

48. Minshall E., Leung D.Y.M., Martin R.J. et al. Eosinophil-associated TGF β mRNA expression and airway fibrosis in bronchial asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1997; 17: 326–333.
49. Mungan D., Misirligil Z., Sin B. et al. Cyclosporin in steroid dependent asthma. *Allergol. Immunopathol.* 1995; 23 (5): 202–206.
50. Munger J.S., Huang X., Kawakatsu H. et al. The integrin 6 binds and activates latent TGF 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999; 96: 319–328.
51. Nizankowska E., Soja J., Pinis G. et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (7): 1091–1099.
52. Onizuka R., Ishibatake H., Tanaka M., Kumamoto K. An investigation of the clinical utility of serum interleukin-5 measurements in bronchial asthma patients. *Jpn J. Thorac. Dis.* 1997; 35 (11): 1215–1222.
53. Panettieri R.A.Jr., Goldie R.G., Rigby P.J. et al. Endothelin-1-induced potentiation of human airway smooth muscle proliferation: an ETA receptor-mediated phenomenon. *Br. J. Pharmacol.* 1996; 118 (1): 191–197.
54. Pesci A., Rossi G., Bertorelli G. et al. Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patient with chronic bronchitis. *Am. J. Crit. Care Med.* 1994; 86: 642–646.
55. Roche W.R. Fibroblasts and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 545–548.
56. Roche W.R. Myofibroblasts II. *J. Pathol.* 1990; 161: 281–282.
57. Sanz M.L., Parra A., Prieto I. et al. Serum eosinophil peroxidase (EPO) levels in asthmatic patients. *Allergy* 1997; 52 (4): 417–422.
58. Schatz M., Dudi J., Zeiger R.S. et al. Osteoporosis in corticosteroid-treated asthmatic patients: clinical correlates. *Allergy Proc.* 1993; 14 (5): 341–345.
59. Sher E.R., Leung D.Y.M., Surs W. et al. Steroid resistant asthma: Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J.Clin. Invest.* 1994; 93: 33–39.
60. Virchow J.C.Jr., Kroegel C., Walker C., Matthys H. Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98 (5, pt 2): 27–33.
61. Vrugt B., Djukanovich R., Bron A., Aalbers R. New insights into the pathogenesis of severe corticosteroid-dependent asthma. *Ibid.* 22–26.
62. Walker C., Kaegi M.K., Braun P. et al. Activated T-cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *Ibid.* 1991; 88: 935–942.
63. Wenzel S.E., Szeffler S.J., Leung D.Y. et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, pt 1): 737–743.

Поступила 09.12.00

© ЯКОВЛЕВ С.В., ЮТАНОВА Н.С., 2003

УДК 616.2-022.7-085.33

С.В.Яковлев, Н.С.Ютанова

КЛАРИТРОМИЦИН — ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЙ МАКРОЛИДНЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Макролидные антибиотики более 40 лет применяются в медицине. Первый препарат этого класса — эритромицин был внедрен в практику в 1952 г., спустя три года появились еще два препарата — олеандомицин и спирамицин. До середины 80-х годов прошлого века макролиды применялись ограниченно, в основном при инфекциях верхних дыхательных путей. Однако в последние годы частота применения макролидов увеличилась, также расширились показания к их назначению [3,17].

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков, из них около 8 применяются в клинике. Наиболее хорошо изучена группа 14-членных макролидов, среди которых имеется природный антибиотик эритромицин и несколько полусинтетических препаратов. Недостатками эритромицина являются низкая стабильность в кислой среде, в связи с чем он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, быстрая элиминация, что требует частого дозирования, а также проблемы переносимости. Эти

недостатки, ограничивающие применение эритромицина, способствовали поиску новых высокоактивных макролидных антибиотиков.

В последние годы были синтезированы макролиды с улучшенными физико-химическими, биологическими и фармакокинетическими свойствами. Среди 14-членных макролидов получены препараты, которые имеют близкий с эритромицином спектр антимикробной активности, но существенно более устойчивы к кислотному гидролизу и лучше всасываются при приеме внутрь. К числу таких препаратов принадлежит кларитромицин. Кларитромицин является полусинтетическим макролидом, в котором лактонное кольцо соединено с двумя сахарами. В отличие от эритромицина в лактонном кольце кларитромицина в 6-й позиции атом водорода замещен на метильную группу, которая обуславливает кислотную стабильность препарата и улучшенные фармакокинетические свойства. Основной метаболит кларитромицина — 14-гидроксикларитромицин (14-ГКМ) также обла-

дает антимикробной активностью, синергидной с основным препаратом в отношении некоторых бактерий, прежде всего *Haemophilus influenzae*.

Антимикробная активность

Кларитромицин является одним из самых активных макролидных антибиотиков *in vitro* в отношении основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей. Кларитромицин превосходит другие 14-членные макролиды (эритромицин, рокситромицин) и азитромицин по действию на стрептококки (*Streptococcus pyogenes*), пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), легионеллы и хламидии и примерно равен другим препаратам по действию на микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*) и *Moraxella catarrhalis* (табл.1). В отношении гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*) кларитромицин уступает азитромицину, однако в комбинации с 14-ГКМ его активность существенно повышается [14]. Кларитромицин также проявляет высокую активность в отношении других грамположительных бактерий (*Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, оксациллинчувствительных коагулазонегативных стафилококков, анаэробных кокков) и некоторых грамотрицательных бактерий — *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori* (в отношении последнего микроорганизма кларитромицин превосходит другие препараты); другие грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладают природной устойчивостью к макролидным антибиотикам.

Антимикробная активность 14-ГКМ несколько уступает кларитромицину в отношении большинства микроорганизмов, однако в отношении *H.influenzae* он более активен [14]. В отношении многих возбу-

дителей респираторных инфекций (*H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Legionella spp.*, *S.aureus*) кларитромицин и 14-ГКМ действуют синергидно [4,8].

В последние годы актуальной стала проблема устойчивости респираторных патогенов (*Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae*) к макролидным антибиотикам. В Европейских странах уровень устойчивости *Streptococcus pyogenes* к макролидам составляет 3,7–13,3%, причем преобладает М-фенотип (устойчивость к 14- и 15-членным макролидам и сохранение чувствительности к 16-членным макролидам и линкозамидам) [5]. У *S.pyogenes* наблюдается полная перекрестная устойчивость к эритромицину, кларитромицину и азитромицину.

Уровень устойчивости *S.pneumoniae* к кларитромицину и другим макролидам в России не высокий: в европейской части России нечувствительных к кларитромицину штаммов 2,8% (наименьшая устойчивость среди макролидов), а в азиатской — 5,2%. Аналогичные цифры для пенициллина составляют 9,6 и 13,9% [10].

По данным 4-летнего мониторинга резистентности в Москве, устойчивость пневмококков к кларитромицину в 2000–2001 г. составила 6,6% (наименьший уровень среди макролидов) [6]. По данным этих же авторов, в 2002 г. уровень устойчивости *S.pneumoniae* к макролидам увеличился до 15%. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ *S.pneumoniae* для эритромицина и кларитромицина составили 0,032 и 4,0 мкг/мл, для азитромицина — 0,064 и 8,0 мкг/мл.

Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность

Установлено, что кларитромицин обладает иммуностимулирующими свойствами [11,13]. В частности, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, увеличивает дегрануляцию

Таблица 1

Активность кларитромицина и других макролидов *in vitro* (МПК₅₀, мг/л) в отношении наиболее частых возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей [1,2]

Микроорганизмы	Кларитромицин	Эритромицин	Рокситромицин	Азитромицин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,015	0,03	0,03	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,015	0,03	0,06	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06	0,12	0,25	0,12
<i>Haemophilus influenzae</i>	4–8 (1*)	4	8	0,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,25	1	0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	<0,125	0,5	<0,125	<0,125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,03	0,01	0,03	0,001
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0,007	0,06	0,25	0,5

* В сочетании с 14-гидроксикларитромицином.

фагоцитов, бактерицидную активность лейкоцитов, а также увеличивает активность Т-киллеров. Кларитромицин обладает местным противовоспалительным действием, которое обусловлено торможением продукции цитокинов, уменьшением гиперсекреции слизи и мокроты в дыхательных путях и уменьшением вязкости мокроты [1]. Эти свойства кларитромицина могут оказывать дополнительный эффект (помимо антибактериального) при лечении хронических инфекций дыхательных путей, таких как отит, синусит, бронхит.

Фармакокинетика

Кларитромицин быстро всасывается при приеме внутрь, максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч; биодоступность препарата составляет около 55% [12]. Всасываемость кларитромицина не изменяется при приеме пищи. После однократного приема кларитромицина внутрь в дозе 250 и 500 мг в крови создаются максимальные концентрации, превышающие МПК для основных респираторных патогенов (табл.2).

Кларитромицин хорошо проникает в жидкости и ткани организма, объем распределения составляет в среднем 240 л, связывание с белками сыворотки — 42–70% [14]. Концентрации кларитромицина в легочной ткани, бронхиальном секрете, экссудате среднего уха, миндалинах и мокроте в несколько раз превышают сывороточные и более длительно сохраняются на терапевтическом уровне. Кларитромицин в очень высоких концентрациях накапливается в клетках: концентрации препарата в альвеолярных макрофагах превышают внеклеточные в 94 раза, а в мононуклеарных клетках — в 20 раз [9].

Кларитромицин метаболизирует в организме с образованием активного метаболита — 14-ГКМ, период полувыведения которого больше, чем основного препарата. Частично кларитромицин экскретируется с

мочой в неизмененном виде, частично — в виде метаболита; от 6 до 11% препарата выводится с фекалиями.

Клиническое применение

Кларитромицин с высокой эффективностью применяется при различных внебольничных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей: стрептококковом тонзиллофарингите, синусите, обострении хронического бронхита, пневмонии.

Тонзиллофарингит. Клиническая эффективность кларитромицина при остром тонзиллите и остром фарингите составляет >90%. В сравнительных исследованиях показано, что кларитромицин в дозе 250 мг с интервалом 12 ч в течение 10 дней не уступает по клинической и бактериологической эффективности феноксиметилпенициллину и эритромицину. В одном исследовании показано, что при одинаковой клинической эффективности кларитромицин приводил к более полной эрадикации стрептококков, чем феноксиметилпенициллин [15].

Синусит. При остром синусите положительный клинический эффект на фоне применения кларитромицина достигается у 80 — 98% больных [14]; при хронических инфекциях эффект препарата менее выражен. Показана одинаковая клиническая эффективность кларитромицина в сравнении с ампициллином, амоксициллином, амоксициллин/клавуланатом и цефаклором.

Пневмония и бронхит. Отмечается высокая клиническая эффективность кларитромицина при лечении инфекций нижних дыхательных путей при применении препарата в дозах 250 или 500 мг с интервалом 12 ч. Высокая клиническая и бактериологическая эффективность кларитромицина показана при инфекциях, вызванных *S.pneumoniae*, а также при атипичных пневмониях, вызванных хламидиями, микоплазмами, легионеллами. По клинической эффективности кла-

Таблица 2

Фармакокинетические параметры кларитромицина и его 14-ГКМ после однократного приема внутрь в дозах 250 и 500 мг [12]

Параметр	250 мг		500 мг	
	кларитромицин	14-ГКМ	кларитромицин	14-ГКМ
$C_{\max}$, мг/л	1,0	0,63	2,41	0,66
$C_{\min}$, мг/л	0,19	0,20	0,73	0,32
AUC, мг/л·ч	6,3	4,5	18,9	6,0
$T_{1/2}$, ч	3,5	4,7	4,9	7,2
Cl_r , мл/мин	195	122	168	140
Экскреция с мочой, %	18	12	36	9,6

Примечание. $C_{\max}$ — максимальные концентрации в крови, $C_{\min}$ — минимальные (перед очередным приемом) концентрации в крови, AUC — площадь под кривой концентрация — время, $T_{1/2}$ — период полувыведения, Cl_r — почечный клиренс.

ритромицин не уступает пероральным пенициллинам и цефалоспорином (ампициллину, амоксициллину, амоксициллин/клавуланату, цефаклору, цефуроксим аксетилу, цефиксиму), а при внебольничной пневмонии — другим макролидам (эритромицину, рокситромицину, джозамицину) [14]. В некоторых работах, однако, показана более низкая эффективность макролидов по сравнению с новыми фторхинолонами у пациентов с обострением хронического бронхита.

Побочные эффекты

В большинстве исследований отмечается хорошая переносимость кларитромицина. По сводным данным контролируемых исследований при лечении кларитромицином 4291 больного нежелательные явления наблюдались у 19,6%, среди которых чаще регистрировались тошнота (3%), диарея (3%), диспепсия (2%), боли в животе (2%), головная боль (1%) [14].

В другом обобщающем исследовании отмечено, что наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне кларитромицина были желудочно-кишечные нарушения — тошнота (3,8%), диарея (3%), боли в животе (1,9%), диспепсия (1,6%), изменение вкуса (1,5%), рвота (1,1%) [7].

В сравнительных исследованиях показано, что частота побочных эффектов при применении кларитромицина была одинаковой с азитромицином, рокситромицином, амоксициллином и меньшей по сравнению с эритромицином.

Дозирование

У взрослых при остром тонзиллофарингите кларитромицин назначают внутрь в дозе 250 мг каждые 12 ч; длительность лечения при тонзиллофарингите составляет 10 дней. При внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита и остром синусите целесообразно использовать более высокие дозы препарата — по 500 мг каждые 12 ч. Длительность лечения при бронхите составляет 7–10 дней, при пневмонии — 5–7 дней, при остром синусите — 10–14 дней. У детей кларитромицин назначают из расчета 7,5 мг/кг 2 раза в день.

Место кларитромицина при лечении инфекций дыхательных путей

Кларитромицин является высокоэффективным макролидным антибиотиком при лечении различных внебольничных инфекций дыхательных путей. По сравнению с эритромицином кларитромицин характеризуется стабильностью в кислой среде, лучшей всасываемостью при приеме внутрь, которая не зависит от приема пищи, меньшей кратностью приема и лучшей переносимостью.

Кларитромицин является одним из самых активных *in vitro* макролидных антибиотиков, причем эта активность увеличивается *in vivo* благодаря образованию в организме активного метаболита, также обладающего антимикробными свойствами. Кларитромицин создает высокие концентрации в крови,

тканях и клетках, превышающие МПК для основных возбудителей инфекций дыхательных путей. Наличием активного метаболита и высокими тканевыми и внутриклеточными концентрациями препарата можно объяснить тот факт, что кларитромицин проявляет высокую клиническую эффективность даже при наличии инфекции, вызванной слабочувствительными микроорганизмами (например, *H. influenzae*).

На основании клинических и фармакодинамических исследований было установлено, что адекватная суточная доза кларитромицина составляет (в зависимости от тяжести инфекции) 500–1000 мг, разделенная на 2 приема [13].

Нами ранее было показано [18], что кларитромицин характеризуется наилучшими фармакодинамическими показателями среди макролидных антибиотиков в отношении респираторных патогенов, поэтому может рассматриваться как макролид выбора при внебольничной пневмонии и бронхите.

В качестве альтернативы бета-лактамам кларитромицин может применяться для лечения стрептококкового тонзиллита/фарингита у детей и острого бактериального синусита у взрослых и детей.

Кларитромицин в качестве средства 1-го ряда входит в рекомендованные схемы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в России [2], причем может назначаться как в амбулаторной практике, так и в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике/ Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. М.; 2003.
3. Ball P. Therapeutic considerations for the management of respiratory tract infections. The role of new macrolides and fluoroquinolones. Infect. in Med. 1991; 8 (suppl.A): 7–17.
4. Bergeron M.G., Bernier M., L'Eciyer J. In vitro activity of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite against beta-lactamase positive and negative strains of haemophilus influenzae. In: 1st International conference on the macrolides, azalides and streptogramins. Santa Fe, New Mexico, 1992. 25–26.
5. Georgopoulos A., Sauermann R., Gattringer R. et al. Resistance of S.pneumoniae to macrolides and other antibiotics in Central Europe. In: 42nd ICAAC. San Diego; 2002. 166, abstr. E-1658.
6. Grudinina S.A., Egorov A.M., Zubkov M.M., Sidorenko S.V. Four-year surveillance of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae in Moscow. ICMAS-KO 6. Bologna; 2002. Abstr. 3.31.
7. Guay D.R., Patterson R., Seipman N., Craft J.C. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. Drug Safety 1993; 8 (5): 350–364.
8. Jones R.N., Erwin M.E., Barrett M.S. In vitro activity of clarithromycin and 14-OH clarithromycin alone and in combination against Legionella species. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1990; 9: 846–848.
9. Kees F., Wellenhofer M., Grobecker H. Serum and cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg q.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers. Infection 1995; 23: 168–172.
10. Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Kosowska K. et al. Comparison of antimicrobial resistance of nasopharyngeal pneumococci from children from day care centers in European and Asian Russia. In: 43rd ICAAC. Chicago; 2002. 130, abstr. C2-937.
11. Labro M.T. Pharmacology of spiramycin in comparison with other macrolides. Drug Invest. 1993; 6 (suppl.1): 15–28.

12. Neu H.C. The development of macrolides: clarithromycin in perspective. J. Antimicrob. Chemother. 1991; 27 (suppl.A): 1–9.
13. Periti P., Mazzei T. Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosages regimen. J. Chemother. 1999; 11 (1): 11–27.
14. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1992; 44 (1): 117–124.
15. Srock C.G. Clarithromycin vs penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. J. Fam. Pract. 1992; 35: 622–626.
16. Takeda H., Miura H., Kawahira M. et al. Long-term administration study on TE-031 (A-56268) in treatment of diffuse pan-bronchiolitis. Kansenshogaki Zasshi 1989; 63: 71–78.
17. Williams J.D., Sefton A.M. Comparison of macrolide antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 1993; 31 (suppl.C): 11–26.
18. Yutanova N.S., Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Grudinina S.A. Pharmacodynamic of new slowly-released pharmaceutical form of clarithromycin for pneumococcal pneumonia. In: 10th Scientific meeting European society of chemotherapy infectious diseases. Vienna; 2003. Abstr. F5.

Поступила 06.11.03

Лекции

© КНЯЖЕСКАЯ Н.П., ПОТАПОВА М.О., 2003

УДК 616.248–085.276

Н.П.Княжеская, М.О.Потапова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ

Большинство людей хорошо переносят аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), особенно, если принимают их в течение короткого времени. Однако некоторые пациенты являются исключением из этого правила. Больные бронхиальной астмой (БА), как правило, используют НПВП по поводу различных недомоганий, при этом не отдавая себе отчета в потенциальном риске такого лечения. В настоящее время практически во всех инструкциях к НПВП содержится указание на необходимость осторожного применения их у больных БА. В этой статье мы постараемся ответить на вопрос, почему ряд пациентов с БА не могут принимать НПВП.

Определение бронхиальной астмы

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление приводит к гиперреактивности дыхательных путей, что в свою очередь вызывает повторные эпизоды хрипов, одышки, стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией бронхиального дерева, которая нередко обратима — спонтанно или под влиянием лечения [6].

Одним из наиболее часто встречающихся клинико-патогенетических вариантов заболевания является аспириновая астма (АА). Этот термин используют, когда одним из бронхоконстрикторных факторов у больного являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе и ацетилсалициловая кислота.

История вопроса

Аспирин применяется в клинической практике с 1899 г. как анальгетик и жаропонижающий препарат, и уже в 1903 г. Dr.Franke (Германия) описал у себя аллергическую реакцию в виде бронхоспазма и шока на прием аспирина. В 1905 г. Barnett описал и опубликовал два случая затрудненного дыхания при приеме аспирина. В 1919 г. Francis выявил зависимость между полипозным ринитом и гиперчувствительностью к аспирину. В 1922 г. Widal впервые установил зависимость между непереносимостью аспирина, полипозным ринитом и БА. В 1968 г. Samter и Beers снова описали этот симптомокомплекс, который назвали "аспириновой триадой". С этого времени врачи-пульмонологи узнали много нового об эпидемиологии, клинических проявлениях и патофизиологии непереносимости аспирина и других НПВП у больных БА. Ключевым является вопрос, почему только у части больных БА отмечается непе-