

Кларитроміцин (Азиклар) має поліпшені фармакокінетичні властивості в порівнянні з еритроміцином: краще всмоктується з шлунково-кишкового тракту, створює більш високі максимальні концентрації в плазмі, має більш тривалий показник напіввиведення, краще проникає в тканини. Завдяки оптимізованим фармакокінетичним властивостям кларитроміцин (Азиклар) може застосовуватися рідше (2 рази на добу) і в більш низьких дозах (250-500 мг), ніж еритроміцин.

Насьогодні накопичений великий досвід клінічного застосування кларитроміцину (Азиклар). Препарат може розглядатися як засіб 1-го ряду при лікуванні позалікарняних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, неускладнених інфекцій шкіри і м'яких

тканин в амбулаторних умовах. Кларитроміцин (Азиклар) у поєднанні з омепразолом (або H<sub>2</sub>-блокаторами) і вісмуту є стандартною схемою ерадикації *H.pylori*. Можливе застосування препарату для профілактики кашлюку у контактів. Як альтернативний засіб кларитроміцин застосовується при уrogenітальних інфекціях.

Дані клінічного дослідження Азиклар (кларитроміцин, ФК ФЛАМІНГО, Індія) свідчать про 93,3% ефективність і добру переносимість препарату у лікуванні хворих I-II клінічної категорії позаликарняної пневмонії.