

УДК 616-035.1

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ И МАКРОЛИДЫ: ФРАГМЕНТЫ ПОНИМАНИЯ ANTIBIOTIC THERAPY AND MACROLIDES: FRAGMENTS OF UNDERSTANDING

**Э.М. Ходош^{1,2}, О.А. Ефремова³, Е.В. Ефименко³
Je.M. Khodosh^{1,2}, O.A. Efremova³, E.V. Efimenko³**

¹⁾ Харьковская медицинская академия последипломного образования
Украина, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58

²⁾ Харьковская городская клиническая больница № 13
Украина, 61072, г. Харьков, проспект Ю.Гагарина, 137

³⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

¹⁾ Kharkov medical academy of postdegree education
Ukraine, 61176, Kharkov, Korchagintsev St., 58

²⁾ Kharkov city clinical hospital №13
Ukraine, 61072, Kharkov, Yu. Gagarin Av., 137

³⁾ Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: gen_khodosh@mail.ru

Аннотация. Неизбежное следствие широкого применения антимикробных средств – появление устойчивых (резистентных) возбудителей, что заставляет искать все новые и новые антибиотики, а также ведет к удорожанию медицинской помощи. За последние десятилетия темпы разработки антимикробных препаратов резко сократились. Поэтому для успешного лечения бактериальных инфекций необходимо более рационально и избирательно подходить к назначению существующих антибиотиков, что требует от врача клинического мышления и достаточных знаний в области клиники, фармакологии и микробиологии.

В статье представлены некоторые аспекты клинико-фармакологического действия антибиотиков при внебольничной пневмонии с акцентом на макролиды. Рассуждения касаются проблем в антибиотикотерапии, устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, фармакодинамике и фармакокинетике макролидов, особенностям их применения при внебольничных пневмониях.

Resume. The results of widespread use of antimicrobial agents - emergence of resistant pathogens that makes us look more and more antibiotics, and leads to a rise in the cost of medical care. Over the past decade, the pace of development of antimicrobial drugs has fallen sharply. Therefore, for the successful treatment of bacterial infections must be more rational and selective approach to the appointment of existing antibiotics that require a doctor's clinical thinking and sufficient knowledge in the field of clinical pharmacology and microbiology.

The article presents some aspects of clinical and pharmacological actions antibiotics for community-acquired pneumonia, with an emphasis on macrolides. The arguments relating to problems in the antibiotic therapy, resistance of microorganisms to antibiotics, pharmacodynamics and pharmacokinetics of macrolides, especially their use in community-acquired pneumonia.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотик, резистентность, макролиды, фармакокинетика/динамика, кларитромицин, азитромицин.

Keywords: community-acquired pneumonia, antibiotic, resistance, macrolide, pharmacokinetics/dynamics, clarithromycin, azithromycin.

Во всяком сколько-нибудь точном изучении, посвященном любому предмету, необходимо приобрести терминологические и понятийные знания. Поэтому мы, прежде всего, должны сказать, какое именно понятие мы связываем со словом макролиды. С другой стороны, несомненно, что сколько-нибудь удовлетворительное определение предмета может раскрыться лишь в результате его более глубокого изучения. В этой связи, начнем с термина макролиды, понимаемого как группа лекарственных средств, большей частью антибиотиков, химической структурой которых является макроциклическое 14-, 15- или 16-членное лактонное кольцо, к которому присоединены один или несколько углеводных остатков. К 15-ти членным соединениям присоединен еще атом азота (азолиды). Макролиды относятся к классу поликетидов, то есть вторичных метаболитов, образующихся в клетках бактерий, грибов, животных и растений. Отличительной особенностью поликетидов является их специфический биосинтез, который осуществляется сложноорганизован-

ными ферментами поликетидсинтазами. Структурно к поликетидам относятся соединения естественного происхождения с самыми разнообразными биологическими активностями и фармакологическими свойствами. Наиболее важными группами поликетидов являются антибиотики (макролиды, тетрациклины и др.) и токсины (афлатоксин).

Следующие понятия, на которых необходимо остановиться, так как они позволяют подобрать более эффективные антибактериальные препараты с их дозировками – это данные по фармакокинетики и фармакодинамике. Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий биохимические эффекты и физиологические действия лекарств на организм человека (животных), на микроорганизмы или паразитов, находящихся внутри тела человека или снаружи. Она (антибиотикотерапия) также изучает механизмы действия лекарств, связь между концентрацией лекарственных веществ и достигнутым ими действием. Фармакокинетика (от др.-греч. *φάρμακον* – лекарство и *κίνησις* – движение) – раздел медицины, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме млекопитающего. Фармакокинетику не следует путать с фармакодинамикой. Говорят, что фармакокинетика – это наука о химических превращениях лекарства в организме, тогда как фармакодинамика – это наука о механизме действия лекарства на организм.

Иначе говоря, фармакокинетика – это судьба отдельно взятой молекулы лекарственного вещества (биохимическая трансформация молекул лекарства в организме), а фармакодинамика – это судьба организма после действия этого лекарственного вещества (механизм действия и эффекты).

Важным фармакокинетическим показателем является минимальная ингибирующая (подавляющая) и бактерицидная концентрация (МИК или МБК). Для определения чувствительности бактерий к антибиотикам может быть использован простой метод дисков, хотя он дает только качественную информацию (чувствителен или нечувствителен). Более надежным является определение МИК и МБК, то есть минимальных уровней антибиотика, которые позволяют *in vitro* предотвратить видимый рост колоний в питательной среде или полностью его стерилизует. Концентрация антибиотика в крови должна значительно превышать МИК для возбудителя инфекционного процесса. Выделяют также МИК 50 и МИК 90, что характеризует минимальные концентрации антибиотика, которые подавляют рост соответственно 50% и 90% штаммов бактерий.

Разбирая суть антимикробных препаратов, необходимо помнить и о микробах, которые представляют собой общее сборное название для очень обширной группы существ, не видимых невооруженным глазом. Этим термином объединяют, по крайней мере, шесть более или менее обособленных категорий своеобразных живых существ: 1) бактерии; 2) грибки; 3) простейшие; 4) спирохеты; 5) риккетсии; 6) фильтрующиеся вирусы или просто вирусы. Все эти микроорганизмы могут быть причиной (этиологией) инфекционных процессов. То есть, невозможно понять антибактериальную терапию без понимания микробиологии, в частности, атипичных возбудителей, ответственных за инфекционный процесс. В свою очередь, макролиды и связанные с ними антибиотики являются препаратами первой линии для респираторных инфекций, вызванных атипичными респираторными патогенами (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp.).

Так или иначе, но неизбежное следствие широкого применения антимикробных средств – появление устойчивых (резистентных) возбудителей, что заставляет искать все новые и новые антибиотики, а также ведет к удорожанию медицинской помощи. За последние десятилетия темпы разработки антимикробных препаратов (АМП) резко сократились. Поэтому для успешного лечения бактериальных инфекций необходимо более рационально и избирательно подходить к назначению существующих антибиотиков, что требует от врача клинического мышления и достаточных знаний в области клиник, фармакологии и микробиологии.

Рост резистентности к макролидам обусловлен тремя основными механизмами:

- 1) активным выведением препарата из клетки (эффлюкс механизм);
- 2) уменьшением сродства рибосом к препарату, обусловленным метилированием (т.е. введением в органические соединения метильной группы (CH₃) вместо атома водорода, металла или галогена) под действием индуцируемого или конститутивного фермента метилтрансферазы);
- 3) гидролизом макролидов эстеразами энтеробактерий [Barthelemy et al. 1984].

Второй механизм, опосредуемый генами *erm*, обуславливает устойчивость не только к макролидам, но и к линкозамидам и стрептограминам (фенотип MLSB). Все эти препараты действуют на одну и ту же мишень, метелирование которой приводит к формированию резистентности. Существует еще один механизм устойчивости к макролидам, обнаруженный у *Bacillus subtilis*, *Compylobacter* spp. и грамположительных кокков. Он обусловлен хромосомными мутациями, изменяющими строение белка 50S-субъединицы рибосом. В целом механизм устойчивости одинаков для всех макролидов, поэтому соответствующие штаммы перекрестно устойчивы и к другим препаратам этой группы.

Еще одна проблема в антибиотикотерапии связана с тем, что этиологическая структура инфекционных болезней человека постоянно подвержена определенным изменениям во времени, а за последние десятилетия отмечен сдвиг в сторону гнойно-воспалительных заболеваний смешанной этиологии, имеющих самое широкое инфекционное распространение, как во внутриболь-

ничных, так и во внебольничных условиях. При этом возбудителями выступают не только классические патогены, но и «атипичные» и оппортунистические микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью.

Если ведущими патогенами в 50-60 гг. прошлого столетия были грамположительные бактерии, в 70-80 гг. грамотрицательные и «атипичные», то с конца 90-х годов прошлого века и по настоящее время наблюдается расширение грамположительных полирезистентных кокков, стафило-, энтеро-, пневмококков. Отмечается рост метициллин- и ванкомицинрезистентных штаммов стафилококков, одновременно устойчивых ко всем известным в настоящее время антибиотикам. Таким образом, несмотря на достоверную доказательную базу антибактериальных препаратов, их рациональный выбор остается сложной клинико-фармакологической задачей.

Трудность выбора обусловлена не только разнообразием этиологических патогенов и их возможной резистентностью, но и большим количеством классов антибиотиков (1), различными аспектами применения препарата в рамках одной классификационной группы (2), недостаточными знаниями широкой медицинской общественности о клинической фармакологии (3) и, наконец, недостаточным внедрением в практическую деятельность консенсусов (приказов). Сложность выбора антибиотиков обусловлена и тем, что они имеют свои преимущественные особенности фармакокинетики и фармакодинамики в конкретных клинических ситуациях. Возможно, поэтому 75% антибиотиков применяются нерационально [Woodhead et al. 2011].

Существует три вида антимикробной терапии (АМТ): эмпирическая (1), направленная против определенного возбудителя (2) и профилактическая (3). Так или иначе, большинство антимикробных препаратов (АМП) проникают в очаг инфекции путем простой диффузии, их концентрация там пропорциональна концентрации свободного препарата в плазме или во внеклеточной жидкости. Правда, концентрация кларитромицина (14-ти членный макролидный антибиотик) в слизистой оболочке бронхов в 240 раз, а в жидкости альвеолярного эпителия - в 80 раз превышает сывороточную. Данная концентрация сохраняется до 7 дней после отмены. Это связано с тем, что кларитромицин в наименьшей степени, по сравнению с другими макролидами связывается с белками плазмы (7-51%), что позволяет ему быстро переходить из сосудистого русла в ткани. Поэтому кларитромицин называют еще «тканевым антибиотиком». В целом, связывание с белками снижает концентрацию лекарственного средства в очаге инфекции и препятствует его взаимодействию.

В то же время, **эмпирическое лечение имеет два главных недостатка**: 1. У больного не подтверждается наличие инфекционного процесса. В таких случаях расходы на лечение и возможные токсические эффекты от назначенных антимикробных средств не являются оправданиями, и 2. Вначале не получены соответствующие пробы для постановки бактериологического диагноза, а больной выздоровел. В этих клинических ситуациях диагноз заболевания остается неясным, что в дальнейшем усложняет адекватный выбор лекарственного препарата.

Не следует забывать, что **антибиотики могут быть причиной устранения одних и внедрения других микроорганизмов**. Устраняя чувствительные микроорганизмы, они создают условия для развития устойчивых, потенциально патогенных микроорганизмов. С точки зрения терапии антибиотиками – больной, больничные персонал, родные больного и больничная среда рассматриваются вместе. Их всех объединяет возможный резистентный этиологический микроорганизм, обитающий одновременно у всех и повсюду [Johansson et al. 2010, Barnes et al. 2003].

Итак, для инфекционной патологии всегда характерна одна и та же причина заболевания, то есть этиология. Но, клинические картины, например пневмоний, обусловлены разнообразными возбудителями (~100), причем разнообразие этих картин связано с особыми свойствами микроорганизма (например, его вирулентностью) и макроорганизма (например, резистентностью). В этой связи, сохраняет свою принципиальность подразделение пневмоний на внебольничную и госпитальную, так как внебольничную инфекцию можно прогнозировать по этиологии и лечению, что, собственно, и заложено в современной классификации пневмоний. Это связано еще и с тем, что при некоторых инфекционных процессах микроорганизмы известны по химической структуре, и тогда этот фактор можно конкретизировать и прогнозировать по действию.

Например, для эрадикации этиологического патогена внебольничных пневмоний (ВП), в современных рекомендательных «эмпирических» моделях (консенсусах, приказах) III и IV групп, предложены защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III и IV поколения с обязательным сочетанием их с макролидным антибиотиком, так как данная комбинация улучшает прогноз заболевания, уменьшает летальность (и смертность), а также сокращает сроки пребывания больных в стационаре [Дзюблик, Юдина, 2011]. В I и II группах ВП также обязательны макролидные антибиотики. Основные классы АМП при лечении ВП представлены: β -лактамами антибиотиками (амоксциллин, амоксицилина клавулатат; цефалоспорины II-IV поколения – цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим; карбапенемы); макролидами (кларитромицин, азитромицин); фторхинолонами III и IV поколений (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин); тетрациклинами (доксикалин); препаратами других классов (гликопептиды – ванкомицин, тейкопланин; оксазолидиноны – линезолид).

В целом, основанием для таких рекомендаций послужили выводы ряда исследований. Например, E.García Vazquez и соавт. проанализировали исходы внебольничной пневмонии у 1391 больного. В 270 случаях предпочтение было дано монотерапии бета-лактамами, а в 918 – их комбинации с макролидным антибиотиком. Летальность в группе больных, получавших монотерапию бета-лактамами, составила 13.3%, в группе сочетанного приема бета-лактама+макролид – 6.9% ($p=0.001$). Результаты исследования показали, что сочетанное применение бета-лактама антибиотика и макролида приводило к снижению летальности больных с ВП независимо от степени тяжести заболевания [García-Vidal et al. 2009].

В 2007 году были опубликованы результаты когортного исследования, включавшего 2209 госпитализированных пациентов с доказанной бактериемией на фоне ВП. Многофакторный анализ позволил выявить влияние стартовой антибактериальной терапии на исход заболевания. Назначение макролидов (кларитромицина, азитромицина) в качестве стартовой терапии снижало риск госпитальной летальности ($OR=0.59$; 95% доверительный интервал 0.43-0.87, $p=0.007$). Применение фторхинолонов или препаратов тетрациклинового ряда не давало таких преимуществ перед другими классами антибиотиков. Возможно, важную роль в этом играют иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты макролидов [Kardas, 2007].

В международные рекомендации из макролидных антибиотиков включены только кларитромицин, азитромицин и эритромицин. В то же время, применение последнего (эритромицина) актуально лишь в силу дешевизны. Ведь частота развития нежелательных лекарственных реакций наиболее высокая именно у него по сравнению с другими макролидами. Эритромицин увеличивает риск внезапной смерти при сочетанном приеме с верапамилом и дилтиаземом – в 5 раз, противогрибковыми препаратами – в 2 раза [Lacoste et al. 1993, Синопальников, Зайцев, 2009]. Отмечено, что у новорожденных, матери которых принимали эритромицин, развивалась гипертрофия привратника.

Клинически актуально и взаимодействие эритромицина/кларитромицина с другими лекарственными препаратами. Эритромицин усиливает действие астемизола, карбамазепина, глюкокортикостероидов, циклоспорина, дигоксина, алкалоидов спорыньи, терфенадина, теофилина, триазолама, вальпроевой кислоты и варфарина, вероятно, путем ингибирования макросомальных ферментов печени, участвующих в метаболизме этих лекарственных средств. Кларитромицин, близкий по строению к эритромицину, взаимодействует с теми же препаратами. Другими словами, большинство лекарственных взаимодействий кларитромицина связано со способностью ингибировать изофермент цитохрома P450 CYP3A4, осуществляющий его метаболизм в печени. Азитромицин, по видимому, не вступает в лекарственные взаимодействия, так как, в отличие от эритромицина и кларитромицина, имеет в своем составе 15-членное лактонное кольцо. Тем не менее, назначать азитромицин одновременно с перечисленными выше препаратами следует с осторожностью.

Приведенная выше информация вполне объективна, должна быть взята на вооружение, но не всегда управляема, так как количество клинических обстоятельств, сопутствующих любому больному и его заболеванию, настолько бесконечно, что нет еще того перечня критериев, необходимых для отбора. Так, более чем восьмидесятилетний опыт применения антибиотиков не смог задержать прогрессирование инфекционных процессов, не ликвидировал летальность от сепсиса, не сократил сроки лечения гнойных ран. Более того, огромные масштабы применения антибиотиков привели к широкому распространению внутрибольничных и внебольничных инфекций, обусловленных клиническими штаммами патогенов с множественной устойчивостью к антибиотикам.

В конечном счете, в этих сложных клинико-микробиологических условиях терапия инфекционного процесса сохраняется, в основном, эмпирической. Но выбор антибактериального препарата должен соответствовать следующим требованиям: спектру антимикробного действия, охватывающего предполагаемых возбудителей того или иного инфекционного процесса (1); выбранный антибиотик должен обладать фармакокинетикой, обеспечивающей концентрации в тканях, достаточных для эрадикации возбудителей (2); таблетированная лекарственная форма с хорошей биодоступностью (3) и оптимальной переносимостью (4).

Как упоминалось выше, кларитромицин и все другие макролидные антибиотики имеют в своей основе макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками, что, собственно, и повлияло на название – макролиды. В зависимости от числа атомов углерода макролиды подразделяются на: 14-членные природные макролиды – эритромицин, олеандомицин; полусинтетические – кларитромицин, рокситромицин, диритромицин); 15-членные (азалиды) – азитромицин (полусинтетический препарат) и 16-членные (природные – спирамицин, джозамицин, мидекамицин и полусинтетические – рокитамицин, мидекамина ацетат). То есть, по происхождению макролиды классифицируются на природные, полусинтетические и пролекарства. Пролекарства представляют собой эфиры, соли и соли эфиров природных макролидов, характеризующиеся большей кислотостойкостью и, соответственно, более высокой биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с исходными продуктами, выпускаемыми в виде оснований [Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. 2006].

Макролидные антибиотики, прежде всего, являются средствами выбора при лечении заболеваний дыхательных путей, вызванных микоплазменной, хламидийной и легионеллезной ин-

фекциями, хотя спектр их антибактериальной активности гораздо шире и неоднороден. Так, кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на пиогенный стрептококк и золотистый стафилококк. Согласно данным Bauerifeind (1993) кларитромицин также наиболее активен, по сравнению с другими препаратами, против стрептококков группы В (*S. agalactiae*). Кларитромицин немного активнее эритромицина в отношении чувствительных к последнему штаммов стрептококков и стафилококков, умеренно активен в отношении *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae*. Кроме того, кларитромицин хорошо действует на *Moraxella catarrhalis*, *Chlamidia spp.*, *Legionella pneumophila*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium leprae*. Более того, кларитромицин значительно активен против гемофильной палочки и пиогенных анаэробных кокков. Кларитромицин и азитромицин активнее эритромицина в отношении *Mycobacterium avium-intracellulare*. Неомакролиды действуют также на некоторых простейших (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium spp.*, *Plasmodium spp.*) [Ходош, 2003].

В целом микроорганизм считается чувствительным к новым макролидам (кларитромицину, азитромицину и др.), если минимальная подавляющая концентрация (МПК) для него не превышает 2 мкг/мл. Исключение составляет *Haemophilus influenzae*: МПК для чувствительных к кларитромицину штаммов не превышает 8 мкг/мл, а МПК для чувствительных к азитромицину штаммов – 4 мкг/мл.

Первым макролидным антибиотиком был эритромицин, который выделен в 1952 году Мак-Гиrom и его сотрудниками в продуктах метаболизма *Streptomyces erythreus*. Этот микроорганизм синтезирован из пробы почвы, взятой на Филиппинах. Однако частое развитие нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме эритромицина и короткий период полувыведения в сыворотке крови требовало четырехразового приема препарата в день, что ограничивало в итоге его применение. В то же время, доза эритромицина для приема внутрь у взрослых обычно составляет 1–2 г/сутки в несколько приемов (как правило, каждые 6 часов), но может изменяться в зависимости от возбудителя и тяжести инфекционного процесса. Даже в дозе 8 г/сутки внутрь в течение 3-х месяцев эритромицин переносится сравнительно хорошо [Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. 2006].

Структурные особенности различных макролидов определяют, прежде всего, (1) различия в их фармакокинетических характеристиках, (2) особенности антибактериальной активности, (3) переносимости и (4) возможности взаимодействия с другими лекарствами. В то же время все макролидные антибиотики обладают одинаковым механизмом антимикробного действия и имеют в целом близкие спектры активности. Механизмы развития резистентности микрофлоры к ним также являются близкими, но тем не менее есть различия между 16-членными (спирамицин и др.) и другими макролидами [Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичний посібник). 2013; Ray, et al., 2004].

У кларитромицина, как и у всех макролидов, механизм антибактериального действия обусловлен торможением синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей рибосомы. То есть, кларитромицин проявляет противомикробные свойства благодаря двусторонней связи с 50S-субъединицей рибосом бактериальной клетки, таким образом, вызывая угнетение РНК-зависимого синтеза бактериальных белков. Макролиды действуют на ту же мишень, что и хлорамфеникол, конкурентно ингибируя его связывание с рибосомами. Изменение 50S-субъединицы рибосом вследствие мутации, нарушающее связывание макролидов с мишенью, приводит к развитию лекарственной устойчивости.

Грамположительные бактерии накапливают почти в 100 раз больше эритромицина/кларитромицина, чем грамотрицательные. В щелочной среде антимикробная активность препарата гораздо выше, вероятно потому, что в неионизированной форме, преобладающей при высоком pH, он значительно лучше проникает в бактериальные клетки.

Макролиды, включая кларитромицин, обладают зависимой от времени фармакодинамикой, поэтому продолжительность периода, в течение которого концентрация лекарственного средства превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК), является наиболее важным параметром для определения клинической и микробиологической эффективности. Таким образом, целью режима дозирования макролидов является оптимизация длительности экспозиции [Блатник, Лебар, 2015].

14-членный полусинтетический кларитромицин имеет один из лучших среди макролидов фармакокинетические и микробиологические показатели. Активность препарата *in vitro* обусловлена образованием в печени активного антибактериального метаболита – 14-гидроксикларитромицина. Если инфекционный процесс тяжелый (например, пневмония) или вызван микроорганизмом (например, *Haemophilus influenzae*), то разовую дозу кларитромицина увеличивают до 500-1000 мг/сутки, что уравнивает его эффективность по сравнению с аминогликозидами, цефалоспорины IV поколения и др.

Элиминирует кларитромицин через почки и печень. В печени он метаболизируется с образованием нескольких метаболитов. Самым важным из них является 14-гидроксикларитромицин, который обладает антимикробной активностью. При использовании высоких доз кларитромицина его фармакокинетика становится нелинейной, по-видимому, за счет насыщения реакций метаболизма. В свою очередь, под нелинейной фармакокинетикой следует понимать те условия, при которых клиренс, объем распределения и период полураспада ($t_{1/2}$) зависят от дозы или концентрации препарата. Это обусловлено насыщением участков связывания на белках, насыщением ферментных систем печени, отвечающих за метаболизм лекарственного средства, или насыщением систем активного транспорта препарата в почках [Инструкция к применению препарата Кларитромицин].

В то же время, фармакодинамика азитромицина до конца не изучена. Основной путь элиминации – экскреция с желчью, часть препарата превращается в печени в неактивные метаболиты. В неизменном виде с мочой выводится лишь 12% азитромицина. Длительный $t_{1/2}$ (40–68 ч) обусловлен накоплением и связыванием азитромицина в тканях.

В свою очередь, кларитромицин быстро метаболизируется при первом прохождении через печень с образованием активного метаболита 14-гидроксикларитромицина. Оба вещества распределяются по всему организму, достигая высоких концентраций внутри клеток. Концентрация кларитромицина и его активного метаболита в тканях обычно выше, чем в сыворотке, а концентрации в отделяемом из среднего уха превышают сывороточные на 50%. Степень связывания кларитромицина с белками плазмы составляет 40–70% и зависит от сывороточной концентрации препарата [Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. 2006].

Выпускается кларитромицин в виде таблеток, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь и порошка для приготовления инъекционного раствора. Препарат обычно назначают два раза в сутки. При легких и среднетяжелых инфекциях у детей старше 12 лет и взрослых разовая доза составляет 250 мг. В клинических испытаниях детям младше 12 лет назначали 7.5 мг/кг 2 раза в сутки. Таблетки длительного действия, содержащие 500 мг кларитромицина, в зависимости от возбудителя и тяжести инфекции, можно принимать и по 2 штуки 1 раз в сутки (1000 мг).

Кларитромицин быстро всасывается после приема внутрь, но в значительной степени метаболизируется при первом прохождении через печень, поэтому его биодоступность составляет лишь 50–55%. Максимальная концентрация достигается примерно через 2 часа. Обычные (не длительного действия) препараты кларитромицина можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи. Препарат длительного действия принимают во время еды (1 г × 1 раз в сутки), чтобы увеличить биодоступность. При приеме в дозе 500 мг каждые 12 ч максимальная сывороточная концентрация в стационарном состоянии составляет 2–3 мкг/мл и достигается через 2 часа после приема. При приеме таблеток длительного действия (1 г × 1 раз в сутки) эта концентрация достигается через 2–4 часа [Fraschini et al. 1993].

Одним из недостатков, за который, в свое время, критиковали кларитромицин, был двукратный режим дозирования, что уменьшало число приверженных к лечению. И, действительно, исследования P.Cardas четко продемонстрировали влияние частоты применения препарата на комплаинс [Cardas P. 2007]. При однократном суточном применении препарата комплаинс составляет 97.6%, при двукратном – лишь 64.9%. Этот недостаток был успешно преодолен в лекарственной форме кларитромицина с замедленным высвобождением – фромилид уно. Естественно, что все имеющиеся фармакокинетические и фармакодинамические характеристики остались прежними, при этом однократный режим дозирования способствовал повышению приверженности к лечению.

В заключение следует отметить, что во всей сложной клинико-микробиологической ситуации, при многих внебольничных инфекционных процессах, факт остается фактом – макролиды сохраняют высокую клиническую эффективность. И это доказано клинической практикой, многочисленными адекватно контролируруемыми испытаниями с участием десятков тысяч больных на протяжении многих десятилетий, что выделяет кларитромицин и азитромицин как наиболее эффективные и изученные в мире антибактериальные препараты.

Список литературы References

Блатник Т., Лебар Н. 2015. Клинический опыт применения кларитромицина пролонгированного действия (Фромилид уно) в лечении инфекций дыхательных путей. КРКА в медицине и фармации. Доказательная база препаратов КРКА. KRKA Med Pharm. 120–127.

Blatnik T., Lebar N. 2015. Klinicheskiy opyt primeneniya klaritromitsina prolongirovannogo dejstvija (Fromilid uno) v lechenii infekcij dyhatel'nyh putej [Clinical experience of application of a klaritromitsin of the prolonged action (Fromilid uno) in treatment of infections of airways]. KRKA v medicinie i farmacii. Dokazatel'naja baza preparatov KRKA. KRKA Med Pharm. 120–127. (in Russian)

- Дзюблик А. Я., Юдина Л.В. 2011. Основные принципы диагностики и лечения внебольничной пневмонии. *Здоров'я України*. 6: 47–54
- Dzjublik A. Ja., Judina L.V. 2011. Osnovnye principy diagnostiki i lechenija vnebol'nichnoj pnevmonii [Basic principles of diagnostics and treatment of extra hospital pneumonia]. *Zdorov'ja Ukraïni*. 6: 47–54. (in Russian)
- Инструкция к применению препарата Кларитромицин.
Instrukcija k primeneniju preparata Klaritromicin [The instruction to application of a preparation Klaritromitsin]. (in Russian)
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. 2006. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман и Л. Ломберд. Книга третья. Пер. с англ. М. Практика. 1182.
- Klinicheskaja farmakologija po Gudmanu i Gilmanu [Clinical pharmacology across Gudman and Gilman]. 2006. Pod obshhej redakciej A.G. Gilmana, redaktory Dzh. Hardman i L. Lomberd. Kniga tret'ja. Per. s angl. M. Praktika. 1182. (in Russian)
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. 2009. Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя. *CONSILIUM MEDICUM. Пульмонология*. 2–7.
- Sinopal'nikov A.I., Zajcev A.A. 2009. Azitromicin v pul'monologicheskoj praktike: 20 let spustja [Azitromitsin in pulmonary practice: 20 years later]. *CONSILIUM MEDICUM. Pul'monologija*. 2–7. (in Russian)
- Ходощ Э.М. 2003. Очерки по клинической антибиотикотерапии: история, происхождение, природа и действие. Х. Майдан. 304.
- Hodosh Je.M. 2003. Oчерki po klinicheskoj antibiotikoterapii: istorija, proishozhdenie, priroda i dejstvie [Sketches on clinical antibiotic treatment: history, origin, nature and action]. H. Majdan. 304. (in Russian)
- Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичний посібник). 2013. Київ. 122.
- Negospital'naja i gospital'naja (nozokomial'na) pnevmonija u vzroslyh lic: jetiologija, patogenez, klasifikacija, diagnostika, antibakterial'naja terapija [Grown man persons have unhospital and hospital (nozokomial'na) pneumonia: etiology, pathogeny, kla-sifikaciya, diagnostics, antibacterial therapy] (metodicheskoe posobie). 2013. Kiev. 122. [in Ukrainian]
- Barthelemy P., Autissier D., Gerbaud G., Courvalin P. 1984. Enzymatic hydrolysis of erythromycin by a strain of *Escherichia coli*. A new mechanism of resistance. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 37:1692–1696.
- Woodhead M. 2011. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 17 (Suppl.6):1–59.
- Johansson N. 2010. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin. Infect. Dis.* 50:202–209
- Wilson R. 2001. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J.* 17:995–1007.
- Barnes P.J. 2003. *N. Engl. J. Med.* 343: 269.
- Garcia-Vidal C. 2009. Aetiology of, and risk factors for recurrent community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 15: 1033–1038.
- Lacoste J.Y. 1993. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92: 537.
- Ray W.A. 2004. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl. J Med.* Sep 9. 351:1089–96.
- Fraschini F., Scaglione F., Demartini G. 1993. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 25: 189–204.
- Cardas P. 2007. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial *J Antimicrob Chemother.* 59 (3):531–6.