

В.Ф. Лапшин, д.м.н., професор, заведуючий відділенням проблем алергії та імунореабілітації дітей ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», г. Київ

Терапія респіраторних інфекцій: особливості фармакокінетики та переваги оригінального кларитромицину

На сучасному етапі в терапії респіраторних інфекцій використовують, в частині, макролідні антибіотики. Наявність у даній групі препаратів неантибіотических властивостей виділяє їх серед антибактеріальних препаратів інших класів. Адекватне раціональне лікування антибіотиками дозволяє контролювати захворювання на ранніх стадіях та запобігати розвитку ускладнень. Особливо це стосується дитячого віку, тому поява в Україні дитячої форми оригінального кларитромицину (Кларит) представляє інтерес для лікарів-клініцистів.

Кларитромицин (Кларит[®], Abbott Laboratories) на сьогоднішній день застосовується при лікуванні різних інфекційних захворювань завдяки оптимальному спектру дії, унікальним особливостям фармакокінетики, наявності додаткових (поміж антибактеріальних) ефектів, а також безперечному профілю переносимості та безпеки.

Кларитромицин – один із останніх синтезованих макролідних антибіотиків. Препарат є полусинтетичним 14-членним макролідом, виробним еритромицину. Хімічна структура кларитромицину забезпечує підвищену кислотостійкість та покращені порівняно з еритромицином антибактеріальні та фармакокінетичні властивості. Важливою особливістю кларитромицину є утворення в організмі активного метаболіту – 14-гідроксикларитромицину, який також має антибактеріальну активність.

Противомікробний ефект кларитромицину, як і інших макролідів, пов'язаний з порушенням синтезу білка на рибосомах мікробної клітини. Препарат активний в стосовно більшості патогенних бактерій респіраторного тракту – як типових (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*), так і атипичних (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Антибактеріальний вплив кларитромицину в стосовно основних возбудителів інфекцій дихальних шляхів навіть переважає деяких інших макролідів (D.H. Paters, S.P. Clissold, 1992) (рис. 1, 2).

Важливою особливістю кларитромицину є наявність у нього постантибіотического ефекту, проявляючогося в персистуванні інгібування життєдіяльності деяких бактерій після контакту з останнім. В основі ефекту лежать необоротні зміни в рибосомах мікробів, внаслідок чого антибактеріальний вплив препарату збільшується на строк, необхідний для ресинтезу нових функціональних білків мікробної клітини. Продовжителю постантибіотического ефекту препарату може досягти 10 ч, причому він з'являється вже після короткого періоду застосування препарату.

Перевагою кларитромицину вважається його здатність створювати високі концентрації в тканинах з оптимальним співвідношенням з вмістом клітинної концентрації. Достигаючи високої сировоточної концентрації в короткий термін, кларитромицин активно проникає в тканини, при цьому частка активної частини препарату залишається в сировотці крові. Концентрації кларитромицину в легеночній тканині, бронхіальному секреті, ексудаті середнього вуха, мигдалинах та мокроті в кілька разів перевищують сировоточні та більш

довго зберігаються на терапевтичному рівні.

Кларитромицин має хорошу розчинність не тільки в воді, але й в липідах. Завдяки цьому препарат також може проникати всередину клітин та накопичуватися в них. F. Scaglione та соавт. (1993) порівнювали внутрішню та зовнішню концентрації трьох антибіотиків – амоксициліну, азитромицину та кларитромицину. Оказалося, що амоксицилін порівняно з іншими β-лактамами проявляє свою активність тільки в стосовно вільно розповсюдженої мікрофлори, тоді як азитромицин в основному діє всередині клітини та лише в незначительній мірі проникає в міжклітинний простір (92 проти 8%). Кларитромицин має співвідношення між внутрішньою та зовнішньою концентраціями 36 і 64% відповідно, що пояснює його високу активність проти патогенів, що знаходяться як зовні, так і всередині клітини (рис. 3).

Відомо, що їжа може мати суттєвий вплив на біодоступність

макролідів, в частині уповільнює швидкість всмоктування азитромицину, що може в 2 рази знизити кількість лікарського препарату, що потрапляє в системний кровообіг після внутрішнього введення. Тому азитромицин не слід приймати менше ніж за 1 ч до їди та раніше ніж через 2 ч після прийому їжі (D. Guay, 1996). На сьогоднішній день доведено, що біодоступність кларитромицину вище, ніж інших макролідів, при цьому його можна призначати незалежно від прийому їжі.

Неантибіотическі властивості кларитромицину

Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що при запаленні проникнення кларитромицину в очаг інфекції збільшується. Це пов'язано з тим, що кларитромицин за рахунок протизапального впливу підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів та макрофагів (S. Kohno et al., 1989). Макрофаги, навантаженої кларитромицином, в час своєї міграції



В.Ф. Лапшин

з потоком крові транспортує препарат до місця запалення, створюючи там особливо високі концентрації.

В експерименті препарат підвищує продукцію моноцитами протизапального цитокіну інтерлейкіну (ІЛ)-10. Ряд клінічних досліджень також демонструє здатність кларитромицину зменшувати рівень прозапальних цитокінів (P.C. Woo et al., 2002; M.T. Labro, H. Abdelghaffar, 2001). В проспективному відкритому дослідженні С. MacLeod та соавт. (2001) у 25 пацієнтів з хронічним синуситом при дослідженні біоптатів слизової верхньочелюстного синуса до початку лікування та через 7 днів після застосування кларитромицину в дозі 500 мг 2 р/сут зазначено статистично значиме зменшення рівня ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлини α, зменшення набуття тканин. Аналогічні результати були отримані австралійськими ученими (A. Cervin et al., 2008) в дослідженні з участю пацієнтів з хронічним риносинуситом.

Протизапальний ефект кларитромицину доповнює, а в деяких випадках посилює ефективність протимікробної терапії гострих респіраторних захворювань. Крім того, вважають, що ці властивості препарату дозволяють модифікувати перебіг деяких хронічних захворювань легких, таких як бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легких та ін.

В даний час продовжується вивчення інших неантибіотических ефектів кларитромицину, що може стати основою для розширення його клінічного застосування.

Роль фармакокінетических властивостей кларитромицину в розвитку антибіотикорезистентності

В останні роки все більше значення набуває питання розвитку резистентності до макролідів основних респіраторних патогенів, в частині пневмококка. Однак навіть нові макроліди мають виражені відмінності в фармакокінетиці. Як азитромицин, так і кларитромицин швидко досягають високих концентрацій в тканинах, при цьому по закінченні курсу лікування азитромицин, який має дуже довгий період напіввиведення (68-70 ч), в течение 4-6 нед присутствує в тканинах в концентраціях, що не досягають мінімальних інгібувальних. Концентрація препарату не дозволяє знищити бактерії, які

Кларитромицин має оптимальний спектр антибактеріального впливу МПК₅₀

	Найбільш поширені возбудители інфекцій респіраторного тракту							Негативний вплив на кишкову флору
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (пневмонія, отит, синусит)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (тонзиліт, фарингіт, лімфаденіт)	<i>Haemophilus influenzae</i> (отит, синусит, пневмонія)	<i>Moraxella catarrhalis</i> (отит, синусит)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (бронхіт, пневмонія, туберкульоз)	<i>Legionella pneumophila</i> (пневмонія)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (бронхіт, пневмонія)	
Кларитромицин	+	+	+	+	+	+	+	
Феноксиметилпеніцилін	+	+						
Амоксицилін	+	+	+	+				+
Ампіцилін	+	+	+	+				+
Амоксицилін/клавуланат	+	+	+	+				+
Сультаміцилін	+	+	+	+				+
Цефалоспін	+	+	+	+				+
Цефуроксим	+	+	+	+				+
Ко-тримоксазол	+	+	+	+				+
Ципрофлоксацин	+	+	+	+	+	+	+	+

- Не виробляють β-лактамази
- Тільки деякі штами
- Не застосовують як препарати 1-ї лінії при інфекціях респіраторного тракту

1. Gulbinović J. Infekcije i antimikrobni lijekovi. Vajst. žurn. 2001.
2. Raugala A. Klinički pedijatrijski farmakologija i farmakoterapija. VU leidykla, 2008.
3. Vajst. charakteristikų aprašai.

Рис. 1. Спектр антибактеріального впливу кларитромицину та деяких інших антибіотиків

Кларитромицин активний в стосовно більшості патогенних бактерій респіраторного тракту

Найбільш поширені возбудители ІДП	КЛАРИТ
Типові возбудители { <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> }	✓
Типові возбудители, що проникають в клітини { <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> }	✓
Атипичні возбудители { <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> }	✓

Scaglione F, Pintucci JP, Tassi GF, Drug Invest. 1993;6:104-109.
Ketterer M.R. et al. Infection and Immunity. 1999 Vol 67, No 8:4161-4170.

Рис. 2. Активність кларитромицину в стосовно основних респіраторних бактеріальних патогенів

предрасположены к развитию устойчивости, поэтому при постоянном длительном антибактериальном воздействии может происходить селекция менее чувствительных форм. Данный пролонгированный период, в течение которого создаются благоприятные условия для селекции резистентных штаммов, называется «окном резистентности». В отличие от азитромицина концентрации кларитромицина по окончании лечения быстро (в течение нескольких часов) падают ниже минимально активного порога, и препарат перестает индуцировать развитие резистентности (рис. 4).

В рандомизированном исследовании (J. Guggenblicher et al., 1997) анализировалось действие антибиотиков на микрофлору полости рта у 100 детей с респираторными инфекциями. Одной группе пациентов назначали кларитромицин в дозе 7,5 мг/кг 2 р/сут в течение 7 дней, другой – азитромицин 10 мг/кг 1 р/сут в течение 3 дней. Ежедневно проводили микробиологическое исследование для изучения резистентности микрофлоры к макролидам. В обеих группах в первые 2 нед наблюдалось увеличение количества пациентов, являющихся носителями резистентных к макролидам штаммов бактерий. Однако начиная со 2-й недели в группе детей, получавших кларитромицин, частота выявления резистентных микроорганизмов снизилась, тогда как в группе детей, получавших азитромицин, их число несколько возросло. Через 6 нед в группе азитромицина резистентные к макролидам микроорганизмы были обнаружены у 86% пациентов, тогда как в группе кларитромицина – только у 18%.

Применение кларитромицина в терапии инфекций дыхательных путей

На сегодняшний день накоплен значительный мировой опыт применения Кларцида и показана его высокая эффективность при лечении многих респираторных инфекций. Учитывая широкий спектр антибактериальной активности кларитромицина, а также хорошую переносимость, данный препарат широко применяют при лечении внебольничной пневмонии (ВП), тонзиллита, среднего отита, риносинусита и др.

Внебольничная пневмония

К основным возбудителям ВП относят *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*, а также атипичные микроорганизмы, такие как *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Следует отметить, что в большинстве случаев выяснить этиологию заболевания чрезвычайно трудно. Кроме того, в некоторых случаях ВП могут вызывать несколько микроорганизмов. В связи с этим выбор антибиотика следует остановить на препарате, обязательно активном в отношении пневмококка и желательно – в отношении атипичных микроорганизмов. Этим требованиям отвечает Кларид, который действует не только на хламидии, микоплазмы и легионеллы, но и на такие ключевые возбудители ВП, как *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, а также активен в отношении гемофильной палочки. Кроме того, препарат имеет хорошую переносимость и безопасность.

Следует отметить, что до сих пор для лечения ВП часто применяются антибиотики широкого спектра, такие как фторхинолоны и цефалоспорины. При этом наблюдается значительное увеличение резистентности стрептококков, стафилококков и других возбудителей к препаратам пенициллинового ряда и другим широко используемым антибиотикам. Помимо нарушения нормальной микрофлоры кишечника человека, прием антибиотиков широкого спектра действия повышает риск суперинфекции.

При лечении инфекций дыхательных путей в стационаре в настоящее время применяется так называемая ступенчатая терапия, когда лечение начинается с внутривенного введения препарата, а затем (в среднем через 3 дня) переходят на пероральную форму того же лекарственного средства. Преимуществом ступенчатой антибиотикотерапии является сокращение длительности парентерального введения антибиотика, что значительно уменьшает стоимость лечения и срок пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии (Ю.И. Фещенко, 2003). Оптимальный спектр противомикробного действия в сочетании с высокой активностью в отношении внутриклеточных патогенов, противовоспалительные свойства, а также наличие препарата в инъекционной форме для внутривенного введения и форме СР создают предпосылки для эффективного

применения Кларцида в схемах ступенчатой терапии госпитализированных больных ВП.

К другим преимуществам Кларцида можно отнести высокие концентрации препарата в легочной ткани, хорошую переносимость и удобство применения, а также продемонстрированную в нескольких исследованиях клиническую и микробиологическую эффективность. Важным является и то, что данный препарат действует быстро. Так, при использовании кларитромицина концентрация в плазме уже в первые 6 ч достигает пиковых значений намного быстрее, чем при применении азитромицина (J.E. Conte et al., 1996). В бразильском исследовании с участием 2828 пациентов с респираторными инфекциями кларитромицин, назначаемый перорально в дозе 250 мг 2 р/сут или инъекционно в суточной дозе 7,5 мг/кг, уже через 2 дня приводил к исчезновению боли в проекции синуса

(81,4% больных), боли в горле (74%), ушах (76,8%), а также к нормализации температуры тела (72,5%) (С.К. Farhat, 1995).

В современных национальных и международных рекомендациях по лечению респираторных инфекций макролиды занимают особое место благодаря способности воздействовать на внутриклеточных возбудителей и избирательно накапливаться в инфицированных тканях с высоким потенциалом противомикробного действия. Согласно современным руководствам по лечению ВП, в том числе национальному консенсусу, утвержденному приказом МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128, Кларид и другие макролиды показаны практически всем категориям больных ВП.

Так, макролиды наряду с амоксицилином являются препаратом первой

Продолжение на стр. 58.

оригинальный
КЛАЦИД®
кларитромицин

**РАЗНООБРАЗИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ВОЗМОЖНОСТЬ СТУПЕНЧАТОЙ ТЕРАПИИ**

**Сильнее многих...
... быстрее других**

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ КЛАЦИД® КЛАЦИД СР КЛАЦИД В.В.
Регистрационные удостоверения: Кларид таблетки; № UA/2920/03/01; Кларид СР; № UA/2920/01/01; Кларид В.В.; № UA/2920/02/01; Кларид гранулы № UA/2920/04/01, № UA/2920/04/02 Состав. 1 таблетка содержит кларитромицина 250 или 500 мг; 1 флакон содержит кларитромицина 500 мг; 5 мл готовой суспензии содержит кларитромицина 125 или 250 мг. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия. Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий. Гранулы для приготовления суспензии. Фармакотерапевтическая группа. Противомикробные средства для системного применения. Макролиды. Код АТС J01F A09. Показания. Лечение инфекций, вызванных чувствительными к кларитромицину микроорганизмами: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции (кроме Кларцида СР). Кларид гранулы применяется также для лечения острого среднего отита. Кларид, таблетки по 250 мг, может применяться для эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, лечения одонтогенных инфекций. Противопоказания. Повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и другим компонентам препарата. Совместное применение азитромизола, цизаприда, пимозида, терфенадина, эрготамина или дигидроэрготамина. Кларид СР противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, (так как эта форма препарата не позволяет снизить дозу ниже 500 мг в день). Способ применения и дозы. Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют 6 - 14 дней терапии. Кларид, таблетки по 250 мг; рекомендуемая доза для взрослых и детей от 12 лет составляет 250 мг 2 раза в день, при более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 500 мг 2 раза в день. Применяется независимо от приема пищи. Кларид СР; рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг 1 раз в день во время еды. При более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг 1 раз в день (2 таблетки по 500 мг). Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Кларид, гранулы; для лечения немикобактериальных инфекций рекомендуемая доза для детей составляет от 7,5 мг/кг 2 раза в сутки до максимальной - 500 мг 2 раза в сутки; для лечения микобактериальных инфекций рекомендуемая доза для детей составляет от 15 до 30 мг/сутки, распределенная на 2 приема. Суспензию применяют независимо от приема пищи (можно принимать с молоком). Способ приготовления суспензии - см. инструкцию по применению. Кларид В.В.; для взрослых средняя доза составляет 500 мг 2 раза в день с интервалом 12 часов в виде внутривенной длительной (в течение 60 минут) инфузии после разведения препарата в необходимом инфузионном растворе. Кларид В.В. не применяется для болюсного или внутримышечного введения. Лечение продолжают в течение 2-5 дней в зависимости от тяжести состояния больного, а затем по возможности переходят на прием препарата для пероральной формы применения. Раствор для внутривенного введения готовят путем добавления 10 мл стерильной воды для инъекций во флакон с препаратом. Перед введением, приготовленный раствор препарата должен быть добавлен к 250 мл инфузионного раствора. Побочные реакции. Кларитромицин обычно хорошо переносится. Часто сообщалось о головной боли, изменении вкуса, диарее, тошноте, боли в животе, диспепсии, рвоте, повышении активности печеночных ферментов. При применении Кларцида В.В. возможно появление воспаления в месте введения, боли при пальпации, флебит. При лечении кларитромицином, как и другими макролидами, крайне редко наблюдалось удлинение интервала QT. Особенности применения. Длительное или повторное применение антибиотиков может вызвать избыточный рост нечувствительных бактерий и грибов. Следует помнить о возможности развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Возможно развитие перекрестной резистентности между кларитромицином и другими макролидами, а также линкомицином и клиндамицином. Взаимодействие. Как и другие макролиды, кларитромицин приводит к повышению концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, таких как ловастатин и симвастатин. Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза у пациентов при совместном применении этих лекарственных средств. Категория отпуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.
За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании "Абботт Лабораториз С.А." в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110, 2 этаж тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

Abbott
A Promise for Life

Терапія респираторних інфекцій: особливості фармакокінетики і переваги оригінального кларитромицину

Продолжение. Начало на стр. 56.

линии у больных I клинической группы, к которым относятся лица молодого возраста без сопутствующей патологии и вредных привычек, а также пациенты с легким течением заболевания, которым показано амбулаторное лечение. Во II группе больных ВП (с сопутствующей патологией, наличием факторов риска), которые также могут лечиться в амбулаторных условиях, макролиды могут использоваться в комбинации с защищенными аминопенициллинами при недостаточной эффективности монотерапии последними. Для лечения пациентов III группы (лиц, которым показано стационарное лечение в отделении терапевтического профиля) оптимальным является применение защищенных аминопенициллинов или цефалоспоринов II-III поколения (для парентерального введения) в комбинации с макролидом. В IV группе больных (тяжелая ВП и необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии) возможным является назначение комбинации защищенного аминопенициллина или цефалоспоринов III поколения с макролидом, которые вводятся парентерально. В некоторых случаях предпочтение изначально можно отдать клациду, в частности при наличии аллергии к β-лактамам или их приеме в течение последних 3 мес.

Принципы эмпирической терапии пневмонии у детей

- Раннее начало лечения у детей с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам в регионе, возраста больного, наличия фоновых заболеваний, токсичности и переносимости антибиотиков для конкретного больного.

- В амбулаторных условиях детям, не получавшим антибактериальные препараты в течение предшествующих 3 мес, оптимально пероральное назначение амоксициллина/клавуланата или макролидов. Больным при наличии фоновых заболеваний или принимавшим антибиотики в предшествующие 3 мес назначается амоксициллин/клавуланат в сочетании с макролидами.

- Макролиды должны использоваться обязательно при подозрении на микоплазменную или хламидийную пневмонию. Поскольку микоплазменная пневмония более распространена у детей старшего возраста, то макролиды как основные антибиотики могут использоваться в терапии у детей старше 5 лет.

Выбор стартовой антибактериальной терапии проводится эмпирически с учетом того или иного возбудителя при данной форме пневмонии в данной возрастной группе (табл. 1, 2).

Стрептококковый фаринготонзиллит

Кларитромицин характеризуется высокой противомикробной активностью в отношении β-гемолитического стрептококка группы А и, как показывают клинические исследования, сравнимой с β-лактамами и другими макролидами клинической и микробиологической эффективностью. Клацид создает наивысшие концентрации в миндалинах (6,47 мкг/мл) по сравнению

с пенициллином (0,4 мкг/мл), пероральными цефалоспорином (1,1 мкг/мл) и амоксициллином/клавуланатом (0,9 мкг/мл) (К.В. Patel et al., 1996; P.J. Cook et al., 1994).

В исследовании N. Padilla-Raygoza (2000) изучалась скорость достижения антибактериального ответа и уменьшения симптомов острого фаринготонзиллита у пациентов, принимавших кларитромицин или азитромицин. Было отмечено, что через 5 дней терапии частота полного клинического успеха (антибактериальная эффективность + облегчение симптомов) была выше для кларитромицина (95%) по сравнению с азитромицином (80%; p=0,005).

Отражением современной точки зрения на клиническое значение макролидов при фаринготонзиллитах у взрослых являются международные и национальные рекомендации. В частности, согласно приказу МЗ Украины от 24.03.2009 г. № 181, макролиды, в том числе кларитромицин, рекомендуются при катаральной, фолликулярной и лакунарной ангинах, а также при паратонзиллите, паратонзиллярном и ретрофарингеальном абсцессах.

Острый риносинусит

Кларитромицин высокоактивен в отношении основных возбудителей синуситов

у детей и взрослых и превосходит эритромицин по активности против гемофильной палочки. В исследовании с участием 437 пациентов было показано, что пролонгированная форма кларитромицина (Клацид СР, принимаемая 1 р/сут, удобнее двукратного приема амоксициллина/клавуланата при равной клинической (98 против 97%) и бактериологической (95 против 98%) эффективности в лечении бактериального синусита (G. Zhanel, 2005). В исследовании J. Dubois и соавт. (1993) изучалась скорость наступления клинического излечения или улучшения у 132 пациентов с острым максиллярным синуситом в течение 48 ч после начала терапии кларитромицином в дозе 500 мг каждые 12 ч. В течение 2 дней приема кларитромицин позволил достичь клинического успеха в 97% случаев.

Кларитромицин хорошо проникает в слизистую пазух носа и накапливается в них в концентрациях, превышающих сывороточные и МПК для возбудителей синусита. V.K. Margaritis и соавт. (2007) определили способность кларитромицина и азитромицина проникать в околоносовые пазухи у пациентов с острым бактериальным риносинуситом в течение 24-48 ч после начала лечения. Измерения показали, что на 2-й день терапии концентрация кларитромицина в содержимом околоносовых пазух была значительно выше концентрации азитромицина.

Некоторые исследователи считают, что положительный эффект кларитромицина при синуситах связан не только с его антибактериальной активностью, но и с местным противовоспалительным действием, обусловленным ингибированием продукции цитокинов и устранением интраназальной гиперсекреции (M. Ohyama et al., 1996). Также доказано, что у больных с синуситом терапия Клацидом приводит к нормализации реологических свойств назальной слизи. В исследовании прием кларитромицина в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 2 нед позволил уменьшить объем назальной слизи на 94% и на 34% улучшить мукоцилиарный клиренс (B. Rubin et al., 1994).

В рандомизированном слепом исследовании сравнивались показатели качества жизни по валидированным опросникам при применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 14 дней и амоксициллина/клавуланата в дозе 500 мг 3 р/сут в течение 14 дней у пациентов с острым риносинуситом (J. Rechtweg et al., 2004). Доказано, что при одинаковом клиническом эффекте и частоте эрадикации кларитромицин демонстрирует значительно более быстрое восстановление качества жизни по сравнению с амоксициллином/клавуланатом.

Острый средний отит

Спектр действия Клацида охватывает основных возбудителей среднего отита (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *H. influenzae*), поэтому препарат может уверенно использоваться при этом довольно распространенном заболевании. Согласно национальным рекомендациям (приказ МЗ Украины от 24.03.2009 г. № 181) при лечении острого среднего отита кларитромицин является препаратом резерва, который принимают при отсутствии эффекта от стартовой терапии на протяжении 2-3 дней.

У пациентов с данным заболеванием кларитромицин можно использовать в качестве хорошей альтернативы аминопенициллинам и ко-тримоксазолу, фармакокинетика которых не позволяет достигать высоких концентраций в полости среднего уха, тогда как кларитромицин обладает способностью накапливаться в очаге воспаления. Так, ряд исследований показал, что у пациентов со средним отитом кларитромицин и его активный метаболит накапливаются в высоких концентрациях в экссудате среднего уха (L.E. Gustavson, J.C. Craft, 1994; R.A. Carr et al., 1996). Эти уровни превышают МПК обоих соединений для основных возбудителей данной инфекции, включая многие штаммы *H. influenzae*. Концентрация препарата в жидкости среднего уха у детей, страдающих острым средним отитом, была в 3-5 раз выше, чем в плазме крови (V.N. Gan et al., 1997).

Переносимость и безопасность препарата Клацид

Важной характеристикой данного препарата является его высокий профиль безопасности и хорошая переносимость. Наиболее типичными при применении кларитромицина являются побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как диарея, тошнота и изменение вкуса. Большинство нежелательных явлений при приеме кларитромицина мало выражены и носят транзиторный характер (S.J. Coles et al., 1996; L. Charles, J. Segreti, 1997). Клацид

Таблица 1. Этиология пневмонии у детей и эмпирический выбор антибактериальных препаратов

Возраст больного	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Новорожденные	Стрептококк группы В, Enterobacteriaceae (E. coli и др.)	Амоксициллин/клавуланат или Ампициллин/сульбактам ± аминогликозид	Цефотаксим ± карбапенемы
От 1 до 3 мес	Вирусы (респираторно-синцитиальный, парагриппа, энтеровирусы), Enterobacteriaceae (E. coli и др.), H. influenzae, S. trachomatis, S. aureus	Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам ± макролид (например, Клацид)	Цефалоспорины II-III поколения
От 3 мес до 5 лет	Вирусы, S. pneumoniae, H. influenzae	Внутрь: Амоксициллин/клавуланат макролид (например, Клацид)	Внутрь: Цефуроксим ± макролид (например, Клацид) Парентерально: Ампициллин/клавуланат Амоксициллин/клавуланат Цефалоспорины II-IV поколения Карбапенемы
Старше 5 лет	S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae	Внутрь: Амоксициллин/клавуланат макролид (например, Клацид)	Внутрь: Цефуроксим Парентерально: Амоксициллин/клавуланат Цефалоспорины II-IV поколения Карбапенемы Линкозамид
Пневмония, осложненная плевритом и деструкцией	S. pneumoniae, H. influenzae, Enterobacteriaceae, S. aureus	Парентерально: Амоксициллин/клавуланат Ампициллин/сульбактам	Парентерально: Цефалоспорины II-IV поколения Цефалоспорины + аминогликозид Линкозамид + аминогликозид Карбапенемы

Таблица 2. Эмпирическая антибиотикотерапия ВП у детей в стационаре

Место лечения больных (тяжесть)	Антибиотик выбора
Соматическое отделение Дети с сопутствующими заболеваниями или принимавшие в последние 3 мес антибиотики	Амоксициллин/клавуланат + макролид (в/в*) или цефуроксим + макролид (в/в*)
Отделение интенсивной терапии	Амоксициллин/клавуланат или цефтриаксон (цефотаксим) + макролид (в/в*) или цефоперазон/сульбактам + макролид (в/в*)

* Предпочтительно ступенчатая терапия.

не оказывает действия на *E. coli*, поэтому не вызывает клинически значимых нарушений со стороны нормальной кишечной микрофлоры (А.М. Schurink et al., 2002). Случаи развития аллергических реакций при приеме препарата чрезвычайно редки.

В исследовании P.I. Lee и соавт. (2008) сравнили эффективность и безопасность 10-дневной терапии кларитромицином в дозе 15 мг/кг/сут 2 р/сут и эритромицином 30-50 мг/кг/сут 4 р/сут при лечении ВП у детей. Всего в исследование были включены 97 детей с ВП, включая пациентов с атипичной инфекцией (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, микст-инфекцией *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*). При сопоставимой эффективности препаратов гастроинтестинальные побочные эффекты, включая тошноту, абдоминальную боль и диарею, наблюдались у 3 детей в группе кларитромицина (6%) и у 11 — эритромицина (22%; $p=0,039$). Проведенное исследование позволило авторам сделать вывод, что при одинаковой терапевтической эффективности при атипичной пневмонии у детей кларитромицин обладает более высоким профилем безопасности и лучшей переносимостью.

В открытом контролируемом сравнительном исследовании, в котором оценивались эффективность и безопасность кларитромицина (15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 7 дней) по сравнению с амоксициллином/клавуланатом (40 мг/кг/сут в 3 приема на протяжении 10 дней) в лечении стрептококкового фарингита у детей, был показан лучший профиль переносимости кларитромицина в отношении частоты развития побочных явлений со стороны ЖКТ (боли в животе, тошноты и диареи) (N. Padilla-Raygoza, 1995). Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, в котором сравнивалась эффективность и переносимость вышеуказанных препаратов в лечении детей с острым средним отитом (J.M. McCarty, A. Phillips, R. Wisanen, 1993). В частности, частота диареи в данном исследовании составила 12% в группе кларитромицина и 32% в группе амоксициллина/клавуланата.

Разнообразие форм выпуска и дозировок: для каждого пациента свой Кладиц

Ученые фармацевтической компании Taisho Pharmaceutical (Япония), основанной в начале XX ст., в 1970-х гг. синтезировали кларитромицин, который был выведен на фармацевтический рынок многих стран в начале 1990-х гг.

В Украине оригинальный кларитромицин под торговой маркой Кладиц представляет компания Abbott. В настоящее время существует несколько лекарственных форм лекарственного средства, которые, возможно, применяют в различных клинических ситуациях:

- **Кладиц СР** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, по 500 мг № 5, 7, 14.
- **Кладиц®** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 250 мг № 10.
- **Кладиц В.В.** порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий по 500 мг во флаконах 500 мг № 1.
- **Кладиц®** гранулы для приготовления суспензии для внутреннего использования по 125 мг / 5 мл или 250 мг / 5 мл во флаконах по 100 мл (табл. 3).

Лекарственная форма кларитромицина для применения 1 р/сут — Кладиц СР — является пролонгированной формой кларитромицина, которая, попадая в кишечник, постепенно и длительно высвобождает действующее вещество. Благодаря этому однократный прием препарата обеспечивает высокую и равномерную концентрацию антибиотика в плазме



Рис. 3. Соотношение вне- и внутриклеточной концентрации трех антибиотиков

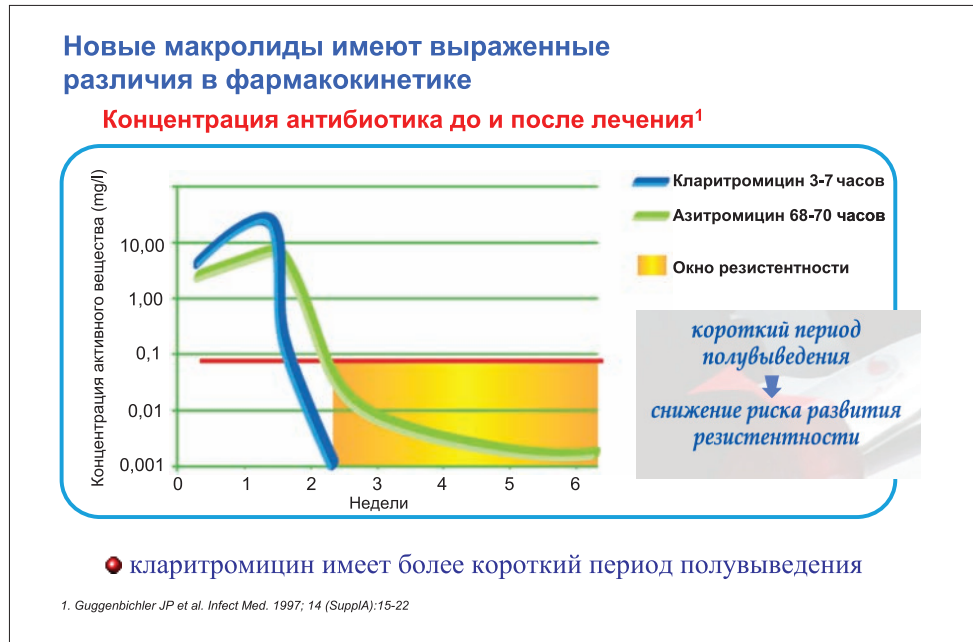


Рис. 4. Динамика концентрации кларитромицина и азитромицина по завершении 7-дневной терапии

Дозирование суспензии в зависимости от массы тела ребенка		
Масса тела ребенка * / кг	Кладиц® 125 мг / 5 мл – 100 мл	Кладиц® 250 мг / 5 мл – 100 мл
	Доза (мл) x 2 раза в сутки	Доза (мл) x 2 раза в сутки
8-11	2,5 мл	1,25 мл
12-19	5,0 мл	2,5 мл
20 – 29	7,5 мл	3,75 мл
30-40	10,0 мл	5,0 мл

* Детям с массой тела до 8 кг дозу необходимо рассчитывать на килограммы массы тела (7,5 мг/кг 2 раза в сутки).

крови в течение суток, чего не удается достичь при двукратном применении обычной формы кларитромицина.

Считают, что переносимость Кладица СР лучше, чем обычной формы кларитромицина. В исследовании с участием около 1 тыс. пациентов сравнивалась переносимость пролонгированной формы Кладица СР в дозе 500 мг/сут ($n=459$) и двукратного приема обычной формы Кладица 250 мг 2 р/сут ($n=444$). На фоне терапии Кладицом СР появление побочных эффектов отметили 5,9% пациентов, тогда как при использовании обычной формы кларитромицина — 13,9%, что говорит о сокращении риска развития побочных эффектов на 58% (K.N. Williams, 2005). Впоследствии это привело к снижению количества больных, которые были вынуждены прекратить прием препарата из-за развития побочных эффектов: в группе Кладица СР таких пациентов было 3 (1%), в группе обычной формы Кладица — 13 (3%).

Оригинальный кларитромицин и генерические препараты: изучение биоэквивалентности

В 2005 г. были получены результаты исследования С.Н. Nightingale и соавт., в котором проводилось сравнение качества оригинального кларитромицина Кладица (компания Abbott Laboratories) с генерическими препаратами.

Всего было оценено 11 генерических версий кларитромицина. При визуальной оценке генерических препаратов никаких явных отклонений от нормы выявлено не было. Однако 45% (5 из 11) тестируемых препаратов-генериков не отвечали требованиям Фармакопеи США, согласно которым необходимым является высвобождение как минимум 85% действующего вещества в течение 30 мин при растворении таблетки.

Согласно спецификации Abbott Laboratories препарат может содержать <3% примесей в целом, <0,8% 6,11-ди-О-метилэритромицина А, ≤0,5% любой другой известной примеси. В отличие от оригинального препарата 18% анализируемых генериков (2 из 11) содержали >3% примесей, а 27% из них (3 из 11) — >0,8% 6,11-ди-О-метилэритромицина А. В целом 82% генерических продуктов содержали больше 6,11-ди-О-метилэритромицина А, чем таблетки препарата сравнения. В трех образцах (33%) содержание других примесей превышало значение, указанное в спецификации.

Таким образом, более половины генерических продуктов кларитромицина (55%) не соответствовали спецификации Abbott Laboratories по одному или более критериям (содержанию действующего вещества, растворимости, количеству примесей). Это означает, что каждая вторая упаковка 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 упаковке; 8% высвобождали недостаточное количество действующего вещества при растворении; недопустимо высокие уровни примесей были обнаружены у 55% таблеток генерических средств.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что некоторые генерические препараты могут не обладать в полной мере фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному кларитромицину (Кладицу). В то же время получены результаты клинических исследований, в которых было показано, что оригинальный препарат Кладиц компании Abbott Laboratories характеризуется высокой клинической эффективностью и хорошей переносимостью.

10 достоинств препарата Кладиц

1. Кладиц хорошо проникает в ткани и жидкости организма (в легочную ткань, бронхиальный секрет, жидкость среднего уха, слизистую синусов, лимфатические узлы и миндалины), создавая высокие бактерицидные концентрации.

2. Кладиц обладает сбалансированным распределением концентрации (64% — внутриклеточная и 36% — внеклеточная), в то время как амоксициллин не проникает внутрь клеток, а соотношение внутриклеточной и внеклеточной концентрации у азитромицина составляет 92 и 8% соответственно.

3. Кладиц обладает широким спектром действия — высоко активен в отношении основных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

4. Кладиц превосходит эритромицин по действию на стрептококки (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), стафилококки (в т. ч. *S. aureus*) и *Moraxella catarrhalis*.

5. Кладиц активен в отношении внутриклеточных возбудителей: *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*.

6. Благодаря короткому периоду полувыведения Кладиц снижает риск развития резистентности, характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

7. Кладиц обладает противовоспалительным и мукорегулирующим действиями, которые обеспечивают более быстрое разрешение симптомов болезни, заметное как для врача, так и для пациента.

8. Кладиц — оригинальный кларитромицин, доступный на рынке с 1991 года. В исследовании Nightingale, в котором оценивалось качество генерических версий кларитромицина, было убедительно показано, что большинство тестируемых генерических продуктов уступало по качеству оригинальному препарату кларитромицину. Отличия были в содержании активного действующего вещества — кларитромицина, высвобождении активного действующего вещества, содержании примесей (неизвестных и 6,11-ди-О-метилэритромицина А).

9. Кладиц быстро избавляет от симптомов фарингитозиллита и риносинусита и обеспечивает быстрое восстановление качества жизни.

10. При использовании препарата Кладиц матрикс биоупаковки независимо от типа возбудителя разрушается. Это может увеличивать клиническую и бактериологическую эффективность.