

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АНТИБИОТИКОВ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

М.В. Леонова, М.А. Мухина  
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

**Рассмотрены клинические преимущества пероральных лекарственных форм антибиотиков с модифицированным (замедленным) высвобождением активного вещества, имеющим большое значение для амбулаторной практики. К ним относятся азитромицин ER и кларитромицин ER. Особенностью фармакокинетики этих лекарственных форм является отсроченное всасывание в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта, что уменьшает контакт с мотилиновыми рецепторами и улучшает переносимость антибиотиков. Ввиду высокой тканевой пенетрации оптимальная концентрация таких антибиотиков длительно сохраняется в тканях. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением обеспечивают лучшие клинические результаты, повышают переносимость и уменьшают кратность приема антибиотиков, что увеличивает приверженность пациентов лечению.**

**Ключевые слова:** антибиотики, модифицированное высвобождение, кларитромицин, азитромицин

Пероральные лекарственные формы (ЛФ) антибиотиков широко применяются для лечения инфекций в амбулаторной практике; в частности, большое значение имеют антибиотики группы макролидов, представляющие альтернативу  $\beta$ -лактамам ввиду более широкого спектра активности, включая атипичных возбудителей. В настоящее время макролиды пополнились новым поколением препаратов (кларитромицином, азитромицином и др.) с более выраженным антимикробными свойствами. Новые макролиды отличаются лучшими фармакокинетическими характеристиками по сравнению с эритромицином, а именно: более высокой и стабильной биодоступностью после приема внутрь, большим периодом полувыведения, позволяющим существенно сократить кратность приема препаратов. Для сравнения: биодоступность эритромицина составляет менее 30 %, зависит от приема пищи, а кратность приема – 4 раза в сутки.

Достижение высокой клинической эффективности антибактериальной

терапии в амбулаторных условиях зависит от приверженности пациентов лечению. Несоблюдение режима приема препаратов, а также досрочное прекращение приема в связи с быстрым улучшением состояния неблагоприятно влияют на исходы лечения, способствуют хронизации процесса, развитию рецидивов и формированию микробной резистентности. Уменьшение кратности приема антибиотиков или сокращение курса терапии (вплоть до одной дозы) имеет особенно большое значение для оптимизации антибактериальной терапии в амбулаторных условиях, когда нет возможности контролировать применение препаратов со стороны медперсонала.

Для решения клинических задач разработаны ЛФ с модифицированным (замедленным) высвобождением активного вещества, характеризующиеся измененным механизмом и характером высвобождения и дающие возможность влиять на фармакокинетику препарата. ЛФ с модифицируемым высвобождением могут быть

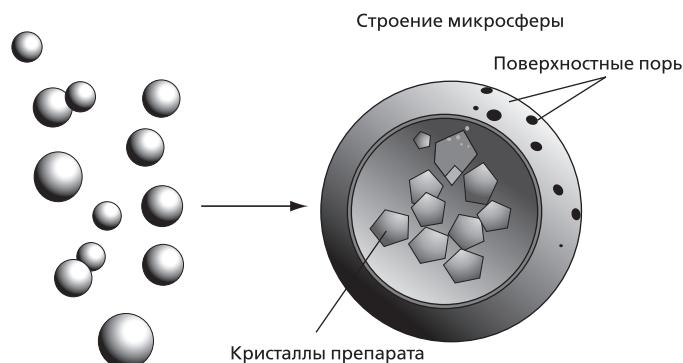
полезными в отношении лекарственных средств с очень коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ), требующих многократного применения в течение суток или, напротив, имеющих очень большой  $T_{1/2}$ , для устранения "пиковых" концентраций в плазме крови. Клиническое значение ЛФ с модифицируемым высвобождением определяется более стабильными и предсказуемыми концентрациями препарата в плазме крови в рамках "терапевтического коридора", что обеспечивает стабильность терапевтического эффекта в течение интервала дозирования, т. к. предупреждает развитие концентрационнозависимых побочных эффектов, повышает приверженность больных терапии.

ЛФ с модифицированным высвобождением позволяют сделать более удобными режимы антибиотикотерапии. Такие ЛФ были разработаны для новых макролидов: азитромицина ER, применяемого в виде однократной курсовой дозы, и кларитромицина ER (extended release) с однократным приемом в сутки.

Таблица 1. Сравнительная фармакокинетика Зетамакса ретард и азитромицина в форме обычных таблеток (за первые 24 часа)

Параметры фармакокинетики	Зетамакс ретард	Азитромицин, 3-дневная схема	Азитромицин, 5-дневная схема
$C_{max}$ , мкг/мл	$0,821 \pm 0,281$	$0,441 \pm 0,441$	$0,434 \pm 0,202$
$T_{max}$ , часы	5,0	2,5	2,5
$T_{1/2}$ , часы	$58,8 \pm 6,9$	$71,8 \pm 14,7$	$68,9 \pm 13,8$
$AUC_{24}$ , мкг $\times$ ч/мл	$8,62 \pm 2,34$	$2,58 \pm 0,84$	$2,60 \pm 0,71$

**Рис. 1. Лекарственная форма Зетамакса ретард: строение микросферы азитромицина, медленное высвобождение азитромицина путем диффузии через поверхностные поры**



### Азитромицин

Азитромицин – азалидный пероральный антибиотик, успешно используется для лечения инфекций различной локализации (верхних и нижних дыхательных путей); его клиническая эффективность сопоставима с эффектом других антимикробных препаратов (например,  $\beta$ -лактамов). Азитромицин относится к группе макролидов благодаря сходству антибактериального спектра и механизмов развития бактериальной резистентности. Вместе с тем он имеет ряд важных фармакокинетических особенностей: длительный период полувыведения ( $T_{1/2}^1 > 50$  часов), высокий уровень тканевых концентраций, в частности в респираторной системе, что обеспечивает эффективность короткого курса лечения (1–3 дня) [1].

Применение азитромицина 5- и 3-дневным курсами лечения обеспечивает терапевтическую концентрацию препарата в течение 10 дней при его высоком накоплении в очаге инфекции. Высокая клиническая эффективность данных режимов применения азитромицина послужила основанием для более глубокого изучения возможности модификации дозирования азитромицина в однократной “нагрузочной” дозе, что более удобно для применения в амбулаторной практике.

Для азитромицина основными фармакокинетическими/фармакодинамическими предикторами антибакте-

риальной эффективности являются: уровень максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}/МИК^*$ ) и AUC \*\* ( $AUC/МИК$ ) [2]. Исходя из данных о фармакодинамике азитромицина, потенцировать его антибактериальную активность можно путем создания высоких тканевых концентраций и целенаправленной доставки к очагу инфекции. Сочетание фармакокинетических предикторов с длительным периодом элиминации обеспечивает условия для удержания субингибиторных концентраций на срок от 14 до 20 дней [1].

На этой основе была разработана новая ЛФ азитромицина ER в микросферах – Зетамакс ретард (Пfайзер), позволяющая назначать препарат в однократной курсовой пероральной дозе, безопасной в использовании и хорошо переносится пациентами. Азитромицин встраивают в матрикс микросфер (рис. 1). После приема внутрь происходит медленное высвобождение активного вещества путем диффузии через поры микросфер в более дистальных отделах тонкой кишки (илеоцекальном отделе). После всасывания препарат целенаправленно доставляется нейтрофилами крови в очаг инфекции [1, 2]. В результате эта ЛФ обеспечивает доставку полной курсовой дозы препарата в очаг инфекции уже в первые сутки.

Таким образом, новая пероральная форма азитромицина ER позволяет

решить две важные клинические задачи:

- благодаря отсроченному всасыванию после приема внутрь в более дистальных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат не вступает в контакт с мотилиновыми рецепторами верхних отделов ЖКТ (наибольшая плотность рецепторов имеет место в антральном отделе желудка и 12-перстной кишке);
- микросфера в качестве носителя лекарства предотвращают его взаимодействие со слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, что уменьшает местное раздражающее действие и предупреждает прокинетический эффект (развитие диареи, диспепсических расстройств) [2].

В фармакокинетическом исследовании проводилось сравнение новой ЛФ азитромицина ER с обычной формой в равных разовых дозах – 2,0 г [2]. Оказалось, что ЛФ на основе микросфер позволяет существенно уменьшать уровень максимальной концентрации препарата в плазме крови (0,85 против 2,1 мкг/мл) и обеспечивать отсроченное высвобождение азитромицина (4,1 против 1,6 часа) по сравнению с обычной пероральной ЛФ, что предполагает лучшую переносимость. Общая частота побочных эффектов при приеме азитромицина ER составила 64 %, а обычной ЛФ – 82 %. Наиболее частые побочные эффекты со стороны ЖКТ наблюдались при применении азитромицина ER достоверно реже: тошнота – 17 против 55 %, рвота – 4 против 26 %, диарея – 18 против 28 % [2].

Сравнение фармакокинетических параметров после однократного “нагрузочного” приема Зетамакса ретард в дозе 2 г и обычной ЛФ азитромицина в курсовой дозе 1,5 г при 3- и 5-дневных схемах показало, что в первый день Зетамакс ретард обеспечивает более высокий уровень системного воздействия, чем обычный азитромицин:  $C_{max}$  и  $AUC_{24}$  были в 2 и 3 раза выше, чем после принятия в течение 3 или 5 дней (табл. 1, рис. 2) [1]. Так называемая нагрузочная доза препара-

\* Минимальная ингибирующая концентрация.

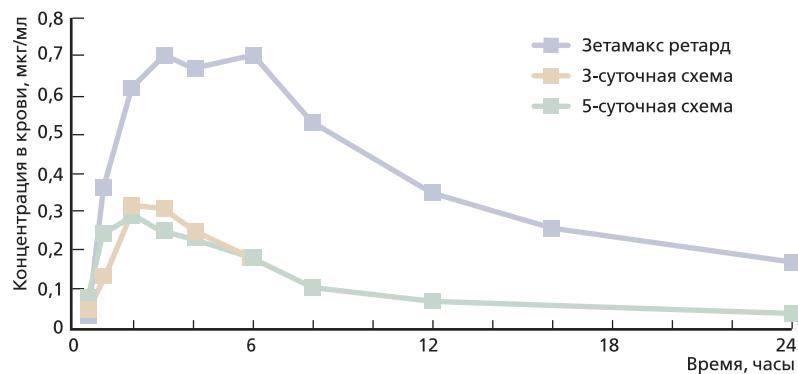
\*\* Area under the curve – площадь под кривой “концентрация–время”.

та усиливает антимикробное действие азитромицина благодаря увеличению отношения  $AUC_{24}/\text{МИК}$  в 2–3 раза, что способствует более быстрому бактерицидному действию и благоприятно сказывается на исходе заболевания. Таким образом, оптимизация фармакокинетических/фармакодинамических параметров антимикробного действия обеспечивает высокую эффективность Зетамакса ретард.

Применение азитромицина ER характеризуется достижением более высоких тканевых концентраций в сравнении с 3-дневным курсом приема обычной ЛФ азитромицина (табл. 2) [12]. Аналогичные результаты получены при исследовании концентрации препарата в ткани легкого, альвеолярных клетках и эпителиальной жидкости у пациентов с раком легких, получавших разные формы азитромицина.

К настоящему времени в ряде клинических исследований с применением однократной “нагрузочной” дозы азитромицина ER (Зетамакса ретард) для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых доказана высокая клинико-бактериологическая эффективность этой ЛФ, сопоставимая с таковой других препаратов, используемых стандартным курсом. Так, в сравнительном исследовании, включившем 538 пациентов с бактериальными синуситами, клиническая эффективность составляла 91 % при лечении азитромицином ER и 96 % на фоне 10-дневного курса терапии левофлоксацином в дозе 500 мг/сут; частота бактериологического эффекта (эрадикация основных возбудителей – пневмококков, моракселлы, гемофильной палочки) была сопоставимой и составила 98,7 % [1]. В другом сравнительном исследовании у 427 пациентов с внебольничной пневмонией клиническая эффективность азитромицина ER составила 89,7 против

Рис. 2. Фармакокинетические кривые концентраций азитромицина после приема Зетамакса ретард и обычной лекарственной формы азитромицина



93,7 %, а бактериологическая эффективность – 90,7 против 92,3 % [1].

Представляют интерес результаты сравнительного исследования эффективности азитромицина ER (доза – 2,0 г однократно) и кларитромицина ER (доза – 500 мг 1 раз в сутки 7 дней) в лечении 501 пациента с внебольничной пневмонией [3]. Клиническая и бактериологическая эффективность была сопоставимой на фоне обоих курсов терапии: 92,6 и 94,7 %, 91,8 и 90,5 % соответственно. При этом приверженность пациентов лечению азитромицином ER составила 100 %, а в группе кларитромицина ER – 94 % (больные не завершили 7-дневный курс). Переносимость разных курсов терапии была сопоставимой: общая частота побочных эффектов составила 26,3 и 24,6 %, диареи – 12,1 и 7,5 %, тошноты – 3,6 и 3,2 %, абдоминальной боли – 3,6 и 1,2 % соответственно.

Эти данные демонстрируют благоприятный профиль переносимости Зетамакса ретард. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с применением препарата, наблюдались со стороны ЖКТ и носили легкий характер, были непродолжительными и исчезли в течение нескольких дней. Частота основных побочных эффек-

тов со стороны ЖКТ при применении Зетамакса ретард по результатам исследований III фазы составляет: диарея – 12 %, тошнота – 4 %, абдоминальная боль – 3 %, рвота – 1 % [1].

Следует обратить внимание на абсолютную комплаентность азитромицина ER, тогда как в группе кларитромицина она составляла 94 % (6 % больных не завершили 7-дневный курс в условиях клинического исследования). В реальной жизни каждый второй российский пациент не соблюдает график приема препаратов при длительных курсах традиционных антибиотиков. Это приводит к снижению эффективности терапии и назначению дополнительных лекарственных средств, развитию резистентности к препарату и хронизации заболевания, что в итоге значительно увеличивает длительность и стоимость лечения.

Таким образом, в условиях наблюдаемой низкой приверженности пациентов антибактериальной терапии Зетамакс ретард обеспечивает 100 %-ную комплаентность вне зависимости от поведения и образа жизни пациента. Это обусловлено тем, что Зетамакс ретард принимается всего один раз, действует быстро и эффективно, характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Таблица 2. Сравнение плазменной и тканевой концентрации азитромицина после применения разных форм

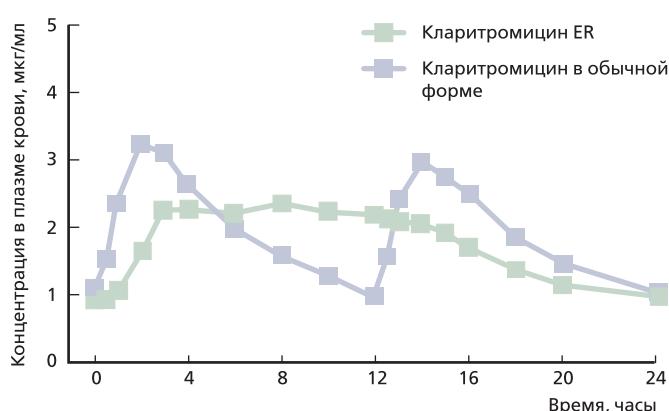
Параметры фармакокинетики	Плазма крови		Моноциты		Нейтрофилы	
	ER	IR	ER	IR	ER	IR
$C_{\max}$ , мкг/мл	0,72	0,4	116	72,2	146	114
$C_{\min}$ , мкг/мл через 120 часов	0,03	0,04	16,2	20,2	81,7	83,3
$AUC_{24}$ , мкг × ч/мл	7,87	2,67	1790	647	2080	704
$AUC_{120}$ , мкг × ч/мл	14,8	13,7	4710	3890	10000	7830

Примечание. ER – азитромицин ER в однократной дозе 2 г, IR – азитромицин, обычная ЛФ, 3-дневный курс в суммарной дозе 1,5 г.

**Таблица 3. Концентрация кларитромицина в плазме крови, эпителиальной жидкости и альвеолярных макрофагах на фоне приема кларитромицина ER (1000 мг 1 раз/сут, 5-дневный курс)**

Период времени (часы)	Концентрация (мг/л)		
	плазма крови	эпителиальная жидкость	альвеолярные макрофаги
3	1,54 ± 0,75	6,38 ± 3,92	297,6 ± 348,7
6	1,43 ± 0,85	6,89 ± 4,19	266,6 ± 197,4
9	2,22 ± 0,72	11,50 ± 6,65	573,8 ± 309,3
12	1,04 ± 0,71	7,14 ± 7,29	199,6 ± 135,5
24	0,75 ± 0,31	6,80 ± 3,39	127,0 ± 61,5
48	0,156	6,08	102,6 ± 110,5

**Рис. 3. Фармакокинетические кривые концентраций кларитромицина после приема обычной ЛФ и кларитромицина ER (адаптировано из [2])**



### Кларитромицин

Кларитромицин – полусинтетический макролидный пероральный антибиотик, широко используется в амбулаторной практике для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, инфекций кожи и мягких тканей и хеликобактерной инфекции у детей и взрослых. Кларитромицин существует в ЛФ с обычным высвобождением – таблеток и гранул для приготовления суспензии для детей; кратность приема таких ЛФ составляет 2 раза в сутки. Для оптимизации терапии кларитромицином создана ЛФ с замедленным высвобождением, предназначенная для однократного приема в сутки, – кларитромицин ER (Клацид СР, Эббот). Форма кларитромицина ER основана на полимерном матриксе, свойства которого обеспечивают медленное высвобождение активного вещества и замедленное всасывание в ЖКТ после приема внутрь [4].

ЛФ кларитромицина с замедленным высвобождением имеют характерные фармакокинетические отличия от

обычной пероральной формы: меньший уровень  $C_{max}$  (1,45 и 2,59 мг/л против 1,94 и 3,51 мг/л для доз 500 и 1000 мг/сут;  $p < 0,05$ ) и отсроченный период достижения  $C_{max}$  (5–8 против 2 часов;  $p < 0,05$ ) [5]. Несмотря на различия в значениях  $C_{max}$  и AUC при приеме кларитромицина ER, фармакокинетические параметры его активного метаболита оказались сопоставимыми с таковыми при приеме обычной ЛФ кларитромицина в той же суточной дозе. Благодаря замедленному высвобождению кларитромицина концентрация препарата в плазме крови образует “плато” в интервале 3–12 часов после его приема (рис. 3) [5].

**В условиях наблюдаемой низкой приверженности пациентов антибактериальной терапии Зетамакс ретард обеспечивает 100 %-ную комплаентность вне зависимости от поведения и образа жизни пациента.**

бождению кларитромицина концентрация препарата в плазме крови образует “плато” в интервале 3–12 часов после его приема (рис. 3) [5].

Такие особенности фармакокинетики кларитромицина ER способствуют лучшей реализации фармакодинами-

ки антибиотика. Для кларитромицина основным фармакокинетическим/фармакодинамическим предиктором антибактериальной активности является время удержания концентрации, превышающей МИК (% T > МИК). Это время должно составлять не менее 40 % интервала дозирования. В связи с этим важна скорость достижения концентрации, превышающей МИК, и длительность ее удержания. Для кларитромицина ER концентрация выше 2 мг/л (МИК для основных возбудителей, включая штаммы с промежуточной чувствительностью) достигается через 2,5 часа после приема 1000 мг и удерживается до 12 часов, тогда как при 2-кратном приеме обычной формы кларитромицина она удерживается до 10 часов. Для возбудителей, имеющих МИК < 1 мг/л (высокочувствительные штаммы микроорганизмов), показатели % T > МИК составляют более 90 % интервала дозирования для обеих ЛФ кларитромицина [6].

Выявлено влияние пищи на биодоступность и AUC кларитромицина ER. Ее прием увеличивает биодоступность и AUC этой ЛФ почти на 30 %, но практически не влияет на параметры фармакокинетики ее активного метаболита [5]. В связи с этим рекомендуется применять кларитромицин ER после еды.

Известно, что макролиды характеризуются высокой степенью тканевой пенетрации в бронхолегочную систему, что определяет бактериологический и постантабиотический эффекты. Степень накопления кларитромицина в эпителиальной жидкости и альвеолярных макрофагах после приема кларитромицина ER изучалась у 45

здоровых добровольцев с помощью бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа [7]. Концентрация кларитромицина в эпителиальной жидкости и альвеолярных макрофагах в течение 24 часов была достоверно более высокой, чем в плазме крови ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

# ЗЕТАМАКС ретард<sup>®</sup> – ОДИН ПРИЁМ НА ВЕСЬ КУРС!

- действует быстро и эффективно<sup>1, 2, 3</sup>
- безопасен<sup>3, 4</sup>
- удобен для всех: врач / пациент / аптека<sup>4</sup>

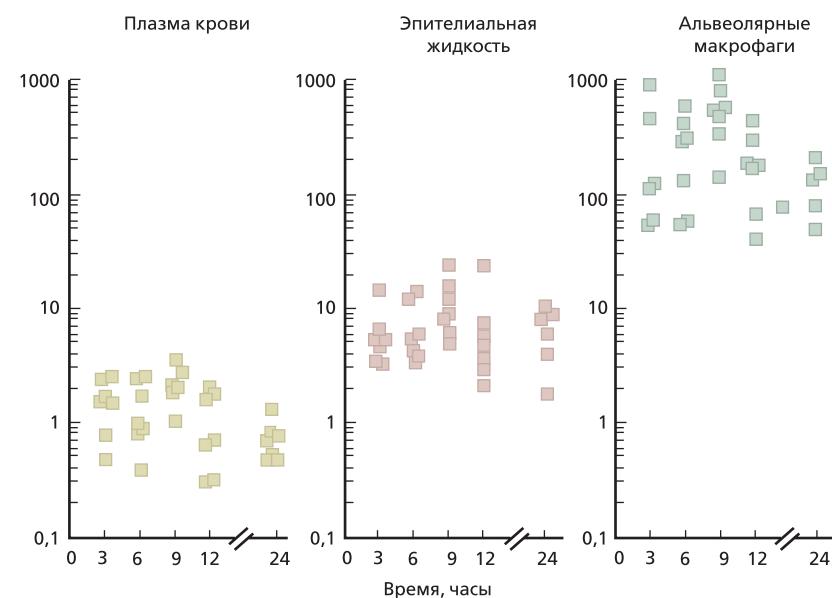


1. Murray JJ, Emparanza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose Azithromycin microsphere formulation versus 10 days of Levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005; 133: 194–201.
2. D'Ignazio J, Camere MA, Lewis DE, Jorgensen D, Breen JD. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; Vol. 49, No.10: 4035–4041.
3. Drehobl MA, Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azitromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128: 2230–2237.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Зетамакс ретард<sup>®</sup> одобрена Росздравнадзором от 28.07.06 № 57-Пр-рег/06.

Представительство компании  
«Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»  
109147, Москва, ул. Таганская, 21  
тел.: + 7 (495) 258-5535, факс: +7 (495) 258-5538



**Рис. 4. Сравнение концентраций кларитромицина в плазме крови и бронхолегочной системе на фоне приема кларитромицина ER (адаптировано из [4])**



Наиболее высокий уровень концентрации в тканях наблюдался через 9 часов; причем 76 % времени интервала дозирования уровень концентрации в эпителиальной жидкости превышал МИК = 4 мг/л. Накопление кларитромицина в эпителиальной жидкости и альвеолярных макрофагах было в 4–9 и 169–258 раз выше, чем в плазме крови (рис. 4). Таким образом, однократный прием кларитромицина ER в дозе 1000 мг обеспечивает удержание высоких концентраций в бронхоальвеолярной системе в течение 24 часов, что характеризует высокий антибактериальный потенциал.

В фармакодинамическом исследовании изучалась бактерицидная активность плазмы крови про-

тив штаммов пневмококка с разной степенью чувствительности к макролидам, включая резистентные штаммы (МИК от 0,5 до 8 мкг/мл) после приема кларитромицина ER в дозе 1000 мг [8]. Результаты исследования показали эффект кларитромицина ER против штаммов с МИК 0,5–2,0 мкг/мл в течение 24 часов (100 % времени интервала дозирования) и отсутствие эффекта против штаммов с МИК > 4 мкг/мл. Для сравнения кларитромицин в обычной ЛФ показал бактерицидную активность плазмы против штаммов пневмококка с МИК 2 мкг/мл в течение 6-часового периода (50 % времени интервала дозирования).

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях сравнивали эффективность кларитромицина ER и обычной ЛФ этого антибиотика в лечении различных инфекций верхних и нижних дыхательных путей. У пациентов с обострением хронического бронхита кларитромицин ER продемонстрировал клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с обычной формой кларитромицина как в дозе 1000 мг/сут, так и в дозе 500 мг/сут, а также с “зашитченными” аминопенициллиами (табл. 4) [4, 6, 9, 10]. Наблюдалась эрадикация всех типов респираторных патогенов (пневмококков, золотистого стафилококка, гемофильной палочки, моракселлы), превышавшая 80 % как на фоне терапии кларитромицином ER, так и при применении обычной ЛФ кларитромицина [6], но более высокая частота очищения мокроты достигалась на фоне приема кларитромицина ER ( $p < 0,05$ ). В одном из исследований оценивалась приверженность пациентов лечению, уровень которой на фоне приема кларитромицина ER оказался в 2 раза выше, чем при применении обычной ЛФ антибиотика [9].

При лечении внебольничной пневмонии ( $n = 252$ ) показана высокая эффективность 7-дневного курса лечения кларитромицином ER в дозе 1000 мг/сут, сопоставимая с такой же респираторных фторхинолонов левофлоксацина и тровафлоксацина (88 против 86 и 95 % соответственно). Бактериологическая эффективность также превышала 85 % [4, 6, 11].

Представляет интерес сравнение эффективности применения ретард-

**Таблица 4. Сравнительная эффективность кларитромицина ER в лечении обострений хронического бронхита**

Схемы терапии	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %
Кларитромицин ER 500 мг, 5 дней ( $n = 307$ )	97	89
Кларитромицин 250 мг × 2 раза, 5 дней ( $n = 307$ )	98	89
Кларитромицин ER 500 мг, 7 дней	81	71,4
Кларитромицин 250 мг × 2 раза, 7 дней	82,1	79,2
Кларитромицин ER 1000 мг, 7 дней ( $n = 100$ )	83	86
Кларитромицин 500 мг × 2 раза, 7 дней ( $n = 82$ )	82	85
Кларитромицин ER 500 мг, 7 дней ( $n = 127$ )	93	70
Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг × 3 раза 7 дней ( $n = 123$ )	90	65
Кларитромицин ER 1000 мг 7 дней ( $n = 137$ )	85	92
Амоксициллин/клавуланат 875/125 мг × 2 раза, 10 дней ( $n = 133$ )	87	89

ной и обычной форм кларитромицина в схемах комбинированной эрадикационной терапии у пациентов с пептическими язвами, ассоциированными с *H. pylori*. Известно, что включение кларитромицина в схемы эрадикационной терапии 1-й линии обеспечивает высокую (> 80 %) эффективность. В сравнительном исследовании, включившем 161 больного язвенной болезнью, эффективность применения схем эрадикационной терапии, включавших обычную и ретардную формы кларитромицина, оказалась сопоставимой по частоте как достижения эрадикации *H. pylori* (87,7 и 87,5 % соответственно), так и заживления язв (77,8 и 81,3 % соответственно) [12]. Данные результаты подтверждают не только мест-

ный (локальный) эффект накопления кларитромицина в слизистой оболочке желудка, но и роль плазменной концентрации, обеспечивающей тканевую пенетрацию препарата в слизистую оболочку желудка.

В pilotных исследованиях проводилось изучение эффективности применения комбинированной эрадикационной терапии, включившей кларитромицин ER, в которых также была показана высокая частота эрадикации *H. pylori* (78–87,5 %) [13, 14]. Кларитромицин ER не только оказывает оптимальный терапевтический эффект, но и характеризуется лучшей переносимостью. Общая частота развития побочных эффектов (преимущественно со стороны ЖКТ – диарея,

нарушение вкуса, тошнота) при приеме кларитромицина ER и его обычной ЛФ была приблизительно одинаковой [5], но тяжесть нежелательных явлений (по 3-балльной шкале) достоверно меньшей при приеме кларитромицина ER (1,32 против 1,58;  $p = 0,018$ ), а частота прекращения лечения составила 0,7 против 2,9 % ( $p = 0,011$ ) [11].

Таким образом, благодаря изменениям в фармакокинетике ЛФ кларитромицина ER с замедленным высвобождением и возможностью однократного приема в сутки обеспечивает необходимый уровень антибактериального эффекта и высокий уровень эрадикации при лучших показателях переносимости и приверженности пациентов лечению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Harrison TS, Keam SJ. Azithromycin extended release: a review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community acquired pneumonia in US. *Drugs* 2007;67(5):773–92.
2. Chandra R, Liu P, Breen JD, et al. Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin / *Clin. Pharmacokinet* 2007;46(3):247–59.
3. Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, et al. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *CHEST* 2005;128:2230–37.
4. Gotfried MH. Clarithromycin (Biaxin®) extended-release tablet: a therapeutic review. *Expert Rev Anti-infect Ther* 2003;1(1):9–20.
5. Guay DR, Gustavson LE, Devcich KJ, et al. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release clarithromycin. *Clin Ther* 2001;23:566–77.
6. Darkes MJM, Perry CM. Clarithromycin extended-release tablet: a review of its use in the management of respiratory tract infections. *Am J Respir Med* 2003;2(2):175–201.
7. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and bronchopulmonary characteristics of clarithromycin extended-release tablets in normal healthy adults subjects. *J Antimicrob Chemotherapy* 2003;52:450–56.
8. Stein GE, Schooley S. Serum bactericidal activity of extended-release clarithromycin against macrolide-resistant strains of *streptococcus pneumoniae*. *Pharmacother* 2002;22(5):593–96.
9. Weiss K, Vanjaka A. Canadian Clarithromycin Study Group on Bronchitis. An open-label randomized multicenter comparative study of the efficacy and safety of 7 days of treatment with clarithromycin extended-release tablets versus clarithromycin immediate-release tablets for the treatment of patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2002;12:2105–22.
10. Martinot J-B, Carr WD, Cullen S, et al. A comparative study of clarithromycin modified release and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Adv Ther* 2001;18(1):1–11.
11. Williams KN, Bishai WR. Clarithromycin extended-release in community-acquired respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(16):2867–76.
12. Liou J-M, Chen C-Y, Wu M-S, et al. Comparative study of modified-release clarithromycin and immediate-release clarithromycin in the treatment of Helicobacter pilory-associated peptic ulcer disease. *Hepatogastroenterology* 2006;53:792–96.
13. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Once-daily therapy for *H. pilory* infection: a randomized comparison of four regimens. *Am J Gastroenterol* 1999;94:962–66.
14. Shu KM, Kwok KM, Law SY, et al. One-week once-daily triple therapy of *Helicobacter pilory* – a pilot study. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1624–26.

Информация об авторах:

**Леонова Марина Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии РГМУ.

E-mail: anti23@mail.ru

**Мухина Мария Александровна** – кандидат медицинских наук, кафедра клинической фармакологии РГМУ