

КЛАРИТРОМИЦИН ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность пролонгированного кларитромицина в дозе 1000 и 500 мг один раз в сутки была исследована в рандомизированных двойных слепых исследованиях у взрослых больных с обострением хронического бронхита (ОХБ), внебольничной пневмонией (ВП) и острым гайморитом. Кроме того, есть данные недавнего исследования, в котором оценивалась эффективность пролонгированного кларитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки у пациентов со стрептококковым фарингитом и тонзиллитом (табл. 1).

В исследованиях эффективности кларитромицина у больных с ОХБ и ВП результаты оценивали по данным "клинического излечения" и "микробиологического излечения" к моменту последнего посещения. На результаты подобных исследований могут оказать влияние разные факторы, включая особенности оказания медицинской помощи и географическое расположение территории, в которой проводили исследование, тяжесть заболеваний, наличие сопутствующей патологии, а также возраст пациентов. В этой связи набор пациентов осуществляли в большом количестве центров ($n > 37$) и контролировали сопоставимость демографических показателей. Основным критерием включения в каждом из исследований являлось наличие того или иного заболевания в соответствии с критериями, приведенными ниже. Пациенты, получавшие теofilлин (или любой другой метилксантин), карбамазепин, эрготамин, дигидроэрготамин, варфарин, триазолам, диазепам, фенитоин или дигоксин могли быть включены в случае, если была возможность контролировать уровни этих препаратов в крови и развитие неблагоприятных эффектов. Были также общие для всех исследований критерии исключения, а именно:

- Непереносимость макролидов
- Прием системных антибактериальных препаратов в течение 2 недель до начала исследования
- Прием иммунодепрессантов
- Выраженная печеночная или почечная недостаточность
- Беременность или кормление грудью

Обострение хронического бронхита (ОХБ)

Три из проведенных исследования согласовывались с последними рекомендациями FDA по проведению клинических исследований антибактериальных препаратов для лечения ОХБ. Частота излечения снизилась по сравнению с проведенными ранее исследованиями, так как в последних рекомендациях отсутствует применявшееся ранее понятие "улучшение". Клиническое излечение определяли как восстановление или улучшение (возвращение к исходному состоянию) симптомов и признаков, имевших место до начала лечения, при котором дальнейшее лечение не было нужным. Безуспешным лечение считали при отсутствии улучшения или ухудшении симптомов заболевания, потребовавших назначения дополнительной антибактериальной терапии. Бактериологическим излечением считали отсутствие при обследовании после лечения возбудителя, имевшего место в начале заболевания.

В исследованиях включали мужчин и женщин в возрасте от 40 лет с диагнозом ОХБ и объемом форсированного выдоха в течение первой секунды $< 70\%$. Пациенты должны были иметь в анамнезе хронический бронхит (определявшийся как кашель с мокротой в течение более 2 лет подряд или в течение большинства дней за 3 месяца подряд). Включенные в исследование пациенты отмечали продуктивный кашель (> 25 лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения при увеличении в 100 раз). К числу клинических признаков заболевания относились

кашель, температура и затрудненное дыхание. Пациентов, имеющих другие заболевания дыхательной системы (например, рентгенологические признаки пневмонии), исключали из исследования.

В двух исследованиях было показано, что прием пролонгированного кларитромицина в дозе 1000 мг в сутки приводит к такой же частоте клинических и микробиологических выздоровлений, как и прием стандартного кларитромицина в дозе 500 мг два раза в сутки в течение 7 дней или комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой (875 / 125 мг два раза в сутки) в течение 10 дней (табл. 1). При последнем обследовании включенных в эти работы пациентов, не было выявлено статистически достоверных различий в эффективности проведенного лечения — за одним исключением. Пациенты, получавшие пролонгированный кларитромицин, по сравнению с теми, кто получал стандартный кларитромицин (96 и 85%, $p=0,028$) или комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (85 и 75%, $p=0,045$), отметили уменьшение или прекращение выделения гнойной мокроты. Предварительные результаты третьего исследования, в котором сопоставляли эффективность 5-дневных курсов пролонгированного кларитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки и стандартного кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза в сутки в лечении ОХБ, показали, что оба подхода были одинаково эффективны в достижении клинического и бактериологического излечения, при этом большинство пациентов (94%) имели в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких. В каждой из групп пациентов в данном исследовании было отмечено исчезновение или улучшение симптомов ОХБ более чем в 90% случаев.

Кроме того, в недавно проведенном Weiss и соавт. исследовании было показано, что прием пролонгированного кларитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней был столь же эффективен, как и прием стандартного препарата в дозе 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (табл. 1).

Частота эрадикации патогенных микроорганизмов среди пациентов, получавших разные виды лечения, в исследованиях Adler и Anzueto была схожей (от 86 до 89%). Данные показатели, полученные в двойном слепом исследовании, представлены на рисунке 1.

Важным является то, что изоляты *H. influenzae*, которые были резистентны к кларитромицину *in vitro* до начала лечения, были эрадицированы у пациентов, получавших пролонгированный кларитромицин, что сопровождалось клиническим выздоровлением. Особенно хорошо спланированным в этом отношении было исследование Anzueto и соавт. Это было связано с включением в работу пациентов, возбудители заболевания которых изначально были резистентны к кларитромицину.

Внебольничная пневмония

Эффективность пролонгированного кларитромицина в лечении ВП была сопоставлена с эффективностью левофлоксацина в рандомизированном двойном слепом исследовании. Эффективность оценивали, как исчезновение клинических признаков заболевания, бактериологически подтвержденное эрадикацией возбудителя, и исчезновение рентгенологических признаков пневмонии. Клиническим излечением называли "исчезновение или значительное уменьшение выраженности всех признаков и симптомов пневмонии и улучшение или отсутствие прогрессирования рентгенологических изменений или отсутствие пневмонии или другой инфекционной патологии, требующей проведения дополнительной антибактериальной терапии". Лечение считали безуспешным, если отсутствовало улучшение или ухудшение

Таблиця 1

Данные рандомизированных многоцентровых исследований эффективности таблеток пролонгированного кларитромицина (П КЛА) в лечении больных с инфекциями дыхательных путей

Источник	Количество пациентов и заболевание ^а	Метод лечения (длительность)	Длительность исследования (дней) ^б	Бактериологическое излечение ^в (% больных) (95% ДИ)	Клиническое излечение ^а (% больных) (95% ДИ)
<i>Инфекции нижних дыхательных путей</i>					
Adler et al. (дс)	100; ОХБ	П КЛА 1000 мг 1 р/сут. (7)	19–21	86 (77–92)	83 (74–90)
	82; ОХБ	С КЛА 500 мг 2 р/сут. + ПЛ (7)	19–21	85 (76–92)	82 (72–89)
Anzueto et al. (с)	137; ОХБ	П КЛА 1000 мг 1 Р/сут. (7)	17–21	92 (81–97)	85(78–91)
	133; ОХБ	А/К875/1 25мг 2 р/сут. (10)	17–21	89 (78–95)	87 (80–92)
Gotfries et al. (дс)	128; ВП	П КЛА 1000 мг 1 р/сут. (7)	14–21	86 (77–92)	88 (81–93)
	124; ВП	ЛЕВ 500 мг 1 Р/сут. (7)	14–21	88 (79–93)	86 (79–92)
Notario et al. (дс)	307; ОХБ	П КЛА 500 мг 1 р/сут. (5)	8–10	89 (83–94)	97 (94–99)
	307; ОХБ	С КЛА 250 мг 2 р/сут. (5)	8–10	89 (83–93)	98 (95–99)
Sokol et al.	85; ВП	П КЛА 1000 мг 1 Р/сут. (7)	14–21	90	87
	66; ВП	ТРО 200 мг 1 р/сут. (7)	14–21	94	95
Weiss et al.(НС)	84; ОХБ	П КЛА 500 мг 1 р/сут. (7)	21 ± 2	—	81
	78; ОХБ	С КЛА 250 мг 2 р/сут. (7)	21 ± 2	—	82,1
<i>Инфекции верхних дыхательных путей</i>					
Notario et al. (дс)	177; фарингит и тонзиллит	П КЛА 500 мг 1 р/сут. (5)	8–12	89 (83–93)	98(95–100)
	154; фарингит и тонзиллит	ННВ 500 мг 3 р/сут. (10)	13–20	90 (84–94)	94 (89–97)
Murray et al. (дс)	122; ОГ	П КЛА 1000мг 1 р/сут. (14)	24–31	—	85(78–91)
	123; ОГ	С КЛА 500 мг 2 р/сут. + ПЛ (14)	24–31	—	79 (71–86)

^а — Количество больных, оцененных клинически, которое может превышать количество больных, оцененных бактериологически; ^б — Последний осмотр; ^в — Описаны в главе "Клиническая эффективность". А/К — амоксициллин с клавулановой кислотой; ОХБ — обострение хронического бронхита; ОГ — острый гайморит; ВП — внебольничная пневмония; П КЛА — пролонгированный кларитромицин; дс — двойное слепое; с — слепое; ЛЕВ — левофлоксацин; не — не слепое; ПЛ — плацебо; ПНУ — пенициллин V, ТРО — тровофлоксацин

имевших место до начала лечения клинических признаков и симптомов заболевания через 3–5 дней после начала лечения (в связи с чем возникала необходимость в назначении дополнительной терапии) или не было улучшений, как минимум, в трех клинических проявлениях заболевания через 3 дня после начала лечения или прогрессирования рентгенологических отклонений. Бактериологическим излечением считали отсутствие патогенов, имевших место до начала лечения, при обследовании по окончании терапии.

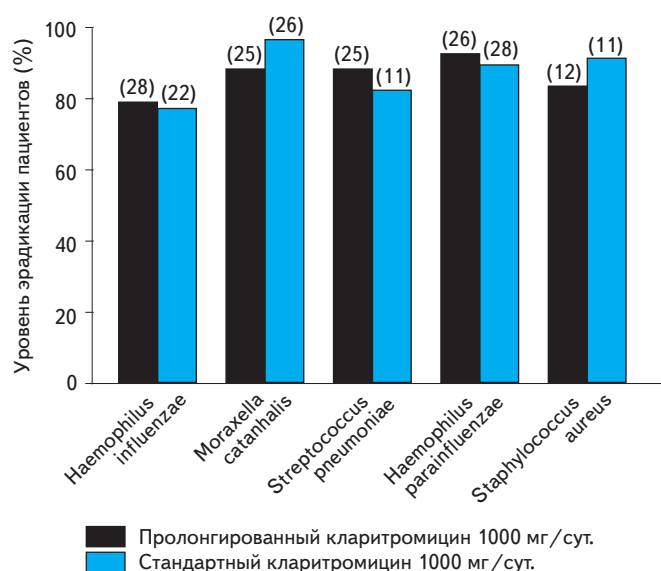
Для включения в исследования мужчины и женщины должны были иметь клинические признаки и симптомы, характерные для пневмонии, а также рентгенограмму грудной клетки с характерными изменениями, выполненную в течение 48 часов до начала лечения. В течение 48 часов до начала лечения у пациентов также брали образцы мокроты, которые окрашивали по Граму. Гнойной мокротой считали при наличии >25 лейкоцитов и <10 эпителиальных клеток в каждом из 10–20 полей зрения. В исследование не включали пациентов, находящихся на долговременном стационарном наблюдении, а также госпитализи-

рованных в течение 4 недель до начала исследования. Также исключали больных, имевших другие заболевания легких (например, туберкулез или кистозный фиброз).

Результаты исследования (n=252) показали, что 7-дневный курс лечения пролонгированным кларитромицином (1000 мг 1 раз в сутки) оказался столь же эффективным, как и аналогичный по продолжительности курс лечения левофлоксацином (500 мг 1 раз в сутки) в отношении частоты клинических и микробиологических выздоровлений (табл. 1). Общая частота эрадикации патогенов (87 и 88%) и рентгенологического улучшения (95 и 88%) также не различались. Оба препарата оказались одинаково эффективными в отношении как типичных, так и атипичных возбудителей (рис. 2).

Острый гайморит

Эффективность пролонгированного кларитромицина в лечении острого гайморита была изучена в рандомизированном двойном слепом исследовании (табл. 1), которое было проведено в соответствии с текущими рекомендациями FDA по проведению исследований клинической эффективности антибак-



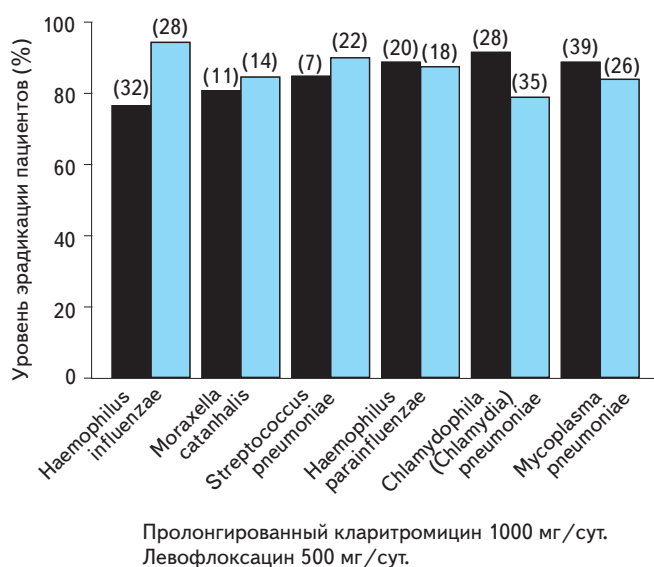
Данные обследования 174 пациентов, входивших в рандомизированное, дважды слепое клиническое исследование, отражающие частоту излечений при обследовании через 19–21 день после окончания 7-дневного курса терапии одним из препаратов. В общей сложности у пациентов, получавших пролонгированный кларитромицин, было выделено 116 патогенов, а у получавших стандартный кларитромицин — 98 патогенов. Числа в скобках обозначают частоту встречаемости каждого возбудителя.

Рис. 1. Бактериологическая эффективность пролонгированного и стандартного кларитромицина в лечении пациентов с ОХБ

териальных препаратов в лечении острого гайморита. Клиническим излечением считали отсутствие или уменьшение выраженности (возвращение к исходному состоянию) имевших место до лечения признаков и симптомов заболевания при осмотре через 4 недели после прекращения лечения, что должно было сочетаться с отсутствием необходимости в проведении дальнейшего лечения, а также отсутствием ухудшения рентгенологической картины синусов. Лечение считали неэффективным при отсутствии улучшения или ухудшении признаков и симптомов заболевания, имевших место до начала лечения, что потребовало проведения дополнительной антибактериальной терапии при осмотре через 4 недели после прекращения лечения. Микробиологические данные в этой работе не представлены. Рентгенограммы синусов, полученные при последнем осмотре, сравнивали с полученным до начала лечения. Выявленные изменения подразделяли на 4 группы:

- Выздоровление: полное отсутствие рентгенологических признаков острого гайморита
- Улучшение: снижение выраженности рентгенологических признаков острого гайморита
- Отсутствие изменений: отсутствие изменений рентгенологических признаков острого гайморита
- Ухудшение: увеличение выраженности рентгенологических признаков острого гайморита

В исследование были включены мужчины и женщины с клиническими признаками острого гайморита, сочетавшимися с рентгенологическими признаками данного заболевания, по результатам обследования, проведенного в течение 72 часов до начала лечения. Клинические признаки включали боли в области лица, ощущение давления в области гайморовых пазух и гнойные выделения из носа в течение не менее 7 и не более 28 дней до первого осмотра. Пациентов, страдавших хроническим



Данные обследования 190 пациентов, входивших в рандомизированное, дважды слепое клиническое исследование, отражающие частоту излечений при обследовании через 14–21 день после окончания 7-дневного курса терапии пролонгированным кларитромицином (1000 мг в сутки) или левифлоксацином (500 мг в сутки). В общей сложности у пациентов, получавших пролонгированный кларитромицин, было выделено 154 патогена, а у получавших левифлоксацин — 155 патогенов. Числа в скобках обозначают частоту встречаемости каждого возбудителя.

Рис. 2. Сравнительная бактериологическая эффективность пролонгированного кларитромицина и левифлоксацина в лечении больных ВП

гайморитом или нарушениями иммунитета, не включали в исследование. В течение первых 3-х дней антибактериальной терапии пациенты получали оксиметазолин в виде 0,05% спрея для носа два раза в сутки.

Результаты исследования показали, что у 245 пациентов с острым гайморитом 14-дневный прием стандартного и пролонгированного кларитромицина приводил к сходным результатам (табл. 1). По данным последнего осмотра, не было выявлено статистически достоверных различий в частоте рентгенологического улучшения (89 и 91%) или полного выздоровления (61 и 64%). Более того, прием обоих препаратов сопровождался сходной частотой клинического улучшения, за одним исключением: через 48 часов после окончания лечения снижение выраженности болезненности в области синусов среди получавших пролонгированный кларитромицин отметили большее количество больных, чем среди получавших стандартный препарат (96 и 88%, $p=0,04$).

Стрептококковый фарингит / тонзиллит

По данным крупного рандомизированного двойного слепого исследования, 5-дневный курс лечения пролонгированным кларитромицином в дозе 500 мг 1 раз в сутки ($n=270$) оказался столь же эффективным, как и 10-дневный курс лечения пенициллином 5 в дозе 500 мг 3 раза в сутки ($n=267$) в лечении пациентов в возрасте от 12 до 72 лет, страдавших фарингитом и тонзиллитом, вызванным *Streptococcus pyogenes* (табл. 1).

Сопоставление данных о клинической эффективности и действию in vitro

В ретроспективном анализе были обобщены данные 5 рандомизированных двойных слепых исследований ($n=67$) по эффективности пролонгированного кларитромицина и сопоставлены результаты бактериологической эффективности лечения больных ВП и ОХБ с данными о чувствительности *S. pneumo-*

нияс к действию кларитромицина *in vitro*. Исследование чувствительности микроорганизмов к кларитромицину *in vitro* было проведено в соответствии с рекомендациями НККЛС до начала лечения и при последнем осмотре. В общей сложности 49 из 67 изолятов (88%) были чувствительными к макролидам и 8 из 67 (12%) были резистентными. Среди получавших кларитромицин была отмечена эрадикация чувствительных к макролидам *S. pneumoniae* в 51 из 59 случаев и резистентных в 7 из 8 случаев. Кроме того, все слабрезистентные к макролидам микроорганизмы (МИК от 1 до 32 мг/л) и 3 из 4 высокорезистентных микроорганизмов (МИК более 32 мг/л) были излечены в результате приема пролонгированного кларитромицина.

Интересно, что клиническое значение данных о резистентности пневмококков к антибактериальным препаратам в последнее время подвергается сомнению. Предложено несколько объяснений парадоксальной взаимосвязи между результатами лечения и данными о чувствительности возбудителей. Физиологическое состояние области локализации инфекции может повышать чувствительность микроорганизмов к препаратам. Кроме того, метаболизм антибактериальных препаратов может повышать их антибактериальную активность *in vivo*, а препарат может накапливаться в области инфекционного очага в относительно более высоких концентрациях, чем в других органах и тканях. Некоторые антибактериальные препараты, в свою очередь, могут оказывать противовоспалительное действие, что также может играть роль в воздействии на инфекцию. И, наконец, пороговые значения чувствительности к препаратам могут не отражать клинические данные.

Переносимость

Общая переносимость

Обобщенные данные исследований пролонгированного кларитромицина показали, что данный препарат в целом переносится хорошо, а наиболее частыми побочными эффектами при его приеме являются нарушения вкуса (7% пациентов), диарея (6%) и тошнота (3%). Указанные побочные эффекты в большинстве случаев имеют умеренную выраженность и проходящий характер и лишь <1% от них являются тяжелыми. Менее 2% взрослых пациентов, получавших пролонгированный кларитромицин, прекратили лечение вследствие развития побочных эффектов.

Сравнение с другими антибактериальными препаратами

Частота отказов от продолжения лечения по всем причинам была ниже у пациентов с ОХБ, получавших пролонгированный кларитромицин по сравнению с получавшими комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (3 и 12%, $p=0,005$). Лишь 1% пациентов, получавших кларитромицин, прекратили лечение в связи с развитием побочных эффектов, в то время как среди принимавших амоксициллин с клавулановой кислотой этот показатель составил 6%. В обеих группах наиболее частым побочным эффектом была диарея (8 и 12% соответственно). Нарушения вкуса чаще встречались в группе кларитромицина (6 и 1%, $p=0,01$). В то же время средняя тяжесть развившихся побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в группе кларитромицина была ниже, чем в группе амоксициллина с клавулановой кислотой (1,16 и 1,58%, $p=0,016$).

Переносимость пролонгированного кларитромицина и левофлоксацина у больных ВП была одинаково хорошей. Наиболее частым побочным эффектом было нарушение вкуса — у 13% больных, получавших кларитромицин, и у 0,7% пациентов, получавших левофлоксацин.

Среди пациентов с острым гайморитом не было различий в частоте прекращения лечения пролонгированным и стандартным кларитромицином (4 и 8% соответственно, $p=0,13$). Однако пациенты, получавшие пролонгированный кларитромицин, реже прекращали лечение вследствие развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, а также нарушений вкуса (1 и 7%, $p=0,02$).

Частота развития побочных эффектов у пациентов, страдавших острым фарингитом и тонзиллитом, получавших лечение пролонгированным кларитромицином в дозе 500 мг один раз в сутки в течение 5 дней (11%), достоверно не отличалась от аналогичного показателя среди получавших пенициллин 5 в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней (7%).

Сравнение со стандартной формой кларитромицина

Анализ обобщенных данных двух рандомизированных исследований, включавших больных ОХБ, острым гайморитом, показывает, что количество пациентов, у которых имел место хотя бы один побочный эффект, составило 25,1% (115 из 459) среди получавших пролонгированный кларитромицин и 20,7% (92 из 444) среди получавших стандартный кларитромицин (различия недостоверно). Общая частота побочных эффектов была сопоставимой для обоих препаратов, однако пролонгированный кларитромицин реже приводил к развитию тяжелых желудочно-кишечных осложнений (частота 0,2% и 2,0%, $p<0,05$). Кроме того, количество пациентов, прекративших лечение вследствие побочных эффектов со стороны ЖКТ было ниже в группе пролонгированного кларитромицина по сравнению с группой стандартного препарата (0,6% и 3,0%, $p<0,05$).

Ретроспективный анализ обобщенных данных о переносимости (представлен в форме постера), полученных в ходе III фазы клинических испытаний, показал, что пролонгированный кларитромицин в дозе 1000 мг ($n=1304$) или 500 мг ($n=621$) 1 раз в сутки переносился лучше, чем стандартный кларитромицин ($n=891$).

Данные, полученные после одобрения препарата для широкого применения

Более чем за 10 лет широкого применения стандартного кларитромицина накоплено достаточное количество знаний о его переносимости в стационарных и амбулаторных условиях. Многие из выявленных побочных эффектов носят спонтанный характер. К их числу относятся аллергические реакции (от высыпаний до редких случаев анафилаксии), синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермонекролиз. Сообщалось об изменениях цвета зубов, которые обычно могли быть устранены стоматологом. Имели также место случаи потери слуха, обычно у пожилых женщин. Также сообщалось о нарушениях обоняния, обычно сочетавшихся с нарушениями вкуса. В редких случаях кларитромицин вызывал тромбоцитопению, лейкопению и нейтропению.

При приеме кларитромицина также отмечались разнообразные поражения ЦНС и печени, которые самостоятельно проходили после прекращения приема препарата. В редких случаях имела место смертельная гепатотоксичность, связанная с наличием сопутствующих заболеваний и/или приемом других медикаментозных препаратов. Все макролиды могут приводить к удлинению интервала QT и желудочковым аритмиям, включая желудочковую тахикардию типа "torsade de pointes".

Кларитромицин также приводил к изменениям лабораторных биохимических показателей, которые могли иметь клиническое значение. В их числе:

- Показатели функции печени: менее чем у 1% пациентов отмечено повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, лактат дегидрогеназы и общего билирубина.

- Показатели функции почек: менее чем у 1% пациентов отмечено повышение уровня креатинина и у 4% — повышение уровня мочевины.

- Гематологические показатели: менее чем у 1% пациентов отмечено снижение количества лейкоцитов и примерно у 1% — снижение протромбинового времени.

Как и другие антибактериальные препараты, кларитромицин может вызывать развитие псевдомембранозного колита разной степени тяжести.

Таблиця 2

Рекомендуемые дозы пролонгированного кларитромицина (в таблетках по 500 мг) при назначении пациентам в возрасте ≤ 65 лет с заболеваниями, вызванными микроорганизмами, чувствительными к препарату

Заболевание	Возбудители	Доза (мг)	Длительность лечения
Острый гайморит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	10001 р/д	14
ОХБ	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	10001 р/д	7
ВП	<i>Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10001 р/д	7

ОХБ — обострение хронического бронхита; ВП — внебольничная пневмония

Дозы и пути введения

В США таблетки пролонгированного кларитромицина 500 мг были одобрены FDA для применения в лечении ОХБ и острого гайморита в марте 2000 года, а в августе 2001 г. — для лечения ВП средней и умеренной степеней тяжести у взрослых. В таблице 2 представлены рекомендации по дозированию препарата у взрослых. Эффективность пролонгированного кларитромицина в лечении других инфекционных поражений до настоящего времени не известна. Пролонгированный кларитромицин следует принимать во время еды для достижения максимальной биодоступности. Прием стандартного кларитромицина вместе с грейпфрутовым соком (ингибирующим СYP3A4 в клетках стенки кишечника) у 12 здоровых добровольцев приводил к увеличению t_{max} как самого препарата, так и его 14-гидроксид-метаболита, но не изменял другие фармакокинетические параметры. Сходное взаимодействие должно иметь место и в случае пролонгированного кларитромицина, а его прием вместе с грейпфрутовым соком не должен влиять на эффективность лечения.

Дозу препарата следует корректировать у пожилых пациентов с тяжелым поражением почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина $<1,8$ л/ч (<30 мл/мин.)) вне зависимости от наличия нарушений функции печени следует снижать дозу препарата или увеличивать интервал между его приемами. У пациентов с нарушением функции печени и нормальной функцией почек дозу корректировать не следует. Пролонгированный кларитромицин на сегодня не одобрен для применения у детей.

В настоящее время данных о применении кларитромицина у беременных и кормящих женщин мало. Было показано негативное действие кларитромицина на исход беременности и развитие плода у обезьян, крыс, мышей и кроликов в дозах, в 2–17 раз превышающих максимальные терапевтические дозы, достигаемые у людей. Кларитромицин, как и другие макролиды, выделяется с молоком. В этой связи кларитромицин назначают беременным и кормящим женщинам только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает возможный вред от его приема. Если беременность возникает в период приема кларитромицина, пациентку следует информировать о возможных осложнениях.

У пациентов с диареей, связанной с приемом кларитромицина, следует исключать диагноз псевдомембранозного колита. В легких случаях данное заболевание может проходить просто после отмены препарата. В более тяжелых случаях следует проводить регидратацию, парентеральное питание и соответствующую антибактериальную терапию, направленную против *Clostridium difficile*.

Совместное применение кларитромицина и терфенадина, астемизола, цисаприда и пимозида противопоказано. Препарат также противопоказан пациентам, имеющим аллергию к нему, а также к другим макролидам.

Роль пролонгированного кларитромицина в лечении инфекций дыхательных путей

В связи с тем, что возбудитель ОХБ, острого гайморита и ВП на момент начала лечения обычно неизвестен, выбор анти-

бактериального препарата проводят эмпирически. Выбранное лекарство должно иметь широкий спектр действия, охватывающий большинство возможных возбудителей. Однако антибиотики широкого спектра действия также уничтожают полезные бактерии, живущие в организме. Нарушение микробиологического равновесия не только приводит к развитию побочных эффектов, но и способствует росту резистентных микроорганизмов, повышая вероятность того, что их генетический материал может попасть к другим патогенам.

Тем не менее определение возбудителей во всех случаях заболеваний практически невозможно, особенно если речь идет об амбулаторных условиях. В этой связи для рационализации назначения антибактериальных препаратов созданы рекомендации по лечению инфекционных заболеваний (см. ниже). Рекомендации носят общий характер, и каждый врач должен учитывать чувствительность возбудителей к препаратам на соответствующей территории, а также клиническую эффективность, переносимость и стоимость препарата, прежде чем назначать его.

Широкий спектр антибактериального действия кларитромицина в сочетании с большим объемом распределения делает его подходящим препаратом для лечения многих инфекций дыхательных путей. Пролонгированная форма препарата более удобна в применении и не уступает по клинической эффективности стандартному варианту. Кроме того, она реже приводит к развитию побочных эффектов со стороны ЖКТ. Эти два фактора указывают на возможность того, что пациенты будут лучше соблюдать назначения врача, что, в свою очередь, снизит резистентность к макролидам. Стоимость пролонгированной формы кларитромицина несколько выше по сравнению со стандартной формой, в связи с чем необходимы фармакоэкономические исследования для получения данных о соотношении цены и эффективности данного препарата.

Ниже представлены существующие в настоящее время рекомендации по лечению трех заболеваний дыхательных путей, обсуждавшихся выше, а также данные о роли пролонгированного кларитромицина в этих вопросах.

Обострение хронического бронхита

ОХБ это острое воспаление бронхиального дерева, которым страдают от 5 до 25% взрослой части населения. Факторами риска хронического бронхита являются курение, загрязнение воздуха и острые инфекции дыхательных путей в детстве.

Этиологию ОХБ установить сложно, в связи с чем сохраняются некоторые противоречия в вопросе об оптимальной антибактериальной терапии данного заболевания. Считается, что около 50% случаев ОХБ имеют вирусное или неинфекционное происхождение (например, колебания в выраженности бронхоспазма, влияние факторов внешней среды). Вирусы могут более часто, чем бактерии, вызывать поражение слизистой. Тем не менее в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что антибактериальная терапия приводит к повышению частоты успешного лечения (68 и 55%, $p<0,01$) и уменьшению числа случаев ухудшения состояния (10 и 19%, $p<0,05$) по сравнению с плацебо. Результаты недавно

проведенного метааналіза показують, що лікування ОХБ з використанням антибактеріальних препаратів нескількох перевищує по ефективності терапію плацебо, і це різниця більш виражена в тяжких випадках захворювання.

Найбільш частими бактеріальними збудителями при первинному і вторинному інфікуванні являються (по убываю частоті): *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*.

Во многих обзорных работах предложены тщательно проработанные рекомендации по применению антибактериальных препаратов в лечении ОХБ. Последняя классификация делит пациентов по тяжести заболевания и основана на лучшем понимании факторов риска и результатов лечения.

ОХБ характеризуется усилением одышки, увеличением объема отделяемой мокроты и нарастанием количества в ней гноя. При легкой тяжести указанных проявлений заболевания проведение антибактериальной терапии не рекомендуется. В то же время, если симптомы сохраняются (группа I), следует проводить лечение макролидами или тетрациклинами с целью воздействия на *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*.

Пациенты из группы II моложе и имеют умеренное нарушение функции легких (ОФВ₁ $\geq 50\%$). У них имеет место не более 4-х обострений хронического бронхита в течение года. Для лечения подобных больных на первом этапе рекомендуются такие препараты, как амоксициллин (особенно на тех территориях, где распространенность резистентности к нему среди *S. pneumoniae* и *H. influenzae* низка). Прогноз в большинстве подобных случаев очень хороший. Если в течение 48 часов улучшение не наступает, следует подозревать наличие резистентных к данному препарату штаммов *S. pneumoniae* или β -лактамаз, продуцирующих *H. influenzae* или *M. catarrhalis*, и тогда показано назначение антибиотиков широкого спектра действия, таких как макролиды, цефалоспорины второго и третьего поколения или фторхинолоны. Назначение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой при обнаружении пенициллинрезистентных пневмококков не рекомендуется, так как подобная резистентность не связана с β -лактамазой. В то же время данный препарат высокоэффективен в отношении *H. influenzae* или *M. catarrhalis*. Следует также рассматривать возможность того, что ОХБ вызвано бактериями, резистентными как к макролидам, так и к пенициллину. У пациентов, имеющих аллергию на пенициллины, эритромицин является подходящим препаратом первого выбора.

Пациенты из группы III старше и имеют выраженное нарушение функции легких (ОФВ₁ $\geq 50\%$). У них имеются сопутствующие соматические заболевания (например, сахарный диабет, сердечная недостаточность) и/или более чем 4 эпизода обострения хронического бронхита в течение года. Препараты первого выбора должны обладать действием на β -лактамаз-продуцирующие штаммы *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. В этой связи наиболее подходящими считают макролиды последнего поколения, амоксициллин с клавулановой кислотой, цефалоспорины второго и третьего поколений, а также фторхинолоны.

У больных из IV группы имеет место хроническая инфекция дыхательных путей с частыми обострениями. Помимо обычных возбудителей, также могут иметь значение *Enterobacter* и *Pseudomonas*. Ципрофлоксацин наиболее эффективен в отношении этих микроорганизмов и считается препаратом выбора в лечении пациентов IV группы.

По данным рандомизированных исследований, пролонгированный кларитромицин столь же эффективен в лечении пациентов с ОХБ, как и стандартный кларитромицин и комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой. В этой связи обе формы кларитромицина считаются подходящими для лечения пациентов с I по III группы. Важно, что пролонгированный кларитромицин оказался эффективным в лечении ОХБ, вызванных *H. influenzae*, резистентными к нему *in vitro*.

Внебольничная пневмония

Заболевание часто классифицируют в зависимости от возбудителя. Ежегодно в США пневмонией заболевают 5,6 млн. человек, 1,7 млн. из которых нуждаются в госпитализации. Данное заболевание занимает шестое место среди причин смерти, являясь лидером среди инфекционных заболеваний. Общая смертность от пневмонии среди амбулаторных пациентов составляет около 1%, а среди госпитализированных больных — от 8 до 14%.

Исследование **SENTRY**, проведенное в 1998 году, выявило, что наиболее частыми возбудителями пневмонии среди госпитализированных больных являются *S. aureus* (25,6%), *P. aeruginosa* (18,7%), *H. influenzae* (9,4%), *S. pneumoniae* (7,8%), *Klebsiella spp.* (7,0%) и *Enterobacter spp.* (6,7%). Высокая частота ВП, вызванной *S. aureus* (для лечения которого пролонгированный кларитромицин не одобрен) может быть причиной эпидемий полирезистентной формы метициллин-резистентного *S. aureus* в США и вируса гриппа в Канаде. Кроме того, демографические характеристики пациентов могут быть полезными в определении возможных возбудителей и выборе препаратов для лечения.

После установления диагноза ВП, в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества, лечение определяется местонахождением больного, наличием у него сердечно-легочной патологии, а также таких факторов, как возраст более 65 лет, тяжелые сопутствующие заболевания и прием β -лактамов в течение последних 3-х месяцев. В соответствии с этими критериями **все пациенты с ВП подразделяются на 4 группы**.

Пациенты из I группы — это амбулаторные больные, не имеющие заболеваний сердца и легких и риска наличия резистентного штамма *S. pneumoniae* или грамотрицательных патогенов. Макролиды последнего поколения (например, кларитромицин или азитромицин) считаются препаратами выбора в данной группе, так как они оказывают действие на *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Доксциклин является препаратом второго ряда, так как его активность в отношении пневмококков вариабельна. Хотя применение фторхинолонов с антипневмококковой активностью также высоко эффективно в данной группе, оно не рекомендуется в связи с возможностью лишнего назначения. Смертность пациентов из группы I составляет от <1% до 5%.

Ко **II группе** относят пациентов, имеющих заболевания сердца и легких или факторы риска наличия резистентных к препаратам *S. pneumoniae* или грамотрицательных возбудителей (например, возраст >65 лет). Пневмококки считаются наиболее частыми возбудителями, однако вероятность наличия у них резистентности к пенициллину или другим антибактериальным препаратам (например, макролидам, триметоприму с сульфаметоксозолом) выше. Около 20% пациентов, лечение которых начинают амбулаторно, могут в дальнейшем потребовать госпитализации. Больные из группы II могут получать лечение или комбинацией β -лактамов препаратов и макролидов, или фторхинолонами с антипневмококковой активностью. Если назначение макролидов невозможно, допустимо применение доксициклина с β -лактамом препаратом, β -лактамов препарат следует назначать в больших дозах (например, амоксициллин 1 г 3 раза в сутки). При применении амоксициллина следует назначать также макролид последнего поколения или доксициклин с целью достижения максимального эффекта в отношении *H. influenzae*. Если у пациента есть риск аспирации или он находится в доме престарелых, следует назначать амоксициллин с клавулановой кислотой или амоксициллин с макролидом. При выявлении анаэробных микроорганизмов к проводимой терапии необходимо добавить клиндамицин или метронидазол.

III группа включает госпитализированных пациентов с сердечно-легочными заболеваниями и/или факторами риска наличия резистентной к препаратам формы *S. pneumoniae* или грамотрицательных бактерий. Рекомендуется назначение ком-

бинации β-лактамов препаратов с макролидами или фторхинолонов с антипневмококковой активностью. Макролиды могут вводиться как перорально, так и парентерально, в зависимости от тяжести заболевания.

Пациенты из **IV группы** находятся на лечении в отделении интенсивной терапии и делятся в зависимости от наличия *P. aeruginosa* на две группы. Если данный микроорганизм отсутствует, тогда показано внутривенное введение β-лактамов препарата, который будет активен в отношении резистентной формы *S. pneumoniae*, в сочетании с внутривенным введением макролида (азитромицин) или фторхинолона. Если выявлена *P. aeruginosa*, следует назначить два антибактериальных препарата, действующих на синегнойную палочку (внутривенно), а также препараты, действующие на резистентные формы *S. pneumoniae* и *Legionella spp.*

В рандомизированном двойном слепом исследовании пролонгированный кларитромицин оказался столь же эффективен клинически и бактериологически, как и левофлоксацин у пациентов с ВП. Кроме того, переносимость пролонгированного кларитромицина была сходной с таковой у левофлоксацина. Таким образом, монотерапия пролонгированным кларитромицином возможна у амбулаторных пациентов из I и II групп. Для оценки эффективности пролонгированного кларитромицина у госпитализированных больных необходимы дальнейшие исследования, однако его ценность в комбинации с β-лактамами препаратами не вызывает сомнений.

Острый гайморит

Данное заболевание в США поражает около 31 млн. человек в год, и от 0,5 до 2% пациентов с обычной простудой имеют острую бактериальную инфекцию синусов. Другими факторами риска гайморита являются курение, инфекции верхних дыхательных путей, аллергический синусит, сахарный диабет и иммунодефицит.

Заболевание может быть инфекционным и неинфекционным. Инфекционный гайморит может иметь вирусное, бактериальное или грибковое происхождение. Среди причин бактериального гайморита наиболее частыми являются *S. pneumoniae* (от 20 до 41 % случаев), *H. influenzae* (от 6 до 50%), анаэробные бактерии (от 1 до 9%) и *M. catarrhalis* (от 2 до 4%).

В областях с низкой частотой встречаемости резистентных к пенициллину *S. pneumoniae* и β-лактамаз-продуцирующих *H. influenzae*, амоксициллин в дозе 500 мг 3 раза в сутки рекомендуется в качестве терапии выбора в связи с высокой эффективностью, низкой стоимостью и хорошей переносимостью. Пациентам, имеющим аллергию к β-лактамам препаратам, можно назначать триметоприм с сульфаметоксазолом. Длительный курс лечения в течение 14–21 дня более эффективен, чем более короткий (7–10 дней).

Если подтверждено наличие резистентных к пенициллину штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, следует назначать комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, цефалоспорины второго и третьего поколений или макролиды последнего поколения. Эти препараты также рекомендуются пациентам, у которых амоксициллин неэффективен через 48–72 часа после его назначения, а также принимавшим ранее разные антибактериальные препараты. Назначение фторхинолонов показано больным, у которых заболевание вызвано *P. aeruginosa*.

У пациентов с острым гайморитом пролонгированный кларитромицин был столь же эффективен, как и стандартный кларитромицин. Между группами больных, получавшими эти препараты, не было выявлено различий в отношении рентгенологической и клинической динамики. Таким образом, обе формы кларитромицина считаются подходящими для лечения острого гайморита.

Заключение

В рандомизированных исследованиях было показано, что клиническая и бактериологическая эффективность пролонгированного кларитромицина, принимаемого один раз в сутки, не уступает по эффективности стандартному кларитромицину, принимаемому 2 раза в сутки (в лечении ОХБ и острого гайморита), комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, принимаемой 2 раза в сутки (в лечении ОХБ) и левофлоксацина, принимаемого 1 раз в сутки (в лечении ВП). Кроме того, лечение пролонгированным кларитромицином больных с фарингитом и тонзиллитом было столь же эффективным, как и пенициллином 5. Прием пролонгированной формы кларитромицина сопровождается меньшим количеством побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению со стандартной формой данного препарата, переносится лучше, чем прием амоксициллина с клавулановой кислотой, и так же хорошо, как прием левофлоксацина.

Таким образом, пролонгированный кларитромицин является эффективным препаратом для лечения ОХБ, ВП, острого гайморита и фарингита (хотя по последнему показанию он не одобрен для применения в США) и удобен для применения. Изменение формы повлияло на показатели абсорбции препарата, таким образом улучшив его переносимость. Кларитромицин пролонгированного действия является ценным препаратом для лечения ряда инфекций дыхательных путей.

Информация подготовлена 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)