



Акулёнок А.В.¹, Лескова Н.Ю.^{1,2}✉, Федорчук О.Н.², Янковская Т.Ю.², Лесков Н.Е.¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Внутривенный кларитромицин: эффективность и безопасность в условиях реальной клинической практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование – Акулёнок А.В.; сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание текста – Лескова Н.Ю.; анализ и интерпретация данных – Федорчук О.Н.; анализ и интерпретация данных – Янковская Т.Ю.; сбор и обработка материала – Лесков Н.Е.

Благодарности: авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам пульмонологического отделения Витебской областной клинической больницы за сотрудничество при проведении данного исследования.

Подана: 08.12.2025

Принята: 21.01.2026

Контакты: natasha.lesckova@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценка эффективности и безопасности внутривенного кларитромицина для лечения инфекций нижних дыхательных путей и обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование взрослых пациентов, проходивших лечение в связи с инфекциями нижних дыхательных путей (внегоспитальная пневмония (ВП)) или обострением ХОБЛ в пульмонологическом отделении Витебской областной клинической больницы на протяжении 2021–2025 гг. Были собраны клиничко-лабораторные данные всех госпитализированных пациентов, которые получали антимикробные препараты, включая внутривенный кларитромицин, в течение не менее 2 суток. Критерии эффективности внутривенного кларитромицина включали оценку клинического исхода – полное или неполное разрешение исходных признаков и симптомов ВП и обострения ХОБЛ, летальный исход; безопасности – наличие нежелательных явлений (НЯ) и степень тяжести НЯ.

Результаты. В исходную когорту (для оценки безопасности) включено 102 пациента (50 мужчин и 52 женщины), в итоговую когорту (для анализа эффективности) – 100 пациентов (45,5 (24–62) года) с диагнозами: «ВП средней степени тяжести» (n=69), «ХОБЛ, смешанный фенотип, среднетяжелое или тяжелое обострение» (n=17), «ВП, тяжелое течение» (n=14). Объем поражения легочной паренхимы в 44,6% случаев соответствовал очаговой пневмонии, в 44,6% – полисегментарной, в 7,2% – сегментарной, в 3,6% – долевой пневмонии. Медиана индекса коморбидности Charlson 1 балл (от 0 до 2). Ноль баллов (по шкале CURB/CRB-65) получили 69,9% пациентов, 1 балл – 13,3%, 2 балла – 10,8%, 3 балла – 6%. Общая продолжительность антимикробной терапии составила 11 (от 8 до 15) дней, кларитромицином – 8 (от 6 до 11) дней, из которых внутривенно – 6 (от 5 до 8) дней. На фоне кларитромицин-содержащей терапии

разрешение ВП и обострения ХОБЛ достигнуто у 73/100 и 17/100 пациентов соответственно; медленно разрешающаяся ВП – у 7/100 пациентов, летальный исход – у 3/100 пациентов (все умершие – с тяжелой ВП). С помощью ROC-анализа определены факторы, увеличивающие вероятность неэффективности стартовой антимикробной терапии. У 79,4% пациентов зарегистрировано 164 НЯ, среди которых наиболее часто – боль в месте инъекции (n=41), кандидоз (n=25), легкая диарея (n=14), повышение уровня АЛТ (n=10) и АСТ (n=8). Степень тяжести НЯ согласно NCI CTCAE 5.0 соответствовала 1-й или 2-й. Отмечены случаи совместного назначения кларитромицина с лекарственными препаратами (гликлазид, карбамазепин, статины, амлодипин, варфарин), при этом нежелательных реакций не было выявлено.

Заключение. Применение в схемах антимикробной терапии внутривенного кларитромицина сопровождалось хорошим профилем эффективности и безопасности. Среди факторов, ассоциированных с неэффективностью стартовой антимикробной терапии ВП, можно выделить более тяжелое течение с выраженными гематологическими отклонениями, поражением почек, развитием дыхательной недостаточности, плеврита и непереносимость кларитромицина. Важнейшим условием применения внутривенного кларитромицина являются жесткие меры, направленные на учет гипокалиемии и длительности интервала QT, возможность нежелательных лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: внутривенный кларитромицин, внегоспитальная пневмония, инфекции нижних дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких, эффективность, безопасность

Akulenok A.¹, Leskova N.^{1,2}✉, Fedorchuk O.², Yankovskaya T.², Leskov N.¹

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

Intravenous Clarithromycin: Efficacy and Safety in Real Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Akulenok A. participated in developing the study concept and design, analysis and interpretation of data, writing and editing the article; Leskova N. participated in collection and processing of material, analysis and interpretation of data, and writing the article; Fedorchuk O. participated in analysis and interpretation of data; Yankovskaya T. participated in analysis and interpretation of data; Leskov N. participated in collection and processing of material.

Gratitude: the authors express their gratitude to the administration and staff of the pulmonology department of the Vitebsk Regional Clinical Hospital for their cooperation in conducting this study.

Submitted: 08.12.2025

Accepted: 21.01.2026

Contacts: natasha.leskova@yandex.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the efficacy and safety of intravenous clarithromycin for the treatment of lower respiratory tract infections and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a real-world clinical setting.

Materials and methods. A single-center, retrospective, observational study of adult patients treated for lower respiratory tract infections (community-acquired pneumonia (CAP)) or exacerbation of COPD in the pulmonology department of the Vitebsk Regional Clinical Hospital from 2021 to 2025. Clinical and laboratory data were collected from all hospitalized patients who received antimicrobial agents, including intravenous clarithromycin, for at least 2 days. Efficacy endpoints for intravenous clarithromycin included clinical outcome assessment – complete or incomplete resolution of baseline signs and symptoms of CAP and COPD exacerbation; mortality; and safety assessment – the presence of adverse events (AEs) and the severity of AEs.

Results. The initial cohort (for safety assessment) included 102 patients (50 men and 52 women), the final cohort (for efficacy analysis) included 100 patients (45.5 (24–62) years old) with the following diagnoses: "CAP, moderate severity" (n=69), "COPD, mixed phenotype, moderate or severe exacerbation" (n=17), "severe CAP" (n=14). The volume of lung parenchyma damage corresponded to focal pneumonia in 44.6% of cases, polysegmental in 44.6%, segmental in 7.2%, and lobar pneumonia in 3.6%. The median Charlson comorbidity index was 1 point (from 0 to 2). 69.9% of patients received 0 points (according to the CURB/CRB-65 scale), 13.3% received 1 point, 10.8% received 2 points, and 6% received 3 points. The total duration of antimicrobial therapy was 11 (8 to 15) days, clarithromycin – 8 (6 to 11) days, of which 6 (5 to 8) days were intravenous. With clarithromycin-containing therapy, resolution of CAP and COPD exacerbation was achieved in 73/100 and 17/100 patients, respectively; slowly resolving CAP – in 7/100 patients, death – in 3/100 patients (all deaths had severe CAP). Using ROC analysis, factors increasing the likelihood of ineffectiveness of initial antimicrobial therapy were identified. A total of 164 AEs were reported in 79.4% of patients, including the most common ones: injection site pain (n=41), candidiasis (n=25), mild diarrhea (n=14), and increased ALT (n=10) and AST (n=8) levels. The severity of AEs according to NCI CTCAE 5.0 was grade 1 or 2. Cases of concomitant administration of clarithromycin with other drugs (gliclazide, carbamazepine, statins, amlodipine and warfarin) were noted, but no adverse reactions were identified.

Conclusion. The use of intravenous clarithromycin in antimicrobial therapy regimens has demonstrated a favorable efficacy and safety profile. Factors associated with the failure of initial antimicrobial therapy for CAP include a more severe course with significant hematological abnormalities, renal damage, respiratory failure, pleural effusion, and clarithromycin intolerance. The most important considerations for the use of intravenous clarithromycin include strict measures to address hypokalemia, QT prolongation, and the potential for adverse drug interactions.

Keywords: intravenous clarithromycin, community-acquired pneumonia, lower respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease, efficacy, safety

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, заболеваемость населения болезнями органов дыхания оставалась стабильно высокой на протяжении 2020–2024 гг. (4705, 5554, 4886, 4512, 4453 тыс. впервые установленных случаев заболевания соответственно) [1]. Согласно экспертной оценке Всемирной

организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), главным образом внегоспитальная пневмония (ВП), регулярно входят в топ-10 основных причин смерти в мире, заняв соответственно четвертое и пятое место в 2021 году [2].

Смертность от ВП остается высокой, особенно у тяжелобольных пациентов с дыхательной недостаточностью, шоком, органной дисфункцией (что соответствует критериям тяжелой внегоспитальной пневмонии (ТВП) [3]), а также у пожилых людей [4]. Смертность населения Республики Беларусь от пневмонии составила 9 умерших на 100 тыс. населения, от ХОБЛ – 11,8 (по данным 2018–2019 гг.) [5].

Ключевую роль в стратегиях улучшения прогноза при ВП и обострении ХОБЛ играет своевременное начало и адекватный выбор стартовых антибактериальных препаратов (АБП), активных в отношении спектра высоковероятных возбудителей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерии, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [3, 6]. Стратификация пациентов (исходя из степени тяжести инфекции, наличия сопутствующих заболеваний и факторов риска (ФР)) и выбор АБП в большей степени отражают эпидемиологические данные по антибиотикорезистентности ключевых возбудителей инфекции, а также учитывают эффективность затрат на терапию [7].

Определено, что раннее начало лечения (в течение 1 часа от момента выставления диагноза) с парентеральным введением АБП способно улучшить результаты лечения и исходы ТВП, особенно у пациентов с высоким риском летального исхода. Внутривенное введение АБП на старте терапии обеспечивает предсказуемо высокую биодоступность препарата, независимо от состояния пациента (например, при дисфагии, рвоте, проведении искусственной вентиляции легких). По мере клинической стабилизации пациента в рамках ступенчатой терапии возможен перевод на пероральный прием АБП, что способствует сокращению пребывания пациента в стационаре и снижению стоимости лечения [3].

Комбинированная антимикробная терапия остается доминирующей стратегией с точки зрения улучшения прогноза пациентов с ТВП. Снижение летальности при использовании комбинаций АБП установлено как при пневмококковой ТВП, особенно протекающей с бактериемией, так при ТВП, вызванной другими патогенами [8, 9]. Госпитализированные пациенты с нетяжелой ВП и сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет (СД), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), и/или принимавшие за последние 3 месяца АБП системного действия ≥ 2 дней, и/или имеющие другие ФР, должны в течение 4 часов с момента установления диагноза получить парентеральные АБП (ингибитор-защищенные аминопенициллины, или цефалоспорины (ЦС) III поколения, или респираторные фторхинолоны (РФХ), или при определенных условиях ЦС V поколения или эртапенем). Для стартовой антимикробной терапии пациентов с ТВП без дополнительных ФР рекомендуется комбинация β -лактама с высокой антипневмококковой активностью с макролидами (стратегия выбора) или РФХ (альтернативный режим), с ФР инфицирования – пенициллин-резистентными *Streptococcus pneumoniae* – комбинация ЦС III (в максимальных дозах) или V поколения с макролидом (стратегия выбора) или РФХ (альтернативный режим), с ФР инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* – комбинация β -лактама (пиперациллин/тазобактам, ЦС IV–V поколения, карбапенем) с РФХ (стратегия выбора)

или макролидом (альтернативный режим), с ФР инфицирования метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* – комбинация β -лактама (ингибитор-защищенные аминопенициллины или ЦС III и V поколения) с линезолидом или ванкомицином (эти АМП не включаются при назначении ЦС V поколения) и макролидом (стратегия выбора) или РФХ (альтернативный режим) [3].

Таким образом, в составе комбинаций АБП для лечения ТВП у взрослых широко представлены 14- и 15-членные макролиды (кларитромицин или азитромицин), для которых характерны [10]:

1. Высокая природная активность против *Streptococcus pneumoniae* и «атипичных» бактериальных возбудителей, включая *Legionella pneumophila*.
2. Высокие концентрации как в бронхиальном секрете, так и в легочной ткани.
3. Длительный опыт клинического применения.
4. Хорошая переносимость.
5. Неантимикробные эффекты, включающие противовоспалительные, мукорегулирующие и иммуномодулирующие свойства [10]:
 - Снижение образования провоспалительных цитокинов (ингибирование экспрессии NF- κ B и AP-1, синтеза и/или секреции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), NO (ингибирование экспрессии гена iNOS), нейтрофильной эластазы, эозинофильного катионного белка, матричной металлопротеиназы 9, уменьшение хемотаксиса и адгезии нейтрофилов к эндотелию сосудов, подавление «окислительного взрыва» в нейтрофилах.
 - Повышение синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, интерферон- γ), усиление фагоцитарной активности макрофагов.
 - Улучшение мукоцилиарного клиренса – ингибирование экспрессии гена MUC5A, снижение вязкости и эластичности бронхиального секрета.
 - Разрушение биопленок, ингибирование quorum sensing, уменьшение адгезии и мобильности бактерий, блокада образования бактериальных токсинов. Так, установлена способность субингибирующих концентраций кларитромицина оказывать влияние на такие факторы вирулентности *Pseudomonas aeruginosa*, как подвижность и формирование биопленок [11]. Воздействие кларитромицина в концентрациях ниже МПК не только на макролид-чувствительные, но и на макролид-резистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae* приводило к дозозависимому ингибированию продукции пневмолизина, ключевого фактора вирулентности [12]. Выявлено, что кларитромицин значительно снизил уровни ИЛ-6 в плазме и повысил уровни ИФН- γ , ИЛ-10 на 3-й и 7-й день по сравнению с базальными уровнями у пациентов с ВП [13]. У взрослых пациентов с ТВП на фоне комбинированной терапии β -лактамом и кларитромицином выявлено значимое снижение уровня ИЛ-6, ФНО- α , СРБ и прокальцитонина к 3–5-му дню терапии [14].
6. Благоприятное влияние на прогноз, превосходящее другие режимы антимикробной терапии (по данным нерандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализов).

В проспективном когортном многоцентровом исследовании 218 интубированных пациентов с ТВП, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), определено, что применение макролидов связано с более низкой смертностью (отношение шансов (ОШ) 0,48; 95% ДИ 0,23–0,97; $p=0,04$) по сравнению с применением РФХ. При субанализе 92 пациентов с сепсисом и септическим шоком были получены аналогичные результаты (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,20–0,95; $p=0,03$) [15].

В ретроспективном когортном исследовании 237 пациентов с пневмонией, осложненной сепсисом, смертность составила 20,3% через 30 дней и 24,5% через 90 дней. Выявлено, что применение макролида ассоциировалось со снижением смертности через 30 дней (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,7) и через 90 дней (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,6) у пациентов с тяжелым сепсисом и у пациентов с выделением макролид-резистентных возбудителей (ОШ 0,1; 95% ДИ 0,02–0,5) [16].

В проспективном обсервационном когортном исследовании 78 пациентов с ТВП установлено, что комбинированная терапия β -лактам + макролид сопровождалась снижением 30-дневной смертности (16,7% vs 43,8%; $p=0,015$) и 14-дневной смертности (6,7% vs 31,3%; $p=0,020$), но не смертности в ОРИТ (10% vs 27,1%; $p=0,08$) по сравнению с терапией β -лактамами без макролидов [17].

В рамках проспективного регистрового исследования изучено влияние разных комбинаций АБП (β -лактам + кларитромицин vs β -лактам + азитромицин vs монотерапия РФХ vs монотерапия β -лактамом) на 28-дневную летальность у 1174 пациентов с ТВП. Показатели смертности в группах кларитромицина, азитромицина, РФХ и β -лактамов составили 20,8%, 33,8% ($p=0,026$ vs кларитромицина), 32,3% ($p=0,049$ vs кларитромицина) и 36,2% ($p=0,009$ vs кларитромицина) соответственно. В результате проведенного пошагового регрессионного анализа Кокса среди всех групп кларитромицин оказался единственным методом лечения, связанным с благоприятным исходом (ОШ 0,61; $p=0,021$) [18].

Метаанализы также продемонстрировали благоприятное влияние на прогноз макролид-содержащей комбинации АБП у госпитализированных взрослых пациентов с ВП. В 23 исследованиях, включивших 137 574 пациента, показано, что применение комбинации β -лактам + макролид связано со статистически значимым снижением смертности на 22% по сравнению с применением других АБП (3,7% [1738 из 47 071] против 6,5% [5861 из 90 503]; ОШ 0,78; 95% ДИ 0,64–0,95; $p=0,01$; $I^2=85\%$) [19]. В 28 наблюдательных исследованиях, включивших 9850 пациентов с ВП в критическом состоянии, применение макролида было связано со статистически значимо более низкой смертностью по сравнению с другими АБП (21% [846 из 4036 пациентов] против 24% [1369 из 5814]; ОШ 0,82; 95% ДИ 0,70–0,97; $p=0,02$; $I^2=63\%$) [20]. В 8 исследованиях общее число пациентов в группах β -лактам + макролид и β -лактам + РФХ составило 2273 и 1600 соответственно. Общая смертность в группе β -лактам + макролид была статистически значимо ниже, чем в группе β -лактам + РФХ (19,4% vs 26,8%; ОШ 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94; $p=0,02$). Длительность госпитализации была меньше в группе β -лактам + макролид по сравнению с группой β -лактам + РФХ (средняя разница, –3,05 дня; 95% ДИ –6,01 до –0,09; $p=0,04$). Однако между двумя группами не было выявлено различия в продолжительности пребывания в ОРИТ [21].

Следует отметить потенциальные ограничения применения макролидов при ТВП у взрослых [10]:

1. Растущая резистентность *Streptococcus pneumoniae*, которая, по данным российского исследования ПегАС V, находилась в пределах 14,1–31,0%, что может свидетельствовать о распространении в России MLSB-фенотипа резистентности [22].
2. Невысокая активность против *Haemophilus influenzae*, природная резистентность энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa*.
3. Невысокие концентрации в сыворотке крови, риск «прорывных» бактериемий при монотерапии – макролиды при ТВП должны всегда назначаться в комбинации [3].

4. Возможные лекарственные взаимодействия (для 14-членных макролидов и антиаритмических препаратов, глюкокортикостероидов, статинов, антагонистов кальция, антикоагулянтов, цитостатиков и др.).
5. Беременность (категория С определена для кларитромицина, рокситромицина, мидекамицина).

С учетом существенной роли макролид-содержащих комбинаций АБП в лечении ИНДП, целесообразно исследование результатов применения внутривенного кларитромицина в условиях многопрофильного стационара Республики Беларусь.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности внутривенного кларитромицина для лечения инфекций нижних дыхательных путей и обострения ХОБЛ в условиях реальной клинической практики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование, основанное на анализе медицинских карт стационарных пациентов, проходивших лечение в пульмонологическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») на протяжении 2021–2025 гг. Из-за неинтервенционного дизайна исследование было одобрено независимым этическим комитетом УЗ «ВОКБ» без использования формы информированного согласия. Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов 18 лет и старше;
- соответствие диагностическим критериям ИНДП (хронический бронхит в фазе обострения, ВП, включая ТВП), ХОБЛ в фазе обострения;
- применение внутривенного кларитромицина для лечения вышеуказанных инфекций в течение не менее 2 суток.

В электронную таблицу Excel 7 (Microsoft, USA) вносили демографические данные пациентов (пол, возраст), диагноз, продолжительность лечения, включая время пребывания в ОРИТ, клинико-лабораторные и инструментальные показатели при поступлении и в конце стационарного лечения (уровень сознания пациентов, температура тела, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), сатурация крови (SpO_2), общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, обзорная рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки, интервальный анализ электрокардиограммы (ЭКГ)), данные об АБП (путь введения, суточная доза, продолжительность введения), клинические исходы, нежелательные явления (НЯ) и степень тяжести НЯ согласно NCI CTCAE 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Для оценки прогноза пациентов с ВП использована шкала CURB/CRB-65 [23]. Дополнительно извлечены данные о выделенных из биологического материала (мокрота, промывные воды бронхов) изолятах микроорганизмов и их чувствительности к АБП. В бактериологическом отделе клинико-диагностической лаборатории УЗ «ВОКБ» выделенные штаммы были идентифицированы до уровня вида с помощью микробиологического анализатора (PHOENIX M50, USA). Результаты чувствительности изолятов к АБП интерпретированы в соответствии с клиническими контрольными точками (EUCAST, версия 10.0, 2020, <http://www.eucast.org>).

Критерии эффективности внутривенного кларитромицина включали оценку клинического исхода: полное разрешение исходных признаков и симптомов ВП и обострения ХОБЛ, неполное разрешение исходных признаков и симптомов ВП (медленно разрешающаяся ВП – отсутствие рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких в течение 4 недель или их прогрессирование), летальный исход.

Критерии безопасности внутривенного кларитромицина включали наличие или отсутствие НЯ (реакции в месте введения, гиперчувствительность, кандидоз, электролитные нарушения, нарушения со стороны крови, сердца, желудочно-кишечного тракта, печени, почек), степень их тяжести. Оценка конечных точек эффективности и безопасности была независимо проведена двумя врачами-рецензентами (ААВ и ЛНЮ). Когда суждения были противоречивыми (около 5% пациентов), рецензенты переоценивали данные и приходили к согласованному решению.

С учетом распределения, отличающегося от нормального (на основании проведенного теста Колмогорова – Смирнова), количественные данные представлены в виде медианного значения с указанием интерквартильного размаха – Ме (Q_{25} – Q_{75}), качественные данные – абсолютного числа и доли в процентах. Сравнение относительных показателей качественных признаков (частот и долей) выполнено с использованием точного критерия Фишера с поправкой на непрерывность Йейтса. Пороговые значения показателей, ассоциированные с развитием бинарных событий, определяли с помощью ROC-анализа. Для каждой переменной рассчитывали отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, USA) и MedCalc 10.2 (MedCalc Software, Belgium).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исходную выборку включено 102 пациента (50 (49%) мужчин и 52 (51%) женщины), данные которых использованы для анализа безопасности внутривенного кларитромицина в комплексной терапии. С учетом коррекции диагноза в ходе обследования исключены данные 2 пациентов (предварительные диагнозы пациента РСЕ101 «внегоспитальная верхнедолевая пневмония средней степени тяжести» и пациента БЛН102 «ХОБЛ, эмфизематозный фенотип, среднетяжелое обострение» трансформировались в заключительные диагнозы «инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, фаза распада, МБТ+» и «врожденная воздушная киста правого легкого» соответственно). В итоговую выборку для анализа эффективности внутривенного кларитромицина включено 100 пациентов от 18 до 88 лет (медиана возраста – 45,5 (24–62) года) с диагнозами: «внегоспитальная пневмония средней степени тяжести» ($n=69$), «ХОБЛ, смешанный фенотип, среднетяжелое или тяжелое обострение» ($n=17$), «внегоспитальная пневмония, тяжелое течение» ($n=14$).

По данным лучевой диагностики 83 пациентов с ВП исходный объем поражения легочной паренхимы в 37/83 (44,6%) случаев соответствовал очаговой пневмонии, в 37/83 (44,6%) – полисегментарной, в 6/83 (7,2%) – сегментарной, в 3/83 (3,6%) – долевой пневмонии. В соответствии со шкалой степени тяжести пневмонии и риска летального исхода CURB/CRB-65 58/83 (69,9%) пациентов получили 0 баллов, 11/83 (13,3%) пациентов – 1 балл, 9/83 (10,8%) пациентов – 2 балла, 5/83 (6%) пациентов –

3 балла, пациентов, получивших 4 и 5 баллов, не было выявлено. Все 5 пациентов с ТВП, набравшие 3 балла по шкале CURB/CRB-65, были переведены в ОПИТ.

Осложнения ИНДП включали пневмофиброз (7/100 пациентов), острую дыхательную недостаточность (5/100 пациентов), полиорганную недостаточность (5/100 пациентов), плеврит (4/100 пациентов), ателектаз (3/100 пациентов), тромбоэмболию легочной артерии (3/100 пациентов), сепсис (2/100 пациентов), абсцесс легких (1/100 пациентов).

Сопутствующая патология включала артериальную гипертензию ($n=33$), ХБП ($n=32$), ХСН ($n=24$), ишемическую болезнь сердца ($n=21$), СД ($n=9$), онкологические заболевания ($n=9$), гепатит ($n=6$), язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки ($n=3$). Медиана индекса коморбидности Charlson составила 1 балл (от 0 до 2).

Этиология заболевания (ВП, обострение ХОБЛ) верифицирована у 27/100 пациентов. Вероятные причины относительно низкой частоты микробиологической верификации: невозможность получить качественный клинический материал («нет мокроты у пациента»), недостаточная информативность традиционных микробиологических исследований («не доступно определение антигенов *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila* в моче, антител к *Chlamidia* spp. и *Mycoplasma pneumoniae* в крови»), практика самолечения с применением системных АБП на амбулаторном этапе. Из мокроты и промывных вод бронхов выделены: 9 изолятов *Klebsiella pneumoniae* (из них 8 – совместно с *Candida albicans*), по 2 изолята *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, по 1 изоляту *Acinetobacter baumannii* (совместно с *Candida albicans*) и *Pseudomonas aeruginosa*. У 4 пациентов в мазке из носоглотки и ротоглотки с помощью экспресс-теста выявлен антиген SARS-CoV-2. Большинство выделенных изолятов чувствительны к АБП, но 5/9 (55,6%) изолятов *Klebsiella pneumoniae* были устойчивы к ЦС II–III поколения и РФХ (из них 2 изолята также устойчивы к аминогликозидам, 3 изолята – к карбапенемам, сохраняя чувствительность к колистину).

Медиана продолжительности стационарного лечения составила 13 (от 10 до 19) дней. Режимы антимикробной терапии представлены в табл. 1.

Кларитромицин назначался в дозе 500 мг 2 раза в день в виде внутривенной инфузии [24]. Режим дозирования других АБП соответствовал инструкциям по медицинскому применению лекарственных средств. Общая продолжительность антимикробной терапии составила 11 (от 8 до 15) дней, кларитромицина – 8 (от 6 до 11) дней, из которых внутривенно – 6 (от 5 до 8) дней.

Критерии клинической стабильности в первые 3–5 суток достигнуты у 48/83 (57,8%) пациентов с ВП и всех 17 пациентов с обострением ХОБЛ. В целом на фоне кларитромицин-содержащей терапии разрешение исходных признаков и симптомов ВП и обострения ХОБЛ достигнуто у 73/100 и 17/100 пациентов соответственно; медленно разрешающаяся ВП зарегистрирована у 7/100 пациентов, летальный исход – у 3/100 пациентов (все умершие – с ТВП).

Таким образом, исследуемые режимы антимикробной терапии ИНДП и ХОБЛ, включавшие внутривенный кларитромицин, отличались хорошей эффективностью.

Анализ литературы указывает на достаточно высокую частоту неэффективности стартовых режимов антимикробной терапии у госпитализированных пациентов с ВП (от 14,6% до 31% клинических неудач при ТВП) и может приводить к ухудшению

Таблица 1
Эффективность различных режимов антимикробной терапии
Table 1
Efficacy of different antimicrobial therapy regimens

Заболевания – режим терапии	АБП	Число пациентов	
		общее	клин. стаб.*
ХОБЛ – купирование обострения	Кларитромицин	17	17
Внегоспитальная пневмония – стартовая терапия	Цефотаксим + кларитромицин	70	41
	Цефепим + кларитромицин	4	3
	Эртапенем + кларитромицин	3	3
	Меропенем + кларитромицин	1	1
	Цефепим + левофлоксацин	1	0
	Меропенем + левофлоксацин	4	0
Внегоспитальная пневмония – коррекция терапии	Цефотаксим + левофлоксацин	23	22
	Имипенем-циластатин + линезолид	1	1
	Меропенем + линезолид	5	3
	Дорипенем + линезолид	1	0
	Линезолид + кларитромицин	5	5

Примечание: * критерии клинической стабильности (снижение температуры тела до субфебрильных цифр (<37,8 °C) при двух измерениях с интервалом 8 ч., отсутствие нарушения сознания, ЧДД <24/мин, ЧСС <100/мин, систолическое АД >90 мм рт. ст., SpO₂ >90%).

прогноза по сравнению с эффективной стартовой терапией (8,5% vs 3,3% летальных исходов соответственно, $p<0,01$), увеличению длительности госпитализации (10,1 дня vs 4,9 дня, $p<0,01$) и стоимости лечения (37 602 долл. США vs 14 371 долл. США, $p<0,01$) [25, 26].

С помощью ROC-анализа определены факторы, увеличивающие вероятность неэффективности стартовой антимикробной терапии:

- SpO₂ ≤94% (ОР 1,8; 95% ДИ 1,1–3,1; $p=0,026$);
- развитие осложнений ВП в виде острой дыхательной недостаточности (ОР 2,5; 95% ДИ 1,4–4,1; $p=0,0008$), плеврита (ОР 3,1; 95% ДИ 2,3–4,1; $p<0,0001$);
- уровень лейкоцитов в крови $>6\times10^9/\text{л}$ (ОР 3; 95% ДИ 1,0–8,9; $p=0,047$);
- палочкоядерный сдвиг $>10\%$ (ОР 1,93; 95% ДИ 1,2–3,2; $p=0,011$);
- гемоглобин ≤126 г/л (ОР 2,4; 95% ДИ 1,5–3,9; $p=0,0005$);
- креатинин в крови $>0,069$ ммоль/л (ОР 2,6; 95% ДИ 1,1–6,0; $p=0,028$);
- СРБ $>19,3$ мг/л (ОР 2,4; 95% ДИ 1,2–4,8; $p=0,01$);
- аллергическая реакция на кларитромицин (ОР 2,4; 95% ДИ 1,4–4,1; $p=0,0008$).

Динамика клинико-лабораторных нарушений в ходе антимикробной терапии представлена в табл. 2.

Антимикробная терапия ИНДП и ХОБЛ, включавшая внутривенный кларитромицин, приводила к статистически значимому уменьшению числа пациентов с нарушениями гемодинамики в виде гипотензии, синдрома интоксикации, десатурации, отклонениями в общем анализе крови и мочи.

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных нарушений при антимикробной терапии

Table 2

Dynamics of clinical and laboratory abnormalities during antimicrobial therapy

Симптомы и признаки	Число пациентов, абс.		p
	ПС	КС	
Нарушение сознания	9	3	0,13
Азот мочевины крови >7 ммоль/л	3	2	1,0
Гипотензия (САД <90 и/или ДАД ≤60 мм рт. ст.)	14	2	0,003*
Лихорадка (Т >38 °С)	19	2	0,0001*
Тахипноэ (ЧДД ≥30/мин)	13	1	0,0013*
Тахикардия (ЧСС ≥100/мин)	24	1	<0,001*
Лейкоцитоз (>10×10 ⁹ /л)	30	18	0,068
Палочкоядерный сдвиг (>10%)	28	12	0,007*
Повышение СРБ (>6 мг/л)	79	36	<0,001*
Тромбоцитопения (<150×10 ⁹ /л)	9	4	0,25
Снижение SpO ₂ (<92%)	16	3	0,003*
Протеинурия	15	8	0,18
Эритроцитурия	11	8	0,63
Лейкоцитурия	19	7	0,02*
Цилиндрурия	16	9	0,2
Бактериурия	20	8	0,024*
Повышение АЛТ (>42 ЕД/л)	22	21	1,0
Повышение АСТ (>37 ЕД/л)	19	12	0,24
Повышение общего билирубина (>20 мкмоль/л)	13	8	0,36
Повышение ГГТП (>50 ЕД/л)	24	14	0,1
Повышение щелочной фосфатазы (>128 ЕД/л)	7	4	0,54
Снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 ммоль/л/1,73 м ²)	15	7	0,11

Примечание: * статистически значимые отличия при поступлении в стационар (ПС) и в конце стационарного лечения (КС) в соответствии с точным критерием Фишера.

У 81/102 (79,4%) пациентов, получающих антимикробную терапию, зарегистрировано 164 НЯ:

- реакции в месте введения: боль в месте инъекции – 41/102 пациентов, флебит – 2/102 пациентов (назначен топический антикоагулянт);
- кандидоз слизистых оболочек полости рта и мочеполовой системы – 25/102 пациентов (назначен системный антимикотик);
- гиперчувствительность: аллергические реакции в виде крапивницы – 5/102 пациентов (назначен системный антигистаминный препарат, произведена замена комбинации «β-лактамы + кларитромицин» на левофлоксацин);
- нарушения со стороны крови: лейкопения – 1/102 пациентов, нейтропения – 7/102 пациентов, эозинофилия – 6/102 пациентов, тромбоцитопения – 1/102 пациентов (проведен клинико-диагностический контроль);
- электролитные нарушения: гипокалиемия – 4/102 пациентов (проведена коррекция);
- нарушения со стороны сердца: сердцебиение – 4/102 пациентов, удлинение интервала QT – 3/102 пациентов (проведен клинико-диагностический контроль);

- желудочно-кишечные нарушения: диарея до 3–4 раз в сутки, без детекции токсинов *Clostridioides difficile* в стуле – 14/102 пациентов (назначен пробиотик);
- нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение уровня АЛТ – 10/102 пациентов, АСТ – 8/102 пациентов, ГГТП – 4/102 пациентов, щелочной фосфатазы – 2/102 пациентов, билирубина – 2/102 пациентов (проведен клинико-диагностический контроль);
- нарушения со стороны почек: повышение уровня мочевины – 4/102 пациентов, креатинина – 1/102 пациентов (проведен клинико-диагностический контроль);
- изменение показателей коагулограммы: увеличение МНО – 3/102 пациентов, удлинение протромбинового времени – 3/102 пациентов (проведен клинико-диагностический контроль).

В целом исследуемые режимы антимикробной терапии ИНДП и ХОБЛ, включавшие внутривенный кларитромицин, отличались хорошей переносимостью – степень тяжести НЯ согласно NCI CTCAE 5.0 соответствовала 1-й (легкая; отсутствие симптомов или незначительные симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не требуется) или 2-й (умеренная; требуется минимальное, местное или неинвазивное вмешательство).

Взаимодействие кларитромицина с другими лекарственными препаратами чаще всего обусловлено угнетением активности ферментов монооксигеназной системы печени за счет образования стойких соединений с некоторыми цитохромами Р-450. В результате нарушается биотрансформация в печени ряда одновременно назначаемых лекарственных препаратов и снижается скорость их элиминации [24]. Взаимодействий кларитромицина с лекарственными препаратами, совместное назначение с которыми противопоказано, выявлено не было. Отмечены случаи совместного назначения кларитромицина с лекарственными препаратами, при которых необходимо соблюдать осторожность (контролировать безопасность путем определения лабораторных показателей):

- производное сульфонилмочевины (гликлазид) (n=6) – взаимодействие может вызывать гипогликемию, ни у одного пациента такой нежелательной реакции не наблюдалось;
- карбамазепин (n=1) – терапевтический лекарственный мониторинг не проводился, косвенных признаков увеличения концентрации в крови кларитромицина (токсический эффект, нежелательные реакции) и снижения концентрации карбамазепина (снижение противосудорожного эффекта) не выявлено;
- препараты статинов (аторвастатин, розувастатин) (n=5) – данных за миопатию, рабдомиолиз не выявлено;
- препараты блокаторов кальциевых каналов (амлодипин) (n=12) – артериальной гипотензии, брадиаритмии, лактатацидоза не выявлено;
- препараты пероральных антикоагулянтов (варфарин) (n=3) – отмечено увеличение МНО и удлинение протромбинового времени почти в 2 раза, однако признаков кровотечения не выявлено.

Выявлено 4 пациента (ЛВ015, САИ44, АСЯ54, БНН76) с исходной гипокалиемией (менее 3,5 ммоль/л, что является противопоказанием к назначению кларитромицина), причем на фоне 3-дневного применения внутривенного кларитромицина в 1 случае (БНН76) произошло клинически незначимое увеличение интервала QT (с 300 до 410 мс).

Исходное удлинение интервала QT (более 450 мс у женщин) зарегистрировано в 1 случае (КАН64) и составило 520 мс. Пациентка КАН64 получала кларитромицин в течение 4 дней с последующим переходом на левофлоксацин (оба АБП, потенциально удлиняющие интервал QT, назначались внутривенно). Развития желудочковых аритмий в ходе антимикробной терапии зафиксировано не было.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате одноцентрового ретроспективного обсервационного исследования пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей (внегоспитальная пневмония, включая тяжелую) и обострением ХОБЛ установлено, что применение в схемах антимикробной терапии внутривенного кларитромицина сопровождалось хорошим профилем эффективности и безопасности.

Среди факторов, ассоциированных с неэффективностью стартовой антимикробной терапии внегоспитальной пневмонии, можно выделить более тяжелое течение с выраженными гематологическими отклонениями, поражением почек, развитием дыхательной недостаточности, плеврита и непереносимость кларитромицина.

Принимая во внимание потенциальные риски нежелательных лекарственных реакций, важнейшим условием применения внутривенного кларитромицина являются жесткие меры, направленные на учет гипокалиемии и длительности интервала QT, возможность нежелательных лекарственных взаимодействий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Healthcare. Statistical Yearbook of the Republic of Belarus, 2025 [Electronic resource]. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Minsk. 2025;7:106–126. Available at: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_compilation/index_152615/ (accessed 07.12.2025).
2. World Health Organization. *Disease burden and mortality estimates. 2000–2021*. Geneva, 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 06.12.2025).
3. Avdeev S., Dekhnic A., Zajcev A. Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines 2024 (short version). *Respiratory Medicine*. 2025;1(3):6–18. Available at: <https://doi.org/10.17116/respmed202510316>
4. Ferreira-Coimbra J., Sarda C., Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020;37(4):1302–1318. doi: 10.1007/s12325-020-01248-7. Epub 2020 Feb 18.
5. *Mortality of the population of the Republic of Belarus [Electronic publication]: official statistics collection for 2018–2019*. Minsk: Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Healthcare, 2020. 229 p. Available at: <http://m.med.by/content/stat/stat2019/2019-2.pdf>. / (accessed 13.12.2025).
6. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with chronic obstructive pulmonary disease". Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 13.03.2025 № 31. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/КП_Диагностика_лечение_пациентов_в_нас_с_хронической_обструктивной_болезнью_легких_пост_M3_2025_31.pdf. / (accessed 07.12.2025).
7. Sinopal'nikov A. Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. For whom? Which? *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019;21(1):27–38. Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2019/1/cmac-2019-t21-n1-p027/cmac-2019-t21-n1-p027.pdf> (accessed 08.12.2025).
8. De la Calle C., Ternavasio-de la Vega H.G., Morata L., et al. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *J Infection*. 2018;76:342–347. doi: 10.1016/j.jinf.2018.01.003
9. Gattarello S., Lagunes L., Vidaur L., et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care*. 2015;19(1):335. doi: 10.1186/s13054-015-1051-1
10. Sinopal'nikov A., Rachina S., Zaharenkov I. Antibacterial therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: the potential of macrolides. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(3):217–23.
11. Wozniak D.J., Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2004;125 (2 Suppl):62–69. doi: 10.1378/chest.125.2_suppl.62s
12. Anderson R., Steel H.C., Cockeran R., et al. Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(2):224–9. doi: 10.1093/jac/dkl479. Epub 2007 Jan 11.
13. Demartini G., Esposti D., Marthyn P., et al. Effect of multiple doses of clarithromycin and amoxicillin on IL-6, IFN gamma and IL-10 plasma levels in patients with community acquired pneumonia. *J Chemother*. 2004;16(1):82–5. doi: 10.1179/joc.2004.16.1.82

14. Sinopal'nikov A., Rachina S., Vasil'eva I. Clarithromycin in community-acquired pneumonia in adults: focus on anti-inflammatory activity. *Therapeutic Archives*. 2022;94(12):1394–1400. doi: 10.26442/00403660.2022.12.202008
15. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rodriguez A., et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):612–20. doi: 10.1007/s00134-009-1730-y. Epub 2009 Dec 2.
16. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Waterer G.W., et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;33(1):153–9. doi: 10.1183/09031936.00054108. Epub 2008 Sep 3.
17. Ito A., Ishida T., Tachibana H., et al. Usefulness of β -lactam and macrolide combination therapy for treating community-acquired pneumonia patients hospitalized in the intensive care unit: Propensity score analysis of a prospective cohort study. *J Infect Chemother*. 2021;27(10):1447–1453. doi: 10.1016/j.jiac.2021.06.003. Epub 2021 Jun 17.
18. Kyriazopoulou E., Sinapidis D., Halvatzis S., et al. Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: A matched comparator study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(1):105836. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.017. Epub 2019 Nov 5.
19. Asadi L., Sligl W.I., Eurich D.T., et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):371–80. doi: 10.1093/cid/cis414. Epub 2012 Apr 16.
20. Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T., et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420–32. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b
21. Lee J.H., Kim H.J., Kim Y.H. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(1):77–84. doi: 10.3346/jkms.2017.32.1.77
22. Kuz'menkov A., Trushin I., Avramenko A. AMRmap: Online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017;19(2):84–90.
23. Bauer T.T., Ewig S., Marre R., et al. CAPNETZ Study Group. CRB-65 predicts death from community acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260(1):93–101. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01657.x>
24. Instructions for medical use of the drug Claribacillin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/24_03_2567_s.pdf
25. Hoogwerf M., Oosterheert J.J., Hak E., et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(11):1097–104. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01535.x
26. Oster G., Berger A., Edelsberg J., et al. Initial treatment failure in non-ICU community-acquired pneumonia: risk factors and association with length of stay, total hospital charges, and mortality. *J Med Econ*. 2013;16(6):809–19. doi: 10.3111/13696998.2013.794805. Epub 2013 May 15.