

Редкие нежелательные эффекты кларитромицина

 С.С. Постников*, А.Н. Грацианская*, М.Н. Костылева*, Т.В. Собакинская**

* Кафедра клинической фармакологии РГМУ
** Российская детская клиническая больница

Кларитромицин является полусинтетическим производным эритромицина. Этому 14-членному макролиду присущ ряд фармакодинамических и фармакокинетических особенностей.

Благодаря метоксигруппе в 6-м положении лактонного кольца он обладает повышенной кислотоустойчивостью (в 100 раз большей, чем у эритромицина), однако максимальный антибактериальный эффект препарат проявляет в щелочной среде.

При достаточно широком спектре антибактериальной активности кларитромицин оказывает сбалансированное (в отличие от азитромицина) действие на патогены, имеющие как вне-, так и внутриклеточное расположение. На большинство микроорганизмов он действует бактериостатически, а на *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. avium*, *L. pneumophila* — бактерицидно. Однако антибактериальное действие кларитромицина ослабляется при высокой степени микробной обсемененности.

Влияние кларитромицина на инфекционно-воспалительный процесс не ограничивается только бактериостатическим эффектом. Он обладает также иммуотропным влиянием, усиливая хемотаксис нейтрофилов и фагоцитоз. Кроме того, он оказывает местное противовоспалительное действие, ингибируя продукцию цитокинов и высвобождение окиси азота альвеолярными макрофагами.

Кларитромицин приблизительно на 80% метаболизируется в печени при участии системы цитохрома P450. Главным метаболитом является 14-гидроксикларитромицин, обладающий антимикробной активностью.

Он частично образуется уже в процессе пресистемной биотрансформации, поэтому при пероральном приеме кларитромицина концентрация этого метаболита выше, чем при внутривенном введении.

Обладая высокой липофильностью, кларитромицин хорошо распределяется в организме (объем распределения 190–300 л), создавая высокие концентрации (в 10 раз превышающие плазменные) во многих органах, тканях и биологических жидкостях.

Элиминируется кларитромицин двумя путями: через почки и билиарную систему. Период полувыведения зависит от дозы: при дозе 500 мг/сут он составляет 3–4 ч, при дозе 1000 мг/сут — около 7 ч (в последнем случае увеличивается и количество препарата, выделяемого с мочой в неизменном виде).

Высокий объем распределения в сочетании с широким антимикробным спектром (стрептококки, стафилококки, внутриклеточные возбудители, токсоплазма, некоторые анаэробы) делают кларитромицин весьма привлекательным антибиотиком при инфекциях различной локализации — респираторного и урогенитального тракта, кожи, мягких тканей.

Общая частота **нежелательных реакций**, вызываемых кларитромицином, составляет 14–26%. Наиболее часто (4–7%) нежелательные реакции отмечаются со стороны системы пищеварения: тошнота, боли в животе, диарея, холестатическая желтуха, повышение в крови уровней трансаминаз, фульминантный гепатит. К числу редких относятся нейротоксические реакции — бессонница, страх, головная боль, спутан-

ность сознания, имеющие дозозависимый характер, а также побочные эффекты аллергической природы – анафилактические реакции, синдром Стивенса–Джонсона.

Макролиды (прежде всего эритромицин, затем кларитромицин и азитромицин) способны вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ и сердечные аритмии. Механизм этого явления связан с блокадой калиевых каналов. Удлинение интервала QT под действием макролидов чаще встречается у женщин, при заболеваниях печени, парентеральном введении препаратов и в значительной степени зависит от дозы и скорости инфузии.

Удлинение интервала QT и связанные с этим сердечные аритмии могут быть вызваны также лекарственными средствами других фармакологических групп, в частности антигистаминными препаратами II поколения терфенадином и астемизолом. Вероятность проаритмогенного действия этих препаратов существенно (в 2–3 раза) возрастает при их взаимодействии с макролидами, особенно с эритромицином и кларитромицином. Однако в литературе продолжает обсуждаться вопрос о том, не является ли кардиотоксичность общим свойством всего класса антигистаминных препаратов, а не только его отдельных представителей. Приведем **клинический пример**.

Больная Д., 16 лет, поступила в гинекологическое отделение РДКБ в состоянии средней тяжести с жалобами на боли внизу живота ноющего характера, тошноту, слабость, головокружение. Температура тела 36,7°C.

После гинекологического осмотра, ультразвукового исследования гениталий и анализа отделяемого шейки матки и влагалища установлен диагноз: подострый правосторонний аднексит, киста правого яичника, кольпит.

Семейный аллергологический анамнез отягощен: у бабушки по материнской линии отмечается поллиноз и пищевая аллер-

гия, мать перенесла шок на введение пенициллина. Ранее больная получала лечение β-лактамами и левомецетином без осложнений.

Анализ крови: эритроциты – $4,49 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 139 г/л, лейкоциты – $4,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 37%, эозинофилы – 2%, базофилы – 1%, лимфоциты – 52%, СОЭ – 4 мм/ч. Мочевина – 4,4 ммоль/л, креатинин – 66 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 26 МЕ/л. Анализ мочи и биохимический анализ крови без особенностей.

ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца. Ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 52–63 в 1 мин. В положении стоя ЧСС 61–89 в 1 мин, длительность интервала QT 0,39 с. Заключение: признаки электролитных нарушений.

Больной было назначено лечение следующими антибактериальными препаратами: внутривенно инфузионно метронидазол 500 мг и кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, внутримышечно цефазолин $1,0 \times 2$ раза в сутки, местно – санация влагалища 0,1% раствором мирамистина.

На второй день лечения через 5 мин после окончания 4-й инфузии кларитромицина состояние пациентки ухудшилось: появились резкая слабость, головокружение, затруднение дыхания, спутанность сознания. Состояние расценено как тяжелая аллергическая реакция на кларитромицин. Кроме системной, отмечалась также и местная реакция на введение этого антибиотика в виде гиперемии и отека.

После введения преднизолона (60 мг внутривенно струйно) и клемастина (тавегила, 2 мг внутримышечно) состояние больной быстро улучшилось: восстановилось сознание, исчезли слабость и головокружение. Кларитромицин и другие антибиотики были отменены, было продолжено только местное лечение мирамистином. Преднизолон больше не вводился, а при-

менение клемастина продолжалось еще 5 дней.

На ЭКГ через 3 дня сохранялся синусовый ритм, ЧСС 63–69 в 1 мин. Однако в ортостатической пробе при ЧСС 109–120 в 1 мин отмечалось относительное замедление реполяризации с удлинением интервала QT на 0,09 с против нормы.

Этот клинически незначимый кардиотоксический эффект мы связываем в большей степени с применением клемастина, и можно осторожно допустить, что хинидиноподобный эффект является групповым свойством антигистаминных препаратов. Однако нельзя исключить влияние неблагоприятного взаимодействия (хотя и кратковременного) клемастина с кларитромицином, а также собственную кардиотоксичность кларитромицина.

Тяжелая нежелательная реакция на кларитромицин в данном случае была обусловлена сочетанием ряда факторов: женского пола, отягощенной наследственности, внутривенного применения антибиоти-

ка с превышением дозы (при нетяжело протекающей инфекции введение кларитромицина 1000 мг/сут внутривенно вместо рекомендуемых 500 мг/сут).

Рекомендуемая литература

- Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная фармакокинетика. М., 2006.
- Иванов С.Ю. Лекарственные средства и интервал QT // www.neuroleptic.ru
- Кларитромицин: недостаточность печени с молниеносным течением // Безопасность лекарств. 1998. № 2. С. 12.
- Самсыгина Г.А., Бородина Т.М., Левшин И.Б. Иммуномодулирующее действие рулида на функцию фагоцитов периферической крови: Информационное письмо для врачей-педиатров. М., 1998.
- Сравнительный анализ переносимости антибиотиков-макролидов, применяемых в педиатрической практике // Безопасность лекарств. 1999. № 3. С. 3–5.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Кларитромицин // Макролиды в современной практике. Смоленск, 1998. С. 121–148.

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто боится, и не только для них.

Всё о бронхиальной астме 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 – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".

