

Клацид — больше, чем антибиотик

По итогам XVI Российского конгресса «Человек и лекарство»

В рамках XVI Российского конгресса «Человек и лекарство», который проходил 6-8 апреля 2009 г. в г. Москве, состоялся сателлитный симпозиум.

Медицинские сообщества регулярно разрабатывают и пересматривают рекомендации, направленные на оптимизацию антибактериальной терапии. Немаловажную роль в этих руководствах занимают макролидные препараты. Благодаря своему широкому спектру противомикробной активности, высокой биодоступности и плейотропным свойствам эти препараты нашли применение практически во всех отраслях клинической медицины, в частности в оториноларингологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и др. В ходе конгресса «Человек и лекарство» ведущие специалисты смогли обсудить новые аспекты использования макролидного антибиотика кларитромицина, а также обменяться опытом с коллегами.



Заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета, доктор медицинских наук, профессор **Аркадий Львович Верткин** ознакомил

участников симпозиума с фармакологическими особенностями кларитромицина.

— В настоящее время смертность при внебольничной пневмонии (ВП) не уменьшается. Это связано с неосведомленностью населения, поздним обращением больных за медицинской помощью, самолечением, неадекватным назначением и применением антибиотиков, а также с резистентностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Ранее назначение оптимального антибиотика при лечении ВП улучшает прогноз заболевания, способствует быстрому выздоровлению пациента.

В 1952 г. из культуры *Streptomyces erythreus*, полученной из образцов почвы одного из филиппинских островов, был выделен эритромицин. Таким образом был создан новый класс антибиотиков — макролиды. Позднее были синтезированы другие антибиотики этой группы — олеандомицин, спирамицин, джозамицин.

Одним из представителей группы макролидов является кларитромицин (Клацид, Abbott Laboratories). К особенностям этого антибактериального препарата относится его способность хорошо проникать в ткани. Так, по данным фармакокинетических исследований, концентрация кларитромицина в тканях в несколько раз превышает таковую в сыворотке: в бронхиальном секрете — в 3 раза, в тканях среднего уха — в 9 раз, в слизистой оболочке носа — в 27 раз, в легочной ткани — в 29 раз, в тканях миндалин — в 331 раз (Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 1998).

Следует отметить, что в природных экосистемах 99% бактерий существуют в виде не свободно плавающих клеток, а специфически организованных, прикрепленных к субстрату биопленок. 65% всех бактериальных инфекций человека протекают с образованием биопленок. Это является одним из аспектов увеличения резистентности микроорганизмов к антибактериальному препарату. Доказано, что при использовании кларитромицина матрикс биопленки независимо от типа возбудителя разрушается. Это, безусловно, увеличивает клиническую эффективность и бактериальную эрадикацию.

Интересны данные исследования Gottfried и соавт. (1999), согласно которым назначение кларитромицина пациентам с бронхиальной астмой может сопровождаться увеличением жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха, снижением дискомфорта в области грудной клетки и ночной одышки, уменьшением необходимости в повышении дозы преднизолона.

В исследовании Sakamoto и соавт. (1998) использование кларитромицина при онкологических заболеваниях легких способствовало увеличению противоопухолевой активности, повышению концентрации мРНК интерлейкина-12 в мононуклеарных клетках периферической крови и уменьшению выраженности хакексии. У пациентов с неоперабельным раком легкого применение кларитромицина приводило к статистически значимому ($p < 0,05$) увеличению активности естественных киллеров.

Клацид является брендовым препаратом кларитромицина, который успешно используется на протяжении 17 лет и зарегистрирован в 105 странах мира. В настоящее время существует несколько лекарственных форм кларитромицина (Клацид): таблетки немедленного высвобождения 250 мг, таблетки пролонгированного действия (Клацид СР) 500 мг № 5, 7, 14, порошок для приготовления суспензий 125 мг/5 мл, 250 мг/5 мл, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг во флаконе.

Существует большое количество генериков этого препарата. В исследовании Nightingale и соавт. было показано, что более половины генерических продуктов кларитромицина (55%, в том числе 5 производства Словении и 1 — Израиля) не соответствовали спецификации Abbott Laboratories для оригинального препарата по одному или более критериям (содержание действующего вещества, растворимость, количество примесей). Это означает, что каждая вторая упаковка исследованных препаратов-генериков может содержать продукт более низкого качества, чем оригинальный препарат. Так, 10% исследуемых таблеток генерических препаратов не содержали того количества кларитромицина, которое было заявлено на ярлыке; 18% высвободили недостаточное количество действующего вещества при растворении; недопустимо высокие уровни примесей были обнаружены у 55% таблеток генериков.

Содержание действующего вещества в лекарственном препарате должно соответствовать спецификации и быть постоянным, чтобы гарантировать получение корректной дозы. Также важен показатель скорости высвобождения действующего вещества *in vitro*, так как неадекватная растворимость может быть показателем сниженной биодоступности препарата. Общее содержание примесей, включая неизвестные компоненты и 6,11-ди-О-метил-эритромицин А, может быть показателем качества процессов производства лекарственного препарата. Полученные результаты позволили сделать вывод, что большинство исследованных генерических продуктов уступали по качеству оригинальному препарату кларитромицина. В связи с этим нельзя экстраполировать на генерики результаты клинических исследований, в которых было показано, что оригинальный препарат кларитромицина — Клацид компании Abbott Laboratories — характеризуется высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью, и предполагать, что они обладают одинаковой эффективностью.



Опыт применения кларитромицина в своей практике поделился заведующий кафедрой болезней уха, горла, носа Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор **Андрей Станиславович Лопатин.**

— Риносинусит — это воспаление слизистой оболочки носа и его придаточных пазух. Пусковым моментом в развитии заболевания обычно является острая респираторная вирусная инфекция. Основными бактериальными возбудителями риносинусита являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, β -гемолитический стрептококк, пиогенный стрептококк. К атипичным возбудителям риносинусита относятся *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *L. pneumophila*, которые могут быть источником воспаления околоносовых пазух в 8-25% случаев. Синуситы, вызванные атипичными микроорганизмами, часто встречаются при сопутствующей патологии нижних отделов дыхательных путей, такой как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Исследования, которые проводились в последние годы, свидетельствуют о том, что стрептококки и стафилококки, традиционно считающиеся внеклеточными возбудителями, также способны проникать внутрь клеток.

Внутриклеточное расположение возбудителя может объяснить рецидивирующее течение синусита и повторное выявление возбудителя, несмотря на проведенный курс лечения защищенными β -лактамами. Препаратами выбора при наличии внутриклеточных возбудителей являются антибиотики макролидного ряда.

Клинические проявления риносинусита приводят к существенному ухудшению качества жизни, более значительному, чем при ишемической болезни сердца и ХОБЛ.

При лечении острых и хронических риносинуситов в настоящее время в России оправдано использование макролидов, так как препараты этой группы обладают активностью против грамположительных кокков (стрептококков, стафилококков) и внутриклеточных возбудителей и высокой биодоступностью (концентрация препарата в тканях превышает его концентрацию в сыворотке крови). К неантибиотическим свойствам макролидов относятся противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, способность проникать и накапливаться в клетках, секретолитический эффект, активация мукоцилиарного транспорта.

Среди макролидов необходимо выделить кларитромицин. Этот антибиотик не просто проникает в ткани, а накапливается в цитоплазме макрофагов и доставляется в очаг воспаления. Также кларитромицин обладает самостоятельным иммуномодулирующим эффектом — он угнетает активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α). Это единственный макролидный антибиотик,

имеющий активный метаболит (14ОН-кларитромицин), который действует синергично с кларитромицином.

Следует принимать во внимание данные о высокой частоте развития резистентности на фоне применения азитромицина, а также способность кларитромицина обеспечивать высокую концентрацию в очаге инфекции при сохранении достаточной концентрации в плазме крови. В отличие от амоксициллина, для которого характерна 100% внеклеточная концентрация, и азитромицина (92% — внутриклеточная, и всего 8% — внеклеточная), кларитромицин обладает наиболее сбалансированным распределением — 64% препарата проникает внутрь клетки, а 36% остается вне ее. Это позволяет создавать эффективные концентрации в отношении патогенов, располагающихся как внутриклеточно, так и внеклеточно.

Согласно данным исследования V.K. Margarithis и соавт. (2007), уже на 2-й день использования этого препарата его концентрация в околоносовых пазухах в 3,8 раза превышала концентрацию азитромицина.

Несмотря на одинаковый клинический эффект и процент эрадикации в лечении острого риносинусита, при применении кларитромицина отмечалось значительно более быстрое восстановление качества жизни по сравнению с амоксициллином/клавуланатом (Rechtweg et al., 2004). Таким образом, кларитромицин может быть альтернативой β -лактамам в лечении острого бактериального риносинусита.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии военно-медицинского факультета Российской академии последипломного образования **Александр Игоревич Синальников** рас-

сказал о роли и месте макролидов в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей.

— Первый представитель антибиотиков из группы макролидов — эритромицин — обладал рядом отрицательных характеристик: относительно узким спектром противомикробной активности, нестабильным всасыванием, короткой продолжительностью действия, лекарственными взаимодействиями. В ходе эволюции макролидов фармацевтическими компаниями были учтены эти недостатки, и на современном этапе макролидные антибиотики обладают более широким спектром активности, более высокой биодоступностью.

В связи с тем что макролиды действуют на основных возбудителей заболеваний дыхательных путей (грамположительные кокки — *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*; грамотрицательные бактерии — *H. influenzae*, *M. catarrhalis*; атипичные микроорганизмы), обладают способностью накапливаться в высоких концентрациях в миндалинах, бронхиальном секрете и легочной ткани, а также оказывают неантибактериальные эффекты (противовоспалительный, иммуномодулирующий и мукорегулирующий), они широко используются при лечении инфекций нижних дыхательных путей.

Наличие пневмококков, резистентных к пенициллину, макролидам, ко-тримоксазолу, тетрациклинам и фторхинолонам, создает ряд проблем при проведении антибактериальной терапии при заболеваниях нижних дыхательных путей.

При проведении исследования ПеГАС-II (Л.С. Страчунский и соавт., 2005) было

Продолжение на стр. 6.

Клацид — больше, чем антибиотик

По итогам XVI Российского конгресса «Человек и лекарство»

Продолжение. Начало на стр. 5.

обнаружено, что в России распространенность умеренно резистентных и резистентных к макролидам штаммов *S. pneumoniae* составляет 6,1%. С учетом этих данных был сделан вывод, что макролиды могут использоваться как альтернатива β-лактамам антибиотикам.

Макролиды являются одними из препаратов выбора при лечении неосложненной ВП, так как спектр возбудителей этого заболевания практически полностью соответствует спектру противомикробной активности этой группы антибиотиков. Поэтому в настоящее время в лечении ВП в амбулаторных условиях используются защищенные пенициллины, макролиды и респираторные фторхинолоны. При лечении ВП в условиях стационара проводится комбинированная антибиотикотерапия

(цефалоспорины или защищенные пенициллины в комбинации с макролидами).

Во многих странах при лечении ВП используется кларитромицин с замедленным высвобождением.

Наиболее распространенными инфекционными причинами обострения ХОБЛ являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (2005) антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ назначается пациентам с I типом обострения, а также со II типом обострения, одним из клинических признаков которого является выделение гнойной мокроты, и при тяжелом обострении ХОБЛ.

Согласно руководству Канадского тораонтского общества (2008) при лечении простых обострений ХОБЛ применяют амоксициллин, цефалоспорины II-III поколения

и макролиды, при осложненных (присоединение *Klebsiella spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*) — фторхинолоны и защищенные β-лактамы.

По данным исследования Н. Lode и соавт. (2004), в котором принимали участие 798 пациентов с ХОБЛ, клиническая эффективность левофлоксацина (86,1%) при лечении обострений этого заболевания была сравнима с таковой при использовании кларитромицина (84,8%). Однако данные клинического исследования, проведенного на базе нашей кафедры, показали, что длительность безинфекционного периода ХОБЛ при использовании кларитромицина была выше (85 дней) по сравнению с левофлоксацином (72 дня).

Полученные результаты можно объяснить неантибиотическими свойствами макролидов. Благодаря торможению

«окислительного взрыва» и образования NO, ингибированию образования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8, ФНОα), усилению продукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-2, 4, 10) в дыхательных путях уменьшается выраженность воспаления. При использовании макролидов уменьшается вязкость бронхиального секрета и таким образом улучшается отхождение мокроты. Торможение выработки факторов вирулентности *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* и адгезии микроорганизмов к слизистым дыхательных путей предотвращает развитие более тяжелых бактериальных осложнений ХОБЛ.

Эти данные позволяют нам рекомендовать применение макролидов в лечении ВП и обострений ХОБЛ, которые вызваны грамположительными кокками (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), грамотрицательными бактериями (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*) и атипичными микроорганизмами.

Подготовила Анастасия Лазаренко



Грипп А/Н1N1: серьезная проблема требует грамотного решения

В настоящее время пристальное внимание медицинской общественности и населения Украины приковано к сложной эпидемической ситуации в стране. Проблема с эпидемией гриппа не нова: ежегодно возникают новые варианты вируса, а грипп и его осложнения становятся причиной смерти тысяч людей во всем мире. В настоящее время в Украине отмечается повышенная циркуляция возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Особое беспокойство вызывает распространение нового пандемического штамма А/Н1N1.

О пандемии гриппа А/Н1N1 официально было объявлено 11 июня текущего года генеральным директором ВОЗ Маргарет Чен. Первые случаи инфицирования новым штаммом вируса были зафиксированы еще в конце апреля. И хотя большинство случаев заболевания характеризовалось легким течением, осложненные формы заболевания привели к смерти нескольких тысяч человек. Основной причиной смерти являлась тяжелая вирусная пневмония, которая на фоне А/Н1N1 быстро развивается и достаточно тяжело поддается лечению.

По сообщению министра здравоохранения Украины Василия Князевича, инфицирование гриппом представляет особую опасность для лиц из групп риска, к которым относятся дети, беременные, люди пожилого возраста. Кроме того, риск развития осложнений возрастает при наличии сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, ожирения, сахарного диабета и т. д. Особо опасно заражение гриппом А/Н1N1 для беременных, поскольку часто приводит к трагическим последствиям — гибели плода, а в некоторых случаях и матери.

Клинические признаки гриппа А/Н1N1 сходны с таковыми при острых респираторных вирусных инфекциях: головная и мышечная боль, боль в горле, повышение температуры тела, кашель, насморк, затруднения носового дыхания, в отдельных случаях — диарея и рвота. Вирус гриппа передается воздушно-капельным и воздушно-пылевым путями. Так, вирус передается от зараженного к здоровому человеку во время разговора, кашля и т. п., а также при тесном контакте на расстоянии менее 2 м. Для пандемического гриппа характерны высокие темпы распространения по территории и быстрое развитие осложнений. Инфекционный период, во время которого возможно заражение окружающих, для гриппа составляет 7 дней от начала заболевания

либо до момента исчезновения клинических симптомов.

Согласно рекомендациям ВОЗ в случае развития тяжелой формы заболевания необходимо как можно раньше начинать лечение противовирусными препаратами (озельтамивиром либо занамивиром) даже при отсутствии лабораторного подтверждения А/Н1N1. Согласно данным Центра контроля и профилактики заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) противовирусная терапия указанными средствами способна снизить тяжесть и уменьшить продолжительность заболевания гриппом, а также снизить риск развития связанных с ним осложнений, к которым относят пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром, септический шок, а также полиорганную недостаточность. Эффективность противовирусных препаратов зависит от мутаций вируса и может быть снижена при наличии генетических модификаций возбудителя. На сегодняшний день резистентность к ингибиторам нейраминидазы (озельтамивиру), по литературным данным, составляет около 18%.

Пневмония как осложнение гриппа широко варьирует от 2 до 38% в зависимости от вируса и иммунокомпетентности организма человека. Различают два основных типа пневмонии, связанной с гриппом: первичная вирусная пневмония и вторичная бактериальная пневмония. Спектр патогенов вторичной бактериальной пневмонии сходный с обычными патогенами, вызываемыми ВП: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и β-гемолитический стрептококк групп А, С и G.

Смертность от первичной вирусной пневмонии остается высокой (более 40%), несмотря на интенсивную терапию. В то же время смертность от вторичной бактериальной пневмонии также высока и варьирует от 7 до 24%.

По мнению специалистов, основной причиной развития респираторного дистресс-синдрома при тяжелых случаях гриппа является аутовоспалительный процесс. Согласно этой гипотезе, вследствие нарушения иммунного ответа на вирус происходит гиперпродукция цитокинов и хемокинов, вызывающих развитие воспалительной реакции.

Предотвратить данный процесс способны макролиды, которые наряду с антибактериальной активностью обладают выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. В связи с этим зарубежные эксперты рекомендуют при лечении гриппа А/Н1N1 применять макролидные антибиотики в сочетании с противовирусными препаратами. В частности, такой подход рекомендован

специалистами Национального центра гриппа в Испании (National Center of Influenza), Университета здравоохранения г. Торонто (University of Health Network Toronto), Международного института инфекций и иммунитета в Китае (International Institute of Infection and Immunity).

В экспериментальных работах применение макролидов достоверно улучшало показатели выживаемости у мышей, инфицированных вирусом гриппа А/Н2N2.

В оригинальной статье японских ученых (Sawabuchi et al.) было убедительно показано, что кларитромицин повышает выработку секреторного иммуноглобулина А у детей с гриппом А.

Доказано, что терапия с применением препаратов этих групп позволяет достичь хороших результатов. Так, в г. Бангкоке описан случай эффективного лечения озельтамивиром и макролидным антибиотиком кларитромицином быстротекущей пневмонии, вызванной гриппом А/Н1N1, у 82-летнего пациента.

Кларитромицин обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении типичной и атипичной микрофлоры. Кроме того, ряд клинических исследований продемонстрировал противовоспалительные свойства кларитромицина, в основе которых лежит предупреждение продукции медиаторов воспаления. Наличие иммуномодулирующих свойств у макролидов доказано более 40 лет назад.

Исследования показали, что все перечисленные свойства макролидов в полной мере присущи кларитромицину. Проведенные в течение последних лет исследования *in vivo* свидетельствуют о том, что кларитромицин может оказывать иммуномодулирующее действие при инфекции, вызванной вирусом гриппа.

Большой интерес вызывают также результаты исследования, в котором продемонстрировано, что кларитромицин *in vitro* проявляет противовирусный эффект путем влияния на репликацию возбудителя уже после его адсорбции на поверхность клетки организма. В основе данного механизма действия лежит способность препарата подавлять средние и поздние стадии репликации вируса в инфицированных клетках. Для анализа в данном исследовании использовались вирусы гриппа А (включая подкласс Н1N1). Поэтому авторы исследования пришли к выводу, что кларитромицин может использоваться как один из противовирусных химиотерапевтических агентов при гриппе.

Согласно утвержденному алгоритму оказания медицинской помощи больным пандемическим гриппом, вызванным

вирусом А/Н1N1 (Калифорния) (приказ МЗ Украины от 11.11.2009 № 813), у пациентов с подозрением на присоединение бактериальной инфекции рекомендуется применение антибиотиков из следующих групп: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), современные макролиды (кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III-IV поколения, защищенные аминопенициллины. Для лечения тяжелой пневмонии в условиях отделения интенсивной терапии рекомендуется внутривенное использование антибиотиков из следующих групп: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), современные макролиды (кларитромицин, азитромицин, спирамицин); аминопенициллины, защищенные клавулановой кислотой; цефоперазон в комбинации с сульбактамом; цефалоспорины III-IV поколения (как правило, в комбинации с макролидами). При наличии метициллинрезистентного стафилококка — линезолид, цефтобипрол, ванкомицин; при нозокомиальной пневмонии назначаются карбапенемы.

Таким образом, согласно алгоритму оказания медицинской помощи больным пандемическим гриппом, вызванным вирусом А/Н1N1 (Калифорния), кларитромицин является препаратом выбора для лечения в условиях стационара у больных с подозрением на присоединение бактериальной инфекции и у пациентов с тяжелой пневмонией. Вышеописанные дополнительные эффекты кларитромицина, такие как иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства, а также его способность подавлять репликацию вируса гриппа и создавать наивысшие концентрации в очаге инфекции, позволяют сделать выбор в пользу кларитромицина более предпочтительным.

Клацид — оригинальный кларитромицин фармацевтической компании Abbott Laboratories — появился в арсенале врачей в 1990 г. Клацид В.В. является единственным зарегистрированным в Украине препаратом кларитромицина, предназначенным для парентерального применения. Рекомендованный курс инъекций препарата составляет 2-5 дней в зависимости от тяжести состояния больного, далее по возможности переходят на пероральное применение. При назначении таблетированной формы препарата доза для взрослых обычно составляет 250 мг 2 р/сут, в тяжелых случаях ее увеличивают до 500 мг 2 р/сут. Курс лечения — от 5-6 до 14 дней. Индивидуальную продолжительность терапии устанавливает врач.

Подготовила Ольга Татаренко

