

Л.Г. Петрова, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

# Новые возможности использования кларитромицина для лечения инфекций верхних дыхательных путей

**Инфекционные заболевания  
ЛОР-органов – широко  
распространенная и частая патология,  
требующая назначения антибактериальной  
терапии.**

Острый бактериальный синусит относится к наиболее частым осложнениям острой респираторной вирусной инфекции и является одной из основных причин обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике. По расчетным данным, в России острый бактериальный синусит ежегодно переносят 10 млн человек [1]. Эпидемиологические исследования как отечественных, так и зарубежных ученых свидетельствуют о росте заболеваемости хроническим синуситом (ХС), которая за последние 8 лет увеличилась в 2 раза. По имеющимся данным, около 14% населения в мире страдает хроническим ринитом и синуситом [5]. Проблемы ХС волнуют не только оториноларингологов, но и врачей других специальностей. Известно, что у лиц, страдающих ХС, в 2-2,5 раза чаще встречаются изменения со стороны бронхолегочной системы [5].

Острый средний отит (ОСО) – одно из самых распространенных заболеваний детского возраста. К трехлетнему возрасту отит переносят 71% детей, а за первые 7 лет жизни до 95% детей имеют в анамнезе хотя бы один эпизод этого заболевания [4]. Интратемпоральные и внутричерепные осложнения у 80% пациентов возникают после ОСО. Рецидивирующий ОСО (>3 эпизодов) встречается у 10-20% детей к возрасту 1 год.

Острое воспаление лимфоидной ткани глоточного кольца – острый тонзиллит (ОТ) – является наиболее частым состоянием среди детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет. Частота хронического тонзиллофарингита доходит до 60-70%. Болеют лица молодого, наиболее работоспособного возраста [7].

Исследования последних лет показывают, что наиболее частыми возбудителями острых инфекций верхних дыхательных путей являются: *Streptococcus pneumoniae* – 42%, *Haemophilus influenzae* – 29-38%, *Moraxella catarrhalis* – 17-20%, *Streptococcus pyogenes* – 15-23% [1, 2, 4]. При хронических инфекциях микробный пейзаж становится более разнообразным, и помимо названных возбудителей встречаются различные виды стафилококков, анаэробы, внутриклеточные возбудители [2, 4].

*Streptococcus pyogenes* является основным возбудителем ОТ. Среди бактериальных возбудителей хронического тонзиллофарингита доля *Streptococcus pyogenes* снижается до 30-40%, стрептококки групп С, G и D составляют 5-20%, при этом у детей в 24% случаев выделяются *S. aureus*, в 17% – *H. influenzae* и в 2-6% – *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* [7]. Ассоциации возбудителей при обострении хронического тонзиллита встречаются в 97% случаев [7]. У данных возбудителей 40-95% штаммов продуцируют β-лактамазы, разрушающие феноксиметилпенициллин и цефалоспорины первой генерации. Несмотря на то что *Streptococcus pyogenes* известен как экстрацеллюлярный патоген, он, по данным некоторых авторов, может проникать внутрь эпителиальной клетки при хроническом тонзиллите, что приводит к персистенции возбудителя и рецидивированию заболевания [3].

Бактериальная флора при хроническом гнойном среднем отите представлена следующим образом: аэробы: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (47,6%);

анаэробы: *Bacterioides*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* [2].

Особенности этиологии ХС заключаются в высокой частоте встречаемости микробных ассоциаций (ассоциации аэробных и анаэробных бактерий в 45-55%), в возрастающей роли *S. aureus* и внутриклеточных возбудителей. При этом характерно, что 2/3 возбудителей продуцируют β-лактамазы.

В терапии острых и хронических инфекций верхних дыхательных путей и уха важная роль отводится макролидам и, в частности кларитромицину.

Кларитромицин зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США в 1991 г. Согласно результатам маркетинговых исследований, в настоящее время кларитромицин является одним из наиболее часто применяемых в мире макролидных антибиотиков [3]. Механизм действия кларитромицина, как и других макролидных антибиотиков, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов. Особенностью кларитромицина является то, что в организме он подвергается биотрансформации с образованием основного метаболита – 14-гидроксикларитромицина (14-ГКМ), также обладающего антимикробной активностью, что имеет значение при лечении инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* [3].

Спектр активности кларитромицина в целом сопоставим с другими макролидными антибиотиками. Однако он характеризуется наиболее высокой среди макролидов активностью в отношении стрептококков, в том числе *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, метициллинчувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*, превосходя таковую эритромицина в 2-4 раза [3].

Кларитромицин высокоактивен против атипичных возбудителей – хламидий, микоплазм, легионелл и др.

Кларитромицин быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта [3], что имеет большое значение при конструировании пероральных и пролонгированных лекарственных форм антибиотиков.

Как показывают экспериментальные и клинические исследования, многие макролидные антибиотики, в том числе кларитромицин, обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующими свойствами, которые проявляются независимо от их антибактериальной активности [1-3].

Макролиды оказывают влияние на такие функции нейтрофилов, как фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз [3]. Под влиянием многих макролидов происходит ингибирование окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных окисляющих соединений, в первую очередь NO, способных повреждать собственные ткани [3].

**Рациональная антибиотикотерапия уменьшает тяжесть и длительность клинических симптомов заболевания, предупреждает развитие гнойных осложнений, позволяет сократить сроки лечения, а также предотвратить хронизацию воспалительного процесса.**

Взаимодействуя с различными клетками иммунной системы (полиморфоядерными нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами), макролиды ингибируют синтез и/или секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли и усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) [3].

У кларитромицина выявлена способность нарушать структуру и функционирование биопленок, образуемых *P. aeruginosa*, *S. aureus* и другими микроорганизмами, и нарушать процесс межклеточного общения бактерий [2].

Основная цель антибактериальной терапии при ОТ заключается в эрадикации *S. pyogenes*, что не только способствует более быстрому клиническому выздоровлению и предупреждает гнойные осложнения, но и является средством первичной профилактики ревматической лихорадки и гломерулонефрита.

Препаратами выбора для лечения ОТ остаются β-лактамы антибиотиков. Альтернативой им традиционно считались макролиды. Сегодня, по мнению многих авторов, макролиды также являются препаратами выбора для лечения данной патологии. Кларитромицин характеризуется высокой природной активностью в отношении β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), что способствует клинической эффективности. Препарат создает высокие концентрации в миндалинах и отличается хорошим профилем безопасности. В исследовании E.L. Kaplan и соавт. у пациентов возрастом старше 12 лет с ОТ и положительным результатом культурального исследования на наличие БГСА 10-дневный курс лечения кларитромицином в дозе 250 мг 2 раза в день превосходил по бактериологической эффективности 5-дневный курс лечения азитромицином, который применялся по 500 мг в первый день, далее по 250 мг 1 раз в сутки (частота эрадикации БГСА составила 91 и 82% соответственно; p=0,012) [3].

Ряд исследований демонстрирует, что 5-дневный курс кларитромицина по клинической и микробиологической эффективности сопоставим со стандартным 10-дневным курсом лечения феноксиметилпенициллином [3].

Кроме того, в последние годы все большее внимание привлекает способность *S. pyogenes* к внутриклеточному существованию в эпителиальных клетках человека, что может быть одной из причин снижения эффективности β-лактамов антибиотиков [1, 4, 6]. Кларитромицин способен проникать внутрь клеток и сохранять свою активность в различных внутриклеточных структурах и тем самым служить препаратом для эрадикации БГСА при неэффективности терапии ОТ пенициллинами [3].

Применение кларитромицина при остром синусите (ОС) обусловлено в первую очередь его активностью в отношении *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*.

В современных руководствах макролидные антибиотики кларитромицин и азитромицин рассматриваются как препараты выбора, рекомендуемые при ОС в случае аллергии к β-лактамам антибиотикам [1, 3, 4].

В то же время при клинических исследованиях показана сравнимая с пенициллинами, цефалоспорином и фторхинолонами клиническая эффективность кларитромицина при ОС. Кроме того, в исследовании J. Dubois и соавт. кларитромицин не уступал амоксицилину/клавуланату по бактериологической эффективности (частота эрадикации составила 87 и 90% соответственно) [3]. Однократный прием кларитромицина замедленного высвобождения в дозе 1000 мг в сутки в течение 14 дней у пациентов с ОС при рандомизированном слепом клиническом исследовании (для исследователя) по клинической и бактериологической эффективности, качеству жизни, удовлетворенности лечением оказался сопоставимым с таким же (по длительности) курсом лечения амоксицилином/клавуланатом в дозе 875/125 мг 2 раза в сутки [3].

Продолжение на стр. 54.

# Новые возможности использования кларитромицина для лечения инфекций верхних дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 53.

Одними из первых потенциальную клиническую эффективность кларитромицина при ХС продемонстрировали Nishi и соавт. Они наблюдали 32 пациента с синобронхиальным синдромом, которые получали кларитромицин в течение 4 нед в дозе 400 мг в сутки [3]. При контрольном исследовании у этих пациентов отмечалось существенное уменьшение объема секрета, выраженности кашля и одышки. Другие клинические исследования также продемонстрировали способность кларитромицина улучшать течение ХС, уменьшать уровень провоспалительных цитокинов и размер полипов в полости носа [3].

В проспективном открытом исследовании С.М. MacLeod и соавт. у 25 пациентов с ХС при исследовании биоптатов слизистой верхнечелюстного синуса до начала лечения и после применения кларитромицина (по 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) отмечено статистически значимое уменьшение маркеров воспаления, наряду с уменьшением клинических проявлений ХС [3].

Yamada и соавт. в исследовании, включавшем 20 пациентов с хроническим риносинуситом продолжительностью более 1 года, продемонстрировали способность кларитромицина (400 мг в сутки в течение 8-12 нед) уменьшать размер полипов [3].

Целью нашего исследования, проведенного в 2010 г., была оценка эффективности Фромилида уно (продолжительная форма кларитромицина) при лечении обострений ХС [2].

Фромилид уно назначали по 500 мг 1 раз в сутки в течение 12-14 дней в комплексе с промыванием носа, назначением интраназальных топических стероидов 42 пациентам с обострением ХС.

Оценивали выраженность симптомов заболевания (заложенность носа, выделения из носа, нарушение обоняния, лицевые боли) до начала лечения и после завершения курса антибактериальной терапии. Кроме того, оценивались данные риноскопии (наличие отека, гиперемии слизистой оболочки, наличие выделений по среднему носовому ходу и их характер, полипозные изменения слизистой оболочки). Применялась трехбалльная шкала оценки. При этом отсутствие симптомов определялось как 0 баллов, легкая выраженность симптомов – 1 балл, значительная выраженность – 3 балла. При обострении ХС выраженность симптомов заболевания до лечения составила в среднем  $2,6 \pm 0,4$  балла, выраженность изменений при риноскопии составила  $2,8 \pm 0,2$  балла. После завершения лечения выраженность симптомов составляла в среднем  $0,6 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,001$ ). Риноскопические изменения составили в среднем  $1,6 \pm 0,4$  ( $p < 0,005$ ).

Все пациенты указали на хорошую переносимость препарата. При наблюдении за ними в течение года рецидива заболевания не отмечалось [2].

В 2010 г. на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи проводилось открытое проспективное неслепое неконтролируемое исследование FORWARD/RU у больных с острым тонзиллофарингитом, острым риносинуситом и ОСО, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности Фромилида уно в лечении больных с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов. Анализ эффективности и безопасности Фромилида уно у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей проводился в трех группах больных: с острым тонзиллофарингитом, острым синуситом и острым отитом. Согласно протоколу ведения, все пациенты наблюдались

в течение 10 дней, получали Фромилид уно в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, курс антибиотикотерапии составил 7 дней [6].

Оценка динамики течения заболевания контролировалась на 2-м, 3-м, 4-м визитах. Состояние каждого пациента рассматривалось в категориях «ухудшение», «без изменений», «значительное улучшение» и «клиническое выздоровление».

При первичном осмотре в группе больных острым тонзиллофарингитом при сборе жалоб выявлены: боль в горле, общее недомогание, затруднение при глотании, ощущение сухости в глотке, кашель, что, по сути, является главным комплексом субъективных критериев острой патологии глотки.

К концу исследования в группе больных с патологией лимфоглоточного кольца 95,92% больных были клинически здоровы.

У пациентов с положительными результатами на присутствие  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А по иммунохимическому тесту провели исследование мазков слизи из зева на бактериальную микрофлору.

В результате проведенных исследований было установлено следующее.

1. У пациентов с микробиологически подтвержденным стрептококковым тонзиллофарингитом на фоне антибиотикотерапии препаратом Фромилид уно имела место высокая степень бактериальной эрадикации БГСА (в 91% случаев).

2. Все 100% штаммов БГСА, выделенные у пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом, были чувствительны к кларитромицину [6].

Сопутствующая бактериальная флора была представлена преимущественно *S. aureus*. При этом 85-87,5% штаммов *S. aureus*, обнаруженных у пациентов со стрептококковым тонзиллофарингитом, были чувствительны к кларитромицину.

Для пациентов с острым риносинуситом при первичном осмотре были характерны заложенность носа, выделения из носа, общее недомогание, головная боль, давление в области переносицы, давление на глаза и снижение обоняния.

Компьютерно-томографическое исследование у больных риносинуситами наглядно демонстрировало положительную динамику течения воспалительного процесса в околоносовых пазухах. Полная санация назальных синусов к 10-му дню исследования отмечалась в 91,84% случаев. Данные компьютерной томографии дополнялись результатами пункции верхнечелюстных пазух. На 10-е сутки исследования 79,59 и 20,41% пациентов зарегистрированы с клиническим выздоровлением и значительным улучшением соответственно [6].

У 44 пациентов с ОС было проведено микробиологическое исследование содержимого пазух до начала антибиотикотерапии и после лечения. Установлено следующее.

1. У пациентов с ОС частота микробиологического подтверждения составила 82%. Микрофлора содержимого пазух преимущественно высевается в бактериальных ассоциациях (около 95%). На фоне антибиотикотерапии препаратом Фромилид уно в рамках регламентированного видового спектра действия этого препарата документирована бактериальная эрадикация в 88% случаев.

2. Установлено, что чувствительность к кларитромицину бактериальной флоры (за исключением энтеробактерий и псевдомонад), выделенной при ОС до начала лечения, составила 88%.

3. Анализ антибиотикограмм устойчивых к кларитромицину культур показал, что последние были представлены видами, обладающими природной

устойчивостью к кларитромицину: преимущественно энтеробактериями и псевдомонадами. Устойчивые к кларитромицину эпидемиологически значимые виды стафилококков, стрептококков и пневмококков обнаружены в единичных случаях [6].

4. У пациентов с ОСО на фоне проводимой терапии в 79,17% случаев отмечалось клиническое выздоровление, у 16,67% отмечалось значительное улучшение, и лишь у 4,16% регистрировалась отрицательная динамика [6].

## Конечные результаты исследования

1. К концу исследования доля пациентов с клиническим выздоровлением в группе с острым тонзиллофарингитом составила 95,92%, в группе с ОС – 79,59%, а в группе с ОСО – 79,17%.

2. У пациентов во всех нозологических группах к концу курса терапии препаратом Фромилид уно наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,05$ ) регрессия симптомов и клинических проявлений.

3. На основании проведенного клинико-микробиологического обследования 100 пациентов с острым стрептококковым тонзиллофарингитом, ОС и ОСО была установлена высокая степень микробиологической эффективности препарата Фромилид уно. Она обеспечила 88-91% эрадикации изученных микроорганизмов, относящихся к регламентированному видовому спектру антимикробной активности кларитромицина.

4. Во время исследования отмечалась очень хорошая переносимость препарата Фромилид уно [6].

## Выводы

1. Длительный опыт клинического использования свидетельствует о том, что кларитромицин занимает одно из важных мест в терапии острых и хронических инфекций верхних дыхательных путей, актуальность его применения возрастает с получением новых сведений об эффектах этого антибактериального препарата.

2. Подтверждена высокая эффективность и безопасность препарата Фромилид уно при лечении пациентов с острыми и хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

3. Дозирование препарата один раз в сутки создает высокий комплаенс, минимизирует побочные действия.

## Литература

1. Лопатин, А.С. Хронический риносинусит. Патогенез, диагностика и принципы лечения / клинические рекомендации. – М., 2010.
2. Петрова, Л.Г. Особенности лечения хронического синусита / Л.Г. Петрова // Оториноларингология в Беларуси. – 2011. – № 1 (02). – С. 53-58.
3. Рачина С.А. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке? / С.А. Рачина, Л.С. Стречунский, Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 369-393.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. А.С. Лопатина. – Литера, 2011. – 816 с.
5. Эпидемиологические аспекты синуситов и основные подходы к лечению / В.Т. Пальчун, А.В. Гуров, А.В. Мужичкова // Вестн. оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 201-203.
6. Тимчук Л.Э. Эффективность и безопасность препарата Фромилид Уно у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов / Л.Э. Тимчук, В.И. Кочеровец, А.А. Корнеев, А.Н. Мироненко // Российская оториноларингология. – 2011. – № 3. – С. 160-167.
7. Chole R. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity / R. Chole, B. Faddis // Arch. Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. – № 129 – P. 634-636.