

Кларитромицин: место в терапии респираторных инфекций

А.А.Визель, И.Ю.Визель, Э.Д.Гизатуллина

Кафедра фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава РФ

С 50-х годов XX в. пневмония продолжает оставаться острым инфекционным заболеванием, смертность от которого не удается радикально уменьшить. Появление новых антибактериальных препаратов, оптимизация применения существующих препаратов и их сочетаний вселяют надежду на контроль над внебольничной пневмонией (ВП).

Стандарты и рекомендации

В России диагностика и лечение ВП основаны на согласительных рекомендациях, подготовленных группой экспертов под руководством академика Российской академии медицинских наук А.Г.Чучалина [1]. Укрепление правовых позиций в медицине требует документов, которыми бы могли руководствоваться сотрудники больничных касс, экономисты и организаторы здравоохранения. Это положение реализуется в виде обновленных стандартов оказания медицинской помощи.

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, №48, ст. 6724; 2012, №26, ст. 3442, 3446) разработаны, утверждены приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации и согласованы с Министерством юстиции Российской Федерации стандарты оказания помощи больным ВП на всех ее этапах.

Приложение №8192 к приказу Минздрава России от 24 декабря 2012 г. №1437н определяет стандарт оказания скорой (экстренной) медицинской помощи вне медицинской организации вне зависимости от осложнений и стадии при сроке лечения 1 сут. Стандарт предусматривает диагностику и действия, направленные на сохранение жизни и жизненно-важных функций организма, но не предусматривает начала антибактериальной терапии. В 50% случаев допускается оказание фельдшерской помощи. Назначение антибиотиков предусмотрено позднее на амбулаторном или стационарном этапе и только при оказании врачебной помощи.

В соответствии с приложением №8304 к приказу Минздрава России от 5 февраля 2013 г. №1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии» амбулаторная неотложная помощь должна оказываться в течение 15 дней. Для лечения вне стационара рекомендованы пенициллины, аминопенициллины с ингибиторами β-лактамаз и без, цефалоспорины II поколения (цефуроксим) и III поколения (цефиксим, цефтазидим, цефтриаксон), макролиды (азитро-, джоза- и кларитромицин) и респираторные фторхинолоны (геми-, лево- и моксифлоксацин).

Приложение №43 к приказу Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1658н описывает стандарт оказания неотложной стационарной специализированной медицинской помощи больным ВП без осложнений сроком на 10 дней, в котором приведен список антибактериальных препаратов, идентичный таковому для амбулаторной терапии.

Стандарт оказания неотложной и экстренной стационарной специализированной медицинской помощи больным ВП тяжелой степени тяжести с такими осложнениями, как острая дыхательная недостаточность, плеврит, инфекционно-токсический шок, полиорганная недоста-

точность, абсцесс легкого, сроком на 20 дней приведен в приложении №44 к приказу Минздрава России от 9 ноября 2012 г. №741н. Антибактериальная терапия в этом стандарте представлена большим перечнем препаратов. Пенициллины представлены аминопенициллинами с ингибиторами β-лактамаз, пиперациллином с тазобактамом, тикарциллином с клавулановой кислотой. Цефалоспорины III поколения включают в себя цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефалоспорины IV поколения – цефепим и цефпиром. Стандарты включают в себя и карбапенемы: дорипенем, имипенем/циластатин, меропенем и эртапенем. Среди макролидов рекомендовано только два препарата – азитро- и кларитромицин, включены в стандарты линкозамид, клиндамицин и аминогликозиды – нетилмицин и амикацин. В силу вероятности синегнойной инфекции респираторные фторхинолоны (геми-, лево- и моксифлоксацин) дополнены ципрофлоксацином. Замыкают список препараты с высокой активностью в отношении стафилококков – ванкомицин и линезолид.

Таким образом, мы имеем обновленный и одобренный Минздравом России список препаратов, которые должны быть в наличии в аптеках и лечебных учреждениях и должны быть назначены при ВП в соответствии с тяжестью течения и уровнем оказания помощи (амбулаторный/стационарный).

Одним из препаратов, рекомендованных на всех этапах оказания медицинской помощи этой группе больных, является кларитромицин.

Кларитромицин

Кларитромицин (Clarithromycin) – 14-членный полусинтетический кислотостабильный антибиотик из группы макролидов, близкий по своему строению к эритромицину (6-О-метилэритромицин), был введен в практику Японской компанией «Taisho» в 1991 г. В ходе разносторонних исследований кларитромицин показал свою практическую значимость и как антибактериальный препарат *in situ*, и как средство, обладающее непрямым положительным влиянием на инфекции. Следует заметить, что большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) кларитромицина было проведено с препаратами Клацид и Клацид СР компании Abbott.

Кларитромицин считается активным агентом в отношении *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus piogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*. Он также активен в отношении *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* и большинства штаммов *Mycobacterium fortuitum*. Кларитромицин подавляет синтез белка, взаимодействуя с субъединицей 50S-рибосомы микробной клетки. Мутационная резистентность к нему встречается в 1 случае на 108–109 организ-

мов и развивается быстро при монотерапии, особенно при диссеминированном микобактериозе [2, 3].

Фармакологические особенности

При приеме внутрь кларитромицин метаболизируется с образованием основного метаболита 14-гидроксикларитромицина, который обладает близкой к кларитромицину противомикробной активностью. Кларитромицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальных концентраций через 1 ч (250 мг) или 2 ч (500 мг) – 1,0 и 2,4 мг/л; его биодоступность при этом составляет 55%. При регулярном приеме внутрь 250 мг препарата максимальные равновесные концентрации кларитромицина и его метаболита в плазме составляют 1 и 0,6 мкг/мл соответственно, а периоды полувыведения – 3–4 и 5–6 ч соответственно. При регулярном приеме внутрь 500 мг эти величины становятся 2,9 и 0,88 мкг/мл, 5–8,4 и 6,9–8,7 ч соответственно. Связывание с сывороточными белками составляет 42–70%. Концентрации кларитромицина в мононуклеарах и полиморфно-ядерных лейкоцитах превышает сывороточные в 10–40 раз, а в альвеолярных макрофагах – в 83 раза [4].

Эффективность

Более чем 20-летний опыт назначения препарата при ВП свидетельствует о его эффективности. Его применение обосновано клиническими и экспериментальными данными, сравнительными исследованиями и оценкой безопасности терапии. In vitro в отношении пневмококков кларитромицин обладал наименьшим показателем минимальной подавляющей концентрации (был наиболее эффективен) в сравнении с эритромицином, азитромицином, рокситромицином и диритромицином. Однако для всех этих препаратов была установлена перекрестная устойчивость *S. pneumoniae* [5]. Сравнительное исследование кларитромицина и эритромицина при лечении ВП выявило большую эффективность первого, притом что побочные эффекты встретились в 2 раза реже [6]. В исследовании, проведенном в США, кларитромицин был более эффективен, чем азитромицин, при лечении ВП, вызванной пневмококками, чувствительными к пенициллину, однако при повышении резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину снижалась эффективность обоих препаратов [7]. Японские интернисты оценили клиническую эффективность и антимикробную активность кларитромицина при эмпирическом лечении больных ВП, в том числе у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии β-лактамами. Идентификация возбудителей посредством посева мокроты, крови и серологических тестов в 38,5% случаев выявила *M. pneumoniae*, *H. influenzae* – в 11,5%, *C. pneumoniae* – в 3,8% и *Streptococcus constellatus* – в 3,8% случаев. В 3,8% встретились устойчивые к пенициллину пневмококки, а в 7,7% – они были чувствительны к пенициллину. Во всех случаях лечение кларитромицином привело к полному разрешению признаков и симптомов пневмонии, не было побочных реакций. Авторы рекомендовали кларитромицин как препарат 1-й линии в лечении ВП [8]. Национальные рекомендации многих стран рекомендуют при лечении ВП сочетать кларитромицин с цефалоспоридами III генерации [9]. При проведении монотерапии макролидами современные руководства указывают на возможную резистентность возбудителей в тесно контактирующих коллективах, таких как семья, студенческие сообщества, военные лагеря. Недавно в Японии был описан случай устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам у четырех сестер (16, 14, 10 и 8 лет). Хотя три из четырех сестер получали азитромицин, являющийся препаратом первого выбора в отношении микоплазмы, и он был неэффективен. Все изоляты имели идентичный паттерн чувствительности. Показатели минимальной подавляющей концентрации для 14- и 15-членных макролидов, таких как эритромицин, кларит-

ромицин и азитромицин, были >128, >128 и 64 мкг/мл соответственно [10]. Несмотря на отдельные факты, кларитромицин остается эффективным препаратом выбора при микоплазменных инфекциях, а также пневмонии, вызванной легионеллой. Эффективность препарата при ВП, вызванной *Legionella pneumophila*, была подтверждена в исследовании, недавно проведенном в Барселоне [11].

Влияние на течение тяжелых инфекций

Современное понимание влияния макролидов, и в частности кларитромицина, на течение тяжелых инфекций, возбудители которых малочувствительны к этим препаратам, связывают с их влиянием на биопленки, воспаление и иммунитет. Бельгийские исследователи показали, что кларитромицин повышает эффективность антибактериальной терапии синегнойной инфекции у больных муковисцидозом при его комбинации с тобрамицином [12]. Доказано влияние кларитромицина на биопленки, образуемые метициллинрезистентным стафилококком [13], гемофильной палочкой [14] и другими патогенами. Макролиды способны подавлять продукцию слизи эпителиальными клетками и биосинтез моноцитов и эпителиальными клетками провоспалительных цитокинов посредством подавления ядерного фактора к-В. Противовоспалительное действие кларитромицина отмечено при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в эксперименте на модели сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, в клинике при вентиляторассоциированной пневмонии и сепсисе [15]. На модели вентиляторассоциированной пневмонии было доказано позитивное влияние кларитромицина на последствия вентиляции под повышенным давлением, а также на уровень ядерного фактора к-В и Е-селектина [16]. Описан случай доказанного противовоспалительного эффекта кларитромицина, сопровождавшегося улучшением функции внешнего дыхания у больного с рефрактерным к системным глюкокортикостероидам интерстициальным фиброзом [17]. Применение кларитромицина усиливало иммунный ответ слизистых оболочек у детей с гриппом, вызванным вирусом А Н1N1, в том числе на фоне применения ингибиторов нейраминидазы. В экспериментах было показано, что этот макролид улучшал продукцию секреторного иммуноглобулина А, влиял на регуляцию уровня фактора некроза опухоли в дендритических клетках слизистой оболочки [18]. В эксперименте на трахее крысы показано, что кларитромицин способен подавлять патологическую гиперсекрецию слизи, индуцированную липополисахаридами [19]. В клинике при лечении пролонгированной формой кларитромицина пациентов с обострением хронического бронхита потребность в муколитических средствах почти в 2 раза ниже, чем при лечении другими антибактериальными средствами [20].

Об актуальности изучения кларитромицина сегодня свидетельствует ведущий сайт международных клинических исследований <http://clinicaltrials.gov>, который на конец июня 2013 г. содержит информацию о 171 РКИ этого макролида, из которых только 18 посвящено пневмонии, тогда как в других проектах препарат изучается при остром и хроническом бронхите, обострении ХОБЛ, инфекциях ЛОР-органов, болезни Крона, при эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, сепсисе, онкопатологии, ишемической болезни сердца, комплексном лечении туберкулеза и микобактериозов; ряд РКИ посвящен лекарственному взаимодействию кларитромицина с разными группами препаратов.

Таким образом, макролидный антибиотик кларитромицин является эффективным средством терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей, лечения ВП на разных этапах лечения. Терапевтическая эффективность этого препарата определяется как его антимикробной активностью, так и рядом неантибиотических свойств, открывающих новые перспективы в показаниях к его применению.

Литература

1. Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов РС и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М, 2010.
2. Fernandes PB, Hardy DJ. Comparative in vitro potencies of nine new macrolides. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14 (7): 445–51.
3. Michelinaki M, Mamos P, Coutsogeorgopoulos C, Kalpaxis DL. Aminocycl and peptidyl analogs of chloramphenicol as slow-binding inhibitors of ribosomal peptidyltransferase: a new approach for evaluating their potency. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 139–46.
4. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (5): 385–98.
5. Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibility of penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to dirithromycin compared with susceptibilities of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (9): 1867–70.
6. Chien S-M et al. Treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. *Canada-Sweden Clarithromycin-Pneumonia Study Group. Chest* 1993; 103 (3): 697–701.
7. Noreddin AM, El-Khatib WF, Aolie J et al. Pharmacodynamic target attainment potential of azithromycin, clarithromycin, and telithromycin in serum and epithelial lining fluid of community-acquired pneumonia patients with penicillin-susceptible, intermediate, and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Infect Dis* 2009; 13 (4): 483–7.
8. Fujiki R, Rikimaru T, Aizawa H, Kawayama T. Clinical efficacy of oral clarithromycin monotherapy in patients with mild or moderate community-acquired pneumonia. *Jpn J Antibiot* 2003; 56 (6): 712–8.
9. Pi kin N, Aydemir H, Oztoprak N et al. Factors effecting the duration of hospitalization and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43 (4): 597–606.
10. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H et al. Transmission of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* within a family. *J Infect Chemother* 2013. [Epub ahead of print]
11. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C et al. Community-acquired *Legionella pneumophila pneumoniae*: a single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92 (1): 51–60.
12. Tré-Hardy M, Traore H, El Manssour N et al. Evaluation of long-term co-administration of tobramycin and clarithromycin in a mature biofilm model of cystic fibrosis clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34 (4): 370–4.
13. Diccico M, Neethirajan S, Singh A, Weese JS. Efficacy of clarithromycin on biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *BMC Vet Res* 2012; 8: 225. doi: 10.1186/1746-6148-8-225.
14. Uemura Y, Qin L, Gotob K et al. Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable *Haemophilus influenzae* mature biofilms. *J Infect Chemother* 2013. [Epub ahead of print]
15. Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulators. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (1): 12–20.
16. Amado-Rodríguez L, González-López A, López-Alonso I et al. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury. *Respir Res* 2013; 14 (1): 52. [Epub ahead of print]
17. Joumeau S, Kerjowan M, Caulet-Maugendre S et al. Clarithromycin stops lung function decline in airway-centered interstitial fibrosis. *Respiration* 2013; 85 (2): 156–9.
18. Takahashi E, Kataoka K, Indalao II et al. Oral clarithromycin enhances airway immunoglobulin A (IgA) immunity through induction of IgA class switching recombination and B-cell-activating factor of the tumor necrosis factor family molecule on mucosal dendritic cells in mice infected with influenza A virus. *J Virol* 2012; 86 (20): 1024–34.
19. Kitano M, Ishinaga H, Shimizu T et al. Effects of clarithromycin and dexamethasone on mucus production in isografted rat trachea. *Pharmacology* 2011; 87 (1–2): 56–62.
20. Macleod C et al. Mucolytic effect of clarithromycin once a day in chronic bronchitis. Abstracts of 3rd European Congress of Chemotherapy (ECC), May 7–10, 2000; Madrid, Spain. Abstract T242.