

Небактериальные эффекты макролидов

Н.Е. Моногарова, В.Н. Ткаченко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

Макролиды, класс антимикробных препаратов, изолированных в 1952 г. из почвенного актиномицета *Str. erythreus*, высокоэффективны и активно используются в лечении инфекций дыхательных путей, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, некоторыми анаэробами, атипичными бактериями [6–8, 16].

В отличие от многих других антибиотиков, макролиды хорошо проникают в клетки и создают высокие концентрации в гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах. Наиболее высокие концентрации в макрофагах создает азитромицин – его содержание в клетках более чем в 200 раз превышает содержание в плазме [55, 67]. Концентрация препаратов в циркулирующих нейтрофилах и моноцитах периферической крови несколько ниже, чем в макрофагах, но также зависит от химической структуры антибиотика. Так, содержание спирамицина в нейтрофилах превышает уровень его в плазме примерно в 10 раз, концентрация эритромицина – в 6–18 раз, концентрация рокситромицина – более чем в 30 раз, кларитромицина – в 16 раз, а азитромицина в 40 и более раз [14].

Хорошо известны данные о противовоспалительном действии 14-членных макролидов [37, 39], не связанном с блокадой простагландинного пути воспаления или эрадикацией возбудителя. Данное свойство, в частности, связывают с антиоксидантной способностью (14-членные макролиды способны снижать образование супероксидного иона кислорода), а также со снижением активности ферментных систем циклооксигеназы или липидоксигеназы клеток. Противовоспалительному действию макролидов придают в настоящее время крайне важное значение, например, при лечении инфекций дыхательных путей. Причем в настоящее время это считается настолько значимым с клинической точки зрения, что создаются иммунотропные макролидные соединения (12-членные), вообще не проявляющие антимикробной активности, но при этом обладающие противовоспалительным действием. Установлено, что путем удаления кладинозы в положении 3 из производных макролида могут быть получены соединения, обладающие противовоспалительной активностью и по существу не имеющие антибиотических свойств. Полученные результаты объясняют не антибиотической активностью макролида, а ингибированием экспрессии и высвобождения воспалительных цитокинов [10, 28, 54].

Известно влияние макролидов на процессы иммунного реагирования путем изменения синтеза моноцитами и макрофагами таких важных медиаторов иммунного ответа, как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и др. В экспериментах на животных 14-членные макролиды также угнетали развитие блеомининдуцированного фиброза легких [13, 22, 44, 51]. Воздействие макролидов на иммунную систему начинается с подавляющего влияния на диапедез активированных липополисахаридами бактерий лейкоцитов в инфекционном очаге [18]. Благодаря этому уменьшается избыточная индукция тканей, которая может позднее привести к замещению соединительной тканью. Лейкоциты движутся в ткани под влиянием хемотаксических факторов. Азитромицин, в отличие от некоторых других макролидов, кларитромицина, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию IL-8, индуциру-

ющего трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов. Азитромицин также обладает дополнительным опосредованным действием, замедляя процесс миграции лейкоцитов путем подавления специальной киназы, осуществляющей диапедез [5, 68].

При применении 14-членных макролидов, являющихся производными эритромицина А, происходит ингибирование окислительного взрыва и, следовательно, уменьшение образования высокоактивных окисляющих соединений – оксидантов, непосредственно осуществляющих киллинг [11]. За модификацию данной функции нейтрофилов отвечает L-кладиноза – углевод, являющийся компонентом структуры всех производных эритромицина А. Поэтому олеандомицин и 16-членные макролиды, не содержащие L-кладинозу, подобным действием не обладают. Несмотря на то что влиянием эритромицина, рокситромицина, диритромицина и эритромициламина происходит ингибирование окислительного «взрыва», бактерицидная активность нейтрофилов при этом не уменьшается [58, 67].

Еще одним важным проявлением биоактивности макролидов является стимулирующее влияние на экзоцитоз нейтрофилов. Предполагается, что благодаря этому свойству антибиотики могут противостоять способности некоторых микроорганизмов ингибировать фаголизосомальную функцию [17, 46, 47].

Так, азитромицин характеризуется самой высокой степенью проникновения в полиморфноядерные нейтрофилы и значительно дольше задерживается в них, что способствует более выраженному усилению фагоцитоза и антиинфекционной защиты. Кларитромицин, эритромицин и телитромицин, по-видимому, удаляются из моноцитов своеобразной «эффлюксной» помпой, причина чего пока не установлена. Достоверно известно, что, в отличие от азитромицина, действие указанных макролидов неспецифично и вследствие «эффлюкса» непродолжительно. С этой точки зрения азитромицин, оказывающий длительное и избирательное действие, способен в большей степени влиять на воспаление, в том числе хроническое или длительно текущее [4].

Азитромицин вызывает дегрануляцию нейтрофилов, доказательствами которой являются повышение уровня лизосомальных ферментов в плазме крови и снижение их активности в макрофагах после приема первой дозы препарата. После стандартного курса антибиотикотерапии (по 500 мг азитромицина в сутки в течение 3 дней) уровень ферментов в крови остается какое-то время высоким, и одновременно – по механизму обратной связи – происходит накопление гранул в нейтрофилах, обеспечивающее пролонгацию антиинфекционной защиты. Одновременно с повышением уровня лизосомальных ферментов индуцируется хемотаксис макрофагов – целенаправленное движение в сторону инфекционного очага [53]. Таким образом, происходит существенное повышение антиинфекционного барьера через вовлечение новых пулов лейкоцитов и активацию их функций [24, 28, 41, 64].

При хроническом воспалении дыхательных путей имеются повреждения эпителиальных клеток, инфильтрация воспалительных клеток, гиперплазия бокаловидных клеток, гиперсекреция, мукоцилиарная дисфункция с последующим рецидивом инфекций дыхательных путей. Макролиды ос-

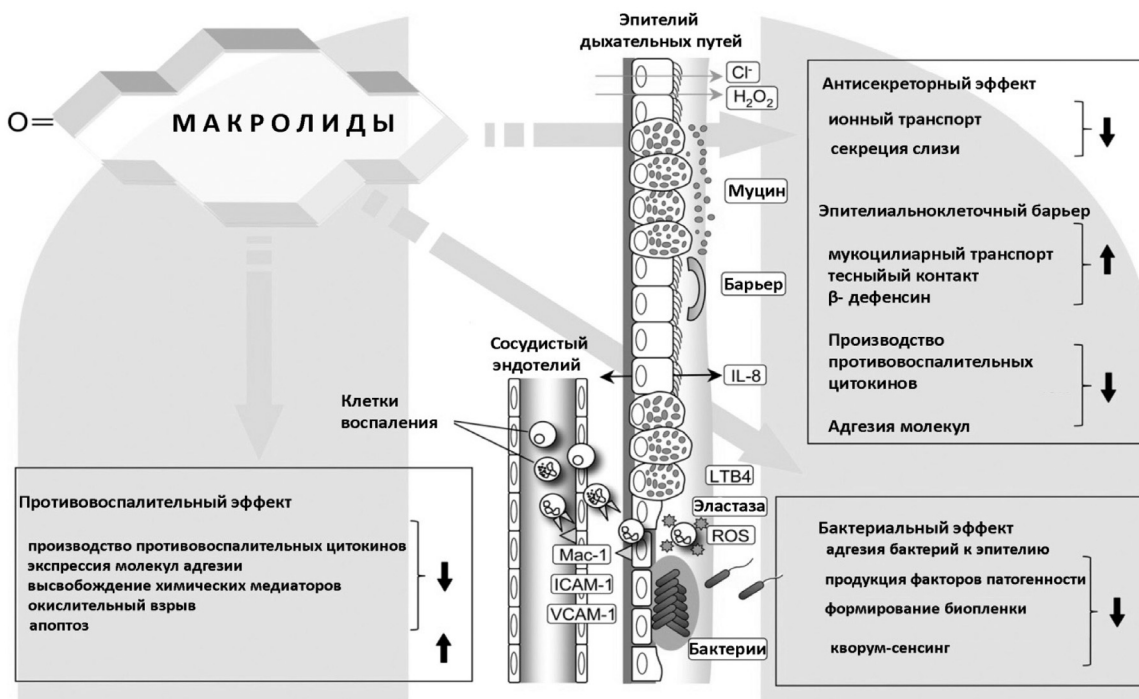


Рис. 1. Благоприятное влияние макролидов при воспалительных процессах дыхательных путей

лабляют воспаление и уменьшают повреждение клеток (рис. 1) [41].

Макролиды восстанавливают баланс Т-хелперов различных типов и поддерживают их функции. Указанный эффект имеет большое значение для регуляции синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшая пресинг на клетки хозяина, снижая отек и препятствуя формированию застойной лимфоцитарной индукции [52, 57].

Предполагают существование двух механизмов взаимодействия макролидов с нейтрофилами, которые благоприятно влияют на конечный эффект. Во-первых, отмечается прямой синергизм между бактерицидным действием нейтрофилов и антибактериальной активностью макролидов. Во-вторых, имеет место непрямой синергизм, то есть снижение вирулентности бактерий при низких концентрациях макролидов, что ведет к повышению активности нейтрофилов [17, 66].

Японские ученые, изучавшие противовоспалительный эффект макролидов, подтвердили, что данная группа антибиотиков блокирует выделение супероксида, окислительный «взрыв», ингибирует секрецию IL-1, 2, 3 и 4, фактора некроза опухоли, подавляет IL-5, увеличивает продукцию противовоспалительных цитокинов, ингибирует выработку и высвобождение оксида азота альвеолярными макрофагами и усиливает продукцию эндогенного кортизола. Масштабное исследование влияния макролидов на иммунную систему установило, что применение макролидов приводит к снижению концентрации иммунных комплексов в сыворотке крови, ускоряет апоптоз нейтрофилов, ослабляет реакцию «антиген–антитело». Получены экспериментальные данные влияния некоторых макролидов на продукцию цитокинов и активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышением уровня глюкокортикостероидов в сыворотке крови [32].

Отличительной чертой действия азитромицина является стимуляция оксидативного «взрыва» в макрофагах – потребления кислорода, необходимого для получения энергии

и осуществления функций макрофагов. Этот эффект достаточно длительный и обеспечивает активацию фагоцитов, но угасает вовремя, не вызывая повреждения клеток хозяина и, что очень важно, эпителия бронхов. Эта так называемая ранняя реакция иммуномодуляции присуща только азитромицину (рис. 2) [22].

В эксперименте на здоровых добровольцах, принимавших азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, удалось продемонстрировать уникальное бифазное действие препарата [26]. Первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина состоит в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва, что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. При достижении эрадикации бактерий отмечаются уменьшение продукции IL-8 и стимуляция апоптоза нейтрофилов, что способно минимизировать выраженность воспалительной реакции (вторая фаза действия азитромицина).

Весьма существенными являются доказательства того, что направленность иммуномодулирующего действия макролидов зависит от дозы и/или длительности назначения антибиотика. Так, в условиях *in vitro* при использовании азитромицина или кларитромицина в дозе 4 мкг/мл наблюдалось увеличение продукции IL-8 альвеолярными макрофагами, а в дозе 400 мкг/мл она отчетливо уменьшается. Схожие закономерности удалось продемонстрировать и при применении рокситромицина *in vitro*: в дозе 50 мкг/мл препарат вызывал супрессию продукции IL-8 макрофагами и нейтрофилами, а в дозе 0,5 мкг/мл – увеличение продукции цитокина этими клетками. Диритромицин в небольших дозах оказывает прооксидантное действие, тогда как в высоких концентрациях является мощным антиоксидантом.

Долгое время оставался открытым вопрос: оказывает ли воздействие на функциональное состояние нейтрофилов и циркулирующие провоспалительные медиаторы непродолжительный прием азитромицина? Для получения ответа на данный вопрос проведено исследование, в ходе которого 12 здоровых добровольцев (все мужчины) в течение 3 дней по-



Рис. 2. Механизм иммуномодулирующего эффекта азитромицина [3]

лучали азитромицин в суточной дозе 500 мг. При этом за 1 ч до приема первой дозы и спустя 2,5 ч и 24 ч, а также через 28 дней после приема последней дозы антибиотика у обследуемых брали кровь для определения активности ряда ферментов, медиаторов воспаления, цитокинов/хемокинов в нейтрофилах, лизате нейтрофилов, мазках и сыворотке крови (рис. 3) [53].

Первоначальный эффект азитромицина состоял в быстром снижении энзиматической активности азурофильных гранул нейтрофилов, т.е. в стимуляции дегрануляции нейтрофилов, и соответствующем повышении энзиматической активности в сыворотке крови. Одновременно отмечали и повышение стимулируемого оксидативного ответа нейтрофилов. Эти эффекты сочетались с достижением высокой концентрации антибиотика в плазме крови и нейтрофилах. Вероятно, данная «острая» стимуляция функции лейкоцитов, уже находившая ранее подтверждение в ряде других исследований, способна повысить собственно антибактериальную активность азитромицина. Отсроченное действие азитромицина (спустя 28 дней после приема последней дозы) проявлялось в снижении концентрации хемокинов и IL-6 в сыворотке крови, усилении апоптоза нейтрофилов. Важным представляется тот факт, что нейтрофилы, выделенные из крови в этот период, содержали определяемые концентрации антибиотика.

Таким образом, первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина состоит в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва, что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. По достижении первоначального терапевтического эффекта (например эрадикации бактерий) отмечаются уменьшение концентрации цитокинов/хемокинов и стимуляция апоптоза нейтрофилов, что способно минимизировать выраженность воспалительной реакции – вторая фаза действия азитромицина [2, 53].

Исключительно важной является не только стимуляция иммунной защиты, но и прекращение активации иммунитета по мере стихания инфекционного процесса. Уникальными с этой точки зрения являются возможности только азитромицина: после санации инфекции он фактически останавливает уже ненужную иммунную атаку. Азитромицин в этот период активизирует апоптоз нейтрофилов. Он подавляет процессы локального повреждения и препятствует вовлечению клеток хозяина в иммунный ответ [43, 52].

Хроническая бактериальная инфекция и обструкция дыхательных путей слизью поддерживают друг друга. Одна из

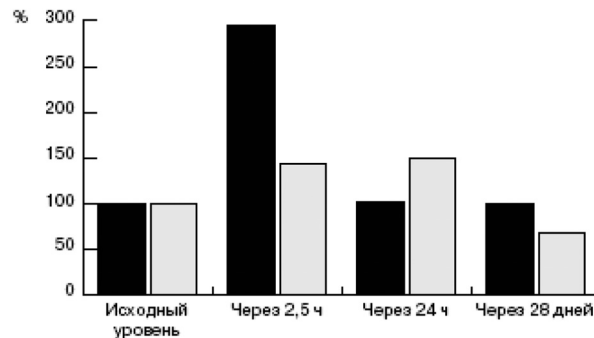


Рис. 3. Содержание цитохрома С в нейтрофилах (отражает степень оксидативного взрыва) и свободных радикалов в плазме крови при приеме азитромицина по 500 мг ежедневно в течение 3 дней [27]

основных сигнальных молекул кворум-сенсинга 3O-C12-HSL не только регулирует вирулентность бактерий и влияет на иммунный ответ, но и стимулирует продукцию основного белка слизи – MUC5AC. 14- и 15-членные макролиды тормозят образование альгината биопленок, блокируя фермент гуанозин-D-маннозадегидрогеназу. Доказана способность азитромицина уменьшать продукцию слизи за счет подавления системы кворум-сенсинга и угнетать продукцию факторов вирулентности у *P. Aeruginosa* (рис. 4) [9, 63].

Азитромицин является наиболее изученным с точки зрения иммуномодуляции и противовоспалительного эффекта антибиотиком, клиническая значимость иммуномодулирующих свойств продемонстрирована уже в клинических условиях [19].

Азитромицин на раннем этапе подавляет продукцию IL-8, имеет высокую степень проникновения в полиморфноядерные лейкоциты и задерживается в них, что повышает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите. Все это способствует более быстрому разрешению воспаления, уменьшению симптомов заболевания, в том числе при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы при изучении влияния азитромицина на белки, образующие межклеточные соединения в респираторном эпителии, были получены новые данные о неантибактериальных свойствах азитромицина, которые носят обратимый и дозозависимый характер. Установлено, что азитромицин увеличивает

ет электрическое сопротивление респираторного эпителия за счет влияния на регуляцию транспорта ионов и растворов через межклеточное пространство и регулирует локализацию белков межклеточных контактов эпителия (клаудин-1, клаудин-4, адгезивная молекула А), обеспечивающих целостность эпителиальной ткани и являющихся ключевым компонентом структурной и функциональной защиты эпителия дыхательных путей. Этими свойствами не обладают другие антибиотики. Важным является отсутствие отрицательного влияния азитромицина на жизнеспособность респираторного эпителия [13].

Pseudomonas aeruginosa имеют фимбриии типа IV, которые позволяют бактериям прикрепляться друг к другу и связываться с дисахаридами клеток дыхательных путей, формируя таким образом биопленку. Образование биопленки и продукция факторов вирулентности бактериями регулируются таким феноменом, как кворум-сенсинг, который находится под контролем ряда генов. К ним, в частности, относятся гены, кодирующие активаторы транскрипции (*lasR* и *rhlR*) и синтазы, ответственные за синтез таких аутоиндукторов, как 3-оксо-С12-гомосерина лактон и С4-гомосерина лактон (*lasI* и *rhlI*) [13].

Макролиды способны ингибировать некоторые из упомянутых генов. Например, в одном из исследований показано, что азитромицин в дозе 2 мкг/мл ингибировал транскрипцию *lasI* на 80% и *rhlI* – на 50%, вследствие чего продукция 3-оксо-С12-гомосерина лактона и С4-гомосерина лактона снижалась соответственно на 94% и 72%. Азитромицин замедляет синтез бактериальных фимбриий и, как следствие, угнетает образование биопленки. Помимо этого, под влиянием азитромицина *P. aeruginosa* становится более подвержена воздействию H_2O_2 (фагоцитозу). Также продемонстрировано, что применение комбинации кларитромицина и левофлоксацина или высоких доз (до 100 мг/кг) кларитромицина существенно уменьшало количество бактерий в нижних отделах респираторного тракта [13].

Влияя на эпителиальные клетки дыхательных путей, макролиды снижают в них интенсивность синтеза провоспалительных цитокинов в ответ на бактериальные стимулы и уменьшают продукцию слизи. Также показано, что азитромицин положительно влияет на образование плотных контактов между эпителиальными клетками, регуляция которых, как правило, нарушена при диффузном панbronхолите (ДПБ) и муковисцидозе [20]. Предполагают, что механизм действия макролидов включает перенос белков клаудина-1 и клаудина-4, а также окcludина в межклеточное пространство.

Было также установлено, что схожий режим дозирования азитромицина у больных с хроническим обструктивным заболе-

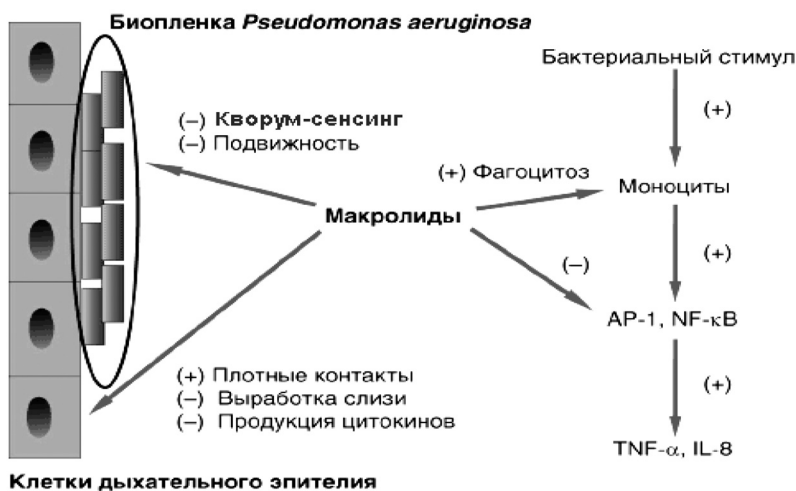
ванием легких сопровождается уменьшением числа циркулирующих лейкоцитов и снижением концентрации острофазовых белков, что является дополнительным подтверждением самостоятельной противовоспалительной активности антибиотика. Применение азитромицина соответствует естественному течению воспалительного процесса, первоначально усиливая его и способствуя более эффективной борьбе с инфекцией, а затем – помогая разрешению воспаления, скорейшему восстановлению организма. Эти данные объясняют благоприятное влияние макролидных антибиотиков на исход заболевания, в том числе инфекций, не имеющих в качестве возбудителей атипичных патогенов [15, 42].

Азитромицин восстанавливает нарушенный баланс Т-хелперов различных подтипов и поддерживающих функции, что имеет значение для уменьшения прессинга провоспалительных цитокинов на клетки тканей ребенка, снижения их отека, застойной лимфоцитарной индукции. Исключительно важно, что антибиотик имеет и вторую «позднюю» фазу действия – после санации инфекции останавливает уже ставшую ненужной иммунную атаку. Одним из инструментов реализации является стимуляция апоптоза (запрограммированной гибели) нейтрофилов. Он подавляет процессы локального повреждения и препятствует дополнительному вовлечению клеток хозяина в иммунный ответ. Описываемый эффект продемонстрирован в клинических условиях у больных с пневмококковой этиологией инфекции [12].

Диффузный панbronхиолит

Впервые неантибактериальный эффект макролидов был доказан при ДПБ. Развитие данного заболевания связывают с хроническим инфицированием респираторного тракта *P. Aeruginosa*, при котором наиболее выражено образование бактериальных биопленок [36].

Позитивные эффекты 14- и 15-членных макролидов при ДПБ имеют несколько объяснений. Во-первых, макролиды связываются с каналами, по которым в эпителиальных клетках транспортируются ионы хлора. Блокада каналов дополняется угнетением секреции воды, которая вместе с ионами хлора перемещается через клеточную мембрану [1, 39, 62]. В результате снижается гиперсекреция мокроты. Во-вторых, при длительном использовании в низких дозах макролиды уменьшают переизбыток полиморфноядерных нейтрофилов (ПМН) в легких. Указанный эффект достигается посредством угнетения экспрессии цитокинов (IL-8), в результате чего уменьшается хемотаксис ПМН в легкие [1, 51].



Примечание: (-) ингибирование, (+) стимуляция.

Рис. 4 Механизмы противовоспалительного влияния макролидов [36]

По данным большинства исследователей, длительная терапия низкими дозами эритромицина улучшает показатели внешнего дыхания вследствие уменьшения воспаления [1, 45].

До разработки схем современной терапии прогноз при ДПБ был относительно плохим: 5-летняя выживаемость составляла около 42%, 10-летняя — менее 12%. Причиной смерти больных ДПБ, как правило, становится прогрессирующая дыхательная острая недостаточность.

Использование макролидов (эритромицин 200–600 мг/сут) в течение длительного времени (6–20 мес) позволило значительно улучшить клинические симптомы и рентгенологическую картину у больных ДПБ. В настоящее время 10-летняя выживаемость пациентов с ДПБ на фоне терапии макролидами составляет 94% [48].

Муковисцидоз

Азитромицин в качестве поддерживающей терапии приводит к улучшению функции внешнего дыхания у пациентов с муковисцидозом (МВ) [33]. Поддерживающая терапия азитромицином предусматривает несколько схем дозирования. В этой статье мы объединяем современные знания о фармакокинетике азитромицина в известных дозировках, которые используются в клинических испытаниях. Анализируя данные из недавно опубликованного Cochrane Group мета-анализа (2011), докладов клинических испытаний и фармакокинетических исследований, можно сделать вывод, что доза на уровне 22–30 мг/кг/нед является самой низкой дозой с доказанной эффективностью [60].

В целом применение макролидов при МВ имеет как достоинства, так и недостатки. К первым следует отнести снижение частоты инфекционных обострений, улучшение функции легких и улучшение состояния питания [1, 26]. К сожалению, первоначальное улучшение функции легких исчезает при длительном лечении. Более того, у больных МВ установлено формирование резистентности *S.aureus* к макролидам в процессе лечения. Клиническое значение этого факта еще предстоит изучить.

Бронхиальная астма

Имеющиеся данные в литературе не дают однозначного ответа об эффективности применения азитромицина при бронхиальной астме (БА).

Описаны и проанализированы 6-, 8- и 12-недельные курсы применения азитромицина при БА [25].

Некоторые исследователи считают, что после проведенного исследования состояние больных значительно улучшилось — выявлено достоверное снижение реактивности бронхов и снижение нейтрофильной инфильтрации [33].

Анализ 12-недельного рандомизированного открытого исследования, в котором приняли участие 304 пациента (больным назначался азитромицин по 500 мг 3 раза в первую неделю и по 250 мг 3 раза в оставшиеся 11 нед), показал, что у больных на фоне клинически значимых симптомов выявлено значительное улучшение состояния, был достигнут контроль при среднетяжелых формах в 50% случаев. Однако в этом исследовании не смогли принять участие все желающие пациенты с тяжелыми формами БА (у кого не удалось по тем или иным причинам провести бронхоскопию). Часть больных отказалась от участия в исследовании, когда узнали, что в группе будет помимо основного препарата использоваться плацебо.

Все это свидетельствует о том, что необходимо проводить и изучать результаты дальнейших испытаний эффективности азитромицина при персистирующей астме всех форм тяжести, которые включают множество биомаркеров для обеспечения вторичного анализа подгрупп, результаты которых помогут выявить преобладание одного биологического механизма развития заболевания над другим [30, 61].

Бронхоэктатическая болезнь

Несмотря на небольшое количество исследований, проливающих свет на противовоспалительные и иммуномодулирующие механизмы макролидов при бронхоэктатической болезни, есть убедительные доказательства положительного влияния этих антибиотиков в долгосрочной перспективе и в низких дозах для лечения хронических воспалительных заболеваний, в том числе бронхоэктазов и кистозного фиброза. Механизм действия макролидов при воспалительных процессах дыхательных путей недостаточно изучен (таблица). Дальнейшие исследования необходимы для определения преимуществ макролидов при лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей, а также определения оптимальной дозировки и длительности лечения, не говоря уже о влиянии на развитие бактериальной резистентности [35].

| Исследователи | Дизайн исследования | N | Макролид | Возраст, лет | Результат |
|---------------|---|----|---|--------------|--|
| [64] | Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое | 21 | Эритромицин 500 мг 2 раза в день в течение 8 нед | 50±15 | Повышение ОФВ1 и ФЖЕЛ (p<0,05), уменьшение суточного объема мокроты (p<0,05), уменьшение числа обострений |
| [30] | Проспективное открытое | 39 | Азитромицин 250 мг, 3 раза в неделю в течение 4 мес | 51,9±16,1 | Снижение количества клинических обострений при в/в и оральном приеме антибиотика (p<0,001), улучшение функции внешнего дыхания (p<0,01) |
| [28] | Рандомизированное, открытое, перекрестное | 11 | Азитромицин 500 мг 2 раза в неделю в течение 6 мес | ? | Снижение количества обострений, снижение количества мокроты |
| [22] | Проспективное открытое | 56 | Азитромицин 250 мг, 3 раза в неделю не менее 3 мес | 63 (±12,9) | Снижение количества обострений (p<0,001), снижение титра микроорганизмов в мокроте (p<0,005), снижение количества мокроты (субъективно), увеличение FEV1 (p<0,002) |
| [58] | Проспективное открытое | 21 | Эритромицин 250 мг 2 раза в день в течение 12 мес | 62,5 (±11) | Снижение количества обострений (p<0,0001), уменьшение дозы антибиотиков (p<0,0001) |

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ)

В последнее время появляется все больше публикаций, посвященных применению макролидов (в частности азитромицина) в комплексной терапии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), однако все они имеют противоречивые результаты [32, 49, 50].

В 2011 г. было проведено большое рандомизированное проспективное исследование, чтобы проверить гипотезу о том, что азитромицин снижает частоту обострений ХОБЛ при добавлении его к традиционной терапии. Это исследование является наиболее значимым и цитируемым большинством авторов и вошло в топ 5 наиболее значимых работ по амбулаторной медицине за 2011 г. В этом исследовании принимали участие 1142 пациента в возрасте от 40 лет и старше, которые были подвержены риску обострения и были рандомизированы на получение 250 мг азитромицина (570 пациентов) или идентичного вида плацебо (572 пациента) один раз в день в течение 1 года. В терапии всех пациентов использовали ингаляционные глюкокортикоиды, β-агонисты длительного действия, антагонисты мускариновых рецепторов и/или непрерывные ингаляции кислорода.

Больше пациентов в группе азитромицина, чем в группе плацебо, показали значительное улучшение качества жизни в баллах.

Доктор Альберт и его коллеги добавили, что они выбрали дозировку 250 мг азитромицина ежедневно, чтобы минимизировать вероятность недостаточной дозировки. Вполне возможно, что более низкие дозы или менее частое введение могло бы показать аналогичные результаты [49].

Некоторые исследования демонстрируют, что ежедневный прием азитромицина в течение длительного времени приводит к снижению общего числа обострений, тем самым улучшая качество жизни пациентов. Хотя есть свидетельства, что увеличивающееся число обострений приводит к повышению смертности или к более продолжительной госпитализации, однако они не имеют достаточных оснований в плане долгосрочного наблюдения.

Установлено, препарат сокращает колонизацию определенных респираторных патогенов. С другой стороны, увеличивается колонизация макролидрезистентными микроорганизмами. Однако длительный прием азитромицина приводит к снижению слуха приблизительно у 5% пациентов.

Учитывая вредные последствия обострений ХОЗЛ в связи с риском смерти, снижением качества жизни, потерей функции легких и стоимостью медицинской помощи при этой патологии, можно утверждать, что включение азитромицина в схему лечения у пациентов из групп риска является оптимальным вариантом.

Таким образом, если у пациента продолжают повторяться обострения ХОЗЛ, то следующим шагом в терапии может быть применение азитромицина [21, 50].

Таким образом, подытожим основные неантимикробные эффекты макролидов:

- противовоспалительный эффект (подавление образования высокоактивных соединений кислорода – NO, повреждающих клетки и ткани, провоспалительных цитокинов - IL-1, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли и стимуляция производства противовоспалительных цитокинов – IL-2, IL-4, IL-10);
- экспрессия молекул адгезии;
- иммуномодулирующий эффект – накопление в полиморфоядерных лейкоцитах, усиление фагоцитоза;
- мукорегулирующее действие (для азитромицина) – уменьшают гиперреактивность бронхов – угнетение высвобождения ацетилхолина;
- ингибирование эпителия дыхательных путей;

- уменьшение гиперреактивности бронхов, снижение бронхоконстрикции, обусловленной угнетением выработки ацетилхолина;
- модулирующее влияние на фагоцитоз, хемотаксис и апоптоз нейтрофилов;
- путем угнетения образования биопленки;
- подавление окислительного «взрыва», в результате чего уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, способных повреждать клетки и ткани;
- транспорт ионов хлора и кальция в воспаленные участки дыхательных путей (вероятно, не имеет клинической значимости, так как является дозозависимым) [12].

Биоэквивалентность генериков азитромицина

В современной ситуации важным для врача и пациента является вопрос фармакоэкономики лечения. Во всем мире признано, что появление качественных генериков позволяет экономить средства больного и бюджета. При выборе генерика важным является вопрос биоэквивалентности последнего оригинальному препарату [6]. Выбор препарата должен основываться на принципах доказательности, высокой комплаентности и фармакоэкономической доступности. Из доступных нам источников известно, что единственным генерическим препаратом азитромицина в Украине с установленной биоэквивалентностью является Хемомидин [3].

ВЫВОДЫ

На основании анализа данных литературных источников, результатов клинических исследований и существующих рекомендаций можно сделать следующие выводы по поводу роли азитромицина в лечении заболеваний респираторного тракта:

- учитывая высокую активность азитромицина в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей, особенно пневмококка и гемофильной палочки, и растущую роль атипичных возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии, азитромицин остается средством выбора у больных пневмонией легкой и средней тяжести, не требующей госпитализации (3–5-дневный курс);
- у больных тяжелой внебольничной пневмонией азитромицин является средством выбора в сочетании с β-лактамами антибиотиками;
- у больных с диффузным панбронхиолитом длительная терапия низкими дозами эритромицина увеличивает 10-летнюю выживаемость с 15% до более чем 90%;
- появление внутривенной формы азитромицина расширяет терапевтические возможности врача благодаря применению современной технологии лечения – ступенчатой терапии;
- уникальные двухфазные иммуномодулирующие / противовоспалительные свойства азитромицина модифицируют иммунный ответ, повышая врожденную способность организма к антиинфекционной защите и способствуя разрешению воспаления, в том числе хронического и длительно текущего;
- макролиды, вопреки бытующему, ни на чем не основанному мнению, не угнетают, а адресно корректируют иммунную систему при инфекционном воспалении. Действие их на иммунные структуры прекращается одновременно с окончанием процесса воспаления;
- азитромицин является наиболее изученным с точки зрения иммуномодуляции и противовоспалительного эффекта антибиотиком, клиническая значимость им-

муномодулирующих свойств продемонстрирована уже в клинических условиях;

- назначая макролиды, врач должен понимать, что дополнительной «иммуномодулирующей» нагрузки с помощью тимических или иных других препаратов не требуется. Более того, из-за отсутствия достоверных данных как по свойствам самих иммуномодуляторов, так и по их взаимодействию с макролидами такое сочетание не может быть этиопатогенетически оправданным;

- уникальные двухфазные иммуномодулирующие / противовоспалительные свойства азитромицина модифицируют иммунный ответ, повышая врожденную способность организма к антиинфекционной защите и способствуя разрешению воспаления, в том числе хронического и длительно текущего;
- на сегодняшний день некоторые неантибиотические эффекты макролидов недостаточно, а некоторые практически не изучены. Это дает повод для новых исследований и открытий.

Сведения об авторах

Ткаченко Валентина Николаевна – Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение, 83099, г. Донецк, пр-т Ильича, 14; тел.: (062) 312-71-13

Надежда Егоровна Моногарова – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра внутренней медицины им. А.Я. Губергрица, 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича 16

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Березняков И.Г. Азитромицин и другие макролиды: перспективы клинического использования // *Болезни и антибиотики*. – 2009. – № 2 (2).
2. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Неантимикробный эффект макролидов: значение в практике педиатрии // *Антимикробная и противовирусная терапия*. – 2010. – № 310.
3. Зіменківський А.Б., Ривак Т.Б. Принципи раціонального вибору протимікробних лікарських засобів для фармакотерапії захворювань, спричинених збудниками атипичної інфекції в реальній клінічній практиці // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. – 2009. – № 3–4. – С. 131–137.
4. Карпов О.И. Короткие курсы антибиотиков в лечении осложненных респираторных инфекций у детей // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2005. – № 14 (5).
5. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма: фармакодинамика/иммуномодуляция // *Клин. фармакол. и тер.* – 2005. – 14 (5): 20–3.
6. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // *Фарматека*, 2004, 3–4, 83–87.
7. Карпов О.И. Перспективы применения современных макролидов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2005, 1, 23–28.
8. Ключников С.О., Болдырев В.Б. Применение макролидов у детей в современных условиях // *РМЖ. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. – 2007. – Т. 4, № 3.
9. Лещенко С.И. Значение неантибактериальных эффектов макролидов в лечении больных ХОЗЛ // *Український пульмонологічний журнал*. – 2010. – № 1.
10. Наполетано М., Мориджи Э. и др. Макролидные соединения, обладающие противовоспалительной активностью. Патент № 2330856. Публ.патента 10.08.2008.
11. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Капранов Н.И. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидов // *Иммунология*. – 2004. – Т. 6, № 6.
12. Рвачева А.В., Стежок О.У., Андреева И.В. Иммуномодулирующие свойства азитромицина: от экспериментальных данных к клиническому применению при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта // *Consilium of Medicum*. – 2012. – Т. 14. – С. 12–19.
13. С.В. Лукьянов. Макролиды в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // *Пульмонология*. – 2005. – Т. 7, № 1.
14. Самсыгина Г.А. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний у детей / Г.А. Самсыгина, М.Р. Богомилский, Т.И. Гаращенко // *Consilium medicum (Педиатрия)*. – 2002. – № 2. – Вып. № 3. – С. 3–7.
15. Симонов С.С. Неантибактериальные эффекты антибиотиков // *Здоров'я України*. – 2007. – № 7. – С. 22–23.
16. Странчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. – М.: Боргес, 2002.
17. Странчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленская государственная медицинская академия: Русич, 1998.
18. Харламова Ф.С., Богомилский М.Р., Гаращенко Т.И. и соавт. Короткие курсы азитромицина в лечении осложненных форм острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. – М.: МЗ РФ, 2004.
19. Шуганов Е.Г. и соавт. Применение макролидов при внебольничных инфекциях // *Лечащий врач*. – 2008. – № 12.
20. Юлиш Е.И. Азитромицин в практике лечения респираторных заболеваний у детей // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 7. – С. 89–94.
21. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl. J. Med.* – 2011. Aug 25;365 (8): 689–98.
22. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? / G.W. Amsden // *J. Antimicrobial Chemotherapy*. – 2005. – 55 (1): 10–21.
23. Anwar G.A., Bourke S.C., Afolabi G. et al. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis. *Respiratory Medicine*, Vol. 102, No 10. – P. 1494–1496, 2008.
24. Bosnar M., Kelneric Z., Munic V. et al. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, and cethromycin // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49 (6). – P. 2372–2377.
25. Cazzola M., Salzillo A., Diamare F. Potential role of macrolides in the treatment of asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000, 55:231–236.
26. Crosbie P.A.J., Woodhead M.A. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases // *Eur Respir. J.* – 2009; 33: 171–181.
27. Culic O., Erakovic V., Cepelak I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 450, 277–289.
28. Culic O., Erakovich V., Pamham M.J. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 209–29.
29. Cymbala A.A., Edmonds L.C., Bauer M.A. et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treatments in Respiratory Medicine*, vol. 4, no. 2, pp. 117–122, 2005.
30. David L. Hahn, Mike Grasmick. Azithromycin for Bronchial Asthma in Adults: An Effectiveness Trial // *JABFM*, №7–8, 2012. – P. 442–459.
31. Davies G., Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin, *Thorax*, vol. 59, no. 6, pp. 540–541, 2004.
32. Desaki M., Okazaki H. Molecular Mechanisms of Anti-Inflammatory Action of Erythromycin in Human Bronchial Epithelial Cells: Possible Role in the Signaling Pathway That Regulates Nuclear Factor- κ B Activation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, May 2004, p. 1581–1585.
33. Ekici A., Ekici M., Erdemoglu A. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma // *J. Asthma*, 2002, 39 (2), 181–185.
34. Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a double blind placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360:978–984.
35. Figueiredo B.G., Ibiapina C.C. The Role of Macrolides in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis // *Antimicrob Agents Pulmonary Medicine*. – V. 2011 (2011)
36. Gemmell C.G. Macrolides and host defences to respiratory tract pathogens. *J. Hosp. Infect.*, 1991, 19 (suppl. A): 11–19.
37. Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrolides beyond the conventional antimicrobials: a class of potent immunomodulator. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 31 (1): 12–20
38. Girard D., Finegan S.M., Dunne M.W., Lane M.E. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56 (2): 365–71.
39. Goswami S.K., Kivity S., Marom Z. Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airways in vitro // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 1990; 141: 72–78.
40. Ianaro A., Ialenti A., Maffia P. et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 292:156–63.
41. Kanoh S., Ruben B.K. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010, 23(3): 590. DOI: 10.1128/CMR.00078–09.
42. Karpov O.I. Single 1,5g azithromycin dose in the treatment of tonsillitis in adults, a pilot study. *Abstr. 4th Confer. ICMAS, Seville, Spain, 2000*; p. 38.
43. Kim D.Y., Takeuchi K., Ishinaga H. et al. Roxithromycin suppresses mucin gene expression in epithelial cells. *Pharmacology* 2004; 72: 6–11
44. Kita E., Sawaki M., Masaka K. et al. Alterations of host response by a long-term treatment with roxithromycin. *Ibid* 1993; 32: 285–294.

45. Kudoh S. Applying lessons learned in the treatment of diffuse panbronchiolitis to other chronic inflammatory diseases // *Am. J. Med.* – 2004; 117: Suppl. 9A, 12S–19S.
46. Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics // *J. Chemother.* – 2001. – 13 (1).
47. Labro M.T. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 41, Suppl. B, 37–46.
48. Li H., Zhou Y. et al., Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases. *Intern Med.* 2011;50(16):1663–9.
49. Lopez-Boado Y.S., Rubin B.K., Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases *Curr Opin Pharmacol.* 2008 Jun;8(3):286–91. doi: 10.1016/j.coph.2008.01.010. Epub 2008 Mar 12. Review.
50. Moon M.F. Daily Azithromycin Prevents COPD Exacerbations. *CHEST Physician Article* 09.28.11.
51. Morikawa K., Watabe H., Araake M. et al. Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 6: 1366–1370.
52. Ortega E., Escobar M.A., Gorio J. et al. Modification of phagocytosis and cytokine production in peritoneal and splenic murine cells by azithromycin and josamycin // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004.
53. Parnham M.J. Antibiotics, inflammation and its resolution: an overview. In: Rubin B.K., Tamaoki J. Eds. *Antibiotics as anti-inflammatory and immunomodulatory agents.* Basel: Birk. Verlag., 2004; p. 27–48.
54. Parnham M.J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2005, 18, 125–131.
55. Pessayre D., Larrey D., Funck-Brentano C., Denhamon J.P. Drug interaction and hepatitis produced by some macrolide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: Suppl A: 181–194.
56. Pomares X., Monton C. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *International Journal of COPD*, 3 September 2011.
57. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kapranov N.I. et al. Anti-inflammatory and immunomodulating effects of clarithromycin in patients with cystic fibrosis lung disease. *Mediat. Inflamm.* 2004; 13: 111–C117.
58. Scaglione F., Rossini G. Comparative antiinflammatory effect of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*, Lisbon, 1996: abstr. 9.04.
59. Serisier D.J., Martin M.L. Long-term, low-dose erythromycin in bronchiectasis subjects with frequent infective exacerbations. *Respiratory Medicine*, vol. 105, no. 6, pp. 946–949, 2011.
60. Singh JA, Wells GA et al., Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD008794.
61. Tamao J, Kadota J., Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am. J. Med.* 2004; 117 (Suppl. 9A): 5S–11S.
62. Tamaoki J., Isono K., Sakai N. et al. Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells // *Eur. Resp. J.* – 1992; 5: 234–238.
63. Tateda K., R. Comte, J.C. Pechere, T. Khler, K. Yamaguchi, and C. Van Delden. 2001. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1930–1933
64. Tsai W., Rodriguez M., Young K. et al. Azithromycin blocks neutrophil recruitment in *Pseudomonas* endobronchial infection // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 17. – P. 1331–1339.
65. Tsang K.W.T., Ho P.J., Chan K.N. et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis, *ERJ*, vol. 13, no. 2, pp. 361–364, 1999.
66. Uriate S., Molestina R., Miller R. et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by *Chlamydia pneumoniae* infection and tumor necrosis factor- α // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 185. – P. 1631–1636.
67. Walstad R., Thurmann-Nielsen E., Jetlund O. Predicting spiramycin efficacy in pneumonia and tonsillitis. *Drug Invest* 1993; 6: Suppl 1: 29–34.
68. Yanagihara K., K. Tomono, Y. Imamura, Y. Kaneko, M. Kuroki, T. Sawai, Y. Miyazaki, Y. Hirakata, H. Mukae, J. Kadota, and S. Kohno. 2002. Effect of clarithromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. *J. Antimicrob. Chemother.* 49: 867–870.

Статья поступила в редакцию 26.02.2013