

13. Chanez P., Vignola A. M., O'Shaughnessy T. et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1529–1534.
14. Vestbo J., Sorensen T.P., Lange A. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
15. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
16. The Lung Health Study Research Group, Altose M.D., Redline S. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
17. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
18. Jarad N.A., Wedzicha J.A., Burge P.S. et al. An observational study of inhaled corticosteroid withdrawal in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1999; 93: 161–168.
19. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.A. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456–460.
20. Jeffery P.K. Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma. *Thorax* 1998; 53: 129–136.
21. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M. et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 530–534.
22. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: an update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: S1–S53.
23. Culpitt S.V., Nightingale J.A., Barnes P.J. Effect of fluticasone propionate on induced sputum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1635–1639.
24. Keatings V.M., Jatakanon A.Y., Worsdel M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.
25. Gzizycki M.J., Hattotuwa K.T., Barnes P.J. et al. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2002; 57: 799–803.
26. Burge P.S. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287–288.
27. Nadel J.A. Role of mast cell and neutrophil proteases in airway secretion. *Am. J. Respir. Care Med.* 1991; 144: 548–551.
28. Westbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am. J. Respir. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
29. Barnes P., Kazuhiro I., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
30. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 206–210.

Поступила 23.11.04

© БЕЛОВ Б.С., 2004

УДК 615.33.017:616-056.3

Б.С.Белов

КЛАРИТРОМИЦИН: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Макролидные антибиотики применяются в клинической практике в течение 50 лет. Основу химической структуры этих препаратов составляет макроциклическое лактонное кольцо, соединенное с одним или несколькими сахарами. В зависимости от числа атомов углерода в кольце выделяют 14-членные, 15-членные и 16-членные макролиды.

Первый препарат этого класса — эритромицин — был получен в 1952 г. из почвенного грибка *Streptomyces erythreus* и явился прототипом для всех природных и полусинтетических макролидов. Широкое использование эритромицина при лечении различных инфекций у взрослых и детей позволило выявить ряд его отрицательных свойств: относительно узкий спектр антибактериального действия, нестабильность в кислой среде (что влечет за собой плохое всасывание из желудочно-кишечного тракта и низкую биодоступность), недостаточно высокие концентрации в тканях, быструю элиминацию, требующую частого дозирования, частые побочные эффекты со стороны

желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем были синтезированы и внедрены в клиническую практику новые 14-членные макролиды с улучшенными биологическими и фармакокинетическими свойствами. К их числу относится кларитромицин.

Кларитромицин представляет собой полусинтетический антибиотик — макролид, состоящий из 14-членного лактонного кольца, связанного с двумя сахарами. Он отличается от эритромицина наличием метокси-группы в 6-й позиции лактонного кольца, что обуславливает кислотостабильность и улучшенные антибактериальные и фармакокинетические свойства. Основным метаболитом кларитромицина — 14-гидроксиэпимер (14-гидроксикларитромицин — 14-ГКМ), также обладает противомикробной активностью, синергидной с основным препаратом в отношении различных бактерий *in vitro*.

По механизму действия кларитромицин не отличается от других макролидных антибиотиков. Его антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза

белка бактериальной клеткой. Кларитромицин и 14-ГКМ подавляют синтез белка, обратимо связываясь с рибосомальной 50s-субъединицей и вызывая отщепление комплекса пептидил-тРНК от рибосомы. Как следствие нарушается нормальный процесс реакции транслокации и формирования пептидной цепи.

Кларитромицин, как и другие макролиды, действует на микробную клетку бактериостатически, однако в отношении некоторых микроорганизмов может проявлять бактерицидный эффект.

По спектру антимикробной активности (табл. 1) Кларитромицин аналогичен эритромицину и другим макролидам, однако, он имеет некоторые отличия. В частности, кларитромицин превосходит 14-членные макролиды и азитромицин по действию на стрептококки (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*), пенициллин-чувствительные штаммы пневмококков и золотистых стафилококков. Препарат также высокоактивен в отношении других грам-положительных бактерий (*Bacillus spp*, *Listeria monocytogenes*). Активность кларитромицина против *H. influenzae* меньше, чем у азитромицина, но она существенно повышается в присутствии 14-ГКМ. Аналогичным образом усиливается за счет метаболита действие кларитромицина против *Legionella spp* и *M. catarrhalis*. Принципиально важен выраженный эффект кларитромицина *in vitro* и *in vivo* в отношении *H. pylori*. Показано, что по уровню антигеликобактерной активности кларитромицин превосходит другие макролиды (эритромицин, азитромицин) и метронидазол. В то же время отмечена встречаемость кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori*. Другие грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладают природной резистентностью к макролидам.

Кларитромицин в несколько раз превосходит эритромицин по активности против *C. trachomatis* и *S. pneumoniae*. По действию на *M. pneumoniae* кларитромицин аналогичен эритромицину. В отношении *M. hominis* оба антибиотика не проявляют активности. В отличие от эритромицина кларитромицин действует на многие атипичные микобактерии (*M. avium*-комплекс, *M. cansassi*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*). Клинические штаммы *M. tuberculosis* резистентны к кларитромицину.

Основные фармакокинетические характеристики препарата представлены в табл. 2. Кларитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудка. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, независимо от приема пищи. После однократного приема кларитромицина внутрь в дозе 250 и 500 мг в крови создаются максимальные концентрации, превышающие МПК для ряда патогенов.

Обладая высокой липофильностью и низкой степенью ионизации, кларитромицин хорошо проникает в различные органы и ткани. Объем распределения препарата колеблется от 115 до 266 л, а связывание сывороточными белками — от 42 до 70 %.

Концентрации кларитромицина во многих тканях и секретах в несколько раз превышают сывороточные

Таблица 1

Антимикробная активность *in vitro* кларитромицина, 14-гидроксикларитромицина и эритромицина [7, 33]

Микроорганизмы	МПК ₉₀ , мкг / мл		
	Кларитромицин	14-ГКМ	Эритромицин
Грамположительные			
<i>Streptococcus pyogenes</i> (rp. A)	≤ 0,33	0,07	≤ 0,63
<i>Streptococcus agalactiae</i> (rp. B)	≤ 0,12	0,09	≤ 0,14
<i>Streptococcus equisimilis</i> (rp. C)	0,16	0,12	0,21
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , PS	≤ 0,015	0,015	0,39
<i>Streptococcus bovis</i>	1,33		2,6
<i>Streptococcus canis</i> (rp. G)	1,26		2,4
<i>Enterococcus spp</i>	> 52	> 128	> 52
эритромицин-чувствительные	1,81		3,6
эритромицин-устойчивые	20		21
<i>Staphylococcus aureus</i>			
пенициллин-чувствительные	0,3		0,44
метициллин-чувствительные	> 64	> 128	> 64
метициллин-устойчивые	> 81	> 128	> 81
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 69	> 35	> 69
<i>Corynebacterium spp</i>	15	8	> 39
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,58	0,5	0,72
<i>Bacillus spp</i>	0,12		2
Грамотрицательные			
<i>Bordetella pertussis</i>	0,02	0,06	0,03
<i>Bordetella parapertussis</i>	0,13		0,25
<i>Campylobacter fetus</i>	2		2
<i>Campylobacter jejuni</i>	6	1	2,3
<i>Helicobacter pylori</i>	0,03	0,06	0,25
<i>Salmonella enteritidis</i>	> 128		> 128
<i>Shigella spp</i>	> 128		> 128
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	3	8
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	16		8
<i>Legionella spp</i>	≤ 0,12	0,5	0,49
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,126	0,12	0,54
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1,6	1,32	0,97
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,7	4	5,3
<i>Pasteurella multocida</i>	2		4
Анаэробы			
<i>Bacteroides spp</i>	18	1	26
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	≤ 0,01		2
<i>Clostridium spp</i>	4,2	0,5	9
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus spp</i>	4	4	4
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,03	0,06	0,03
Прочие микроорганизмы			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,008		0,06
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (rp. TWAR)	0,007		0,07–1,0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	≤ 0,031–0,5		≤ 0,004–0,125
<i>Mycoplasma hominis</i>	≥ 64		≥ 64
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,1–0,2		2–4
<i>Mycobacterium avium</i> – комплекс	4–8		64
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	> 10		> 10

Фармакокинетические параметры кларитромицина, его 14-гидроксиметаболита и эритромицина после однократного приема внутрь (сводные данные) [34]

Параметры	Кларитромицин		14-ГКМ		Эритромицин — основание, 500 мг
	250 мг	500 мг	250 мг	500 мг	
Биодоступность, %	55	55	НД	НД	25
Связывание с белками плазмы, %	65–75	65–75	НД	НД	74–90
$C_{\max}$, мг / л	0,6–1,0	2,1–2,4	0,4	0,6	0,3–0,9
$T_{\max}$, ч	2	2	2–3	2–3	3–4
AUC, мг / л ч	4–6	19	4,5	5,7	8
$T_{1/2}$, ч	3–5	3–5	3	4–7	2–3
Экскреция с мочой, %	18	36	12	9,6	2,5

Примечания: $C_{\max}$ — максимальная концентрация в крови; $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации в крови; AUC — площадь под кривой "концентрация–время"; $T_{1/2}$ — период полувыведения; НД — нет данных.

и длительно сохраняются на терапевтическом уровне. Кларитромицин хорошо проникает в различные клетки макроорганизма. Концентрации препарата в альвеолярных макрофагах и мононуклеарах превышают сывороточные в 94 и 20 раз соответственно [1].

Как уже указывалось выше, кларитромицин подвергается в организме биотрансформации с образованием активного метаболита — 14-ГКМ, период полувыведения которого превышает таковой для основного препарата. Экскреция кларитромицина с мочой колеблется от 18 до 36 %, 14-ГКМ — 9,6–12 %; от 6 до 11 % препарата выводится с фекалиями. При выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) отмечается нарастание максимальной концентрации препарата в крови и удлинение периода полувыведения. В связи с этим у больных с тяжелым нарушением функции почек требуется корректировка дозы препарата.

Показания к применению кларитромицина обусловлены его антимикробным спектром, особенностями фармакокинетики, низкой токсичностью и, возможно, противовоспалительным действием (рис. 1).

Наибольший опыт применения кларитромицина накоплен при лечении инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Синусит

Примерно 0,5–2 % случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) осложняются развитием бактериального синусита. Основными возбудителями острого синусита у взрослых являются *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, на долю которых приходится около 60 % случаев заболевания. Они же, наряду с *M. catarrhalis*, — причина острого синусита более чем у половины больных детей [2].

Поскольку ОРВИ наиболее часто предшествуют развитию острого синусита, начинать антибактери-

альную терапию рекомендуется не раньше, чем через 10 дней от начала вирусной инфекции.

Эмпирическое применение кларитромицина в дозе 500 мг дважды в день внутрь в течение 10 дней у 32 амбулаторных взрослых больных с острым верхнечелюстным синуситом позволило добиться быстрой положительной динамики клинических и рентгенологических симптомов заболевания (рис. 2). Аналогичные закономерности прослежены и в другой работе [3].



Рис. 1. Возможные показания для применения кларитромицина

* — клинические исследования по этим нозологическим формам продолжаются по настоящее время.



Рис. 2. Динамика клинических параметров у больных острым верхнечелюстным синуситом при лечении кларитромицином [35]

Клиническая эффективность кларитромицина в упомянутых исследованиях составила 97,5 и 93,3 %, соответственно.

В ходе многочисленных сравнительных исследований положительный эффект кларитромицина, применявшегося для лечения острого синусита в дозе 1 000 мг в сутки, был отмечен у 80–100 % больных, а бактериологическая эрадикация составила при этом около 90 % случаев. Клиническая эффективность кларитромицина была аналогична таковой у препаратов сравнения (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим-аксетил), в т. ч. "антипневмококковых" фторхинолонов (спарфлоксацин, левофлоксацин) (рис. 3). Несмотря на это, следует принять во внимание нарастающую частоту пенициллин-резистентных пневмококков, часто устойчивых к макролидам, а также низкую активность этой группы препаратов против гемофильной палочки. Поэтому при остром синусите кларитромицин, как и другие макролиды, рассматривают в качестве альтернативных средств и используют у больных с непереносимостью β -лактамов.

Тонзиллит и фарингит по-прежнему остаются одними из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний у амбулаторных больных. У 15–40 % пациентов причиной этих заболеваний являются вирусы. Однако наиболее значимая этиологическая роль отводится β -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА), выделяемому в 30 % случаев. Поскольку, наряду с развитием острых гнойных осложнений, данный возбудитель обладает способностью запускать процесс иммунопатологического воспаления и приводить к развитию острой ревматической лихорадки, адекватная антибактериальная терапия является необходимым условием профилактики этого грозного заболевания.



Рис. 3. Сравнительная клиническая эффективность кларитромицина и других препаратов при лечении острого верхнечелюстного синусита [8–16]

1 — КЛАР 250 мг x 2 р / д — АМОКС 500 мг x 2 р / д;
 2 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМОКС 500 мг x 3 р / д;
 3 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМОКС 500 мг x 3 р / д;
 4 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМ/КЛ 500 мг x 3 р / д;
 5 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — АМ/КЛ 500 мг x 3 р / д;
 6 — КЛАР 250 мг x 2 р / д — ЦФА 250 мг x 2 р / д;
 7 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — ЦФЛ 500 мг x 2 р / д;
 8 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — СФЛ 200 мг* x 1 р / д;
 9 — КЛАР 500 мг x 2 р / д — ЛФЛ 500 мг x 1 р / д;

* — начальная доза составляла 400 мг.

Здесь и далее в табл. 3–4: КЛАР — кларитромицин, АМОКС — амоксициллин, АМ/КЛ — амоксициллин/клавуланат, ЦФА — цефуроксим-аксетил, ЦФЛ — ципрофлоксацин, СФЛ — спарфлоксацин, ЛФЛ — ломефлоксацин.

Несмотря на то, что БГСА по-прежнему сохраняет высокую чувствительность к пенициллиновым антибиотикам, проведенные в последние годы клинические исследования показали явное снижение эффективности этих препаратов с частотой клинических и бактериологических неудач, превышающей 30 % [4]. Возможной причиной данного явления (наряду с другими) может быть наличие продуцирующих β -лактамазы микроорганизмов-копатогенов (*H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, оральная анаэробная флора), которые, как правило, обнаруживаются при хронических процессах в миндалинах [5]. Учитывая, что макролидные антибиотики, в частности кларитромицин, обладают высокой противострептококковой активностью, хорошо проникают в ткани миндалин, создавая там терапевтические концентрации, обладают удобным дозированием и хорошей переносимостью, они рассматриваются в качестве основных или альтернативных средств при лечении БГСА-тонзиллита.

Высокая клиническая и бактериологическая эффективность кларитромицина при БГСА-тонзиллитах продемонстрирована в многочисленных, преимущественно сравнительных исследованиях (табл. 3). Несомненно, заслуживают внимания результаты выполненного в США многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования [6], включавшего в себя 525 больных в возрасте 12 лет и старше с БГСА-тонзиллитом/фарингитом. Показано, что частота бактериологических неудач в группе больных, получавших азитромицин, превышала таковую при лечении кларитромицином.

Таблица 3

Эффективность кларитромицина и препаратов сравнения при лечении А-стрептококкового тонзиллита / фарингита

Препарат сравнения, доза (длительность лечения в днях)	Число больных	Эффективность, %		Ссылка
		Клини- ческая	Бактерио- логическая	
КЛАР 250 мг х 2 (8–10)	67	96	100	[45]
ПЕН 250 мг х 4 (10–14)	58	98	97	
КЛАР 250 мг х 2 (≥ 7)	43	95	88	[46]
ПЕН 250 мг х 4 (≥ 7)	47	91	91	
КЛАР 250 мг х 2 (10)	47	96	89	[47]
ПЕН 250 мг х 4 (10)	48	89	85	
КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)	176	96	92	[48]
ПЕН 13,3 мг / кг х 3 (10)	191	94	81	
КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)	102	95	92	[49]
ПЕН 8,3 мг / кг х 3 (10)	87	86	82	
КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (7)	98	98	88	[50]
АМОКС 125–250 мг х 3 (7)	91	97	86	
КЛАР 250 мг х 2 (≤ 10)	115	97	97	[51]
ЭРИТ 500 мг х 2 (≤ 10)	115	94	92	
КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)	91	96	92	[52]
АЗИТ 10 мг / кг х 1 (3)	91	84	78	
ПЕН 8333 Ед х 3 (10)	91	85	82	[53]
КЛАР 7,5 мг / кг х 2 (10)	99	95	94	
АЗИТ 10 мг / кг х 1 (3)	112	80	80	
КЛАР 250 мг х 2 (10)	260	92	91	[54]
АЗИТ 250 мг х 1 (5)*	265	92	82	

Примечание: * — 1-я доза составляла 500 мг в сут.; здесь и в табл. 4: ПЕН — феноксиметилпенициллин (пенициллин V); ЭРИТ — эритромицин; АЗИТ — азитромицин.

Бронхит

Острый бронхит обычно развивается в осенне-зимний период, наиболее часто имеет вирусную этиологию (аденовирусы, риновирусы, грипп, парагрипп) и при условии отсутствия бактериальной суперинфекции не требует применения антимикробных препаратов.

При хроническом бронхите инфекция является причиной обострения болезни в 66 % случаев. По данным большинства эпидемиологических исследований, наиболее значимыми бактериальными возбудителями обострения хронического бронхита являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, на долю которых приходится до 85 % всех случаев заболевания. Другие микроорганизмы, в т. ч. атипичные возбудители, встречаются значительно реже.

В большинстве несравнительных исследований, включавших в себя больных острым бактериальным и хроническим рецидивирующим бронхитом, препарат назначали в обычных дозах по 250 мг дважды в сутки в течение 7–14 дней. Показатели клинического ус-

пеха (регрессирование одышки, кашля и образования мокроты) и эрадикации возбудителя колебались от 91 до 100 % [7–9]. В ходе сравнительных исследований кларитромицин не уступал по клинической и бактериологической эффективности аминопенициллинам, пероральным цефалоспорином (цефаклору, цефуроксим-аксетилу, цефиксиму, цефтибутену, цефподоксиму) и фторхинолонам (ципрофлоксацину, спарфлоксацину) [10–15]. Примечательны данные многоцентрового международного рандомизированного исследования, в котором оценивали эффективность моксифлоксацина и кларитромицина у 749 больных с обострением хронического бронхита. Моксифлоксацин назначали по 400 мг 1 раз в день в течение 5 дней (322 больных), кларитромицин — по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней. По окончании терапии клиническое выздоровление отмечено у 287 из 322 (89 %) больных, получавших моксифлоксацин, и у 289 из 327 (88 %) больных, принимавших кларитромицин. При оценке результатов лечения на отдаленном этапе (21–28 дней) показатели клинического излечения были идентичными в обеих группах (89 %): у 256 из 287 и у 257 из 289 больных. Среди возбудителей наиболее часто встречались *H. influenzae* (37 %), *S. pneumoniae* (31 %) и *M. catarrhalis* (18 %). Хотя показатели бактериологической эрадикации патогена через 7 и 14 дней после окончания лечения моксифлоксацином были выше (91,3 и 77 %), чем таковые после терапии кларитромицином (68,4 и 62,3 %), через 28–35 дней бактериологическая эффективность обоих препаратов не различалась (79,8 и 77,5 %). Через 2 недели после лечения моксифлоксацином и кларитромицином число персистирующих штаммов *H. influenzae* составило 2,3 и 32,6 %, *S. pneumoniae* — 2,6 и 2,8 %, *M. catarrhalis* — 6,3 и 0 % соответственно [16].

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований позволяют рассматривать кларитромицин как полноценную альтернативу аминопенициллинам при обострении хронического бронхита.

Внебольничная пневмония

Несмотря на то, что пневмонию могут вызвать более 100 инфекционных агентов, большинство случаев заболевания вызывается достаточно ограниченным числом патогенов. Наиболее частым возбудителем болезни среди всех возрастных групп по-прежнему остается пневмококк. Два других этиологических агента — *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* — отличаются более высокой патогенностью и гораздо чаще (20–30 %) фигурируют в качестве возбудителей внебольничной пневмонии у лиц моложе 35 лет; их вклад в развитие заболевания у пациентов старших возрастных групп представляется менее значимым (1–9 %). Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, реже — другие возбудители) встречаются в основном у больных с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, застойная недостаточность кровообращения, почечная или печеночная недостаточность и др.).

При лечении внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях предпочтение отдается назначению антибиотиков *per os*. В случаях тяжелого течения заболевания высокоэффективна ступенчатая терапия, которая предполагает 2-этапное применение антибиотиков, т. е. переход с парентерального на пероральный путь введения при стабилизации течения или улучшении клинической картины (как правило, через 2–3 дня после начала лечения). Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование парентеральной и пероральной лекарственной формы одного и того же препарата, что обеспечивает преемственность лечения.

Как видно из табл. 4, эффективность кларитромицина при данной нозологической форме колеблется от 86 до 100 % и сопоставима с таковой при лечении препаратами сравнения, в т. ч. "антипневмококковыми" фторхинолонами. Так, в ходе многоцентрового международного исследования [17], включавшего в себя 531 больного с внебольничной пневмонией, сопоставляли эффективность 10-дневного курса моксифлоксацина по 200 и 400 мг в сутки и кларитромицина по 500 мг 2 раза в сутки. По окончании терапии показатели клинического успеха во всех группах были одинаковыми (94 %). При обследовании через 21–28 дней после завершения лечения клинический эффект зарегистрирован в 90,7, 92,8 и 92,2 % случаев соответственно. В целом бактериологический эффект моксифлоксацина составил 72,5 (200 мг) и 78,7 % (400 мг), кларитромицина — 70,7 %. Эрадикация *S. pneumoniae* отмечена в 95, 95,5 и 91 %, *H. influenzae* — в 100, 100 и 83,3 %, *M. catarrhalis* — в 0, 80 и 100 %, *K. pneumoniae* — по 50 % в каждой группе. Среди больных с атипичными пневмониями эффективность вышеуказанных схем составила 95, 95 и 94 %, в т. ч. при микоплазменной инфекции — 93, 92 и 94 %, при хламидийной — 87, 100 и 91 %.

В соответствии с Российскими рекомендациями, кларитромицин наряду с аминопенициллинами и другими макролидами рассматривается в качестве препарата 1-го ряда при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний. При этом макролидам следует отдавать предпочтение, в первую очередь при непереносимости β-лактамов антибиотиков или при подозрении на атипичную пневмонию (микоплазмы, хламидии). Кроме того, кларитромицин или другие макролиды могут назначаться как вместо, так и в дополнение к β-лактамам при недостаточной эффективности последних в стартовом режиме терапии внебольничной пневмонии [18].

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. В последние годы все активнее изучается влияние макролидов, в т. ч. кларитромицина, на медиаторы, участвующие в защите макроорганизма от микробов и развитии воспаления. Эти работы являются частью исследований иммуномодулирующей активности антимикробных средств, цель которых — оптимизация терапии инфекционных заболеваний,

сопровождающихся иммунодефицитом и усилением воспалительного ответа. С другой стороны, выявлена терапевтическая эффективность некоторых противомикробных средств, к числу которых принадлежат макролиды, при воспалительных заболеваниях неинфекционной природы.

Установлено, что кларитромицин способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин и джозамицин. Выявлен синергидный бактерицидный эффект при сочетании кларитромицина с системой комплемента сыворотки. Показано увеличение активности Т-хелперов в присутствии кларитромицина, что, по всей видимости, имеет значение при лечении бактериальных инфекций, осложненных вирусными суперинфекциями. Наряду с этим кларитромицин обладает противовоспалительной активностью, влияя на продукцию цитокинов, участвующих в развитии воспаления (снижение выброса интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли-α; повышение синтеза IL-10 и, возможно, IL-4) [19–21].

Показано, что у больных с респираторными инфекциями кларитромицин подавляет образование мокроты и улучшает ее реологические свойства. Так, в ходе двойного слепого сравнительного исследования

Таблица 4

Сравнительная эффективность кларитромицина при лечении внебольничной пневмонии

Препарат сравнения, доза (длительность лечения в днях)	Число больных	Эффективность, %		Ссылка
		Клиническая	Бактериологическая	
КЛАР 250–500 x 2 (14)	23	100	86	[38]
ЭРИТ 250–500 x 4 (14)	15	93	92	
КЛАР 500 x 2 (10)	28	89	-	[39]
РОКС 150 x 2 (10)	28	82	-	
ЭРИТ 500 x 4 (10)	22	73	-	
КЛАР 500 x 2 (≤ 14)	47	91	86	[40]
ДЖМ 1 000 x 2 (≤ 14)	23	87	90	
КЛАР 500 x 2 (10)*	56	86	-	[41]
АМ / КЛ 625 x 3 (10)**	56	84	-	
КЛАР 500 x 2 (10)	182	95	96	[42]
МФЛ 400 x 1 (10)	183	97	97	
КЛАР 250 x 2 (10)	175	89	91	[43]
СФЛ 200 x 1 (10)***	167	89	97	
КЛАР 500 x 2 (10)	212	89	97	[44]
ТЛТМ 800 x 1 (10)	204	88	88	

Примечание: * — в течение первых 3–5 дней — 500 мг x 2 раза / сут. внутривенно; ** — в течение первых 3–5 дней — 1 200 мг x 3 раза / сут. внутривенно; *** — 1-я доза составляла 400 мг; РОКС — рокситромицин; ДЖМ — джозамицин; ТЛТМ — телитромицин.

назначение кларитромицина пациентам с хроническим бронхитом или бронхоэктатической болезнью приводило к достоверному ($p < 0,05$) снижению количества мокроты, по сравнению с исходным уровнем, в то время как при лечении амоксициллином или цефаклором подобного эффекта не наблюдалось [22]. Длительное применение низких доз кларитромицина у больных бронхиальной астмой приводит к существенной позитивной динамике показателей функциональных дыхательных тестов и улучшению качества жизни вплоть до отмены преднизолона при гормоназависимых формах заболевания [23–25].

Противовоспалительный и иммуномодулирующий потенциал кларитромицина, по всей вероятности, в большей степени будет востребован в ближайшем будущем. Об этом свидетельствуют положительные результаты применения препарата у пациентов с ревматоидным артритом, болезнью Стилла у взрослых, а также при лечении некоторых онкологических заболеваний [26–28].

Нежелательные реакции

В целом переносимость кларитромицина хорошая. По сводным данным, частота побочных реакций составляла 21,2 % среди взрослых больных и 29,0 % среди детей (табл. 5). Наиболее часто отмечались расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота (3,8 %), диарея (3 %), абдоминалгии (1,9 %), диспепсия (1,6 %). У детей несколько чаще наблюдалась рвота (6,3 %), кожные высыпания (2,8 %), лихорадка (2,0 %) и ринит (2,1 %). В подавляющем большинстве случаев нежелательные реакции были слабо или умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения. Серьезные побочные эффекты, повлекшие за собой отмену препарата, отмечены в 3 % случаев среди взрослого контингента пациентов и в 1,7 % среди детей.

По данным, полученным в ходе сравнительных исследований, общая частота побочных эффектов при применении кларитромицина была достоверно меньшей, чем при лечении другими макролидами (19,7 и 27,1 % соответственно, $p < 0,001$). Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта также отмечались достоверно реже при лечении кларитромицином, по сравнению с эритромицином (12,6 и 22,9 % соответственно, $p < 0,001$) и джозамицином (5,0 и 7,2 %, соответственно, $p = 0,3$). Частота побочных реакций при применении кларитромицина, пенициллинов (феноксиметилпенициллин, ампициллин, амоксициллин) и цефадроксилы значимо не различалась [29, 30].

Лекарственные взаимодействия

Абсолютное большинство лекарственных взаимодействий кларитромицина обусловлено его мощным ингибирующим влиянием на окислительную ферментную систему печени путем образования неактивных комплексов с цитохромом Р 450. Таким образом, нарушается печеночная биотрансформация других

препаратов, что ведет к повышению их концентрации в крови и, как следствие, нарастанию риска токсических эффектов. Данное фармакокинетическое взаимодействие наиболее отчетливо проявляется при одновременном назначении кларитромицина с карбамазепином, тиазоламом, мидазоламом, флюоксетином, фенитоином, теофиллином, варфарином (равно и другими непрямыми антикоагулянтами), эрготамином, циклоспорином. В подобных ситуациях требуется тщательное наблюдение за больными и нередко коррекция режима дозирования указанных препаратов.

Необходимо избегать одновременного назначения кларитромицина с антигистаминными препаратами терфенадином и астемизолом, а также прокинетиком цизапридом по причине высокого риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Кларитромицин может повышать биодоступность дигоксина и, как следствие, усиливать его действие при приеме внутрь. Предполагаемый механизм этого взаимодействия — ингибция микрофлоры толстой кишки, которая инактивирует дигоксин. Сочетанное применение кларитромицина и рифабутина может привести к повышению сывороточной концентрации последнего и развитию токсических реакций (увеит, нейтропения) [31, 32].

Таблица 5
Частота побочных эффектов при лечении
Кларитромицином [29, 30]

Побочные реакции	Частота, %	
	Взрослые ($n = 3\ 768$)	Дети ($n = 1\ 676$)
Общие жалобы	4,4	8,6
Сердечно-сосудистые нарушения	0,8	0,1
Желудочно-кишечные расстройства	11,7	15,5
Гематологические отклонения	0,9	0,7
Нарушения метаболизма	1,6	1,1
Костно-мышечные расстройства	0,4	0,1
Неврологические симптомы	2,1	1,1
Дыхательные расстройства	1,2	5,0
Кожные реакции	1,6	3,6
Расстройства со стороны органов чувств	2,3	2,1
Урогенитальные нарушения	1,2	0,4
Всего	21,2	29,0

Заключение

Кларитромицин наряду с широким спектром анти-микробной активности обладает улучшенными, по сравнению с Эритромицином, фармакокинетическими характеристиками, в т. ч. устойчивостью в кислой среде, стабильной биодоступностью, более длительным периодом полувыведения и лучшим проникновением в ткани. Мировой опыт клинического применения кларитромицина дает возможность назначать его в качестве препарата 1-го ряда или альтернативного средства при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, а также инфекциях другой локализации (кожа и мягкие ткани, урогенитальный тракт, гелико-бактериоз, микобактериоз у больных иммунодефицитом). В будущем применение кларитромицина, несомненно, будет расширяться, в т. ч. в соответствии с новыми показаниями, не связанными с его антибак-териальным действием.

В России одним из препаратов данной группы антибиотиков является препарат Клеримед (таб. 250 и 500 мг № 14) фармацевтической компании "Медоке-ми" (Кипр, Греция), прошедший клинические испыта-ния и разрешенный для широкого применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kees F., Wellemboer M., Grobecker H. Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg o.i.d. and 250 mg b.i.d. in vol-unteers. *Infection* 1995; 23: 168-172.
2. Каманин Е.И., Егорова О.А. Острый средний отит у детей: клиническое значение и антибактериальная терапия. *Клин. ан-тимикроб. химиотер.* 2000; 2 (2): 57-62.
3. Choi Y.S., Choo M.J. Evaluation of the efficacy and safety of clar-ithromycin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. In: The 3rd International conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.13.05.
4. Holm S.E. Reasons for failures in penicillin treatment of strepto-coccal tonsillitis and possible alternatives. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13 (suppl. 1): 66-70.
5. Brook I., Gober A.E. Role of bacterial interference and β -lacta-mase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate Group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995; 121 (12): 1405-1409.
6. Kaplan E.L., Gooch W.M., Notario G.F. et al. Macrolide thera-py of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal erad-ication than 5 days (azithromycin). *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 1798-1802.
7. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimi-crobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1993; 44 (1): 117-164.
8. Rico Mendez F.G., Sanchez J., Abate E. et al. Efficacy and safe-ty of clarithromycin in the treatment of ambulatory patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. In: 3rd International conference macrolides azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.11.07.
9. Adam D. Clarithromycin 250 mg b.i.d. for 5 of 10 days in the treatment of adult patients with purulent bronchitis. *Infection* 1993; 21 (4): 265-271.
10. Notario G., Reitmeier R., Hom R. Clarithromycin 250 mg BID in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis with COPD. In: 3rd International conference macro-lides, azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.11.06.
11. Spiritus E. Clarithromycin in the treatment of bacterial exacer-bations of chronic bronchitis in smokers. *Curr. Ther. Res.* 1995; 56: 16-23.
12. Ziering W., McElvaine P. Randomized comparison of once-daily cefbuten and twice-daily clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 1998; 26 (1): 68-75.
13. Leophonte P., Chauvin J.P. Safety and efficacy of clarithromycin compared with cefpodoxim proxetil in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: 3rd International conference macrolides azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr. 11.05.
14. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, suscepti-bility, and treatment of acute bacterial exacerbations of compli-cated chronic bronchitis in the primary care setting ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis study Group. *Clin. Ther.* 1998; 20 (5): 885-900.
15. Lipsky B.A., Unowsky J., Zhang H. et al. Treating acute bac-terial exacerbations of chronic bronchitis in patients unresponsive to previous therapy: sparifloxacin versus clarithromycin. *Clin. Ther.* 1999; 21 (6): 954-965.
16. Wilson R., Kubin R., Ballin J. et al. Five day moxifloxacin ther-apy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treat-ment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44 (4): 501-513.
17. Hoffken G., Meyer H.P., Winter J. et al. The efficacy and safe-ty of two oral moxifloxacin regimens to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2001; 95: 553-564.
18. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Вне-больничная пневмония у взрослых: практические рекоменда-ции по диагностике, лечению и профилактике. (Пособие для врачей). *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (3): 198-224.
19. Labro M.T. Antiinflammatory activity of macrolides: a new ther-apeutic potential? *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (suppl. B): 37-46.
20. Labro M.T. Macrolide antibiotics: current and future uses. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5 (3): 541-550.
21. Basyigit I., Yildiz F., Ozkara S.K. et al. The effect of clar-ithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pul-monary disease: preliminary data. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38 (9): 1400-1405.
22. Tagaya E., Tamaoki J., Kondo M. et al. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002; 122 (1): 213-218.
23. Garey K.W., Rubinstein I., Gotfried M.H. et al. Long-term clar-ithromycin decreases prednisone requirements in elderly patients with prednisone-dependent asthma. *Chest* 2000; 118 (6): 1826-1827.
24. Kostadima E., Tsiodras S., Alexopoulos E.I. et al. Clarithro-mycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (5): 714-717.
25. Hatipoglu U., Rubinstein I. Low-dose, long-term macrolide thera-py in asthma: An overview. *Clin. Mol. Allergy* 2004; 2 (1): 2-4.
26. Saviola G., Abdi Ali L., Rossini P. et al. Clarithromycin in rheumatoid arthritis patients not responsive to disease-modifying antirheumatic drugs: an open, uncontrolled pilot study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (3): 373-378.
27. Saviola G., Abdi Ali L., Shams Eddin S. et al. Clarithromycin in adult-onset Still's disease. Case report with a 1-year follow-up. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004; 22 (3): 379-379.
28. Сазыкин Ю.О., Крестьянова И.Н., Иванов В.П. Кларитроми-цин и химиотерапия опухолей Антибиотики и химиотер. 2000; 45 (11): 3-5.
29. Guay D.R.P., Patterson D.R., Seipman N. et al. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical tri-als. *Drug Safety* 1993; 8 (5): 350-364.
30. Craft J.C., Siepman N. Overview of the safety profile of clar-ithromycin suspension in pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (suppl.): 142-147.
31. Bensoa C.A., Williams P.L., Cohn D.L. et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of

- Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 1289–1297.
32. *Pai M.P., Graci D.M., Amsden G.W.* Macrolide drug interactions: an update. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34: 495–513.
 33. *Яковлев В.П.* Новый макролидный антибиотик кларитромицин. *Клин. антимикроб. химиотер.* 1999; 2: 56–61.
 34. *Zhanet G.G., Dueck M., Hoban D.J. et al.* Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs* 2001; 61 (4): 443–498.
 35. *Yang H.S., Kim Y.J., Kim C.G.* Clinical efficacy of clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. In: The 3rd International conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.13.06.
 36. *Marchi E.* Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatient with acute maxillary sinusitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1990; 12: 19–24.
 37. *Karma P., Pukander J., Penttila M. et al.* The comparative efficacy and safety of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of outpatients with acute maxillary sinusitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl. A): 83–90.
 38. *Calhoun K.H., Hokanson J.A.* Multicenter comparison of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Arch. Fam. Med.* 1993; 2 (8): 837–840.
 39. *Dubois J., Saint-Pierre C., Tremblay C.* Efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J.* 1993; 72 (12): 804–810.
 40. *Gehanno P., Barry B., Chauvin J.P. et al.* [Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults]. *Pathol.Biol. (Paris)* 1996; 44 (4): 293–297.
 41. *Lasko B., Lau C.Y., Saint-Pierre C. et al.* Efficacy and safety of oral levofloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute sinusitis in adults: a multicenter, double-blind, randomized study. The Canadian Sinusitis Study Group. *J. Intern. Med.* Res. 1998; 26 (6): 281–291.
 42. *Stefansson P., Jacovides A., Jablonicky P. et al.* Cefuroxime axetil versus clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rhinology* 1998; 36 (4): 173–178.
 43. *Clifford K., Huck W., Shan M. et al.* Double blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. Sinusitis infection study group. *Ann.Otol. Rhinol. Laryngol.* 1999; 108 (4): 360–377.
 44. *Henry D.C., Moller D.J.Jr., Adelglass J. et al.* Comparison of sparflloxacin and clarithromycin in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. Sparflloxacin Multicenter AMS Study Group. *Clin. Ther.* 1999; 21 (2): 340–352.
 45. *Levenstein J.H.* Clarithromycin versus penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl. A): 67–74.
 46. *Bachand R.T.Jr.* Comparative study of clarithromycin and ampicillin in the treatment of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl. A): 91–100.
 47. *Stein G.E., Christensen S., Mummaw N.* Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10 (11): 949–953.
 48. *Still J.G., Hubbard W.C., Poole J.M. et al.* Comparison of clarithromycin and penicillin VK suspensions in the treatment of children with streptococcal pharyngitis and review of currently available alternative antibiotic therapies. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12 (suppl. 3): 134–141.
 49. *Padilla N., Figueroa R., Munos M.* Analysis of clarithromycin and propicillin in the management of streptococcal pharyngotonsillitis in children. *Clin. Drug Invest.* 1999; 18 (3): 183–188.
 50. *Kearsley N.L., Campbell A., Sanderson A.A. et al.* Comparison of clarithromycin suspension and amoxicillin syrup for the treatment of children with pharyngitis and/or tonsillitis. *Br. J. Gen. Pract.* 1977; 51 (3): 133–137.
 51. *Scaglione F.* Comparison of the clinical and bacteriological efficacy of clarithromycin and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 1990; 12: 25–33.
 52. *Padilla N., Diaz R., Munos M. et al.* Streptococcal pharyngotonsillitis in children: management with clarithromycin, azithromycin and propicillin. In: 5th International conference macrolides azalides streptogramins. Seville; 2000. abstr. 6.15.
 53. *Padilla N., Figueroa R., Del Rosario M. et al.* Management of pediatric streptococcal pharyngotonsillitis: a comparative analysis of clarithromycin. In: 2nd European congress chemotherapy 7th Biennale conference antimicrobial agents chemotherapy. Hamburg; 1998. abstr. M.201.
 54. *Craft J.C., Aynilian G., Cox S.* Clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia due to *M. pneumoniae* in adult and pediatric patients. In: 3rd International conference macrolides azalides streptogramins. Lisbon; 1996. abstr.2.15.
 55. *Hatipoglu O.N., Tasan Y.* A comparative efficacy and safety study of clarithromycin, roxithromycin and erythromycin stearate in mild pneumonia. *Yonsei Med. J.* 2000; 41 (3): 340–344.
 56. *Straneo G., Scarpazza G.* Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. *J. Intern. Med. Res.* 1990; 18 (2): 164–170.
 57. *Genne D., Siegrist H.H., Humair L. et al.* A comparative analysis of clarithromycin iv and amoxicillin-clavulanic acid iv in the treatment of community-acquired pneumonia. In: 4th International conference macrolides azalides streptogramins ketolides. Barcelona; 1998. abstr.10.16.
 58. *Fogarty C., Grossman C., Williams J.W. et al.* Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect. Med.* 1999; 16 (1): 748–753.
 59. *Ramirez J., Unowsky J., Talbot G. et al.* Sparflloxacin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 1999; 21 (1): 103–117.
 60. *Mathers Dunbar L., Hassman J., Tellier G.* Efficacy and tolerability of once-daily oral telithromycin compared with clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Ther.* 2004; 26 (1): 48–62.

Поступила 23.11.04