

Побочное действие лекарств — во благо?

В научной литературе появляются сообщения о том, что многие antimicrobные препараты наряду с основными свойствами обладают и другими фармакологическими эффектами. Следует ли учитывать побочные действия при назначении antimicrobных препаратов? Об этом рассказывает Нина Врынчану, д-р мед. наук, заведующая отделом фармакологии противомикробных средств Государственного учреждения «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»

— **Нина Алексеевна, какое действие, кроме основного, могут оказывать antimicrobные препараты?**

— При монотерапии antimicrobные средства, помимо специфического действия, проявляют различную активность. Наибольшее количество публикаций посвящено неantimicrobным свойствам макролидных антибиотиков. В 80-х гг. XX века японские ученые впервые сообщили о высокой терапевтической активности эритромицина, несвязанной с антибактериальным действием, при диффузном панбронхиолите. Антибиотик использовали в низких дозах, которые не создавали бактерицидных концентраций в дыхательных путях. Позднее было показано, что макролиды угнетают секрецию бокаловидных клеток, блокируя поток ионов хлора через клеточную мембрану, что приводит к снижению продукции мокроты. Наличие у эритромицина противовоспалительных свойств было доказано при индуцированном зимозаном перитоните у мышей.

Значительное количество исследований посвящено изучению неantimicrobных свойств азитромицина и кларитромицина — наиболее активных представителей группы макролидов.

К слову, в Украине на сегодняшний день зарегистрировано 25 препаратов азитромицина и 28 — кларитромицина.

Имеются данные о том, что на фоне отмены преднизолона кларитромицин улучшает общее состояние больных с бронхиальной астмой, уменьшает степень выраженности удушья и улучшает работу легких. Кларитромицин не только оказывает antimicrobное действие, но и снижает гиперактивность бронхов, ускоряя выздоровление при респираторных инфекциях.

Доказано, что оба антибиотика имеют широкий спектр неantimicrobного действия, включая противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукоорегулирующее. Такие эффекты нельзя рассматривать как негативное побочное воздействие, поскольку они имеют позитивное значение при лечении заболеваний инфекционного генеза, а также открывают перспективы для использования макролидов в терапии неинфекционной патологии.

— **Какой механизм таких эффектов?**

— Антибиотики угнетают так называемый окислительный взрыв, в результате чего значительно умень-



Нина Врынчану

шается продукция высокоактивных соединений кислорода, в том числе оксида азота. Таким образом антибиотики предупреждают поражение клеток, наряду с этим они угнетают синтез и секрецию воспалительных цитокинов (ИЛ-2, -4, -10). Азитромицин способен вызывать дегрануляцию нейтрофилов с выбросом лизосомальных ферментов, которые обладают антибактериальными свойствами. При этом индуцируются хемотаксис, фагоцитоз, стимулируется продукция глюкокортикостероидов, улучшается

мукоцилиарный клиренс и развивается мембраностабилизирующий эффект.

Подобные эффекты свойственны и другим представителям макролидов. Так, спирамицин стимулирует защитные силы организма. В эксперименте спирамицин индуцирует хемотаксис, повышает адгезию и фагоцитарную активность нейтрофилов, а также продукцию ИЛ-6.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (ROXIS) изучали эффективность рокситромицина при остром инфаркте миокарда. Препарат назначали в первые 48 часов после развития инфаркта в дозе по 150 мг два раза в сутки. Наблюдения за больными проводили в течение 30 суток. Эти исследования осуществлялись с точки зрения возможной роли *Chlamydia pneumoniae* в патогенезе развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Было показано, что рокситромицин снижает частоту рецидивов стенокардии, повторного инфаркта и смертельных исходов. Однако статистически достоверное отличие от больной группы плацебо было зарегистрировано при оценке совокупности трех критериев. Чем обусловлены эти эффекты (противовоспалительными, иммуномодулирующими или антихламидийными свойствами препарата) не было установлено. Тем не менее факт положительного влияния рокситромицина на состояние больных с инфарктом миокарда заслуживает внимания.

— **Неантимикробная активность свойственна только макролидам?**

— По опубликованным научным данным, неантимикробная активность присуща и другим антимикробным препаратам. В частности, кетоконазол (противогрибковое средство) оказывает лечебное действие при метгемоглобинемии, предупреждает образование реактивных метаболитов из таких патологических агентов, как ароматические амины, снижает уровень метгемоглобина в крови и выраженность интоксикаций.

Фузафунгин угнетает синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, TNF2) в очаге поражения, что способствует устранению симптомов воспаления без использования противовоспалительных средств. Противогрибковые препараты — миконазол и эконазол — угнетают агрегацию тромбоцитов, вызванную серотонином и опосредованную ингибированием цитохрома P-450.

При совместном применении антибиотиков и препаратов других фармакологических групп эффекты последних могут значительно усиливаться или ослабевать. Так, у больных, которым азитромицин назначали в комбинации с пироксикамом, концентрация пироксикама в периодонтальной ткани была значительно ниже, чем при монотерапии. Это сопровождалось уменьшением выраженности обезболивающего действия. Такой эффект можно объяснить нарушением



процесса распределения пироксикама под действием азитромицина.

Таким образом, антимикробные средства, кроме основного действия, проявляют противовоспалительную, иммуномодулирующую, секретолитическую, антиоксидантную (связанную не только с инфекцией) активность, могут оказывать положительное влияние на функциональное состояние мембран клеток, сердечно-сосудистой системы и др.

— **На ваш взгляд, как следует относиться к таким проявлениям?**

— Однозначно оценить эффекты антимикробных средств сложно. Если антимикробные средства использовать в соответствующих дозах по основному назначению, то в большинстве случаев они будут способствовать более эффективному лечению инфекционной патологии.

Как мы уже отмечали, эритромицин обнаруживает противовоспалительные свойства в дозах, недостаточных для антимикробного действия. Возникает вопрос, имеет ли смысл применять,

скажем, макролиды при лечении инфекционных заболеваний, например, в качестве противовоспалительных или иммуномодулирующих препаратов? Мы считаем, что использовать их по новому назначению не следует. Во-первых, режим дозирования и продолжительность применения могут не соответствовать таковым для эффективного угнетения роста и размножения микроорганизмов. В этом случае терапия будет способствовать формированию резистентности бактерий или грибов

к соответствующему антибиотику, что недопустимо. Во-вторых, даже если такие препараты будут применяться при лечении неинфекционной патологии в эффективных антимикробных дозах, то зачем в таком случае их использовать при отсутствии инфекционного заболевания?

С нашей точки зрения, наличие неантимикробных свойств у антимикробных средств, прежде всего, следует учитывать при лечении инфекционной патологии. Адекватный выбор препарата позволяет эффективно и в более короткие сроки лечить такие болезни и избежать полипрагмазии. Существует еще один аспект неантимикробного действия антибиотиков. Дальнейшее изучение дополнительных эффектов может способствовать установлению роли химических структур или отдельных фармакологических групп в механизме, скажем, противовоспалительного или иммуномодулирующего действия. А это открывает новые пути для поиска соответствующих препаратов немикробного направления.

Подготовил Руслан Примак