

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук МАКРОЛИДЫ: ИЗВЕСТНОЕ И МАЛОИЗВЕСТНОЕ

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Общие сведения

О макролидах очень активно в Украине заговорили в начале 90-х годов XX века, когда международное сотрудничество, в том числе и в медицине, приобрело открытый, конструктивный характер.

Украинским врачам, ученым стало доступно содержание мировых, европейских согласительных документов, сведения о новых диагностических технологиях, методах лечения и лекарственных препаратах.

Долгое время в Советском Союзе, а в последующем и в странах СНГ, из макролидных антибиотиков использовался только эритромицин, который имеет 50-летнюю историю применения. Его использовали так широко, что он по праву стал народным лекарством и находился в домашних аптечках многих людей. Активная, зачастую неоправданная эксплуатация эритромицина привела к развитию резистентности к нему у большинства актуальных возбудителей инфекционных заболеваний и его популярность к началу 80-х годов резко снизилась. На смену восторженности пришли сдержанность, а потом и нигилизм.

В начале 90-х годов и вплоть до сегодняшнего дня на украинских врачей обрушивается шквал информации о "новых" макролидах. Учитывая их антибактериальный спектр действия (табл. 1), с ними связывают большие успехи в борьбе с инфекциями дыхательных путей, уха, горла, носа, мочеполового тракта. Тем более что в сознании врачей все больше утверждается мнение о возросшей роли внутриклеточных, так называемых "атипичных" патогенов (микоплазма, хламидия, легионелла) в развитии многих заболеваний человека.

В Украине почти одновременно появились спиромицин, азитромицин, кларитромицин, и наши врачи в полной мере убедились в высокой эффективности этих лекарств. До конца 90-х годов конкуренция в плане назначения и применения новых макролидов шла в основном именно среди вышеперечисленных лекарств. В последующем мы стали свидетелями появления множества фармакологических копий известных макролидных брендов (табл. 2), и сегодня перед врачом стоит непростая задача, как из десятков генериков выбрать тот, который бы дал эффект и не скомпрометировал врача. Эта проблема актуальна не только для врачей Украины, но и для большинства других стран, так как рынок генерических продуктов неуклонно растет. В Германии, например, он составляет 35 %, в Великобритании 55 %, а в Словакии и Польше — более 60 %.

Первый вопрос, ответ на который способен существенно сузить выбор генерического препарата, это вопрос о том, в каких странах мира, кроме страны производителя, продается этот препарат. Здесь речь идет не об отечественных украинских лекарствах, а о тех, которые к нам завозятся извне. Это так называемые международные социально востребованные препараты. И если ответы будут честными, то окажется, что таких лекарств не так уже много.

Так, например, из множества копий кларитромицина лишь Фромилид (KRKA, Словения) продается в Европе. Встает вопрос: почему единицы из десятков становятся востребованными? Потому что они, во-первых, изготавливаются в соответствующих условиях, которые по ряду формальных признаков соответствуют принципам и правилам надлежащей практики GMP (Good Manufacture Practice). И, во-вторых, имеют доказанную фармакокинетическую и клиническую биоэквивалентность (табл. 3).

Таким образом, если генерический препарат по большинству изучаемых биоэквивалентных параметров соответствует оригинальному, то на него можно экстра-

Таблица 1

Спектр антимикробного действия макролидов

Грампозитивные кокки	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (кроме метициллинорезистентных) <i>Corinebacterium diphtheriae</i>
Грамотрицательные бактерии	<i>H. influenza</i> (азитромицин, кларитромицин) <i>M. catarrhalis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>H. pilory</i> <i>Listeria</i> <i>T. pallidum</i>
Атипичные возбудители	<i>Legionella</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Chlamidophylla</i> spp.
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp. и <i>Acinetobacter</i> spp. имеют природную устойчивость к макролидам	

Таблица 2

Макролиды, зарегистрированные в Украине

Препарат	Форма выпуска	Производитель
Азитромицин		
Азимед, азитромицин, азитромицин Здоровье, азицин	Кап., таб.	Отечественный
Азиков, азитро, азином, затрин, зомакс, сумамед	Кап., таб., сусп.	Иностранный
Кларитромицин		
Кламед, кларитромицин Здоровье, кларицит	Таб.	Отечественный
Азиклар, зосин, клабакс, кларитромицин, кларомин, клацид, клацид СР, клацилар, клеримед, лекоклар	Таб., сух./ин.	Иностранный
Фромилид, фромилид Уно	Таб.	KRKA
Рокситромицин		
Роксилит	таб	Отечественный
Реницин, роксид, роксин	таб	Иностранный
Эритромицин	Таб.	Отечественный
Джозамицин (вильпрфен)	Таб.	Иностранный
Спирамицин (ровамицин)	Таб., сух./ин.	Иностранный

Таблиця 3

Макроліди, качество которых соответствует европейским стандартам

Препарат	Форма выпуска	Доза, мг	Производитель
Азитромицин	Кап. № 3	500	PLIVA
Кларитромицин СР	Табл. № 5	500	Sanofi Aventis
Кларитромицин	Табл. № 14	500	Sanofi Aventis
Фромилид Уно	Табл. № 5	500	KRKA
Фромилид Уно	Табл. № 7	500	KRKA

Таблиця 4

Нозология	Клиническая эффективность, %
Обострение ХОЗЛ	93 (R. Mendez, E. Abate et al. ICMAS, 1996)
ХОЗЛ + пневмония	91 (G. Notario, R. Reitmeier et al, ISMAS, 1996)
Острый синусит	97 (J. Dubois, C. Saint-Pierre, ENT Jornal, 1993)
Фарингит/тонзиллит	97 (G. G. Still, R. Palmer. 3rd ISMAS, 1996)
Пневмония	99 (J. C. Craft, S. Cox. 3rd ISMAS, 1996)
Средний отит	99 (R. Palmer, N. Siepmann. 3rd ISMAS, 1996)

полировать ряд эффектов, типичных для оригинального препарата.

Об антибактериальных эффектах кларитромицина (фромилида) имеется достаточно много публикаций, и нам представляется, что большинство врачей нашей страны достаточно об этом информированы (табл. 4).

Вместе с тем имеется ряд сведений, о которых не так много известно, но именно они делают препарат еще более привлекательным, так как он может рассматриваться в совершенно ином, нетрадиционном формате, что способно значительно расширить возможность его использования.

Кларитромицин: противовоспалительные, иммуномодулирующие и бронходилатационные эффекты

Впервые о противовоспалительных свойствах макролидных антибиотиков заговорили в конце 80-х годов после сенсационной публикации японских исследователей об успешном лечении диффузного панбронхиолита низкими дозами эритромицина, который назначался длительно (Kudoh S., Uetake T., Hagiwara M. et al., 1987). Эффективность лечения связали не с антибактериальной активностью препарата, так как применяемые дозировки не создавали бактерицидные концентрации в дыхательных путях, а с неизвестными до того времени другими механизмами действия макролидов.

Было отмечено значительное снижение гиперсекреции в дыхательных путях, которая является одним из основных признаков диффузного панбронхиолита и значительно ухудшает течение многих хронических заболеваний дыхательных путей. При углубленном исследовании этого процесса выяснили, что макролиды, взаимодействуя с хлоридными каналами эпителиальных клеток, блокируют движение ионов хлора сквозь клеточную мембрану. Это приводит к угнетению гиперсекреции воды, которая движется вслед за ними. Подавляется секреция бокаловидных клеток, улучшаются реологические свойства мокроты и уменьшается ее количество (Goswami S. K., Kivity S., 1990).

Имеется ряд доказательств бронхолитической активности кларитромицина у больных бронхиальной астмой

и гиперреактивностью бронхов, спровоцированной вирусной инфекцией. Gotfried M.H. et al. (2000) отмечали, что после приема кларитромицина у больных бронхиальной астмой увеличивались показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁. Пациенты указывали на повышение социальной адаптации, снижение дискомфорта в грудной клетке, уменьшение одышки в ночное время. Пациенты, которые длительное время принимали преднизолон в качестве базисной терапии, смогли отказаться от него без ухудшения состояния (Gotfried M. H., et al., 1999; Garey K. W. et al., 2000).

F. Tahan et al. (2007) выявили, что прием кларитромицина при респираторной синцитиальной инфекции значительно ускоряет процесс выздоровления и предупреждает возникновение гиперреактивности бронхов, которая возникает у 75 % пациентов (Tahan F. et al., 2007).

Бронходилатационное действие кларитромицина обусловлено подавлением экспрессии эозинофилами цитокинов (IL-4, IL-8 и др.), которые являются ключевыми медиаторами эозинофильного воспаления при бронхиальной астме. Уменьшение их концентрации в периферической крови и в бронхах приводит к подавлению миграции эозинофилов в дыхательные пути и снижению их концентрации в крови и мокроте. Уменьшается выработка бронхоконстрикторных факторов и снижается тонус гладкой мускулатуры бронхов (Amayasu H. et al., 2000; Christodoulou P. et al., 2003). IL-4 является одним из факторов, который стимулирует выработку ответственного за анафилактические реакции IgE В-лимфоцитами, поэтому снижение его концентрации оказывает противоаллергический эффект. Кларитромицин непосредственно обладает холинергическим действием на гладкую мускулатуру бронхов, влияя на холинергические рецепторы мышечной клетки.

Неспецифическое противовоспалительное действие кларитромицина основано на способности угнетать провоспалительные медиаторы, что снижает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Препарат обладает хорошими антиоксидантными свойствами, ингибируя окислительный взрыв, стимулирует эндогенную продукцию глюкокортикостероидов (Kadota J. et al., 1993).

Чрезвычайно важным представляется иммуномодулирующий эффект макролидов при негоспитальной пневмонии. Кроме антибактериального воздействия препарат, непосредственно после приема в первые дни заболевания, вызывает нейтрофильную дегрануляцию и способствует выработке активных кислородных радикалов, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, что обеспечивает адекватный ответ на патогенное воздействие бактерий. Увеличение активности Т-киллеров является чрезвычайно важным при лечении инфекций вирусно-бактериальной этиологии. Когда же процесс разрешается, антибактериальное лечение отменяется, кларитромицин подавляет активность нейтрофилов, усиливает нейтрофильный апоптоз, что способствует высвобождению противовоспалительных цитокинов (IL-1 β) (Culic O. et al., 2002).

Кларитромицин и синегнойная палочка

Интересным является взаимодействие макролидов и *P. aeruginosa*. Неуязвимость этого возбудителя тяжело протекающих инфекций, обусловлена способностью продуцировать биопленку, которая покрывает скопление бактерий в дыхательных путях, защищая их от антибиотиков и факторов иммунной защиты. Макролиды разру-

шают и предотвращают образование биопленки *P. aeruginosa* за счет снижения в мембранах бактерий количества алгинатов, гексозы и полисахаридов. Благодаря этому повышается проницаемость мембран бактерий для антипсевдомонадных антибиотиков, бактерии становятся доступными для фагоцитов. Кумуляция макролидов при длительном приеме внутри клетки *P. aeruginosa* ослабляет вирулентность возбудителя (Hower R.A., Spencer R., J., 1997; Kobayashi H., 2001).

Клинически влияние кларитромицина на *P. aeruginosa* используют, назначая этот препарат в сочетании с антибиотиками, обладающими антисинегнойной активностью (тобрамицин, цефтазидим). При назначении аминогликозидов в сочетании с кларитромицином больным с госпитальной пневмонией удалось восстановить чувствительность возбудителя к аминогликозидам, что привело к выздоровлению 85,87 %, против 35,7 % в группе тех, кто не получал макролид (Dubouix A. et al., 2004; Jian Wu et al., 2005).

Кларитромицин и его потенцирование антибактериального действия

Благодаря наличию, кроме антибактериальной активности против большинства возбудителей респираторных инфекций, хорошо выраженных противовоспалительных, иммуномодулирующих, бронхолитических, мукорегулирующих свойств, кларитромицин становится одним из наиболее востребованных антибиотиков при инфекционном поражении дыхательных путей различной степени тяжести. Если при лечении нетяжелых инфекций этот препарат с успехом может использоваться в качестве монотерапии, то в тяжелых случаях, требующих госпитализации пациента, его необходимо сочетать с бета-лактамами антибиотиками - защищенными аминопенициллинами или цефалоспорины 2–3 генерации. Такая комбинация является наиболее эффективной как у пациентов молодого возраста, так и у пожилых. По данным Gleason P. P. et al. (1999), именно сочетание макролидов и цефалоспоринов 2 и 3 генерации значительно повышает эффективность лечения и выживаемость пациентов пожилого возраста с тяжелой негоспитальной пневмонией.

Учитывая данные о повышении эффективности лечения тяжелой негоспитальной пневмонии при использовании комбинации бета-лактамов с макролидами, именно такая схема антибактериальной терапии рекомендована в государственном инструктивном документе — Приказе № 499 МОЗ Украины от 28.10.2003 года. Эти рекомендации заменили предыдущие (Приказ МОЗ Украина № 311

от 30.12.1999 г.), где комбинированное лечение тяжелой негоспитальной пневмонии было не так жестко оговорено, возможным было назначение защищенных аминопенициллинов в качестве монотерапии.

Таким образом, макролидные антибиотики являются уникальным классом препаратов, который, обладая высокой противомикробной активностью, имеет мощный неантибактериальный потенциал, способный модулировать течение не только инфекционного процесса, но и корректировать иммунологические, воспалительные и бронхоконстрикторные реакции организма. Во многом эти препараты способны дублировать эффекты кортикостероидов, но в отличие от них не вызывают иммуносупрессии, что может быть полезным для пациентов, лечение которых требует постоянного приема системных кортикостероидов. Будущее этих препаратов представляется очень перспективным.

А препарат Фромилид, являясь высококачественным генериком, признается, по параметрам цена-качество, цена-эффективность, наиболее приемлемым для украинского потребителя.

МАКРОЛИДЫ: ИЗВЕСТНОЕ И МАЛОИЗВЕСТНОЕ

Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук

Резюме

В статье приведены общие сведения о группе антибактериальных препаратов — макролидах, спектре антимикробного действия, перечне препаратов, зарегистрированных в Украине. Представлены данные о клинической эффективности макролидов при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, дана характеристика их противовоспалительного, иммуномодулирующего и бронходилатационного эффектов. Представлен также анализ взаимодействия макролидов и синегнойной палочки, способности кларитромицина к потенцированию антибактериального действия других противомикробных препаратов.

MACROLIDES: WELL-KNOWN AND LITTLE KNOWN FACTS

Yu. M. Mostovoy, A. V. Demchuk

Summary

A general information about the group of antibacterial medicines macrolides, their antibacterial spectrum and list of trade-names, registered in Ukraine, have been presented in this article. The authors have characterized the clinical effectiveness of macrolides in infectious diseases of respiratory tract, highlighted their anti-inflammatory, immunity-modulating and bronchodilator effects. The mechanism of interrelations between macrolides and *P. aeruginosa* and the ability of clarithromycin to potentiate antibacterial effects of other antimicrobials have been described.