

## КЛАРИТРОМИЦИН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ: ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кларитромицин был одобрен для клинического применения в 1991 году в форме быстро всасывающегося препарата, который следует принимать в дозе 2 таблетки в сутки. В течение последних 10 лет Кларитромицин продемонстрировал высокую клиническую и микробиологическую эффективность в лечении пациентов с различными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей.

Была также разработана пролонгированная форма кларитромицина — таблетки, покрытые пленкой (Viaxin<sup>®</sup>, XL Filmtab<sup>®</sup>), которые можно принимать 1 раз в сутки. Целью создания этой формы являлось повышение удобства приема препарата и его переносимости.

В нескольких опубликованных ранее обзорах обсуждалось применение стандартной формы кларитромицина в лечении инфекций дыхательных путей. Целью настоящей работы является подробный анализ клинической фармакологии пролонгированной формы кларитромицина в лечении обострения хронического бронхита (ОХБ), внебольничной пневмонии (ВП) и острого гайморита. Кроме того, обзор включает последние данные о клинической эффективности пролонгированной формы кларитромицина в лечении пациентов со стрептококковым тонзиллитом и фарингитом, хотя препарат и не одобрен для применения по этим показаниям в США.

### Фармакодинамические характеристики

Макролидные антибиотики были выделены из культуры *Streptomyces spp.*, взятой из образцов почвы Филиппинского острова Пагау. Полусинтетический макролид Кларитромицин (6-О-метилэритромицин) был разработан в результате химического модифицирования эритромицина, продукта обмена *Streptomyces spp.* (рисунок).

Кларитромицин синтезируют путем замещения гидроксильной группы эритромицина в положении С6 на метоксигруппу. За счет этого, в частности, Кларитромицин более активен в отношении нескольких чувствительных к макролидам микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*, и в сочетании с его активным метаболитом 14-гидрокси-кларитромицином — в отношении *Haemophilus influenzae*. Метилирование гидроксигруппы эритромицина в положении С6 также улучшает кислотную устойчивость, что имеет ряд последствий. Во-первых, Кларитромицин лучше и более стабильно всасывается из желудочно-кишечно-

го тракта. Во-вторых, Кларитромицин при низких значениях pH не распадается на элементы, ответственные за возникновение значительной части побочных эффектов эритромицина, развивающихся со стороны желудочно-кишечного тракта. И, наконец, большая устойчивость кларитромицина в кислой среде эндосом может повышать активность препарата в отношении внутриклеточных патогенов.

### Механизм действия

Предполагаемый механизм действия и селективность токсичности кларитромицина, как и других макролидов, могут быть объяснены на основании различий в синтезе белка в прокариотических и эукариотических клетках. Макролиды оказывают свое антибактериальное действие путем блокирования синтеза белка на уровне рибосомальной РНК (рРНК). Считается, что они обратимо связываются с 23S рРНК и части 50S, содержащей участок, формирующий активный центр пептидил-трансферазы. Угнетение пептидилтрансферазы блокирует перемещение транспортной РНК (тРНК) из области аминокислоты (А) в область полипептида (П). Кроме того, макролиды, содержащие 14 и 16 элементов, также непосредственно связываются с несколькими белками 50S части рибосом, что следует учитывать. Экспериментальные данные указывают и на то, что макролиды ослабляют неспецифическое взаимодействие между рибосомами и пептидил-тРНК, что приводит к их диссоциации. В большинстве случаев макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако оно может быть и бактерицидным, что зависит от концентрации препарата, вида микроорганизма, фазы роста бактерий, размеров очага поражения и pH среды.

По сравнению с прокариотами у эукариот рибосомы больше, состоят из 60S и 40S частей, которые вместе формируют 80S структуру. У эукариот элементу 23S соответствует 28S. Эти эволюционные различия в структуре рибосом объясняют селективность токсичности макролидов.

### Резистентность

Изменения области связывания макролидов с рибосомой в результате действия рибосомальной метилазы, стали первым изученным механизмом резистентности к макролидам. Микроорганизмы, резистентные к макролидам посредством данного механизма, также обычно имеют перекрестную резистентность к линкозамидам и стрептограмину В (фенотип MLS<sub>B</sub>). Известно, что макролиды, состоящие из 14 и 15 элементов (но не из 16), являются мощными индукторами этого фермента.

Более частым механизмом развития резистентности к макролидам является удаление их из клеток в результате действия специальных насосов. Почти все штаммы *H. influenzae* обладают внутренним насосом для удаления макролидов, что частично объясняет более высокие значения концентраций макролидов, действующих на этот микроорганизм, по сравнению с таковыми, действующими на *Streptococcus pneumoniae* (табл. 1).

### Антибактериальная активность in vitro

В данном разделе представлены данные об антибактериальной активности *in vitro* кларитромицина в отношении тех микроорганизмов и инфекций ими вызываемых, для лечения которых одобрен пролонгированный кларитромицин, а именно *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *Chlamidia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Под активностью *in vitro* понимают значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК), определенные с применением стандартной методики в агаре или при разведении в бульоне. МИК называют наименьшую концентрацию антибактериального препарата, полностью угнетающую видимый рост патогена пос-

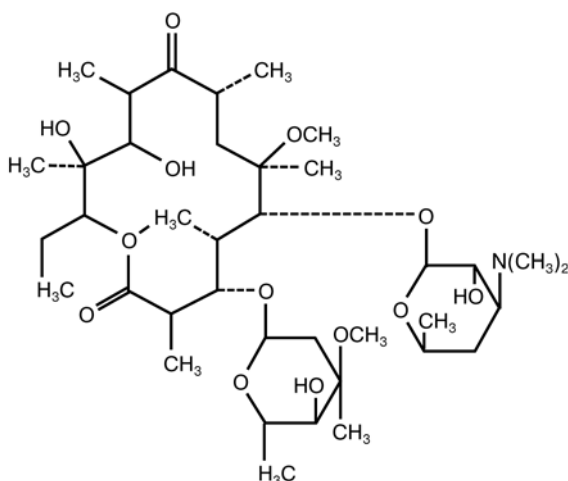


Рисунок. Химическое строение кларитромицина

ле стандартного інкубационного періода (як правило, від 16 до 20 годин). Кількість мікроорганізмів зазвичай становить  $10^4$  колоній утворюючих одиниць (КОЕ) на одну точку в агарі і від  $10^5$  до  $10^6$  КОЕ/мл в бульйоні.

Важким являється те, що порівняння значень МІК *in vitro* слід проводити тільки між різними макролідами, якими мають спільні властивості. Незважаючи на структурне сходинство між кларитромицином і азитромицином (має 15 елементів), вони мають різну бронхолегочну фармакокінетику і впливають на *Streptococcus spp.* і *H. influenzae* по-різному. Не викликає сумніву, що активність макролідів *in vitro* може поступати справжньому клінічному потенціалу препаратів, так як вони можуть надавати ім-мунотупуючий вплив у пацієнтів з ураженням дихальних шляхів.

Чувствителюність мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів має часові і географічні відмінності. В цій зв'язі найбільш цінними є дані, отримані в дослідженнях, проведених з 1996 року. Особливу увагу приділено дослідженням, проведеним відповідно до вимог Національного Комітету по клінічним лабораторним стандартам (НККЛС). Більшість патогенів були отримані в лікарнях і поза лікарнями в Азії, Європі, Північній і Південній Америці в межах досліджень SENTRY і ALEXANDER.

Дані про значення МІК для деяких мікроорганізмів представлені в таблиці 1. Слово "чутливий" означає, що патоген буде пригнічений при концентрації препарату, звичайно досягаємої в тканинах при його прийомі. Тем не менше клінічна ефективність не обов'язково точно може бути передбачена чутливістю *in vitro*.

**Streptococcus pneumoniae**

В декількох дослідженнях була оцінена чутливість до кларитромицину добре і помірно чутливих, а також резистентних до пеніциліну *S. pneumoniae* (табл. 2). Як і еритромицин, кларитромицин має високу активність проти чутливих до пеніциліну *S. pneumoniae* (МІК<sub>90</sub> < 0,125 мг/л) і низкою в відношенні резистентних до пеніциліну штамів (МІК<sub>90</sub> > 64 мг/л). В відношенні практично всіх штамів *S. pneumoniae* кларитромицин і еритромицин мають сходину антибактеріальну активність (табл. 2).

Дані, отримані в міжнародних дослідженнях, показують, що чутливість *S. pneumoniae* до кларитромицину є низкою в Японії (32%), Китаї (26%) і Франції (42%) і високою в Великобританії (91%), Німеччині (90%), Бразилії (95%) і США (77%). В той же час комбінація амоксициліну з клавулановою кислотою (від 64 до 99%), цефтріаксон (від 73 до 99%) і левофлоксацин (від 99 до 100%) мали більшу і більш стабільну активність в різних географічних областях. Слід відзначити, що в останні роки відзначається різкий ріст форм *S. pneumoniae*, резистент-

них до дії левофлоксацину (порівняно з 1998 роком), що було показано в дослідженні, проведеному в Гонконзі в 2000 році і включавше 180 зразків. Важно, що частота штамів *S. pneumoniae*, резистентних до левофлоксацину, за період менше 2 років зросла з 5,5 до 13,2%, а середі пеніцилін-резистентних форм з 9,2 до 28,4%. Це пов'язано з появою левофлоксацин-резистентного штаму Spain<sup>23F</sup>—1.

**Грамнегативні бактерії**

В таблиці 3 представлені дані про антибактеріальну активність (в формі показателів МІК) кларитромицину і еритромицину в відношенні грамотрицателюних мікроорганізмів, часто викликаючих інфекції дихальних шляхів.

**Haemophilus influenzae**

Активність кларитромицину в відношенні *H. influenzae* варіабельна (МІК<sub>90</sub> від 8 до 16 мг/л), при цьому від 61 до 95% мікроорганізмів (β-лактамаз-позитивних і -негативних) були чутливі до даного препарату. Середні значення МІК<sub>50</sub> і МІК<sub>90</sub> кларитромицину виявилися приблизно в 2 рази вище, ніж у еритромицину, але ці дані можуть недооцінювати активність кларитромицину у дорослих. Останнє пов'язано з тим, що в порівнянні з еритромицином печінковий метаболізм кларитромицину призводить до утворення активного метаболіту 14-гідрокси-кларитромицину, активність якого в відношенні *H. influenzae* аналогічна такої еритромицину. В відношенні декількох штамів *H. influenzae* комбінована інгібувальна активність кларитромицину і 14-гідрокси-кларитромицину була дружественною, а в деяких випадках і синергичною.

Таблиця 1

**Трактування показателів МІК для макролідів: кларитромицин (КЛА), азитромицин (АЗИ) і еритромицин (ЕРИ) згідно з даними Національного Комітету по клінічним лабораторним стандартам**

Антибактеріальний препарат	Порогове значення (мг/л)*			
	Чутливий	Проміжний	Резистентний	
Streptococcus pneumoniae	КЛА	≤0,25	0,5	≥1
	АЗИ	≤0,5	1	≥2
	ЕРИ	≤0,25	0,5	≥1
Haemophilus spp.	КЛА	≤8	16	≥32
	АЗИ	≤4	—	—
	ЕРИ	—	—	—

\* — Порогові показателі вивчені з використанням методики мікроаналізу в бульйоні (згідно з рекомендаціями Національного Комітету по клінічним лабораторним стандартам США) [22]

Таблиця 2

**Антибактеріальна активність кларитромицину і еритромицину в відношенні Streptococcus pneumoniae in vitro. Дані отримані в дослідженнях з 1996 року. Дослідження проведені в Європі і Північній Америці**

Мікроорганізм	Кількість ізолатів <sup>а</sup>	Кларитромицин			Еритромицин		
		МІК <sub>50</sub> (мг/л)	МІК <sub>90</sub> (мг/л)	Ч (%) <sup>б</sup>	МІК <sub>50</sub> (мг/л)	МІК <sub>90</sub> (мг/л)	Ч (%) <sup>б</sup>
<i>S. pneumoniae</i> (всі штамми)	2872	<0,03–0,25	0,5–≥256	84–87	0,03–0,25	1–>64	84–87
<i>S. pneumoniae</i> (ЧП)	4482	≤0,03–0,25	≤0,03–0,25	93–94 <sup>в</sup>	0,06–0,25	0,06–0,5	90–94 <sup>в</sup>
<i>S. pneumoniae</i> (УЧП)	1485	≤0,03–0,25	2–>64	62–67 <sup>в</sup>	0,06–0,25	4–>64	62–64 <sup>в</sup>
<i>S. pneumoniae</i> (РП)	820	0,5–2	>32–>64	32–44 <sup>в</sup>	2–4	>32–>64	31–33 <sup>в</sup>

<sup>а</sup> — Загальна кількість ізолатів, виділених в усіх дослідженнях; <sup>б</sup> — Кількість чутливих мікроорганізмів (Ч) відповідно до стандартів Національного Комітету по клінічним лабораторним стандартам США; <sup>в</sup> — Нижня і верхня границя значень МІК<sub>50,90</sub> — мінімальна концентрація, необхідна для інгібування росту 50 і 90% штамів, відповідно; ЧП — чутливі до пеніциліну, МІК≤0,06 мг/л; УЧП — помірно чутливі до пеніциліну, МІК від 0,12 до 1 мг/л; РП — резистентні до пеніциліну, МІК ≥2 мг/л

### *Haemophilus parainfluenzae*

Количество данных об активности кларитромицина в отношении *H. parainfluenzae* в настоящее время ограничено. В исследовании, проведенном в Европе, было показано, что количество изолятов *H. parainfluenzae*, чувствительных к кларитромицину, аналогично таковому для *H. influenzae*. В то же время только 61% выделенных *H. parainfluenzae* были чувствительными к кларитромицину, в то время как 99% были чувствительны к азитромицину. Также высокоактивными оказались амоксициллин (85%), комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой (100%) и фторхинолоны: ципрофлоксацин (99%), левофлоксацин (100%) и грепафлоксацин (100%).

### *Moraxella catarrhalis*

По данным исследований, проведенных в Европе и США, практически все штаммы *M. catarrhalis* продуцируют β-лактамазу. В связи с тем, что НККЛС не представил данных о концентрациях антибактериальных препаратов, угнетающих рост *M. catarrhalis*, в нескольких исследованиях данного микроорганизма применялись показатели, рассчитанные для *H. influenzae* или для бактерий, хорошо растущих в стандартной среде Мюллера-Хинтона. Существенных отличий между значениями МИК для разных макролидов не выявлено, при этом кларитромицин и эритромицин показали высокую активность (табл. 3). *M. catarrhalis* также очень чувствительна ко многим β-лактамам препаратами (кроме ампициллина), фтор-хинолонам и тетрациклином.

### Атипичные патогены

Кларитромицин одобрен для лечения ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, и обладает высокой активностью в отношении обоих возбудителей. Также показана высокая активность кларитромицина в отношении *Legionella pneumophila*. Тем не менее корреляцию между данными, полученными *in vitro*, и клинической эффективностью еще предстоит подтвердить.

### Бактерицидное действие

НККЛС определяет минимальную бактерицидную концентрацию, как концентрацию препарата, убивающую ≥99,9% микроорганизмов (то есть снижающую количество КОЕ/мл на 3 порядка). В целом макролиды оказывают бактерицидное действие на *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, однако количественные показатели подобного действия варьируют.

По данным Канадского исследования, кларитромицин, эритромицин и азитромицин обладали близкими показателями бактерицидного действия при 4\*МИК в отношении *S. pneumo-*

*niae*, полученных из верхних и нижних дыхательных путей, независимо от степени чувствительности последних к пенициллину. В отношении пенициллин-резистентного штамма *S. pneumoniae* каждый из макролидов и β-лактамный препарат цефдиторен оказывал бактерицидное действие через 6 часов, в то время как комбинация амоксициллин-клавулановая кислота оказывала подобное действие через 24 часа.

В нескольких исследованиях была изучена бактерицидная активность кларитромицина и его метаболита 14-гидрокси-кларитромицина в сыворотке крови. Хотя большинство инфекций не являются гематогенными, результаты этих исследований содержат информацию о потенциальной бактерицидной активности во внесосудистом пространстве. Следует отметить, что активность *in vitro* кларитромицина и 14-гидрокси-кларитромицина возрастает в присутствии сыворотки крови. В проспективном фармакологическом исследовании, 11 здоровых добровольцев-мужчин однократно принимали кларитромицин пролонгированного действия в дозе 1000 мг. Кровь из вены брали через 0, 2, 6, 12 и 24 часа после приема препарата. Каждый из образцов крови заражали штаммами *S. pneumoniae*, обладавшим генами выведения met (генотип M). Бактерицидное действие сыворотки в отношении штаммов с МИК менее 2,0 мг/л было достигнуто в течение 24 часов, однако в отношении штаммов с МИК от 4,0 до 8,0 мг/л подобное действие отсутствовало.

При добавлении клинически значимого количества кларитромицина и его активного метаболита 14-гидрокси-кларитромицина (в соотношении 4:1) к сыворотке, зараженной *H. influenzae*, погибли 15 из 16 штаммов. В то же время Dabernet и соавт. показали, что кларитромицин и 14-гидрокси-кларитромицин *in vivo* содержатся в соотношении примерно 5:3. Тем не менее комбинация кларитромицина и 14-гидрокси-кларитромицина в дозе от 1/4 до 1/2 их МИК снижала количество жизнеспособных *H. influenzae* на 5 порядков.

### Постантибиотическое действие (ПАД)

Было показано, что кларитромицин оказывает ПАД на различные патогены, вызывающие инфекции дыхательных путей, включая *S. pneumoniae* (чувствительные и резистентные к пенициллину), *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*.

Контакт с кларитромицином (в концентрации 10\*МИК) в течение 1 часа приводил к развитию ПАД у 10 штаммов *S. pneumoniae*, в разной степени чувствительных к пенициллину по данным Датского исследования. Средняя длительность ПАД

Таблица 3

**Антибактериальная активность кларитромицина и эритромицина в отношении грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*. Данные получены в исследованиях с 1996 года. Исследования проведены в Европе и Северной Америке**

Микроорганизм	Количество изолятов <sup>a</sup>	Кларитромицин			Эритромицин		
		МИК <sub>50</sub> (мг/л)	МИК <sub>90</sub> (мг/л)	Ч (%) <sup>б</sup>	МИК <sub>50</sub> (мг/л)	МИК <sub>90</sub> (мг/л)	Ч (%) <sup>б</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (все штаммы)	4405	4–8	8–16	61–95	2–8	4–16	—
<i>H. influenzae</i> (β-лактамаза положительные)	800	8	16	67–81 <sup>в</sup>	4–8 <sup>в</sup>	4–16 <sup>в</sup>	—
<i>H. influenzae</i> (β-лактамаза отрицательные)	2080	8	16	68–90 <sup>в</sup>	2–8 <sup>в</sup>	4–16 <sup>в</sup>	—
<i>H. parainfluenzae</i>	323	8	16	61	—	—	—
<i>Moraxella catarrhalis</i> (все штаммы)	969	0,064–≤0,25	0,094–≤0,25	100	0,125–≤0,25	≤0,12–0,5	99
<i>M. catarrhalis</i> (β-лактамаза положительные)	737	0,12–≤0,25 <sup>в</sup>	0,25–0,5 <sup>в</sup>	100	0,25–0,5	0,25–0,5	100
<i>M. catarrhalis</i> (β-лактамаза отрицательные)	39	0,12	0,12	100	0,25	0,25	100

<sup>a</sup> — Общее количество изолятов, выделенных во всех исследованиях; <sup>б</sup> — Количество чувствительных микроорганизмов (Ч) в соответствии со стандартами Национального Комитета по клиническим лабораторным стандартам США; <sup>в</sup> — Нижняя и верхняя граница значений МИК<sub>50,90</sub> — минимальная концентрация, необходимая для ингибирования роста 50 и 90% штаммов соответственно.

кларитромицина в отношении чувствительных, умеренно чувствительных и резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* составила примерно 3,6, 3,0 и 2,4 часа соответственно.

Также кларитромицин имел ПАД на чувствительные и резистентные к пенициллину штаммы пневмококков, выделенных от пациентов в Канаде. Во всех случаях ПАД был не менее чем в 4 раза более длительным, чем у  $\beta$ -лактамов препаратов. ПАД ципрофлоксацина у резистентных к пенициллину пневмококков было на 1 час большим, но не превосходило таковое у чувствительных к пенициллину микроорганизмов.

Полученные при применении такой же методики значения длительности ПАД кларитромицина и других макролидов в отношении  $\beta$ -лактамаз-положительных ( $n=5$ ) и  $\beta$ -лактамаз-отрицательных ( $n=5$ ) штаммов *H. influenzae* были значительно меньше, чем в случае *S. pneumoniae*.

Длительность ПАД макролидов также была меньшей в отношении  $\beta$ -лактамаз-отрицательных ( $n=1$ ) и — положительных *M. catarrhalis* ( $n=9$ ) при сравнении с *S. pneumoniae*, при этом ПАД кларитромицина и азитромицина составили примерно 2 часа в отношении обеих форм бактерий. В целом кларитромицин и азитромицин имели более длительное ПАД по сравнению с исследованными  $\beta$ -лактамовыми препаратами и ципрофлоксацином.

В концентрациях, близких к достигаемым в эпителиальной жидкости, кларитромицин (30 мкг/мл) и азитромицин (3 мкг/мл) оказывали ПАД на *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Длительность ПАД на *S. pneumoniae* кларитромицина (примерно 3,2 часа) была значительно большей, чем азитромицина (примерно 1,5 часа), в то время как в отношении *H. influenzae* более длительным ПАД обладал азитромицин (примерно 2,1 и 1,2 часа соответственно) (оценено поданным графика).

В культуре *H. influenzae*, подвергнутой действию МИК кларитромицина (2 мг/л), 14-гидрокси-кларитромицина (1 мг/л) или эритромицина (2 мг/л) в течение 2 часов, время, необходимое для увеличения количества живых клеток в 10 раз, увеличилось примерно на 1 час. Интересно, что комбинация кларитромицина и 14-гидрокси-кларитромицина увеличивала задержку на 1,8 часа.

#### Активность *in vivo*

Эффективность кларитромицина исследована на различных животных моделях. С целью определения эффективности антибактериальной защиты при введении высоких доз кларитромицина перорально или подкожно, а также 14-гидрокси-кларитромицина и эритромицина была изучена экспериментальная модель, созданная при интратрахеальном введении *H. influenzae* (от 1 до  $3 \times 10^9$  КОЕ) самкам мыши ( $n=6$ ). МИК кларитромицина и эритромицина при действии на штаммы *H. influenzae* составляла 2 мг/л, а 14-гидрокси-кларитромицина — 1 мг/л. Эти значения МИК соответствовали нижним значениям спектра действия этих препаратов на *H. influenzae* (табл. 3). Через 4 часа после заражения каждая мышь получила две дозы по 100 мг/кг антибактериального препарата (через интервал в 12 часов) перорально или подкожно. Клиническое улучшение отмечалось через трое суток после инфицирования, и все мыши выжили. При сравнении с контрольной группой через 24 часа все особи, получавшие антибактериальные препараты как перорально, так и подкожно, имели меньшие на 2 порядка показатели содержания бактерий ( $p < 0,05$ ).

В экспериментальных моделях крыс, инфицированных *H. influenzae*, кларитромицин был эффективным в дозах от 120 мг/кг/сут. В то время как кларитромицин был эффективен в отношении штамма MLS<sub>B</sub> *S. pneumoniae* при ежедневном назначении в дозе 12,5 мг/кг, у мышей, инфицированных данными микроорганизмами с *metE* резистентностью, были необходимы более высокие дозы (100 мг/кг) [71].

По данным других исследований, у мышей с нейтропенией и инфекцией легких, вызванной *S. pneumoniae* (чувствительной

к кларитромицину) или с низким уровнем *metA*-резистентности, кларитромицин был эффективен.

#### Иммунологическое воздействие

Макролиды активно и пассивно накапливаются фагоцитирующими клетками иммунной системы, в которых они оказывают антибактериальное и иммуномодулирующее действие. В исследованиях, проведенных *in vitro*, кларитромицин оказывал более выраженное по сравнению с эритромицином внутрифагоцитарное антибактериальное действие на *S. aureus*, *Listeria monocytogenes* и *Legionella micdadei*. Учитывая чрезвычайно высокую антибактериальную активность *in vitro* кларитромицина в отношении *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, можно предполагать, что активность препарата против этих агентов *in vivo* должна оставаться столь же высокой.

Иммуномодулирующая активность макролидов включает действие на воспаление, защитные механизмы организма, клетки опухоли и секрецию в дыхательных путях. Противовоспалительное действие макролидов связано со снижением выработки провоспалительных медиаторов и цитокинов, и применение этих препаратов усиливает восстановительные процессы у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Противовоспалительное действие было отмечено у пациентов, принимавших макролиды длительное время и в небольших дозах по поводу хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей (синуситы, бронхиты, пневмонии). Важно, что подобные дозы не приводили к развитию клинически значимой резистентности или иммуносупрессии, хотя для подтверждения этих данных необходимы крупные и хорошо спланированные исследования.

Противовоспалительные свойства кларитромицина были продемонстрированы в нескольких клинических исследованиях, показавших, что прием данного препарата приводил к снижению выраженности клинических симптомов хронического синусита. В одном из подобных исследований было выявлено значительное снижение уровней разных маркеров воспаления слизистой синусов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , количества макрофагов и эозинофилов у 20 пациентов с клинически стабильным хроническим синуситом, получавших кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Угнетение выработки мокроты, по-видимому, связанное со снижением выраженности воспаления в дыхательных путях, также было отмечено у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей, получавших длительное лечение макролидами (данные представлены в обзоре Тагауа и соавт.).

В исследованиях, проведенных *in vitro*, кларитромицин угнетал выработку провоспалительных медиаторов ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Кларитромицин также увеличивал синтез ИЛ-10, который угнетает синтез провоспалительных цитокинов.

У мышей кларитромицин угнетал выработку ИЛ-1 перитонеальными макрофагами (в дозе 1 мг/л), пролиферацию лимфоцитов (в дозе 10 мг/л) и трансформацию лимфоцитов селезенки человека (в дозе 0,1 мг/л) (табл. 4). Исследования, проведенные с применением эпителиальных клеток носа и бронхов, а также фибробластов, показали, что макролиды угнетают синтез про-воспалительных цитокинов и молекул адгезии на уровне факторов транскрипции.

#### Фармакокинетические свойства

Данные об абсорбции стандартной и пролонгированной форм кларитромицина представлены в таблице 4. Большая часть данных о фармакокинетике кларитромицина получена в исследованиях стандартной формы препарата и ранее была подробно представлена. Хотя обе формы препарата имеют одинаковую площадь под кривой концентрация в плазме-время (ППК), между ними существуют некоторые качественные (но не количественные) различия в отношении распределения, метаболизма и вы-

ведения. В данном разделе кратко представлены данные о распределении стандартного кларитромицина после абсорбции из желудочно-кишечного тракта. Выводы из этих фактов могут быть распространены и на пролонгированную форму.

Основным фармакокинетическим параметром для антибактериальных препаратов является вопрос о том, насколько достижение значений МИК может гарантировать уничтожение бактерий *in vivo*. В то же время высокая эффективность *in vivo* может быть достигнута, даже если микроорганизмы оказались нечувствительными к действию препарата по данным исследования *in vitro*. В подобных случаях важно выявить те факторы, которые коррелируют с действием препарата *in vivo*. В случае кларитромицина есть два важных фактора, определяющих его активность *in vivo*: длительность периода между приемом доз препарата, в течение которого его концентрация превышает МИК в плазме крови и тканях, а также соотношение ППК/МИК. Так как большинство инфекционных агентов располагаются за пределами сосудов во внеклеточной жидкости, наиболее интересным является соотношение площадь под кривой/концентрация в межклеточной жидкости/МИК, однако получение подобных данных затруднительно. Тем не менее концентрация препарата в сыворотке крови хорошо коррелирует с его концентрацией в межклеточной жидкости. В нескольких исследованиях была изучена взаимосвязь между внутрилегочной кинетикой кларитромицина и его активностью *in vitro*.

#### Абсорбция

У 30 здоровых добровольцев прием пролонгированного кларитромицина в дозе 1000 мг (2 таблетки по 500 мг) один раз в сутки (во время еды) в течение 5 дней приводил к достижению стабильной пиковой концентрации ( $C_{max}$ ) 2,59 мг/л через 7,8 часов ( $t_{max}$ ). По сравнению со стандартной формой пролонгированный кларитромицин позже достигал меньших значений  $C_{max}$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Хотя ППК кларитромицина при приеме пролонгированной формы 1 раз в сутки была меньше, чем при приеме стандартной формы 2 раза в сутки ( $p < 0,05$ ), 90%-й доверительный интервал для обеих форм находился в пределах стандартных пределов от 0,80 до 1,25, что указывает на биологическую эквивалентность (примерная биодоступность 0,903. Близкие показатели для обеих форм препарата были получены также и в отношении 14-гидрокси-кларитромицина. В действительности, ППК для 14-гидрокси-кларитромицина была несколько больше в случае пролонгированной формы ( $15,10 \pm 3,20$  мг·ч/л), чем у стандартной формы ( $14,40 \pm 2,90$  мг·ч/л) (табл. 4).

Колебания концентрации препарата в плазме при приеме пролонгированной формы были значительно меньшими по сравнению со стандартной формой ( $p = 0,0001$ ). Особенно это различие было выраженным в период с 3 до 12 часов после при-

ема стандартного кларитромицина, когда скорость выведения значительно превышала скорость абсорбции. При приеме же пролонгированной формы, напротив, концентрация кларитромицина в плазме достигала плато именно в это время, начиная снижаться лишь во второй части 24-часового интервала.

Среди 32 добровольцев, получавших пролонгированный кларитромицин в дозе 1000 мг в сутки в течение 5 дней, ППК была примерно на 30% меньше среди тех, кто принимал препарат на пустой желудок, по сравнению с теми, кто принимал лекарство во время еды (35,9 и 49,2 мг·ч/л,  $p < 0,05$ ). Значения  $C_{max}$  составили 2,33 мг/л и 3,91 мг/л в первой и второй группах, соответственно, но показатели  $t_{max}$  были примерно одинаковыми (около 5,5 часов). В этой связи пролонгированный кларитромицин следует принимать во время еды.

#### Распределение

Являясь липофильным основанием с  $pK_a = 8$ , кларитромицин слабо ионизируется в крови, быстро и интенсивно проникая в жидкие среды организма (слюну, мокроту, эпителиальную жидкость, слизистую носа, жидкость среднего уха) и ткани (миндалины и легкие). Растворимость кларитромицина выше во внутриклеточных областях с более кислой средой, таких как эндосомы, важное место нахождения инфекционных агентов. Эти физико-химические свойства кларитромицина могут частично объяснить его высокие концентрации во внесосудистом и внутриклеточном пространствах. Следует отметить, что антибактериальная активность препарата снижается вместе с pH среды, так как он ионизируется и снижается количество неионизированного вещества. Тем не менее в целом внутриклеточный уровень неионизированного препарата может оставаться достаточно высоким для того, чтобы он оказывал свое антибактериальное действие.

Вследствие обширного распределения кларитромицин обладает большим объемом распределения (от 191 до 306 л у взрослых). От 42 до 72% абсорбированного препарата связывается с белками плазмы крови. Проникновение кларитромицина в ткань легких происходит посредством как пассивной диффузии, так и активного транспорта. Прием как стандартной, так и пролонгированной формы кларитромицина позволяет достичь его уровней в сыворотке, тканях легких и альвеолярных макрофагах, которые превышают значения МИК для многих бактерий, вызывающих инфекции дыхательных путей (табл. 1).

Кларитромицин проникает в ткани и жидкости организма. Важным для лечения инфекций дыхательных путей является то, что концентрация кларитромицина в миндалинах и тканях легких в 2–6 раз превышает таковую в сыворотке. Концентрация кларитромицина в эпителиальной жидкости и альвеолярных макрофагах превышает его уровни в плазме крови в 10 и 100 раз соответственно. Метаболит кларитромицина 14-гидрокси-

Таблица 4

**Показатели абсорбции кларитромицина и его 14-гидрокси метаболита у здоровых взрослых добровольцев (n=30) на пятый день приема препарата [87]. Пациенты получали по две таблетки пролонгированного кларитромицина (П КЛА) 500 мг один раз в сутки (во время еды) или по одной таблетке стандартного кларитромицина (С КЛА) 500 мг 2 раза в сутки (во время еды)**

Показатель	П КЛА	С КЛА	14-ОН (П)	14-ОН (С)
$C_{max}$	2,59 ± 0,71*	3,51 ± 0,98	0,79 ± 0,17	0,82 ± 0,16
$t_{max}$	7,80 ± 4,00*	2,10 ± 0,60	8,70 ± 5,20#	2,40 ± 1,70
$C_{min}$	0,76 ± 0,37*	0,91 ± 0,39	0,42 ± 0,13	0,42 ± 0,10
ППК <sub>0-24</sub> (МГ·Ч/Л)	42,1 0 ± 1 3,20*	46,1 0 ± 13,80	15,10 ± 3,20	14,40 ± 2,90
СКК	1,08 ± 0,28*	1,38 ± 0,25	0,60 ± 0,23#	0,67 ± 0,14

ППК — площадь под кривой концентрация в плазме — время;  $C_{max}$  — максимальная концентрация в плазме;  $C_{min}$  — минимальная концентрация в плазме;  $СКК = (C_{max} - C_{min}) / C_{средняя}$  = степень колебания концентрации в плазме;  $t_{max}$  — время достижения; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с С КЛА; # —  $p < 0,05$  по сравнению с 14-ОН (С КЛА)

кларитромицин также интенсивно проникает в легкие и жидкости, достигая концентрацию в альвеолярных макрофагах, примерно в 100 раз превышающую концентрацию в плазме. Проникание активного метаболита в легкие является важным, так как активность кларитромицина *in vitro* против *H. influenzae* усиливается в присутствии 14-гидрокси-кларитромицина.

В недавнем исследовании было показано, что концентрации кларитромицина в эпителиальной жидкости и альвеолярных макрофагах были значительно выше (в 2–13 и 50–700 раз соответственно), чем в плазме в течение всего 24-часового интервала между приемами препарата. В этом исследовании 42 здоровых некурящих взрослых человека получали пролонгированный кларитромицин в дозе 1000 мг 1 раз в сутки (в общей сложности 5 раз). Через 3, 9, 12, 24 и 48 часов после последнего приема выполняли бронхоскопию и альвеолярный лаваж. Сходные данные были получены в исследованиях однократного и многократного приема стандартного кларитромицина здоровыми добровольцами, по результатам которых кларитромицин достигал значительно более высоких концентраций в эпителиальной жидкости и альвеолярных макрофагах, чем в плазме или сыворотке крови.

#### Метаболизм и выведение

Кларитромицин подвергается интенсивному метаболизму с участием системы цитохрома P450 (CYP) при первом прохождении через печень. Биотрансформация заключается прежде всего в реакциях окисления первой фазы, включая CYP-зависимое гидроксигирование и деметилирование. Исследования *in vitro* с применением печени человека показали, что основным семейством ферментов, участвующих в этих реакциях является CYP3A, и прежде всего изоформа CYP3A4. Изоформы CYP3A являются наиболее распространенными в печени, составляя примерно 28% от общего количества CYP. Меньшее значение в метаболизме кларитромицина могут играть CYP1A, CYP2C, CYP2D и CYP2E. Из восьми известных метаболитов кларитромицина микробиологически активное 14-гидрокси производное является единственным, обнаруживаемым в существенных концентрациях в плазме, а значения  $C_{max}$  и ППК достигают от 30 до 40% таковых для исходного вещества (табл. 4). Выработка этого активного метаболита ограничена возможностями ферментов семейства CYP3A.

Выведение кларитромицина из организма осуществляется почками и печенью в нелинейной, дозозависимой форме. Насы-

щение путей выведения объясняет непропорциональность роста  $C_{max}$  и ППК при повышении дозы. Содержание исходного вещества и его метаболитов в моче и кале примерно одинаково. Выведение кларитромицина после приема пролонгированной формы препарата к настоящему времени не исследовано.

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействие кларитромицина с другими лекарственными препаратами хорошо изучено и подробно представлено в опубликованном ранее обзоре. Наиболее часто подобное взаимодействие связано с угнетением CYP450, особенно семейства CYP3A. Кларитромицин обладает меньшим сродством к CYP3A4 по сравнению с эритромицином и не имеет такого количества видов взаимодействия с другими препаратами. Субстратами CYP3A4, с которыми кларитромицин взаимодействует в клинически важной степени, являются кар-бамазепин, циклоспорин, антигистаминные препараты и варфарин. У пациентов, получавших кларитромицин и дигоксин, отмечено повышение концентрации последнего. Предполагается, что кларитромицин способен угнетать связанную с Р-гликопротеином канальцевую секрецию дигоксина, что приводит к повышению концентраций дигоксина в сыворотке крови при совместном приеме этих препаратов.

Особенно важным является то, что макролиды не следует принимать вместе с терфенадином, астемизолом, цизапридом или пимозидом в связи с возможностью удлинения интервала QT, что повышает риск развития опасных аритмий. У пациентов, принимавших кларитромицин и теофиллин, отмечено повышение уровней последнего в сыворотке крови, указывающее на то, что у некоторых пациентов следует корректировать дозы теофиллина при одновременном приеме кларитромицина.

Таким образом, при приеме кларитромицина с перечисленными выше препаратами следует проводить активное наблюдение за больными и контролировать уровень препаратов.

*Информация предоставлена Представительством компании KRKA в Украине (по материалам статьи Malcolm J. M. Darkes, Caroline M. Perry "Clarithromycin Extended-Release Tablet A Review of its Use in the Management of Respiratory Tract Infections" American Journal of Respiratory Medicine 2003; 2(2): 175-201)*