

А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин, Р. Е. Сухин, В. Я. Клягин МЕСТО МАКРОЛИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского

Пневмония относится к числу наиболее распространенных заболеваний, нередко с серьезным прогнозом и является ведущей причиной смерти в ряду острых инфекционных болезней [1]. Так, по данным официальной статистики в Украине в 2006 г. заболеваемость взрослых (≥ 18 лет) пневмонией составила 3,84 ‰, при этом наиболее высоким данный показатель был в Киевской (6,04 ‰), Ивано-Франковской (4,99 ‰) и Полтавской (4,78 ‰) областях. За этот же период смертность в Украине составила 11,7 случая на 100 000 населения, т.е. умерло около 3 % из числа тех, кто заболел пневмонией [2]. В России в 2003 г. во всех возрастных группах показатель заболеваемости составил 4,1 ‰, однако, по мнению экспертов, данная цифра не отражает истинной заболеваемости, которая согласно расчетам достигает 14–15 ‰, а общее число больных ежегодно превышает 1 500 000 человек [3]. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований заболеваемость пневмонией у взрослых колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста 1–11,6 ‰; в старших возрастных группах — 25–44 ‰. В течение года общее число больных (≥ 18 лет) пневмонией в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия и Испания) превышает 3 млн человек. Ежегодно в США регистрируется более 4 млн больных пневмонией, из которых 600 000 нуждаются в госпитализации [4].

В настоящее время наиболее важным представляется разделение пневмонии, с учетом условий и времени инфицирования легочной ткани, на внебольничную (домашнюю, амбулаторную) и нозокомиальную (госпитальную). Среди этих видов заболевания наиболее распространенной, встречающейся у подавляющего числа больных, является внебольничная пневмония (ВП). Согласно современным представлениям, под ВП следует понимать острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях и сопровождается симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в груди и одышка), а также рентгенологическими признаками новых очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [5].

Диагноз ВП — безусловное показание для применения антибиотиков, которые являются основой лечения таких больных. Антибактериальную терапию необходимо начинать сразу после установления диагноза, особенно у пациентов, которые требуют госпитализации. Абсолютно неприемлемо промедление с назначением антибиотиков пациентам с тяжелым течением заболевания из-за отсутствия результатов бактериоскопического и/или бактериологического исследования мокроты, поскольку задержка введения первой дозы антибиотика больше чем на 4 ч приводит к значительно повышению риска смерти таких больных.

В соответствии с национальными рекомендациями (Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р.) в лечении больных ВП всех 4 групп могут быть использованы мак-

ролидные антибиотики, что обусловлено следующими особенностями препаратов данной группы: высокой активностью в отношении основных типичных (в первую очередь пневмококков) и атипичных (хламидии, микоплазмы, легионеллы) возбудителей заболевания; оптимальной фармакокинетикой; благоприятным профилем безопасности и низкой токсичностью; неантибактериальной активностью; доказанной клинической эффективностью во многих сравнительных рандомизированных исследованиях. Роль макролидов в каждой из групп больных ВП неодинакова. Так, у пациентов I группы пероральную форму макролида рассматривают как препарат выбора либо антибиотик второго ряда при неэффективности аминопенициллина. Во II группе больных ВП пероральная форма макролида должна применяться как антибиотик второго ряда в дополнение к β -лактаму. У пациентов III группы пероральную форму макролида рекомендуют в качестве препарата выбора в комбинации с защищенным аминопенициллином или цефалоспорином III поколения, а у пациентов IV группы — парентеральная форма макролида в комбинации с теми же β -лактамами.

Класс макролидов на сегодняшний день насчитывает более десяти различных антибиотиков. Все они имеют определенное структурное сходство с эритромицином, отличаясь от него по количеству атомов углерода в лактонном кольце и характеру боковых цепей. Структурные особенности различных макролидов определяют прежде всего различия в их фармакокинетических характеристиках, особенности антибактериальной активности, переносимости и возможности взаимодействия с другими лекарствами. Поэтому в настоящее время в лечении больных с респираторными инфекциями предпочтение отдается новым макролидам с улучшенными характеристиками, к которым относится и кларитромицин (Фромилид, КРКА, Словения).

Кларитромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, производным эритромицина А. Наличие метоксигруппы в позиции 6 лактонного кольца придает ему повышенную кислотостабильность и более лучшие, по сравнению с эритромицином, антибактериальные и фармакокинетические свойства. Устойчивость кларитромицина к гидролизующему действию соляной кислоты в 100 раз выше, чем у эритромицина, однако максимальный антибактериальный эффект препарат проявляет в щелочной среде.

Важной особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита 14-гидроксикларитромицина, который также обладает антибактериальной активностью. На большинство микроорганизмов метаболит действует примерно в 2 раза слабее, но против *H. influenzae* он более активен, чем кларитромицин, как *in vitro*, так и *in vivo*. В отношении многих возбудителей антибиотик и метаболит проявляют аддитивный эффект, а на такие патогены, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, некоторые стрептококки и стафилококки, действуют синергично.

По механизму действия кларитромицин не отличается от других макролидных антибиотиков. Подобно другим

макролидам, на большинство микроорганизмов он действует бактериостатически, но может проявлять бактерицидный эффект против *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila* и *M. avium* [6]. В отношении *M. catarrhalis* его бактерицидное действие непостоянно [7].

Как считают некоторые исследователи, кларитромицин оказывает "сбалансированный" антибактериальный эффект, проявляя активность против патогенов, имеющих как вне, так и внутриклеточную локализацию [8].

Установлено, что кларитромицин способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Так, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин и джосамицин [9]. Выявлен синергидный бактерицидный эффект кларитромицина и комплемента сыворотки крови [10]. Кроме того, в присутствии кларитромицина увеличивается активность Т-киллеров, что, вероятно, имеет значение при лечении больных бактериальными инфекциями, осложненными вирусными суперинфекциями [11].

Предполагают, что положительный эффект кларитромицина может быть связан не только с антибактериальной активностью, но и с местным противовоспалительным действием, которое обусловлено ингибированием продукции цитокинов и устранением интраназальной гиперсекреции [12].

У больных с респираторными инфекциями кларитромицин тормозит образование мокроты и улучшает ее реологические свойства [13]. Он ингибирует выработку и высвобождение NO альвеолярными макрофагами, что может иметь значение для купирования воспаления дыхательных путей. Эта способность выражена у кларитромицина в значительно меньшей степени, чем у дексаметазона, но в то же время у амоксициллина и цефаклора она отсутствует вообще [14].

Кларитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудка. Препарат довольно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, независимо от того, принимается ли он до или после еды. Биодоступность составляет 52–55 %, что, по-видимому, связано с пресистемным метаболизмом в печени, в процессе которого частично образуется активный метаболит 14-гидрокси-кларитромицин. У пожилых людей биодоступность несколько возрастает [15].

Пиковая концентрация кларитромицина в плазме крови развивается через 2–3 часа и составляет 0,62–0,84 мг/л и 1,77–1,89 мг/л после его приема в дозе 250 и 500 мг соответственно [6]. Среднее значение пикового уровня при достижении равновесной концентрации в крови при приеме кларитромицина в дозе 250 мг каждые 12 часов составляет 1 мг/л, а в дозе 500 мг каждые 12 часов — 2–3 мг/л [16]. Максимальная концентрация 14-гидрокси-кларитромицина в плазме после приема кларитромицина в дозе 100–1200 мг достигается через 3 часа и составляет от 0,34 до 1,43 мг/л.

Недавно разработана лекарственная форма кларитромицина (Фромилид® уно, КРКА, Словения) для применения один раз в сутки. Результаты фармакокинетических исследований показали, что в сравнении с традиционным двухкратным режимом приема площадь под фармакокинетической кривой "концентрация время" при приеме кларитромицина в дозе 250 или 500 мг два раза в день эквивалентна таковой при однократном его приеме в дозе 500 или 1000 мг, соответственно [17].

Обладая высокой липофильностью, кларитромицин хорошо распределяется в организме, создавая высокую

концентрацию во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Объем распределения варьирует от 191 до 306 л [18].

В наибольших концентрациях кларитромицин накапливается в различных тканях и секретах респираторного тракта. Его концентрации в бронхиальном секрете превышают плазменные в 3,1 раза, в экссудате среднего уха — в 8,82 раза, в легочной ткани — в 28,7 раза, в миндалинах — в 331 раз и в слизистой носа — в 27,5 раза. Концентрации препарата в слюне и мокроте примерно соответствуют таковым в плазме. Концентрации 14-гидрокси-кларитромицина в перечисленных структурах примерно в 2 раза меньше самого антибиотика. Существенно, что высокие концентрации и кларитромицина, и его метаболита, которые превышают МПК для основных респираторных патогенов, сохраняются в респираторном тракте более длительно, чем в плазме.

Проникая во многие органы и ткани, кларитромицин, как и другие макролиды, создает высокие концентрации внутри клеток, что является основой для подавления таких внутриклеточно пролиферирующих возбудителей, как хламидии, легионеллы и токсоплазмы. Накапливаясь в иммунокомпетентных клетках, антибиотик, как уже отмечалось выше, усиливает их фагоцитарную функцию.

Подтверждением внутриклеточной аккумуляции кларитромицина являются его высокие уровни в жидкости, выстилающей альвеолы (соотношение с концентрацией в плазме составляет 5,2 : 1), альвеолярных макрофагах (94 : 1), нейтрофилах (20–38 : 1) и мононуклеарных клетках (16–24 : 1) [19]. По величине равновесной концентрации, достигаемой в жидкости, выстилающей альвеолы, и альвеолярных макрофагах, кларитромицин имеет превосходство не только перед эритромицином, но и перед азитромицином [20, 21].

Кларитромицин переносится лучше, чем эритромицин. Общая частота нежелательных реакций, вызываемых кларитромицином, составляет 16–29 % [22]. Наиболее часто отмечают реакции со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота (в 3 % случаев), диарея (в 3 %), диспепсия (в 2 %), боли в животе (в 2 %). Примерно у 2 % больных наблюдают головные боли. Более редко могут отмечать рвоту, изменения вкусовой чувствительности, привкус желчи во рту, увеличение печени, аллергические реакции. В большинстве случаев выраженность нежелательных реакций расценивают как слабую или умеренную [23, 24].

Согласно данным многих сравнительных рандомизированных исследований монотерапия кларитромицином высокоэффективна при лечении амбулаторных больных ВП с нетяжелым течением. По уровню клинического эффекта (76–97 %) кларитромицин, применяемый в дозе 250–500 мг 2 раза в день, не имеет существенных отличий от других макролидов, β-лактамов и респираторных фторхинолонов [25, 26, 27, 28].

Высокая эффективность кларитромицина, сравнимая с эффектом других макролидов, отмечалась при лечении больных атипичной пневмонией, возбудителями которой являлись *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *C. psittaci* [29–31]. Применение препарата при легионеллезе в дозе 500–1000 мг внутрь два раза в день в течение 14–35 дней также является весьма успешным [32, 33]. У больных с тяжелыми формами ВП кларитромицин может быть использован в виде ступенчатой схемы — сначала внутривенно, а затем внутрь [34]. В открытом исследовании у 20 пациентов с пневмонией, вызванной *L. pneumo-*

