

Кларитромицин (Клацид СР): антибактериальный и противовоспалительный эффекты

Ю.К. Новиков

Начало применения макролидных антибиотиков, а именно эритромицина, в клинике приходится на 1952 г. Появившиеся затем олеандомицин и спирамицин не вызвали повышения внимания к макролидам, но начиная с 1965 г., когда была открыта *Mycoplasma pneumoniae*, а затем *Legionella pneumophila* и *Chlamydia pneumoniae*, макролиды прочно заняли позиции антибиотиков выбора при заболеваниях органов дыхания и были включены в клинические рекомендации большинства стран [1–5]. Рост резистентности пневмококка к β -лактамам антибиотикам стал еще одной причиной для повышения интереса к макролидам, резистентность пневмококка к которым остается стабильной, не превышая 5,7% [6, 7].

Однако не только спектр антибактериального действия, хорошие фармакокинетические свойства и высокая безопасность стали причиной для столь широкого использования макролидов, прежде всего при инфекциях дыхательных путей (ДП). Серьезным преимуществом макролидов послужили их **неантибиотические эффекты** – противовоспалительные и иммуномодулирующие, которые были описаны уже в 1960-х годах и с тех пор привлекают к себе пристальное внимание [8]. Первые упоминания об иммуномодулирующих свойствах макролидов относятся к тролеандомицину, который позволяет снизить дозу глюкокортикостероидов при стероидозависимой бронхиальной астме

(БА) [9]. Впоследствии было выяснено, что иммуномодулирующими свойствами обладают в основном 14-членные (кларитромицин, рокситромицин, эритромицин) и 15-членные (азитромицин) макролиды [8, 10]. К настоящему времени накоплено множество данных по механизмам неантибиотических эффектов, присущих макролидам при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), муковисцидозе, синусите и других состояниях. Ряд потенциальных показаний для их использования еще требует изучения [6].

Антимикробные свойства кларитромицина

Кларитромицин (Клацид СР) – это полусинтетический макролид, обладающий улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с эритромицином. Кларитромицин (КМ) характеризуется стабильностью в кислой среде, лучшей всасываемостью при приеме внутрь, которая не зависит от приема пищи, меньшей кратностью приема и лучшей переносимостью [11, 12]. Основным метаболитом КМ – **14-гидроксикларитромицин** (14-ГКМ) – обладает антимикробной активностью, синергидной с КМ в отношении многих возбудителей респираторных инфекций (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp., *S. aureus*); его период полувыведения больше, чем у КМ [11, 13]. КМ хорошо проникает в жидкости и ткани организма: его концентрации в легочной ткани, бронхиальном секрете, экссудате среднего уха, миндалинах в несколько раз превышают сывороточ-

ные и более длительно сохраняются на терапевтическом уровне. КМ в очень высоких концентрациях накапливается в клетках: концентрации препарата в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза [11, 14].

Кларитромицин является одним из самых активных макролидных антибиотиков *in vitro* в отношении основных возбудителей внебольничных инфекций ДП. КМ активнее эритромицина, рокситромицина и азитромицина в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* и сходен с ними по активности против *Mycoplasma pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. В отношении *Haemophilus influenzae* КМ уступает азитромицину *in vitro*, однако за счет 14-ГКМ его активность в отношении этого патогена существенно повышается [1, 11, 15].

Клиническое применение и эффективность

Кларитромицин является одним из самых активных *in vitro* макролидов, причем эта активность увеличивается *in vivo* благодаря образованию активного метаболита и созданию высоких тканевых и внутриклеточных концентраций. Благодаря этому КМ обладает высокой **клинической эффективностью при лечении различных внебольничных инфекций ДП**, которая составляет [11, 16]:

- при фарингите – 85–95%;
- тонзиллите – 90–97%;
- синусите – 87–96%;
- остром среднем отите – 92%;
- остром бронхите – 97–99%;

Юрий Константинович Новиков – профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФУВ РГМУ.

- обострении хронического бронхита – 94–96%;
- внебольничной пневмонии – 99%;
- легионеллезной пневмонии – 98%.

Кларитромицин (Клацид СР) является препаратом выбора при лечении **инфекций верхних ДП**: стрептококкового тонзиллита и фарингита, а также в качестве альтернативы может применяться при остром синусите [1, 17].

Высокая клиническая и бактериологическая эффективность кларитромицина показана **при инфекциях нижних ДП**, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, а также при атипичных пневмониях, вызванных хламидиями, микоплазмами и легионеллами. По клинической эффективности КМ не уступает пероральным пенициллинам и цефалоспорином (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефаклор, цефуроксим аксетил, цефиксим), а при внебольничной пневмонии – другим макролидам (эритромицин, рокситромицин, джозамицин) [1, 11, 15].

Макролидные антибиотики в настоящее время рассматриваются в качестве средств 1-го ряда при лечении **внебольничной пневмонии нетяжелого течения** у взрослых и детей. Учитывая высокую активность кларитромицина в отношении основных респираторных патогенов, препарат следует назначать в амбулаторной практике при легком течении пневмонии у больных молодого и среднего возраста, а также при подозрении на атипичную этиологию (хламидийную или микоплазменную) заболевания. Преимуществом Клацида является наличие различных лекарственных форм – для внутривенного введения (флаконы по 500 мг), приема внутрь (таблетки по 250 и 500 мг и суспензия по 125 мг/5 мл для применения в педиатрии). Лекарственная форма Клацид СР 500 мг (таблетки пролонгированного действия) для приема 1 раз в сутки повышает уверенность врача в том, что пациент полностью выполняет предписанный режим антибиотикотерапии. Внутривенная и пероральная формы Клацида позволяют приме-

нять препарат в режиме ступенчатой терапии **при тяжелом течении пневмонии** у госпитализированных больных [1–5].

При тяжелом течении внебольничной пневмонии общепринятым стандартом антибактериальной терапии является сочетание макролидного антибиотика (Клацид внутривенно) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) [1–5].

В сравнительном исследовании *in vitro* макролиды (в том числе КМ) были эффективны против *L. pneumophila* наряду с фторхинолонами и кетолидами. Традиционно назначаемый при легионеллезной инфекции эритромицин может быть заменен на азитромицин или кларитромицин [13].

В качестве средства 1-го ряда (наряду с амоксициллином, амоксициллин/клавуланатом) кларитромицин может применяться при нетяжелом обострении хронического бронхита [4].

Рекомендуемые режимы дозирования

У взрослых при остром фарингите, тонзиллите, нетяжелой внебольничной пневмонии или обострении хронического бронхита Клацид СР обычно назначают внутрь в дозе 500 мг 1 раз в сутки. Средняя продолжительность лечения при фарингите составляет 5 дней, остром тонзиллите – 7 дней, хроническом тонзиллите – 10 дней, бронхите – 5–7 дней, при пневмонии – 7–14 дней в зависимости от предполагаемого возбудителя [4, 16, 18].

При более тяжелом течении пневмонии, синусите, а также подозреваемой или документированной инфекции *H. influenzae* дозу КМ целесообразно увеличить до 1000 мг/сут. У госпитализированных больных с внебольничной пневмонией средней тяжести или тяжелого течения лечение целесообразно начать с парентерального введения Клацида (внутривенная инфузия по 500 мг с интервалом 12 ч) в течение 2–3 дней, после чего перейти на прием препарата внутрь [4, 16].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты

После обнаружения иммуномодулирующих свойств макролидов [9] существенный прогресс в этой области начался с публикации Kudoh S. et al. [19], посвященной лечению **диффузного панбронхиолита (ДПБ)**. ДПБ характеризуется воспалением в области респираторных бронхиол и прилежащих центрилобулярных областях с последующим вовлечением в процесс проксимальных бронхов и формированием бронхоэктазов, в мокроте определяются *P. aeruginosa* и *H. influenzae* [20]. Клиническая эффективность длительного лечения эритромицином (а в последующих исследованиях – кларитромицином и азитромицином) в случае персистенции *P. aeruginosa* не могла объясняться их антимикробной активностью. Макролиды при ДПБ оказались более эффективны, чем фторхинолоны, у которых активность против синегнойной палочки несравненно выше. Это могло быть связано с ограничением уровня воспаления и восстановлением местных санационных механизмов. В настоящее время макролиды рассматриваются как препараты выбора для лечения ДПБ: их применение привело к увеличению 5-летней выживаемости от 26 до 90% [21, 22]. Эффект макролидов обусловлен уменьшением количества мокроты и улучшением функциональных показателей, а также преодолением устойчивости микроорганизмов.

Эти эффекты используются и при долгосрочной терапии **муковисцидоза** малыми дозами макролидов, что позволяет улучшить легочную функцию и качество жизни у таких больных. Макролиды повышают чувствительность *P. aeruginosa* к нейтрофильному кислородозависимому механизму уничтожения микробов, блокируют межклеточный сигнальный механизм, важный для патогенеза этой инфекции, а также усиливают действие других антибиотиков [23, 24].

Макролиды, в частности кларитромицин, блокируют реакции вос-

палительного каскада, уменьшая синтез ряда провоспалительных цитокинов и клеточную инфильтрацию. Торможение продукции интерлейкинов-1, 6, 8 и фактора α некроза опухоли, возможно, опосредовано уменьшением экспрессии факторов транскрипции (ядерного фактора κB и активаторного протеина-1). Интерлейкин-8 служит хемоаттрактантом для нейтрофилов, играющих важнейшую роль в патогенезе многих респираторных заболеваний, в том числе ХОБЛ и ДПБ [25–27]. Среди других механизмов действия макролидов – снижение синтеза лейкотриена B_4 , образования супероксид-аниона нейтрофилами и экссудации нейтрофилов благодаря уменьшению экспрессии молекул адгезии для них [26, 28].

Кларитромицин и другие 14-членные макролиды влияют также на эозинофильные механизмы воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов эозинофилами и усиливая их апоптоз [29, 30].

Ряд иммунологических и противовоспалительных эффектов макролидов продемонстрирован не только *in vitro*, но также *in vivo*. Было показано, что в жидкости бронхоальвеолярного лаважа макролиды (включая КМ) уменьшают количество клеток воспаления и провоспалительных цитокинов, нормализуют соотношение $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ -лимфоцитов, вызывают апоптоз активированных В-лимфоцитов [31, 32].

Макролиды влияют на реологические характеристики мокроты, воздействуя на хлорные каналы продуцирующих слизь клеток и уменьшая секрецию гликопротеина [26].

Многогранные неантибиотические эффекты кларитромицина послужили основанием для изучения его активности в лечении ряда заболеваний, в том числе ХОБЛ, БА, хронических синуситов.

При хроническом синусите клиническая эффективность терапии КМ с уменьшением симптомов, вязкости и объема назального секрета, улучшением мукоцилиарного клиренса, а так-

же положительными сдвигами иммунологических маркеров продемонстрирована в ряде работ [33–35]. При полипозном риносинусите у части пациентов отмечался положительный эффект лечения КМ в виде уменьшения размеров полипов [36].

При БА длительное лечение (8 нед) кларитромицином вызывало снижение бронхиальной гиперреактивности и показателей эозинофильного воспаления [37]. У стероидозависимых больных прием КМ сопровождался улучшением симптомов заболевания и легочной функции, а также снижением потребности в глюкокортикостероидах [38]. Положительное действие КМ при БА отчасти может быть обусловлено и эффектом в отношении персистирующих хламидий или микоплазм: у таких больных позитивное влияние макролидов более выражено [32].

Данные относительно действия КМ при ХОБЛ пока противоречивы: в одном из исследований не найдено подтверждений его преимуществ, тогда как в другом (при обострении ХОБЛ) терапия КМ привела к клиническому и функциональному улучшению [39]. Предварительные результаты плацебоконтролируемого испытания [40] свидетельствуют о снижении содержания клеток и медиаторов воспаления в индуцированной мокроте и в крови у пациентов со стабильной ХОБЛ в результате 2-недельной терапии КМ.

Противовоспалительный эффект КМ, безусловно, реализуется и в его форме пролонгированного действия – Кладид СР.

Заключение

В подавляющем большинстве случаев при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей макролиды могут рассматриваться как средства первой линии вследствие совокупности оптимального спектра действия, бактерицидного и неантибиотических эффектов, в частности противовоспалительного и иммуномодулирующего. Кларитромицин (Кладид СР), как и некоторые другие

макролиды, оказывает комплексное действие: с одной стороны, усиливая механизмы защиты макроорганизма, с другой – ослабляя микроорганизм, что в итоге повышает эффективность антимикробной терапии.

Разнообразие иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств макролидов, а также результаты, полученные *in vitro* и в клинических испытаниях, служат стимулом для продолжения исследований в этой области и реального воплощения достижений клинической фармакологии в лечебную практику.

Список литературы

1. Ball P. // *Infect. Med.* 1991. V. 8. Suppl. A. P. 7.
2. Bartlett J.G. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2000. V. 31. P. 347.
3. British Thoracic Society // *Thorax.* 2001. V. 56. Suppl. 4. P. 1.
4. Huchon G. et al. // *Eur. Respir. J.* 1998. V. 11. P. 986.
5. Mandell L.A. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2000. V. 31. P. 383.
6. Siddiqui J. // *Amer. J. Med.* 2004. V. 117. Suppl. 9. P. 26.
7. Farrell D.G. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. V. 50. Suppl. 1. P. 39.
8. Rubin B.K. // *Amer. J. Med.* 2004. V. 117. Suppl. 9. P. 2.
9. Itkin I.H., Menzel M.L. // *J. Allergy.* 1970. V. 45. P. 146.
10. Abdelghaffar H. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 1996. V. 38. P. 81.
11. Peters D.H., Clissold S.P. // *Drugs.* 1992. V. 44. № 1. P. 117.
12. Guay D.R. et al. // *Drug Safety.* 1993. V. 8. № 5. P. 350.
13. Jones R.N. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1990. V. 9. P. 846.
14. Kees F. et al. // *Infection.* 1995. V. 23. P. 168.
15. Williams J.D., Sefton A.M. // *J. Antimicrob. Chemother.* 1993. V. 31. Suppl. C. P. 11.
16. Periti P., Mazzei T. // *J. Chemotherapy.* 1999. V. 11. № 1. P. 11.
17. Srock C.G. // *J. Fam. Pract.* 1992. V. 35. P. 622.
18. Portier H. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2002. V. 49. P. 337.
19. Kudoh S. et al. // *Jpn. J. Thorac. Dis.* 1987. V. 25. P. 632.
20. Honna H. et al. // *Chest.* 1983. V. 83. P. 63.
21. Kadota J. et al. // *Respir. Med.* 2003. V. 97. P. 844.
22. Kudoh S. et al. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 157. P. 1829.

23. Tateda K. et al. // Curr. Pharm. Des. 2004. V. 10. № 25. P. 3055.
24. Ordonez C.L. et al. // Pediatr. Pulmonol. 2001. V. 32. P. 29.
25. Kikuchi T. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2002. V. 49. P. 745.
26. Tamaoki J. et al. // Amer. J. Med. 2004. V. 117. Suppl. 9A. P. 5.
27. Abe S. et al. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000. V. 22. P. 51.
28. Kadota J. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1998. V. 42. P. 1866.
29. Kohyama T. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. V. 43. P. 907.
30. Adachi T. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. V. 98. P. 207.
31. Amsden G.W. // J. Antimicrob. Chemother. 2005. V. 55. P. 10.
32. Kraft M. et al. // Chest. 2002. V. 121. P. 1782.
33. Hashiba M., Baba S. // Acta Otolaryngol. 1996. V. 525. Suppl. P. 73.
34. Nishi K. et al. // Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1995. V. 33. P. 1392.
35. MacLeod C.M. et al. // Adv. Ther. 2001. V. 18. P. 75.
36. Yamada T. et al. // Amer. J. Rhinol. 2000. V. 14. P. 143.
37. Amayasu H. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000. V. 84. P. 594.
38. Gotfried M.H. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 1999. V. 44. Suppl. P. 100.
39. Gotfried M.H. // Chest. 2004. V. 125. P. 52.
40. Bassyigit I. et al. // Ann. Pharmacother. 2004. V. 38. www.theannals.com



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 66 руб., на один номер – 33 руб.
Подписной индекс 81166.



Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них. Всё о дыхании и аллергии

В журнале в популярной форме для больных, их родственников и близких рассказывается об особенностях течения бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, современных методах лечения и лекарствах.

Журнал выходит 4 раза в год.
Стоимость подписки на полгода – 30 руб., на один номер – 15 руб.
**Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати”
в разделе “Журналы России”.**



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.
Подписной индекс 81609.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб.
Подписной индекс 81610.