

УДК 615.33:[616-002.3:616.94-022.7]

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАРИТРОМИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

© 2013 г. С. В. Царенко, \*Е. П. Совершаева, Л. А. Давыдова

Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России,  
\*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
г. Москва

Гнойно-септические осложнения (ГСО), в частности нозокомиальная пневмония, в отделении реанимации и интенсивной терапии значительно ухудшают течение основного заболевания, увеличивают летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения. Проблемы ГСО у больных хирургического профиля не теряют своей актуальности, а разработка современных высокоэффективных методов их профилактики остается приоритетной задачей. В последние годы рядом исследований было продемонстрировано, что благодаря противовоспалительным, иммуномодулирующим, мукорегулирующим свойствам, а также влиянию на микробные биопленки антибиотик класса макролидов кларитромицин снижает частоту ГСО у больных хирургического профиля. Перспективным является применение кларитромицина в комплексной терапии гнойно-септических инфекций.

**Ключевые слова:** отделение реанимации и интенсивной терапии, гнойно-септические осложнения, кларитромицин, синдром системного воспалительного ответа, микробные биопленки

По данным эпидемиологического мониторинга, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в разных странах у 85 % госпитализированных больных имеет место колонизация условно-патогенными микроорганизмами, а более чем у 45 % наблюдаются клинические проявления гнойно-септических инфекций [6].

Гнойно-септические осложнения (ГСО) повышают летальность и увеличивают длительность пребывания пациентов в отделении реанимации. Вероятность смерти больных повышается при продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более трех суток на фоне пневмонии, при тяжелом состоянии больных во время начала ИВЛ, сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и легких, у лиц пожилого и старческого возраста [3, 12, 15].

Среди ГСО нозокомиальная пневмония (НП) — самая частая ( $\geq 45\%$ ) инфекция в отделении реанимации, что объясняется частотой инвазивных вмешательств, а также тяжелым течением основной и сопутствующей патологии у данной категории больных. Нозокомиальная пневмония значительно ухудшает течение основного заболевания, увеличивает летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения. Актуальность НП обусловлена ростом резистентности её возбудителей, что приводит к необходимости пересмотра существующих подходов к выбору эмпирической антибактериальной терапии. Очевидно, что нерациональное применение антимикробных препаратов — один из главных факторов, способствующих росту резистентности возбудителей НП. [9, 10].

Таким образом, вопросы ГСО у больных хирургического профиля, находящихся в отделении реанимации, не теряют своей актуальности, а разработка современных высокоэффективных методов профилактики является приоритетной задачей.

Цель настоящего обзора — систематизировать данные литературы относительно новых, неантимикробных эффектов макролидов, а именно кларитромицина, а также отразить целесообразность его назначения в комплексной терапии ГСО у больных, находящихся в ОРИТ.

Кларитромицин (6-О-метилэритромицин), 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик, был разработан в 1991 году фармацевтической компанией Taisho (Япония). Наличие метоксигруппы в позиции 6-го макроциклического лактонного кольца придает ему повышенную кислотостабильность, а также улучшенные по сравнению с эритромицином фармакодинамические и фармакокинетические свойства (высокая биодоступность при приеме *per os*, меньшее количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта) [28].

Механизм действия кларитромицина, как и других макролидных антибиотиков, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувстви-

тельных микроорганизмов. Важной особенностью кларитромицина является образование в организме шести метаболитов, один из которых 14-гидроксикларитромицин (14-ГКМ) обладает выраженной антибактериальной активностью. На большинство микроорганизмов метаболит действует в два раза слабее, но в отношении *H. influenzae* он более активен, чем кларитромицин, как *in vitro*, так и *in vivo*. В отношении ряда возбудителей антибиотик и его активный метаболит проявляют аддитивный эффект, а на такие микроорганизмы, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, некоторые стрептококки и стафилококки действуют синергидно [5, 26, 28].

*Неантимикробные эффекты макролидов*

В последние годы большое внимание уделяется неантимикробным эффектам макролидов, а именно противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукорегулирующим свойствам. Эти «новые качества» макролидов особенно актуальны при инфекционных поражениях бронхов и легких. Интересно, что противовоспалительные свойства выявлены только у 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членных (азитромицин) антибиотиков. Впервые эти свойства макролидов были продемонстрированы у больных стероидзависимой бронхиальной астмой, а также у больных диффузным панbronхитом, муковисцидозом, бронхоэктазами, хронической обструктивной болезнью легких, облитерирующим бронхолитом [11, 14, 18, 25].

Макролиды снижают гиперпродукцию секрета бронхиальных желез и выраженность бронхokonстрикции, что некоторые исследователи связывают с угнетением высвобождения ацетилхолина из нервных окончаний [33].

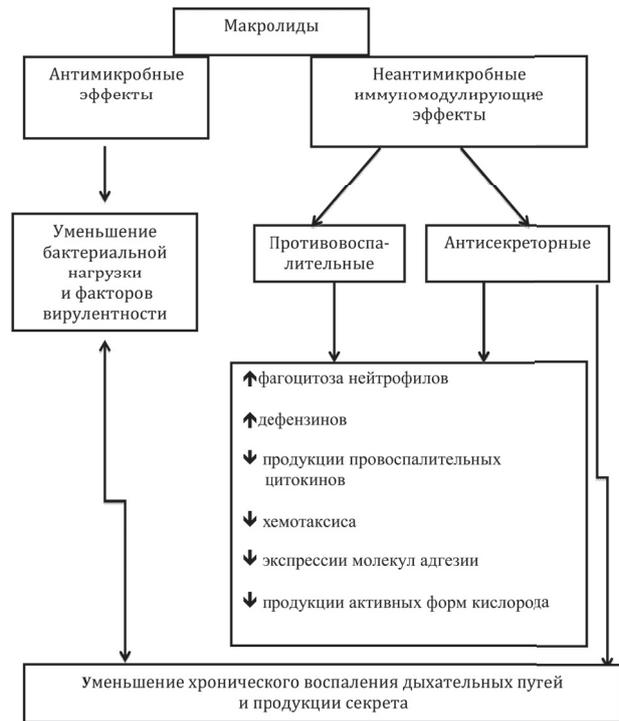
Ж. Тамаоки [30] показал, что макролиды способны ингибировать хемотаксис клеток, синтез цитокинов, экспрессию молекул адгезии, продукцию активных форм кислорода. При взаимодействии с различными клетками иммунной системы (полиморфно-ядерными нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, эозинофилами) они угнетают синтез и/или секрецию провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов-1, 6 и 8 (IL-1, IL-6, IL-8), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), одновременно усиливая секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-4, IL-10 [20].

D. W. Landry и J. A. Oliver [24] продемонстрировали, что макролиды, в частности кларитромицин, подавляют системные и местные проявления воспаления после хирургической травмы, уменьшают объем экссудата, накопление лейкоцитов, снижают уровни простагландина E2 и TNF-α.

На рисунке отображены противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов.

*Макролиды и микробные биопленки*

Последние годы большое внимание стало уделяться проблеме микробных биопленок. Биопленки представляют собой микробные сообщества, состоящие из клеток, плотно прикрепленных к субстрату, поверх-



Потенциальные механизмы действия макролидов при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей (Dosanji A., Robbins R., 1998)

ности или друг к другу, которые заключены в матрицу внеклеточных полимерных субстанций, продуцирующих и проявляющих измененный фенотип в соответствии с уровнем роста и транскрипции генов [4, 21].

Микробные биопленки формируются на раневой поверхности, слизистых оболочках, неорганических поверхностях различных имплантируемых медицинских приспособлений, таких как сосудистые и мочевые катетеры, эндопротезы, искусственные клапаны сердца, а также на трубках аппаратов ИВЛ, что имеет немаловажное значение для ОРВИ. Биопленки усиливают аккумуляцию бактерий и обладают механизмами устойчивости, снижающими эффективность антимикробной терапии [7, 8, 17].

Бактериальные биопленки способствуют прогрессированию местных и системных воспалительных реакций, а также обуславливают хронизацию воспаления [1].

На сегодняшний день в исследованиях по борьбе с бактериальными биопленками [19, 21] существует ряд направлений по разработке веществ, способных:

- разрушать межклеточный матрикс
- воздействовать на клетки со сниженным метаболизмом в глубоких слоях колоний (так называемые клетки-персистеры)
- блокировать сигнальные системы бактерий
- вызывать саморазрушение биопленок (например, за счет блокады поступления кислорода, необходимого для роста биопленки синегнойной палочки).

Очевидно, что большинство из перечисленных методов борьбы с биопленками непригодны для использования в клинической практике. Доступным же

является применения 14- и 15-членных макролидов, которые целенаправленно воздействуют на микробные биопленки. Наиболее обширной доказательной базой в данном аспекте обладает кларитромицин.

Ряд работ [2, 16] продемонстрировал способность кларитромицина уменьшать адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к эпителию слизистых оболочек и коллагену базальной мембраны. В дальнейшем было показано, что кларитромицин разрушает биопленки, образованные такими микроорганизмами, как *S. aureus*, *S. epidermidis*, MRSA (метициллин-резистентный золотистый стафилококк). Интересно, что как *Pseudomonas aeruginosa*, так и MRSA не чувствительны к кларитромицину и его действие на биопленки этих бактерий реализуется вследствие разрушения матрикса, а не самих микробных клеток [22, 34]. Carter G. et al. [13] обнаружили, что кларитромицин препятствует формированию биопленки *Mycobacterium avium*, но не обладает активностью в отношении уже сформировавшейся биопленки.

Таким образом, целесообразным представляется назначение кларитромицина вместе с препаратами, применяемыми для лечения нозокомиальных инфекций в клинической практике. Более того, интерес вызывает вопрос эффективности применения кларитромицина в профилактических целях для предупреждения формирования микробных биопленок, что особенно актуально для врачей-реаниматологов, которые чаще всего сталкиваются с проблемой инфекционных осложнений.

#### *Макролиды и сепсис*

Актуальным для врачей ОРИТ является изучение эффективности применения кларитромицина при сепсисе.

Waterer G. W. et al. [32] исследовали эффективность терапии макролидами в течении 30 и 90 дней у пациентов с сепсисом, развившимся вследствие тяжелой внебольничной пневмонии, а также у пациентов с макролидрезистентными патогенами. Оказалось, что как при 30-дневной, так и при 90-дневной терапии макролидами летальность значительно снижалась в обеих группах пациентов.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании [23] изучалась клиническая эффективность кларитромицина у 200 больных сепсисом и вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП). Кларитромицин вводили в дозе 1 г/сут в виде внутривенной 1-часовой инфузии в течение трех дней подряд с целью достичь сывороточной концентрации 5–10 мкг/мл. Дополнительная антибактериальная терапия назначалась по усмотрению лечащего врача. Было показано, что кларитромицин ускоряет разрешение ВАП и отлучение от ИВЛ у выживших пациентов. Средний период времени до проявления симптомов органной недостаточности составил 3,38 суток в контрольной группе и 5,78 — в группе кларитромицина ( $p = 0,006$ ). В группе контроля относительный риск смерти составил 19,0, а в группе кларитромицина он был снижен до 3,78.

Недавно проведенное двойное слепое рандомизированное исследование с участием 200 человек [27] продемонстрировало, что назначение кларитромицина внутривенно в течение трех дней пациентам с ВАП ускоряет процесс разрешения пневмонии и снижает риск смерти от септического шока и полиорганной недостаточности (ПОН). Это исследование было сфокусировано на изучении влияния кларитромицина на маркеры воспаления, которые измерялись до назначения терапии кларитромицином и в течение шести дней после. Уровни IL-10 и TNF- $\alpha$  были ниже в исследуемой группе по сравнению с группой контроля. Апоптоз нейтрофилов был значительно выше на 4-й день применения кларитромицина по сравнению с контрольной группой. Уровни TNF- $\alpha$ , IL-6 и растворимых триггерных рецепторов, экспрессируемых на миелоидных клетках (sTREM-1) моноцитами, после стимуляции были значительно выше в группе применения кларитромицина. Все эти эффекты наблюдались у пациентов с септическим шоком и ПОН. Согласно результатам исследования, назначение кларитромицина восстанавливает баланс про- и противовоспалительных медиаторов у пациентов с сепсисом, что сопровождается более эффективной презентацией антигена Т-клеткам и усиливает апоптоз. Эти эффекты открывают новые возможности в иммунотерапии сепсиса.

В другом рандомизированном исследовании [29] изучалась способность кларитромицина модулировать послеоперационный синдром системного воспалительного ответа (ССВО) у больных после торакалотомической лоб-/сегментэктомии по поводу рака легкого. В исследовании приняли участие 26 пациентов. В контрольной группе пациентам профилактически вводили оксацефалоспорин фломоксеф: 1 г перед операцией, 1 г вечером непосредственно после операции, а затем по 1 г два раза в сутки в течение четырех — семи дней после операции. В исследуемой группе помимо оксацефалоспорина пациентам назначали кларитромицин — 200 мг два раза в сутки, за две недели до операции и заканчивая 7-м послеоперационным днем. Оказалось, что ССВО развился после операции у 81 % (13/16) больных из группы контроля и у 30 % (3/10) больных из группы применения кларитромицина. Продолжительность ССВО составила 0,3 дня в группе кларитромицина и 1,6 дня в контрольной группе.

Однако необходимо отметить, что положительные эффекты кларитромицина при сепсисе наблюдались только в случае применения его в комплексной терапии, в комбинации с цефалоспорином.

A. Walkey и R. Wiener [31] изучали влияние применения макролидов на клинический исход у пациентов с ОПЛ (острым повреждением легких): 47 из 235 пациентов (20 %) назначался макролид (эритромицин, или азитромицин, или кларитромицин) в течение первых 24 ч после включения в исследование. В среднем пациенты получали макролиды в течение четырех дней. Из 47 пациентов, которые принимали

макролиды, умерли 11 (23 %), в контрольной группе из 188 больных умерли 67 (36 %). Статистический анализ показал, что применение макролидов было ассоциировано с более низкой летальностью (ОР 0,46; 95 % ДИ 0,23–0,92;  $p = 0,028$ ) и более быстрым отлучением от аппарата ИВЛ (ОР 1,93; 95 % ДИ 1,18–3,17;  $p = 0,009$ ). Напротив, применение флюороквинулона (офлоксацина), так же, как и цефалоспорины, не приводило к улучшению исходов. Назначение макролидов ассоциировалось с улучшением исхода у пациентов с ОПЛ.

Таким образом, с учетом противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств кларитромицина, его влияния на микробные биопленки, а также эффективности при сепсисе перспективным является его применение в комплексной терапии гнойно-септических осложнений у больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

#### Список литературы

1. Белобородова Н. В. Клиническое значение микробных биопленок // Российские медицинские вести. 2010. Т. 15, № 4. С. 68–72.
2. Белобородова Н. В., Байрамов И. Т., Миленин Д. О. Влияние комбинации кларитромицина с имипенемом на формирование микробной биопленки *Pseudomonas aeruginosa* // Инфекции в хирургии. 2010. № 2. С. 71–74.
3. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Белоцерковский Б. З., Гельфанд Е. Б., Карабак В. И., Алексеева Е. А. Лечение нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией лёгких, у хирургических больных // *Consilium medicum*. 2001. № 1. С. 15–18.
4. Гостев В. В., Сидоренко С. В. Бактериальные биопленки и инфекции // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2, № 3. С. 4–15.
5. Рачина С. А., Страчунский Л. С., Козлов Р. С. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7, № 4. С. 369–392.
6. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. М.: Литтерра, 2006. 223 с.
7. Сидоренко С. В. Роль бактериальной пленки в патологии человека // Инфекции в хирургии. 2004. Т. 2. С. 16–20.
8. Смирнова Т. А., Диденко Л. В., Азизбеян Р. Р., Романова Ю. М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок // Микробиология. 2010. Т. 79, № 4. С. 435–446.
9. Чучалин А. Г., Синопольников А. И., Страчунский Л. С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7, № 1. С. 4–30.
10. Шагинян И. А., Чернуха М. Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7, № 3. С. 271–285.
11. Юдина Л. В. Возможности макролидов на современной этапе // Украинский пульмонологический журнал. 2008. № 2. С. 39–42.
12. Alberti C. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study // *Intensive Care Med*. 2002. Vol. 28, N 2. P. 108–121.
13. Carter G., Young L. S., Bermudez L. E. A Subinhibitory Concentration of Clarithromycin Inhibits Mycobacterium avium Biofilm Formation // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004. Vol. 48, N 12. P. 4907–4910.
14. Cazzola M. et al. Role of macrolides as immunomodulatory agents // *Clin. Pulm. Med*. 2006. Vol. 13, N 5. P. 274–281.
15. Cerra F. B., Bone R. C., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Chest*. 1992. Vol. 101, N 6. P. 1644–1655.
16. Costerton J., Stewart P. S., Greenberg E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // *Science*. 1999. Vol. 284, N 5418. P. 1318–1322.
17. Craven D. E. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia // *Chest*. 2000. Vol. 117, N 4. P. 186S–187S.
18. Culic O., Erakovic V., Pamham M. J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics // *Eur. J. Pharmacol*. 2001. Vol. 429. P. 209–229.
19. Davey M. E., O'toole G. A. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics // *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2000. Vol. 64, N 4. P. 847–867.
20. Demartini G. 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. Vol. 16, N 1. P. 82–85.
21. Donlan R. M., Costerton J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // *Clin. Microbiol. Rev*. 2002. Vol. 15, N 2. P. 167–193.
22. Fujimura S. et al. Combined efficacy of clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2008. Vol. 32, N 6. P. 481–484.
23. Giamarellos-Bourboulis E. J. et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia // *Clin. Infect. Dis*. 2008. Vol. 46, N 8. P. 1157–1164.
24. Landry D. W., Oliver J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock // *N. Engl. Med*. 2001. Vol. 345, N 8. P. 588–595.
25. Parnham M. J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2005. Vol. 18, N 2. P. 125–131.
26. Rodvold K. A. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin // *Clin. Pharmacokinet*. 1999. Vol. 37, N 5. P. 385–398.
27. Spyridaki A. et al. Effect of clarithromycin in inflammatory markers of patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by gram-negative bacteria: results from a randomized clinical study // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012. Vol. 56, N 7. P. 3819–3825.
28. Sturgill M. G., Rapp R. P. Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles // *Ann. Pharmacother*. 1992. Vol. 26, N 9. P. 1099–1108.
29. Takenaka K. et al. Suppression of Postoperative Systemic Inflammatory Response Syndrome with Clarithromycin following Lung Cancer Surgery // *Eur. Surg. Res*. 2004. Vol. 36, N 1. P. 13–19.
30. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // *Chest*. 2004. Vol. 125, N 2. P. 41S–51S.
31. Walke A., Wiener R. Macrolide Antibiotics and Survival in Patients with Acute Lung Injury // *Chest*. 2012. Vol. 141, N 5. P. 1153–1159.

32. Waterer G. W. et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia // *European respiratory journal*. 2009. Vol. 33, N 1. P. 153–159.

33. Woo P. C., Lau S. K., Yuen K. Y. Macrolides as immunomodulatory agents // *Curr. Med. Chem – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents*. 2002. Vol. 1. P. 131–141.

34. Yasuda H. et al. Interaction between clarithromycin and biofilms formed by *Staphylococcus epidermidis* // *Antimicrob Agents Chemother*. 1994. Vol. 38, N 1. P. 138–141.

#### References

1. Beloborodova N. V. *Rossiiskie meditsinskie vesti* [Russian Medical News]. 2010, vol. 15, no. 4, pp. 68-72. [in Russian]

2. Beloborodova N. V., Bairamov I. T., Milenin D. O. *Infektsii v khirurgii* [Infections in surgery]. 2010, no. 2, pp. 71-74. [in Russian]

3. Gel'fand B. R., Gologorskii V. A., Belotserkovskii B. Z., Gel'fand E. B., Karabak V. I., Alekseeva E. A. *Consilium medicum*. 2001, no. 1, pp. 15-18. [in Russian]

4. Gostev V. V., Sidorenko S. V. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2010, vol. 2, no. 3, pp. 4-15. [in Russian]

5. Rachina S. A., Strachunskii L. S., Kozlov R. S. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2005, vol. 7, no. 4, pp. 369-392. [in Russian]

6. Savel'ev V. S., Gel'fand B. R. *Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologo-anatomicheskaya diagnostika* [Sepsis in beginning of XXI century. Classification, clinical-diagnostic conception and treatment. Pathological-anatomical diagnostics]. Moscow, 2006, 223 p. [in Russian]

7. Sidorenko S. V. *Infektsii v khirurgii* [Infections in surgery]. 2004, vol. 2, pp. 16-20. [in Russian]

8. Smirnova T. A., Didenko L. V., Azizbekyan R. R., Romanova Yu. M. *Mikrobiologiya* [Microbiology]. 2010, vol. 79, no. 4, pp. 435-446. [in Russian]

9. Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I., Strachunskii L. S. i dr. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2005, vol. 7, no. 1, pp. 4-30. [in Russian]

10. Shaginyan I. A., Chernukha M. Yu. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2005, vol. 7, no. 3, pp. 271-285. [in Russian]

11. Yudina L. V. *Ukrainskii pul'monologicheskii zhurnal* [Ukrainian Pulmonological Journal]. 2008, no. 2, pp. 39-42. [in Russian]

12. Alberti C. et al. *Intensive Care Med*. 2002, vol. 28, no. 2, pp. 108-121.

13. Carter G., Young L. S., Bermudez L. E. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004, vol. 48, no. 12, pp. 4907-4910.

14. Cazzola M. et al. *Clin. Pulm. Med*. 2006, vol. 13, no. 5, pp. 274-281.

15. Cerra F. B., Bone R. C., et al. *Chest*. 1992, vol. 101, no. 6, pp. 1644-1655.

16. Costerton J., Stewart P. S., Greenberg E. P. *Science*. 1999, vol. 284, no. 5418, pp.1318-1322.

17. Craven D. E. *Chest*. 2000, vol. 117, no. 4, pp. 186S-187S.

18. Culic O., Erakovic V., Pamham M. J. *Eur. J. Pharmacol*. 2001, vol. 429, pp. 209-229.

19. Davey M. E., O'toole G. A. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*. 2000, vol. 64, no. 4, pp. 847-867.

20. Demartini G. et al. *J. Chemother*. 2004, vol. 16, no. 1, pp. 82-85.

21. Donlan R. M., Costerton J. W. *Clin. Microbiol. Rev*. 2002, vol. 15, no. 2, pp. 167-193.

22. Fujimura S. et al. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2008, vol. 32, no. 6, pp. 481-484.

23. Giamarellos-Bourboulis E. J. et al. *Clin. Infect. Dis*. 2008, vol. 46, no. 8, pp. 1157-1164.

24. Landry D. W., Oliver J. A. *N. Engl. Med*. 2001, vol. 345, no. 8, pp. 588-595.

25. Parnham M. J. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2005, vol. 18, no. 2, pp. 125-131.

26. Rodvold K. A. *Clin. Pharmacokinet*. 1999, vol. 37, no. 5, pp. 385-398.

27. Spyridaki A. et al. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012, vol. 56, no. 7, pp. 3819-3825.

28. Sturgill M. G., Rapp R. P. *Ann. Pharmacother*. 1992, vol. 26, no. 9, pp. 1099-1108.

29. Takenaka K. et al. *Eur. Surg. Res*. 2004. vol. 36, no. 1, pp. 13-19.

30. Tamaoki J. *Chest*. 2004, vol. 125, no. 2, pp. 41S-51S.

31. Walke A., Wiener R. *Chest*. 2012, vol. 141, no. 5, pp. 1153-1159.

32. Waterer G. W. et al. *European respiratory journal*. 2009. vol. 33, no. 1, pp. 153-159.

33. Woo P. C., Lau S. K., Yuen K. Y. *Curr. Med. Chem - Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents*. 2002, vol. 1, pp. 131-141.

34. Yasuda H. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994, vol. 38, no. 1, pp. 138-141.

#### BENEFICIAL EFFECTS OF CLARITHROMYCIN IN PATIENTS WITH SEPSIS

S. V. Tsarenko, \*E. P. Sovershaeva, L. A. Davydova

Federal State Treatment and Rehabilitation Centre,  
Moscow

\*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Nosocomial pneumonia is the most common infection among septic complications with significant impact on patients morbidity and mortality, as well as on the cost of healthcare.

Septic complications in patients with severe surgical pathologies are still an urgent problem, and development of modern highly effective methods of prophylaxis is a priority task. Recent studies suggested that clarithromycin may have beneficial effects for patients at risk of certain infections due to their anti-inflammatory and immunomodulatory effects as well as their antimicrobial properties. Addition of clarithromycin to complex therapy of septic complications in intensive care units may have beneficial effects.

**Keywords:** intensive care unit, septic complications, nosocomial pneumonia, microbial biofilms, clarithromycin

#### Контактная информация:

Давыдова Любовь Алексеевна – кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России»

Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, дом 3  
E-mail: Idavyd@yandex.ru