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 (Biaxin®, XL Filmtab®), 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 Рагау. Полусинтетический макролид Кларитромицин (6-О-метилэритромицин) был разработан в результате химического модифицирования эритромицина, продукта обмена *Streptomyces spp.* (рисунок).

Кларитромицин синтезируют путем замещения гид-роксильной группы эритромицина в положении С6 на ме-токси-группу. За счет этого, в частности, Кларитромицин более активен в отношении нескольких чувствительных к макролидам микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus, Helicobacter pylory, Moraxella catarrhalis*, и в сочетании с его активным метаболитом 14-гидрокси-кларит-ромицином — 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-кишечного 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.

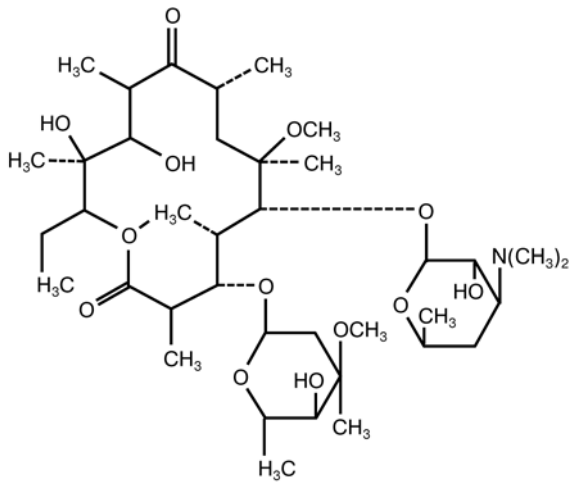

Рисунок. Химическое строение кларитромицина

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 линкоза-мидам и стрептограмину В (фенотип MLS_B). 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. influenzas* 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. influenzas, 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-

ле стандартного инкубационного периода (как правило, от 16 до 20 часов). Количество микроорганизмов обычно составляет 10^4 колоний образующих единиц (КОЕ) на одну точку в агаре и от 10^5 до 10^6 КОЕ/мл в бульоне.

Важным является то, что сравнение значений МИК *in vitro* следует проводить только между разными макролидами, имеющими общие свойства. Несмотря на структурное сходство между кларитромицином и азитромицином (имеет 15 элементов), они имеют разную бронхолегочную фармакокинетику и воздействуют на *Streptococcus spp.* и *H. influenzas* по-разному. Не вызывает сомнений, что активность макролидов in vitro может уступать истинному клиническому потенциалу препаратов, так как они могут оказывать им-муномодулирующее действие у пациентов с поражением дыхательных путей.

Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам имеет временные и географические различия. В этой связи наиболее ценными являются данные, полученные в исследованиях, проведенных с 1996 года. Особое внимание уделено исследованиям, проводившихся в соответствии с требованиями Национального Комитета по клиническим лабораторным стандартам (НККЛС). Большинство патогенов были получены в больницах и вне больниц в Азии, Европе, Северной и Южной Америке в рамках исследований SENTRY и ALEXANDER.

Данные о значениях МИК для некоторых микроорганизмов представлены в таблице 1. Слово "чувствительный" означает, что патоген будет угнетен при концентрации препарата, обычно достигаемой в тканях при его приеме. Тем не менее клиническая эффективность не обязательно точно может быть предсказана чувствительностью *in vitro*.

Streptococcus pneumoniae

В нескольких исследованиях была оценена чувствительность к кларитромицину хорошо и умеренно чувствительных, а также резистентных к пенициллину *S. pneumoniae* (табл. 2). Как и эритромицин, кларитромицин обладает высокой активностью против чувствительных к пенициллину *S. pneumoniae* ($МИК_{90}$<0,125 мг/л) и низкой в отношении резистентных к пенициллину штаммов ($МИК_{90}$>64 мг/л). В отношении практически всех штаммов *S. pneumoniae* кларитромицин и эритромицин обладают сходной антибактериальной активностью (табл. 2).

Данные, полученные в международных исследованиях, показывают, что чувствительность *S. pneumoniae* к кларитромицину является низкой в Японии (32%), Китае (26%) и Франции (42%) и высокой в Великобритании (91%), Германии (90%), Бразилии (95%) и США (77%). В то же время комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой (от 64 до 99%), цефтриаксон (от 73 до 99%) и левофлоксацин (от 99 до 100%) обладали большей и более стабильной активностью в различных географических областях. Следует отметить, что в последние годы отмечается резкий рост форм *S. pneumoniae*, резистентных к действию левофлоксацина (по сравнению с 1998 годом), что было показано в исследовании, проведенном в Гонконге в 2000 году и включавшем 180 образцов. Важно, что частота штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к левофлоксацину, за период менее 2 лет выросла с 5,5 до 13,2%, а среди пенициллин-резистентных форм с 9,2 до 28,4%. Это связывают с появлением левофлоксацин-резистентного штамма $Spain^{23F}$–1.

Грамнегативные бактерии

В таблице 3 представлены данные об антибактериальной активности (в форме показателей МИК) кларитромицина и эритромицина в отношении грамотрица-тельных микроорганизмов, часто вызывающих инфекции дыхательных путей.

Haemophilus influenzae

Активность кларитромицина в отношении *H. influen-zae* вариабельна ($МИК_{90}$ от 8 до 16 мг/л), при этом от 61 до 95% микроорганизмов (β-лактамаз-позитивных и -негативных) были чувствительны к данному препарату. Средние значения $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ кларитромицина оказались примерно в 2 раза больше, чем у эритромицина, но эти данные могут недооценивать активность кларитромицина у взрослых. Последнее связано с тем, что в отличие от эритромицина печеночный метаболизм кларитромицина приводит к формированию активного метаболита 14-гид-рокси-кларитромицина, активность которого в отношении *H. influenzae* аналогична таковой эритромицина. В отношении нескольких штаммов *H. influenzae* комбинированная ингибирующая активность кларитромицина и 14-гидрокси-кларитромицина была содружественной, а в некоторых случаях и синергичной.

Таблица 1

Трактовка показателей МИК для макролидов: кларитромицин (КЛА), азитромицин (АЗИ) и эритромицин (ЭРИ) согласно данным Национального Комитета по клиническим лабораторным стандартам

Антибактериальный препарат		Пороговое значение (мг/л)*		
		Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
Streptococcus pneumoniae	КЛА	≤0,25	0,5	≥1
	АЗИ	≤0,5	1	≥2
	ЭРИ	≤0,25	0,5	≥1
Haemophilus spp.	КЛА	≤8	16	≥32
	АЗИ	≤4	—	—
	ЭРИ	—	—	—

* — Пороговые показатели изучены с применением методики микроразведений в бульоне (согласно рекомендациям Национального Комитета по клиническим лабораторным стандартам США) [22]

Таблица 2

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

Микроорганизм	Количество изолятов [а]	Кларитромицин			Эритромицин		
		$МИК_{50}$ (мг/л)	$МИК_{90}$ (мг/л)	Ч (%) [б]	$МИК_{50}$ (мг/л)	$МИК_{90}$ (мг/л)	Ч (%) [б]
S. pneumoniae (все штаммы)	2872	<0,03–0,25	0,5–≥256	84–87	0,03–0,25	1–>64	84–87
S. pneumoniae (ЧП)	4482	≤0,03–0,25	≤0,03–0,25	93–94[в]	0,06–0,25	0,06–0,5	90–94[в]
S. pneumoniae (УЧП)	1485	≤0,03–0,25	2–>64	62–67[в]	0,06–0,25	4–>64	62–64[в]
S. pneumoniae (РП)	820	0,5–2	>32–>64	32–44[в]	2–4	>32–>64	31–33[в]

[а] — Общее количество изолятов, выделенных во всех исследованиях; [б] — Количество чувствительных микроорганизмов (Ч) в соответствии со стандартами Национального Комитета по клиническим лабораторным стандартам США; [в] — Нижняя и верхняя граница значений

$МИК_{50,90}$ — минимальная концентрация, необходимая для ингибирования роста 50 и 90% штаммов, соответственно; ЧП — чувствительные к пенициллину, МИК≤О,06 мг/л; УЧП — умеренно чувствительные к пенициллину, МИК от 0,1 2 до 1 мг/л; РП — резистентные к пенициллину, МИК ≥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-лактамным препаратам (кроме ампициллина), фтор-хинолонам и тетрациклинам.

Атипичные патогены

Кларитромицин одобрен для лечения ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *C. 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 на3 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. pneumoniae*, 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 М). 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*, погибали 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 [а]	Кларитромицин			Эритромицин		
		$МИК_{50}$ (мг/л)	$МИК_{90}$ (мг/л)	Ч (%) [б]	$МИК_{50}$ (мг/л)	$МИК_{90}$ (мг/л)	Ч (%) [б]
Haemophilus influenzae (все штаммы)	4405	4–8	8–16	61–95	2–8	4–16	—
H. influenzae (b-лактамаза положительные)	800	8	16	67–81[в]	4–8[в]	4–1 6[в]	—
H. influenzae (b-лактамаза отрицательные)	2080	8	16	68–90[в]	2–8[в]	4–1 6[в]	—
H. parainfluenzae	323	8	16	61	—	—	—
Moraxella catarrhalis (все штаммы)	969	0,064–≤0,25	0,094–≤0,25	100	0,125–≤0,25	≤0,1 2–0,5	99
M. catarrhalis (b-лактамаза положительные)	737	0,12–≤0,25[в]	0,25–0,5[в]	100	0,25–0,5	0,25–0,5	100
M. catarrhalis (b-лактамаза отрицательные)	39	0,12	0,12	100	0,25	0,25	100

[а] — Общее количество изолятов, выделенных во всех исследованиях ; [б] — Количество чувствительных микроорганизмов (Ч) в соответствии со стандартами Национального Комитета по клиническим лабораторным стандартам США; [в] — Нижняя и верхняя граница значений $МИК_{50,90}$ — 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 β-лактамных 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 β-лактамаз-положительных (п=5) и β-лактамаз-отрицательных (п=5) штаммов *H. influenzae* были значительно меньше, чем в случае *S. pneumonias*.

Длительность ПАД макролидов также была меньшей в отношении β-лактамаз-отрицательных (п=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 β-лактамными 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, увеличивалось 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*109 КОЕ) самкам мыши (п=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 получала 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_B *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 mefA-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 опухолей 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-α, 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 Tagaya и соавт.).

В исследованиях, проведенных *in vitro*, кларитромицин угнетал выработку провоспалительных медиаторов ИЛ-1α, ИЛ-1β и фактора некроза опухоли-α. 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 трасформацию 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 кларит-ромицин 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 ± 3,20 мг·ч/л), чем у стандартной формы (14,40 ± 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 приема 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 pKa=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 кларитро-мицин 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 (п=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
$ППК_{0-24}$ (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. influenzas* 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 гидроксилирование и деметилирование. Исследования *in vitro* с применением печени человека показали, что основным семейством ферментов, участвующих в этих реакциях является CYP3A, и прежде всего изофрома 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 микробиологическиактивное 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. Насыщение 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, является кар-бамазепин, циклоспорин, антигистаминные препараты и варфарин. У пациентов, получавших кларитромицин и дигоксин, отмечено повышение концентрации последнего. Предполагается, что кларитромицин способен угнетать связанную с P-гликопротеи-ном 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, астемизо-лом, 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)