

ЦЕЙ ВИПУСК ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ 10-й РІЧНИЦІ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

КЛАРИТРОМІЦИН В ЛІКУВАННІ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, В.Я. Клягін, М.І. Гуменюк

Інститут фтизіатрії і пульмонології, Київ

Резюме. Наведено дані щодо ефективності кларитроміцину в лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів, а також поширеності антибіотикорезистентних штамів основних збудників цих захворювань у різних регіонах світу. Встановлено, що на сьогодні даний антибіотик є препаратом вибору при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів.

Ключові слова: кларитроміцин, фармакокінетика, інфекції нижніх дихальних шляхів, антибіотикорезистентність.

КЛАРИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**Ю.И. Фещенко, А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин,
В.Я. Клягин, Н.И. Гуменюк**

Резюме. Приведены данные об эффективности кларитромицина в лечении инфекций нижних дыхательных путей, а также о распространенности антибиотикоустойчивых штаммов основных возбудителей этих заболеваний в различных регионах мира. Установлено, что в настоящее время данный антибиотик является препаратом выбора при лечении инфекций нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: кларитромицин, фармакокинети-
ка, инфекции нижних дыхательных путей,
антибиотикорезистентность.

CLARITHROMYCIN IN TREATMENT OF LOW RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

**Yu.I. Feshchenko, O.Ya. Dzyublyk, O.O. Mukhin,
V.Ya. Klyagin, N.I. Gumenuk**

Summary. The data regarding the efficacy of clarithromycin in treatment of low respiratory tract infections and worldwide prevalence of antibiotic resistant strains of the causative pathogens have been presented. It was proved clarithromycin nowadays to be an antibiotic of choice for treatment of low respiratory tract infections.

Key words: clarithromycin, pharmacokinetics, low respiratory tract infections, antibiotic resistance.

Адреса для листування:

Фещенко Юрій Іванович
03680, Київ, узвіз Протасів Яр, 7
Інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського АМН України

Перший антибіотик групи макролідів — еритроміцин — був синтезований у 1952 р. Широке застосування еритроміцину обмежується високою частотою небажаних явищ з боку травного тракту, а також низькою біодоступністю та незручною кратністю вживання (4 рази на добу).

Нещодавно були розроблені нові макролідні антибіотики наступного покоління: рокситроміцин, мідекаміцин, диритроміцин, кларитромі-

цин та азитроміцин. Усі вони мають певну структурну подібність до еритроміцину і відрізняються від нього кількістю атомів вуглецю у лактонному кільці або характером бокових ланцюгів.

Макроліди класифікують за хімічною структурою та походженням. Хімічна класифікація передбачає поділ препаратів на 3 групи залежно від кількості атомів вуглецю у лактонному

кільці — 14-, 15- та 16-членні [1]. Слід відзначити, що 15-членні препарати правильніше називати не макролідами, а азалідами, оскільки до складу кільця включений атом азоту. За походженням макроліди поділяють на природні, напівсинтетичні та проліки. Останні є ефірами, солями або солями ефірів природних макролідів, що мають покращений смак, більшу кислотостійкість та більш високу та стабільну біодоступність в порівнянні з вихідними продуктами, які випускають у вигляді основ.

Структурні особливості різних макролідів визначають, насамперед, відмінності їх фармакокінетичних характеристик, особливості антибактеріальної активності, переносимості та можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами. Період створення сучасних макролідів співпав із інтенсивним вивченням внутрішньоклітинних збудників інфекцій. Клініцисти належним чином оцінили здатність нових макролідів накопичуватись в середині клітини з урахуванням їх активності проти *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.* Настав період відродження антибіотиків цієї групи, особливо в педіатричній практиці, де нові макроліди швидко завоювали популярність завдяки їхній безпеці, зручності застосування, високій ефективності, швидкому впливу на основні симптоми захворювання. Макролідні антибіотики стали препаратами вибору при лікуванні позалікарняних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів, отитів та інших захворювань ЛОР-органів і досить успішно конкурують з пеніцилінами та цефалоспорином.

Кларитроміцин є напівсинтетичним 14-членним макролідом, похідним еритроміцину. Розроблений фармацевтичною компанією «Taisho» (Японія) в 1991 р., препарат має ряд особливостей, які вигідно виділяють його серед інших макролідів [1–4].

Кларитроміцин — це 6-О-метилеритроміцин. Завдяки наявності метоксигрупи в позиції 6 лактонного кільця препарат має підвищену кислотостабільність та кращі, порівняно з еритроміцином, антибактеріальні та фармакокінетичні властивості. Стійкість кларитроміцину до гідролізуючої дії соляної кислоти в 100 разів вища, ніж еритроміцину, однак його максимальний антибактеріальний ефект проявляється в лужному середовищі. Препарат швидко всмоктується у травному тракті незалежно від прийому їжі.

Біодоступність складає 52–55%, що, можливо, пов'язано із пресистемним метаболізмом в печінці, в процесі якого утворюється активний метаболіт — 14-гідрокси-кларитроміцин, який виявляє антибактеріальну активність. Тому ефект першого проходження через печінку практично не впливає на активність препарату, а з цієї точки зору і парентеральне введення має мало переваг перед ентеральним. На більшість мікроорганізмів метаболіт діє приблизно вдвічі слабкіше, однак

проти *H. influenzae* він більш активний, ніж кларитроміцин, як *in vitro*, так і *in vivo*. У відношенні до багатьох збудників антибіотик та метаболіт проявляють аддитивний ефект, а у відношенні до *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, деяких *Streptococcus spp.* та *Staphylococcus spp.* — діють синергічно. Завдяки синергізму із своїм активним метаболітом кларитроміцин зберігає свою високу активність, навіть якщо рівень препарату в крові дещо нижчий за МПК.

Ступінь зв'язування кларитроміцину з білками плазми крові складає від 42–50 до 65–70%. У разі підвищення концентрації антибіотика в плазмі крові вище 1 мг/л процент його незв'язаної фракції збільшується, що свідчить про насиченість білкового депо та зростання біодоступності тканин організму. Завдяки високій ліпофільності кларитроміцин добре розподіляється в організмі — об'єм розподілу складає 191–306 л. У найбільш високих концентраціях кларитроміцин накопичується в різних тканинах та секретах респіраторного тракту. Його концентрація в бронхіальному секреті в 3,1 разу, в ексудаті середнього вуха — у 8,82 разу, в легеневій тканині — в 28,7 разу, в мигдаликах — в 331 раз та в слизовій оболонці носа — в 27,5 разу перевищує таку у сироватці крові. Концентрація препарату в слині та мокротинні приблизно відповідає рівню в плазмі крові. Концентрація 14-гідрокси-кларитроміцину в перерахованих структурах приблизно в 2 рази нижча самого антибіотика. Важливим є те, що високі концентрації кларитроміцину та його метаболіту, які перевищують МПК для основних респіраторних патогенів, зберігаються в респіраторному тракті протягом більш тривалого часу, ніж у плазмі крові.

Концентрація кларитроміцину в плазмі крові досягає максимальних значень через 2 год після перорального прийому. Завдяки добрій розчинності як у воді, так і в ліпідах при проникненні в органи та тканини кларитроміцин утворює високі концентрації в середині клітин, що є основою для пригнічення таких внутрішньоклітинно проліферуючих збудників, як *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* та збудника токсоплазмозу *T. gondii*. При запаленні проникність препарату у вогнище інфекції збільшується. Накопичення кларитроміцину в імункомпетентних клітинах через особливий тропізм до них призводить до посилення їхньої фагоцитарної функції. Підтвердженням внутрішньоклітинної акумуляції кларитроміцину є його високі рівні у внутрішньоальвеолярній рідині (відношення до концентрації в плазмі крові складає 5,2:1), альвеолярних макрофагах (відношення — 94:1), нейтрофільних гранулоцитах (20–38:1) та мононуклеарних клітинах (16–24:1) [1, 5]. За величиною рівноважної концентрації у внутрішньоальвеолярній рідині та альвеолярних макрофагах кларитроміцин має перевагу не тільки перед еритроміцином, але й перед азитроміцином

[6, 7]. Накопичення кларитроміцину в тканинах забезпечує постійну наявність високих концентрацій препарату у вогнищі інфекції, в тому числі в інтервалі між прийомами препарату та впродовж деякого часу після закінчення курсу лікування. Це дозволило отримати добрі терапевтичні результати у разі прийому кларитроміцину 1 раз на день та при лікуванні скороченим курсом протягом 5 днів [8–11].

Кларитроміцин та його активний метаболіт екскретуються в грудне молоко, де їх концентрації складають відповідно 25 та 75% від рівня у плазмі крові [1]. Як і всі макроліди, кларитроміцин погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Кларитроміцин приблизно на 78% метаболізується в печінці шляхом окислювального N-деметилування та гідроксилювання за участю системи цитохрому P450. При використанні антибіотика у високих дозах можливе пере-насичення ферментних систем та зниження ступеня метаболізму, що супроводжується підвищенням його біодоступності. Так, при підвищенні пероральної разової дози з 250 до 1200 мг площа під фармакокінетичною кривою збільшується в 13 разів [1].

Кларитроміцин виділяється із організму двома шляхами: через нирки та через біліарну систему. Функція нирок має велике значення для елімінації кларитроміцину, оскільки він виділяється із сечею разом із своїм активним метаболітом. При прийомі кларитроміцину внутрішньо у дозі 250 мг кожні 12 год приблизно 20% його виділяється із сечею в незміненому вигляді та 10–15% — у вигляді активного метаболіту, при прийомі у дозі 500 мг через аналогічні інтервали часу частка незміненого антибіотика в сечі складає 30% при збереженні такої самої кількості метаболіту (10–15%). При подальшому підвищенні дози кількість препарату, яка виділяється із сечею в незміненому виді, збільшується до 53%. Екскреція із калом складає 40%. Період напіввиведення кларитроміцину залежить від величини дози: при прийомі у дозі 500 мг/день він складає 3–4 год, а 1000 мг/день — 5–7 год. При вираженій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) значно збільшується період напіввиведення. При тяжких захворюваннях печінки збільшується доля ниркової екскреції кларитроміцину і може збільшитись період напіввиведення. Зменшення загального кліренсу антибіотика та його активного метаболіту відзначається в осіб похилого віку [1].

Механізм антимікробної дії кларитроміцину, як і інших макролідів, зумовлений порушенням синтезу білка на етапі трансляції в клітинах чутливих мікроорганізмів. Молекула антибіотика на будь-якій стадії рибосомального циклу здатна до зворотного зв'язку із відповідним доменом каталітичного пептидил-трансферазного центру (P-site) рибосомальної 50S-субодиниці, що призводить до призупинення процесу формуван-

ня та нарощування пептидного ланцюга. При цьому активність кларитроміцину в 2 рази вища, ніж еритроміцину, та значно вища, ніж інших макролідів [1, 12].

Зв'язок із рибосомальною 50S-субодиницею також характерний для таких антибіотиків, як лінкосаміди (лінкоміцин, кліндаміцин), стрептограміни та хлорамфенікол. Хоч за особливостями зв'язку із доменами пептидил-трансферазного центру ці антибіотики відрізняються від макролідів, при їх одночасному призначенні можлива конкуренція та послаблення антимікробного ефекту [1].

Кларитроміцин має широкий спектр антимікробної дії. Він активний по відношенню до багатьох грампозитивних, грамотришнєгативних, внутрішньоклітинних, анаеробних збудників та деяких мікобактерій. За своєю дією цей антибіотик більш активний, ніж інші макроліди, по відношенню до метицилінчутливих стафілококів (*S. aureus*), стрептококів (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*), *Legionella spp.*, *C. trachomatis*, атипичних мікобактерій (*M. avium*, *M. leprae*), *H. pylori* (в тому числі і до його внутрішньоклітинних форм) та *B. pertussis* [1, 8, 13].

Характер антимікробної дії макролідів звичайно бактеріостатичний. Однак певною мірою він залежить від концентрації антибіотика у вогнищі інфекції, виду мікроорганізму, фази його розвитку та ступеня мікробного обсіменіння. При високих концентраціях (у 2–4 рази вищих за МПК) та особливо по відношенню до тих мікроорганізмів, які знаходяться у фазі росту, макроліди можуть проявляти бактерицидну дію. Таким чином вони діють на β -гемолітичний стрептокок групи А, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, збудники коклюшу (*B. pertussis*) та дифтерії (*C. diphtheriae*). Мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* мають природну резистентність до макролідів [1].

Для кларитроміцину характерний постантибіотичний ефект — персистуюче інгібування життєдіяльності бактерій після короткотривалого контакту із антибіотиком. Цей ефект зумовлений необоротними змінами в рибосомах мікроорганізму, що призводить до стійкого блока транслокації. За рахунок цього загальна антибактеріальна дія препарату посилюється та пролонгується на період, який необхідний для ресинтезу нових функціональних білків мікробної клітини [14]. Кларитроміцин проявляє постантибіотичний ефект по відношенню до *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* (у тому числі до пеніцилінорезистентних штамів), *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та *L. pneumophila*, який триває від 2 до 10 год. В активного метаболіту — 14-гідроксикларитроміцину — також відзначений постантибіотичний ефект проти *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis* [1].

Встановлено, що кларитроміцин здатний взаємодіяти з імунною системою макроорганізму.

Він підвищує фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів та макрофагів [15], проявляє синергічний бактерицидний ефект при поєднанні з компонентом сироватки крові [16]. Також в присутності кларитроміцину підвищується активність Т-кілерів, що, можливо, має значення при лікуванні хворих з бактеріальними інфекціями, які ускладнені вірусними суперінфекціями [17].

Припускають, що позитивний ефект кларитроміцину при хронічних синуситах може бути пов'язаний не тільки з його антимікробною активністю, але і з місцевою протизапальною дією, яка зумовлена пригніченням утворення цитокінів та усуненням інтраназальної гіперсекреції. У хворих з респіраторними інфекціями при застосуванні кларитроміцину зменшується утворення мокротиння та покращуються його реологічні властивості. Він пригнічує продукцію та звільнення NO альвеолярними макрофагами, що може мати значення в терапії запалення дихальних шляхів [1].

Хворі значно краще переносять кларитроміцин, ніж еритроміцин. Найчастіше відзначають реакцію травного тракту: нудоту (у 3% хворих), діарею (у 3%), диспепсію (у 2%), біль в животі (у 2%). Близько 2% хворих скаржаться на головний біль, значно рідше — на блювання, зміни смакової чутливості, присмак жовчі у роті. У них відзначають зміну активності трансаміназ печінки, збільшення розмірів печінки, алергічні реакції (дані щодо перехресної алергії відразу до декількох макролідів відсутні). У більшості випадків вираженість небажаних реакцій оцінюється як слабка та помірна [18–20]. Встановлено, що розвиток диспепсичних розладів при прийомі кларитроміцину (як і всіх 14-членних макролідів) зумовлений прокінетичним ефектом препарату — стимулювальною дією на моторику травного тракту за рахунок активації особливих рецепторів, які чутливі до ендogenous агоніста мотиліну [1].

Кларитроміцин, як інгібітор цитохрому P450, достовірно підвищує концентрацію в крові варфарину, карбамазепіну, фенітоїну, теофіліну (на 20%), ерготаміну, циклоспорину, мідазоламу [1]. Тому при їх одночасному призначенні з кларитроміцином необхідно пильно спостерігати за хворими, за можливості проводити фармакологічний моніторинг з відповідною корекцією режимів дозування.

Застосування кларитроміцину в поєднанні з рифабутином може супроводжуватись розвитком небажаних реакцій, які характерні для рифабутину, тому доза останнього в таких випадках не повинна перевищувати 300 мг/день.

Не рекомендується призначати кларитроміцин одночасно із антигістамінними препаратами терфенадином і астемізолом, а також прокінетиком цисапридом через небезпеку розвитку тяжких шлуночкових аритмій, фібриляції, а також зупинки серця.

Наявні відомості про розвиток брадикардії та глікозидної інтоксикації при одночасному застосуванні дигоксину з кларитроміцином. В таких випадках слід проводити клінічний контроль та моніторинг концентрації дигоксину у плазмі крові.

Кларитроміцин, як і інші 14-членні макроліди та азитроміцин, неефективний проти природно стійких до еритроміцину бактерій [1–3]. У випадку набутої резистентності мікроорганізмів до макролідних антибіотиків вона, як правило, є перехресною до всіх препаратів даного класу. Резистентність до макролідів розвивається швидко, але резистентні штами після видалення антибіотика із середовища через деякий час втрачають здатність утворювати метилазу і знову стають чутливими.

Набута резистентність може бути зумовлена трьома факторами [1, 21]:

1. Модифікація мішені дії макролідів на рівні бактеріальної клітини — під впливом метилази змінюється структура рибосомальної 50S-субодиниці, що блокує здатність макролідів до зв'язку з рибосомами та їхню антибактеріальну дію. Цей тип резистентності отримав назву «MLS-типу», оскільки він лежить в основі стійкості не тільки макролідів, але й лінкасамідів та стрептограмінів. Резистентність даного типу може бути як природною (конститутивною), так і набутою (індуцибельною). Вона характерна для деяких штамів стрептокока групи А, *S. aureus*, *Mycoplasma spp.*, лістерій, камбіобактерів та інших мікроорганізмів.
2. Активне виведення макроліда з мікробної клітини — цю здатність виявляють *S. epidermidis*, *N. gonorrhoeae* та багато *Streptococcus spp.*
3. Бактеріальна інактивація макроліда — ферментне розщеплення лактонного кільця естеразами або фосфотрансферазами, які можуть продукуватися *S. aureus* та грамнегативними бактеріями родини *Enterobacteriaceae*.

З огляду на спектр антибактеріальної активності та особливості фармакокінетики кларитроміцину, основним показанням до його застосування є нетяжкі негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) — негоспітальна пневмонія і бактеріальне загострення хронічного бронхіту. ІНДШ можуть спричинювати численні бактеріальні збудники, однак частіше — *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis*. За останні роки в усіх країнах світу відзначають значне зростання резистентності цих патогенів до антибактеріальних препаратів, причому нерідко вони є мультирезистентними, тобто стійкими до антибіотиків трьох класів і більше. Встановлені як загальні, так і регіональні тенденції розвитку антибіотикорезистентності, які слід враховувати при розробленні стратегії і тактики лікування хворих із ІНДШ. На жаль, в Україні на сьогодні відсутні достовірні дані щодо

антибактеріальної стійкості *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis*, тому доцільно враховувати результати досліджень, проведених в інших країнах, у першу чергу в Росії, Чехії, Словаччині та Польщі.

Резистентність *S. pneumoniae* до макролідів, за даними Alexander Project (1999) [22], коливалася від 0,5% у Кенії до 82,2% у Гонконгу. В Європі такі штами виявлені в Чехії в 2%, у Польщі — в 6,7%, у Словаччині — в 11,3%, в Іспанії — в 57,1% і у Франції — в 58,1% випадків. У Росії резистентність цього збудника до макролідних антибіотиків складає 4,4–4,6% [23]. У Канаді серед штамів *S. pneumoniae*, чутливих до пеніциліну, резистентність до макролідів складала 4,7%, а серед стійких до пеніциліну — 14,7% [24], в США — 6,1 та 78,1% відповідно [25].

У 1999–2000 рр. в США у 22,4% випадків визначали мультирезистентні штами *S. pneumoniae*, при цьому частіше — до пеніциліну, еритроміцину і ко-тримоксазолу. У Таїланді мультирезистентні штами пневмокока виявлені в 25,2% випадків. Серед них стійкими до еритроміцину, пеніциліну і ко-тримоксазолу були 77% ізолятів, до еритроміцину, цефтриаксону, пеніциліну і ко-тримоксазолу — 19,2% і до цефтриаксону, пеніциліну і ко-тримоксазолу — 3,8% ізолятів [26].

H. influenzae — другий за частотою патоген ІНДШ, а в хворих із бактеріальними загостреннями хронічного обструктивного бронхіту він виходить на перше місце. Основний механізм його резистентності до β -лактамних антибіотиків полягає в продукції β -лактамаз, які гідролізують амінопеніциліни та цефалоспорины I покоління. Решта β -лактамних антибіотиків, як правило, зберігають високу активність по відношенню до цього збудника. За даними дослідження PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin), проведеного в 20 країнах світу в 1999–2000 рр., в середньому 10–15% штамів *H. influenzae* продукують β -лактамази [27]. Найбільш високі рівні β -лактамазопозитивних штамів цього збудника були виявлені в Північній Америці (28,7%), Мексиці (23,7%), Саудівській Аравії (24,7%), Сінгапурі (24%), Гонконгу (20%). У той же час у Бразилії висівали 18,6% β -лактамазопозитивних штамів *H. influenzae*, у Кенії — 13,5%, у Південній Африці — 7%, в Японії — 8%, а в Європі — 12,3%. На європейському континенті поширеність β -лактамазопродукуючих штамів *H. influenzae* коливається в широких межах: від 41,6% у Франції [28] до 0,3% в Росії [29].

У Таїланді в 1999–2000 рр. було протестовано 305 клінічних ізолятів *H. influenzae* і всі вони виявилися чутливими до макролідів [26]. У Канаді серед β -лактамазопозитивних штамів *H. influenzae* виявили 4,8% ізолятів, стійких до макролідів, за допомогою Е-тесту, і усього 0,8% ізолятів — за даними тесту Kirby–Bauer. Серед β -лактамазо-негативних штамів *H. influenzae* резистентними до

цього антибіотика відповідно були 15,8 і 0,2% ізолятів [24].

За даними Л.С. Страчунського та співавторів [29], у Росії в 44% здорових дітей, які відвідували організовані колективи, виділили *H. influenzae*. При цьому резистентність даного збудника до ампіциліну складала 0,9%, до амоксицилін/клавуланату — 0,6%, до цефаклору — 0,6%. Резистентних до кларитроміцину штамів автори не виявили.

На сьогодні встановлено, що 90–100% штамів *M. catarrhalis* продукують β -лактамази, що зумовлюють гідроліз природних і незахищених напівсинтетичних пеніцилінів, а також цефалоспоринові I покоління. Резистентність до макролідів зустрічається вкрай рідко [24, 26].

Крім трьох даних збудників ІНДШ, особливо у виникненні негоспітальних пневмоній, важливу роль відіграють атипові мікроорганізми: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*. По відношенню до цих збудників макроліди високоактивні і стійких штамів до них поки не виявлено.

Отже, наведені дані щодо резистентності основних патогенів ІНДШ свідчать про те, що на даний час серйозної проблеми із застосуванням кларитроміцину при цих захворюваннях у більшості регіонів світу не існує. Це підтверджується і результатами численних клінічних рандомізованих досліджень, які проведені у різних країнах протягом останніх 10 років.

Відповідно до сучасних рекомендацій з діагностики і лікування негоспітальної пневмонії, а також хронічного обструктивного бронхіту макроліди розглядають як препарати вибору в деяких контингентів хворих.

Призначення кларитроміцину у вигляді монотерапії рекомендують амбулаторним хворим без модифікуючих факторів ризику [30]. Як препарати вибору ці антибіотики можуть бути використані у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання без модифікуючих факторів ризику, лікування яких проводять у відділеннях загального профілю. За наявності модифікуючих факторів ризику, а також у хворих, які перебувають на лікуванні у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, доцільно використовувати комбінації β -лактамів із макролідами. Відповідно до наказу МОЗ України № 311 від 30.12.1999 р. при негоспітальній пневмонії монотерапію макролідами рекомендується проводити пацієнтам у віці до 60 років із нетяжким перебігом захворювання, без супутньої патології. В інших випадках макроліди необхідно застосовувати в комбінації з β -лактамними антибіотиками. У цьому ж наказі в переліку антибіотиків, що рекомендуються для емпіричної терапії інфекційних загострень хронічного обструктивного бронхіту, пропонується використання макролідів. У той же час О.Г. Чучалін та співавтори [31] вважають за доцільне застосовувати антибіотики цієї групи як препарати вибору лише для лікування осіб у віці до 65 років із нетяжким перебігом

захворювання (ОФВ₁>50%), за відсутності факторів ризику, неефективності терапії і з частотою загострення захворювання протягом 1 року менше чотирьох разів.

За результатами численних порівняльних досліджень було встановлено, що застосування кларитроміцину для лікування хворих на негоспітальну пневмонію є високоефективним. За рівнем клінічного ефекту (76–97%) призначення кларитроміцину в дозі 250–500 мг 2 рази на день не мало суттєвих відмінностей від інших макролідів [1].

За даними багатоцентрового дослідження, ефективність кларитроміцину при лікуванні 131 дитини з типовою негоспітальною пневмонією складала 94%, 64 дітей з атиповою пневмонією — 98%, 179 дітей з бронхітами — 95%. В цілому при лікуванні інфекцій дихальних шляхів майже у 3000 дітей ефективність кларитроміцину оцінили як відмінну (зникнення всіх симптомів) — у 74,6%, як добру (зникнення основних симптомів) — у 21,7%, як помірну (зменшення вираженості симптоматики) — в 1,3%. Неефективним кларитроміцин був у 0,5% дітей [32]. При лікуванні кларитроміцином дітей, хворих на пневмонію, у Пакистані клінічний ефект отримали у 90% з них [33].

Під час багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження порівнювали ефективність кларитроміцину та еритроміцину при лікуванні 268 підлітків. Клінічна, рентгенологічна та мікробіологічна ефективність обох препаратів при типових та атипових пневмоніях була однаковою і складала 97% для кларитроміцину та 96% для еритроміцину. Однак у пацієнтів, які отримували еритроміцин, у 2 рази частіше відзначали побічні ефекти з боку травного тракту, у 5 разів частіше вони були вимушені перервати лікування [34].

При лікуванні пневмонії, зумовленої *M. pneumoniae*, у 32 дітей, яких лікували кларитроміцином та еритроміцином, отримали однакову 100% ефективність, однак зникнення рентгенологічних ознак пневмонії відбувалося швидше у групі дітей, яким призначали кларитроміцин [35]. За даними іншого рандомізованого дослідження встановлено, що із 260 дітей, яких лікували кларитроміцином або еритроміцином, у 28% пневмонія була спричинена *S. pneumoniae*, а у 27% — *M. pneumoniae*. Клінічного та рентгенологічного одужання досягнуто у 98% пацієнтів із групи кларитроміцину та у 95% — із групи еритроміцину, ерадикацію *M. pneumoniae* відзначено в усіх хворих обох груп, а *S. pneumoniae* — у 79 та 86% відповідно [36].

За своєю ефективністю кларитроміцин не поступається не тільки іншим макролідам, але й цефалоспорином I та II покоління, захищеним та незахищеним пеніцилінам [13, 37, 38].

Г. Масклін та співавтори [39] в багатоцентровому сліпому рандомізованому дослідженні порівнювали ефективність суспензії кларитроміцину та амоксициліну при лікуванні 145 дітей з

ІНДШ. Кларитроміцин був ефективним у 96%, а амоксицилін — у 95% хворих. Не було також відмінностей між групами за частотою та характером побічних явищ. Такі самі результати були отримані в іншому сліпому рандомізованому дослідженні, в якому порівнювали ефективність суспензії кларитроміцину, цефаклору та амоксициліну/клавуланату при лікуванні 49 дітей, хворих на пневмонію [40].

Деякі дослідники вказують, що за активністю проти *Staphylococcus spp.*, *S. pneumoniae* та *H. influenzae* кларитроміцин може перевершувати такі широко застосовувані при лікуванні респіраторних інфекцій антибіотики, як рокситроміцин, цефаклор та амоксицилін [41]. Наявні дані, що основні симптоми захворювання зникають значно швидше при лікуванні кларитроміцином, ніж при застосуванні інших макролідів, фторхінолонів, пеніциліну, амоксициліну та цефалоспоринов. Цей факт має фармако-економічне значення, оскільки зменшуються витрати на проведення симптоматичної терапії [42].

При лікуванні хворих з інфекційними загостреннями хронічного бронхіту за клінічною (81–97%) та ерадикаційною (75–95%) ефективністю кларитроміцин не поступається пероральним β-лактамам (ампіциліну, амоксициліну, цефаклору, цефуроксим аксетилу, цефексиму) та іншим макролідам (джозаміцину, азитроміцину, диригетоміцину) [1, 42–45].

На фармацевтичному ринку України макролідний антибіотик кларитроміцин представлений генеричним препаратом Фромлід виробництва компанії «КРКА» (Словенія) у формі таблеток по 250 та 500 мг, а також гранулята для виготовлення суспензії 60 мл, 125 мг/5 мл.

В Росії було проведено багатоцентрове дослідження ефективності та безпеки Фромліду при лікуванні 182 хворих на негоспітальну пневмонію та 172 з інфекційними загостреннями хронічного бронхіту [46]. Антибіотик призначали у дозі 250–500 мг 2 рази на день на протязом 7–15 днів (в середньому 8,5 та 7,8 дня відповідно). Позитивний клінічний ефект відзначено у 98,9% хворих з негоспітальною пневмонією та у 100% — з хронічним бронхітом. Побічні явища, в основному з боку травного тракту, виявлено в 7,7 та 7,0% хворих відповідно. Такі самі високі результати були отримані нами при лікуванні 50 хворих з негоспітальною пневмонією та 56 — з інфекційними загостреннями хронічного бронхіту Фромлідом за аналогічною схемою — клінічна ефективність складала 100 та 96,4% відповідно, за наявності незначної кількості побічних явищ — у 6 та 7,2% випадків відповідно.

Таким чином, наведені дані щодо резистентності основних збудників ІНДШ, показників фармакокінетики та фармакодинаміки кларитроміцину, а також результати численних клінічних досліджень переконливо свідчать про доцільність застосування та високу ефективність кларитро-

міцину у формі таблеток у хворих з нетяжким перебігом негоспітальної пневмонії та інфекційного загострення хронічного бронхіту. Кларитроміцину притаманні практично всі властивості антибіотика, які необхідні для призначення емпіричної терапії при ІНДШ, — висока біодоступність при пероральному застосуванні, висока ефективність при відносно низьких дозах препарату, тривалий інтервал між вживанням, збалансована концентрація в тканинах та крові, висока внутрішньоклітинна концентрація, висока активність основних метаболітів, широкий спектр антимікробної активності, який включає основні респіраторні патогени, а також безпека та добра переносимість.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* (1998) Макролиды в современной клинической практике. Русич, Смоленск, 303 с.
2. *Periti P., Mazzei T.* (1999) Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen. *J. Chemother.*, 11(1): 11–27.
3. *Paters D.H., Clissold S.P.* (1992) Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 44(1): 117–164.
4. *Steigbigel N.H.* (1995) Macrolides and clindamycin. In: G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York, etc., p. 334–346.
5. *Kees F., Wellenhofer M., Grobecker H.* (1995) Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg. q. d. and 250 mg. b. i. d. in volunteers. *Infections*, 23: 168–172.
6. *Gotfried M.H., Morris D., Palmer R. et al.* (1997) Meta-analysis of bronchopulmonary concentrations of clarithromycin, 14-OH clarithromycin, azithromycin and erythromycin at steady-state in normal healthy adults. In: *The 20th International Congress of Chemotherapy*. Sydney, abstr. 3026.
7. *Rodvold K.A., Gotfried M.N., Danziger L.H. et al.* (1997) Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antimicrob. Agents Chemotherapy*, 41: 1399–1402.
8. *MacLeon C.M.* (1998) Novel clarithromycin research. In: *Macrolides in New Millennium*. Crete, p. 34–35.
9. *Bouros D.* (1998) Clarithromycin once-a-day: safety and efficacy. In: *Macrolides in New Millennium*. Crete, p. 10–11.
10. *Ramet J.* (1998) A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and azithromycin suspensions in the short course treatment of children with acute otitis media. In: *Macrolides in New Millennium*. Crete, p. 26–27.
11. *McCarthy J., Hedrick J., Gooch M.A.* (1998) Short course of clarithromycin suspension vs. penicillin V suspension in children with streptococcal pharyngitis. *ICMASK*. Barcelona, p. 140–141.
12. *Champney W.S., Burdine R.* (1998) Azithromycin and clarithromycin inhibition of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. *Curr. Microbiol.*, 36: 119–123.
13. *Langtry H.D., Brogden R.N.* (1997) Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. *Drugs*, 53(6): 973–1004.
14. *Craig W.A., Gudmundson S.* (1996) Postantibiotic effect. In: Lorian V. (Eds.) *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Baltimore, p. 403–431.
15. *Kohn S., Koga H., Yamaguchi K. et al.* (1989) A new macrolide, TE-031 (A-56268), in treatment of experimental Legionnaires disease. *J. Antimicrob. Chemother.*, 24: 397–405.
16. *Yokota T., Suzuki E., Arai K.* (1988) TE-031 (A-56268), a new macrolide, its *in vitro* antibacterial activity, synergy of bactericidal effect with serum complement and mouse cultured macrophages, and incorporation into leucocytes. *Chemotherapy*, 36: 59–70.
17. *Takeda H., Miura H., Kawahira M. et al.* (1989) Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse panbronchiolitis. *Kansenshogaku Zasshi*, 63: 71–78.
18. *Craft J.C., Siepmann N.* (1993) Overview of the safety profile of clarithromycin suspension in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 12: 142–147.
19. *Chars L., Segretti J.* (1997) Choosing the right macrolide antibiotic: a guide to selection. *Drugs*, 53: 349–357.
20. *Coles S.J., Macklin J.M., Humphreys J.M. et al.* (1996) Safety and efficacy of clarithromycin confirmed in large adult and pediatric UK population. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, abstr. 14.05.
21. *Leclercq R., Courvalin P.* (1995) Resistance to macrolides, azalides, and streptogramins. In: Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.) *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice*. New York, p. 31–40.
22. *The Alexander Project* (1999) Latest susceptibility data from community-acquired lower respiratory tract infections. GlaxoSmithKline (data on file).
23. *Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др.* (1999) Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*, 1(1): 31–39.
24. *Blondeau J., Vaughan D., Laskowski R. et al.* (2001) Susceptibility of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* to oral antimicrobial agents. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 17(6): 457–464.
25. *Doern G., Heilmann K., Huynh H. et al.* (2001) Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45(6): 1721–1729.
26. *Critchley I., Blosser-Middleton R., Jones M. et al.* (2002) Antimicrobial resistance among respiratory pathogens collected in Thailand during 1999–2000. *J. Chemother.*, 14(2): 147–154.
27. *Felmingham D.* (2002) Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTEKT global surveillance study. *J. Infect.*, 44(suppl. A): 1–8.
28. *Talon D., Estavoyer J., Dupont M. et al.* (1998) Phenotypic and genotypic characterization of

- Haemophilus influenzae* strains isolated from the nasopharyngeal specimens of children in day-care centers in eastern France. Proceeding of the 38th ICAAC, Sept. 24–27, 1998, San Diego, California, p. 122.
29. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. (2002) Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия, 4(1): 33–41.
 30. American Thoracic Society: (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 163: 1730–1754.
 31. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. (2002) Инфекции нижних дыхательных путей. В кн.: Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, с. 219–225.
 32. Farhat C.K. (1995) Use of clarithromycin in respiratory infection in pediatrics. Modern Pediatr., 31(2): 4–12.
 33. Bhutta T.I., Sheikh M.I., Khan M.I., Javed T. (1998) Efficacy of clarithromycin oral suspension in pediatric pneumoniae and follicular tonsillitis in Pakistan. ICMASK, p. 134–135.
 34. Chien S.M., Pichotta P., Siepmann N., Chan C.K. (1993) Treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. Canada–Sweden. Clarithromycin Pneumonia Study Group. Chest, 103(3): 697–701.
 35. Craft J.C., Aynilian G., Cox S. (1996) Clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumoniae due to *M. pneumoniae* in adult and pediatric patients. ICMASK, p. 10–11.
 36. Block S., Hedrick J., Hammerschlag M.R., Cassell G.H., Craft J.C. (1995) *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. Erythromycin ethylsuccinate. Pediatr. Infect. Dis. J., 14(6): 471–477.
 37. Harris J.A. (1996) Antimicrobial therapy of pneumonia in infants and children. Sem. Res. Infect., 11(3): 139–147.
 38. Paffetti A., Mastropietro C., Mannozi P., Croce G.F., Del-Grosso B., le-Foche F., Summonti D., Chang G., Rossi F. (1994) La claritromicina nell'età pediatrica. Esperienza personale. Minerva Pediatr., 46(4): 181–183.
 39. Macklin J.L., James I., Kearsley N.J., Coles S.J. (1993) A single-blind, randomised, comparative study of clarithromycin and amoxycillin suspensions in the treatment of children with lower respiratory tract infections. J. Chemother., 5(3): 174–180.
 40. Gatchalian S.R., Tiango B., Medalla C., Lim T., Lupisan S. (1998) A single-blind randomized, phase III comparative study of clarithromycin, cefaclor and amoxicillin/clavulanic acid suspensions in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. ICMASK, p. 275–276.
 41. Klein J.O. (1997) History of macrolide use in pediatrics. Pediatr. Infect. Dis. J., 16(4): 427–431.
 42. Vogel F., Oberender P. (1996) Pharmacoeconomical evaluation therapy with clarithromycin versus other antibiotics in the treatment of lower respiratory tract infections. ICMASK, p. 40–41.
 43. Neu H.C., Chick T.W. (1993) Efficacy and safety of clarithromycin compared to cefixime as outpatient treatment of lower respiratory tract infections. Chest, 104(10): 1393–1399.
 44. Fong I.W., Laforge J., Dubois J., Small D., Grossman R., Zakhari R. (1995) Clarithromycin versus cefaclor in lower respiratory tract infections. The Canadian Bronchitis Study Group. Clinical and Investigative Medicine, 2(18): 131–138.
 45. Bradbury F. (1993) Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infection. J. Antimicrob. Chemother., 31(suppl. E): 153–162.
 46. В.Е. Ноников, В.Г. Новоженев, Г.Б. Федосеев, А.В. Емельянов, Л.Д. Сидорова, А.С. Логвиненко, А.А. Визель, И.В. Лещенко. (2001) Оценка клинической эффективности Фромилида при внебольничной пневмонии и обострении хронического бронхита. Рус. мед. журн., 9(21): 12–14.