

Л. В. Юдина ВОЗМОЖНОСТИ МАКРОЛИДОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Киевская медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

Макролидные антибиотики известны со времени открытия эритромицина в 1952 году. За это время они зарекомендовали себя как высокоэффективные и одни из наиболее безопасных антибиотиков с минимальным числом противопоказаний к назначению. В последние годы применение макролидов в клинической практике существенно возросло в результате более глубокого понимания роли внутриклеточных возбудителей в развитии инфекций дыхательных путей, создания новых препаратов с улучшенными физико-химическими, биологическими и фармакокинетическими свойствами, их отличным профилем безопасности, а также в связи с развитием резистентности микроорганизмов к наиболее широко применяемым β -лактамным антибиотикам. Эти препараты имеют уникальную внутриклеточную фармакодинамику и фармакокинетику, знания о которых постоянно пополняются новыми фактами.

Антимикробный эффект макролидов обусловлен угнетением РНК-зависимого синтеза внутриклеточного белка в чувствительных микроорганизмах. Отличительной особенностью макролидов является их способность проникать в слизистую оболочку бронхов, в жидкость, образующуюся в легких при инфекционном поражении, а также в альвеолярные макрофаги и паренхиму легких [20].

Обычно макролиды оказывают бактериостатическое действие, однако оно может быть и бактерицидным. Это зависит от концентрации препарата, вида микроорганизма, фазы роста бактерий, размеров очага поражения и рН среды [21, 28]. Как правило, макролиды проявляют бактерицидное действие в высоких концентрациях в отношении микроорганизмов, находящихся в фазе роста. Механизм антимикробного действия заключается в обратимом связывании с 50S-субъединицей рибосомы в бактериальной клетке и ингибировании синтеза белка. По данным Канадского исследования, кларитромицин, эритромицин и азитромицин обладают близкими показателями бактерицидного действия при 4.МИК (минимальная ингибирующая концентрация) в отношении *S. pneumoniae*, полученного из верхних и нижних дыхательных путей, независимо от степени его чувствительности к пенициллину [26]. В отличие от β -лактамов антибиотиков, макролиды действуют на так называемые атипичные возбудители. Список возбудителей, способных привести к развитию атипичной пневмонии неуклонно растет, однако в современной литературе под термином "атипичные возбудители" обычно подразумевают *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella spp.* Спектр антимикробной активности макролидов отличается от некоторых других антибиотиков. Но у всех макролидов он, в основном, одинаков. Макролиды проявляют высокую активность против *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Против атипичных возбудителей наиболее активен кларитромицин; в этом отношении он превосходит азитромицин в 4 раза [1].

В то же время азитромицин и кларитромицин не обладают активностью по отношению к грамотрицательным микроорганизмам группы *Enterobacteriaceae* и не вызывают в связи с этим развитие резистентности у потенциальных возбудителей нозокомиальных инфекций (респираторных, мочевых и др.) [3]. Кларитромицин — один из последних синтезированных макролидных антибиотиков, быстро завоевавший популярность при лечении инфекций органов дыхания вследствие своих клинико-фармакологических свойств. Этот 14-членный полусинтетический макролид обладает активностью в отношении всех актуальных респираторных патогенов, встречающихся у амбулаторных пациентов. Микробиологическая активность кларитромицина в отношении пневмококка и пиогенного стрептококка считается самой высокой среди макролидов [4].

Несмотря на низкую природную чувствительность к макролидам *H. influenzae*, препараты этой группы оказываются клинически эффективными. Среди макролидов наиболее эффективными по отношению к данному возбудителю являются азитромицин и кларитромицин (Фромилид). Он действует *in vitro* на *H. influenzae* слабее, чем азитромицин, однако активность кларитромицина *in vivo* усиливается в 2–4 раза благодаря образованию активного метаболита (14-гидрокси-кларитромицина), активность которого в отношении *H. influenzae* аналогична таковой у эритромицина [10, 16]. В отношении нескольких штаммов *H. influenzae* комбинированная ингибирующая активность кларитромицина и 14-гидрокси-кларитромицина является содружественной, а в некоторых случаях и синергичной [12, 25]. При одновременном действии этих компонентов наблюдается эффект потенцирования — минимальная подавляющая концентрация (МПК90) снижается до 1 мкг/мл, в то время как МПК90 кларитромицина — 8 мкг/мл, а его метаболита — 2 мкг/мл. В нескольких исследованиях была изучена бактерицидная активность кларитромицина и его метаболита 14-гидрокси-кларитромицина в сыворотке крови [12, 25]. При добавлении клинически значимого количества кларитромицина и его активного метаболита 14-гидрокси-кларитромицина (в соотношении 4:1) к сыворотке, зараженной *H. influenzae*, погибали 15 из 16 штаммов, а эта же комбинация (в дозе от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ их МПК) снижала количество жизнеспособных *H. influenzae* на 5 порядков [12]. Значения активного метаболита немаловажно и для увеличения антипневмококковой активности кларитромицина, которая и так считается наивысшей в классе макролидов [3].

Эффективность макролидов зависит от постантибиотического эффекта (ПАЭ). Клинически значимый ПАЭ отмечен в отношении *S. pneumoniae* (самый длительный у спирамицина — 4 часа). Эритромицин и спирамицин обладают ПАЭ против *Staphylococcus aureus*, а кларитромицин, рокситромицин и азитромицин — против *S. pyogenes* и *H. influenzae*. Азитромицин (в наибольшей степени), эритромицин и кларитромицин проявляют ПАЭ против *Legionella pneumophila*, а эритромицин и кларитромицин — против *Moraxella catarrhalis*. Безусловно, важным является

ся и то, что у кларитромицина высокая микробиологическая активность в отношении *Moraxella catarrhalis*, которая является актуальным патогеном при обострении ХБ/ХОЗЛ [9]. Этот возбудитель продуцирует β -лактамазы, разрушающие пенициллины и ранние цефалоспорины, но макролиды легко преодолевают этот барьер, обеспечивая надежную эрадикацию. Кларитромицин у больных с обострением ХБ/ХОЗЛ вышеназванной этиологии, по данным различных исследований, демонстрирует хорошую эффективность. По данным результатов многоцентрового сравнительного исследования эрадикационная активность кларитромицина в отношении выделенных у больных с обострением ХБ/ХОЗЛ *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* составляет 77,8, 87,5 и 80 % соответственно [4].

В настоящее время в клинической практике доступна новая лекарственная форма с замедленным высвобождением (Фромилид[®]уно), которая характеризуется улучшенным фармакодинамическим профилем в отношении респираторных патогенов. Замедленное высвобождение кларитромицина из таблеток способствует более длительному поддержанию терапевтических концентраций препарата в крови и тканях. Это принципиально важно для макролидных антибиотиков, эффект которых в большей степени определяется длительностью превышения сывороточных концентраций над значением минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителей. Это позволяет дозировать препарат с более длительными интервалами между приемами (каждые 24 часа), что повышает комплаентность лечения.

В последнее время все большее значение приобретает вопрос об иммуномодулирующем действии макролидов [6]. Некоторые исследователи высказывают предположение о наличии у макролидов противовоспалительных свойств, которые обеспечивают столь высокую эффективность этих антибиотиков, прежде всего при инфекционном поражении бронхов и легких [17, 19]. Противовоспалительное действие макролидов в первую очередь связывают с их антиоксидантными свойствами. Способность ингибировать окислительный "взрыв" обнаружена у эритромицина, рокситромицина, диритромицина. Кроме того, эритромицин, спирамицин, рокситромицин и кларитромицин влияют на выработку цитокинов [29]. Еще одним механизмом может быть увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов. По данным японских ученых, у животных отмечается 4-кратное увеличение уровня глюкокортикоидов в сыворотке крови после введения 14-членных макролидов (эритромицин, кларитромицин). Поскольку при предварительном введении дексаметазона этот эффект не отмечался, был сделан вывод о том, что в основе повышения сывороточного уровня гормонов лежит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Применение 16-членных макролидов такого эффекта не вызывало [8]. Полагают, что макролиды благодаря своим физико-химическим особенностям способны оказывать влияние на биохимические свойства мембраны ряда эффекторных клеток, участвующих в воспалении, причем подобное мембраностабилизирующее действие антибиотиков сопровождается ухудшением регуляции продукции эндогенных веществ, обеспечивающих метаболизм в процессе воспаления. Эти препараты ослабляют выделение из нейтрофилов некоторых ферментов, а также уменьшают образование хемоаттрактантов, вызванное цитокинами.

Важным свойством макролидов является их способность накапливаться в полиморфноядерных нейтрофилах. По-видимому, основным механизмом, обеспечивающим подобное накопление, является активный транспорт препаратов. Насыщенные макролидами нейтрофилы достаточно быстро продвигаются к местам проникновения патогенных микроорганизмов и высвобождают активные вещества. Лейкоциты движутся в ткани под влиянием хемотаксических факторов.

Макролиды способны подавлять продукцию интерлейкина-8 (IL-8), а также зависящую от него трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов [11]. Они проникают в полиморфноядерные нейтрофилы и задерживаются в них, что усиливает способность к фагоцитозу и антиинфекционной защите [24]. Инкубация *in vitro* альвеолярных макрофагов с азитромицином и кларитромицином в различных концентрациях оказывает влияние на секрецию IL-8, увеличивая секрецию его при концентрации 4 мг/л и снижая продукцию этого цитокина при концентрации антибиотиков 400 мг/л [8]. Все дополняющиеся данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что долгосрочное (годами) применение 14- и 15-членных макролидных АБ в малых (субингибирующих) дозах оказывают иммуномодулирующее и восстанавливающее ткань действие, которое отличается от антибактериальных свойств. Этот целительный эффект используется при лечении многих заболеваний лёгких, включая диффузный панбронхит, кистозный фиброз, стойкий хронический риносинусит, носовые полипы, бронхоэктазы, астму и скрытую генетически обусловленную (криптогенную) пневмонию [27].

В экспериментальных исследованиях показано, что макролиды подавляют системные и местные проявления воспаления после хирургической травмы, уменьшают объём экссудата, накопление лейкоцитов, снижают уровень простагландина E_2 и фактор некроза опухолей ФНО α [21]. Появляются данные о кратковременном положительном эффекте макролидов *in vivo* в качестве болеутоляющих средств после хирургических вмешательств. Возможно, будут созданы макролиды, не имеющие антибактериальных свойств, которые можно будет использовать вместе с болеутоляющими препаратами для ослабления послеоперационных болевых синдромов [30].

Особый интерес представляют возможности применения макролидов при бронхиальной астме (БА) — заболевании, которое во всём мире привлекает внимание аллергологов и пульмонологов.

Известно, что БА — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся сужением дыхательных путей в результате спазма гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреции и утолщения стенок дыхательных путей. Поскольку патогенные изменения, которые влияют на сужение дыхательных путей, могут быть гетерогенными, считается, что инфильтрация воспалительных клеток с выделением провоспалительных цитокинов играет главную роль в патогенезе астмы. Основными воспалительными клетками, которые участвуют в этом процессе, являются Т-хелперы 2 типа (Th 2), эозинофилы и тучные клетки [27]. Во время стимуляции Th 2 клетки вырабатывают цитокины различного типа (IL-4, IL-5, IL-13 и GM-CSF, в частности), которые стимулируют формирование IgE. Под его воздействием эозинофилы высвобождают эозинофильный катионоактивный протеин, а также IL-8, являющийся фактором, вызывающим хемотаксис

эозинофилов и нейтрофильных лейкоцитов. Нейтрофильное воспаление становится более ярко выраженным и имеет отношение к непроходимости воздушного потока, в частности, непроходимости дыхательных путей у больных БА. Оказалось, что 14- и 15-членные макролиды препятствуют формированию цитокинов и метаболизму воспалительных клеток, имеющих отношение к патогенезу БА. Отсюда особый интерес представляють возможности применения макролидов при бронхиальной астме. На протяжении последних десятилетий невозможно объяснить широкую распространённость заболеваний астмой с воздействием обычных факторов риска. Всё чаще БА рассматривается как заболевание, спровоцированное ослабленным иммунитетом, что позволяет более глубоко взглянуть на этиологию и патогенез этого недуга. Так как инфекционные факторы имеют значительное влияние на иммунную систему человека, изменяя гуморальные и клеточные иммунные ответы, они влияют на патогенез астмы и её действительное состояние. Данные относительно инфекций дыхательных путей позволили более тщательно изучить глубинный генез астмы и изменения, которые проходят во время острого воспаления дыхательных путей. Инфекция может способствовать возникновению астмы как путём воспаления бронхиальной стенки, так и долгосрочными эффектами на иммунные ответы, полученные в период младенчества. Значительное влияние в последнее время уделяется так называемой "гигиенической теории" [7], суть которой заключается в том, что предрасположенность к аллергическим заболеваниям и последующим развитием астмы зависит от инфекции, перенесенной в детстве.

Существует предположение, что *Chlamydia pneumoniae* имеет некоторое отношение к астме. Этот микроорганизм может находиться в "латентном" состоянии, в котором сохраняется его жизнеспособность, но при этом он остаётся в состоянии покоя и не размножается. Тем не менее, в таком состоянии хламидия продолжает синтезировать протеин "стресса", который способен вызывать воспалительную реакцию несовместимости на участках, где он вырабатывается и может иметь отношение к процессам повреждения тканей и рубцевания. Кортикостероиды негативно влияют на многие аспекты клеточно-опосредованного иммунитета и также способны реактивировать стойкую бактерию *Chlamydia*, в результате чего у неё наступает активная стадия роста, которая увеличивает скорость продуцирования цитокинов в месте локализации инфекции. Это в дальнейшем может усилить воспалительный процесс в дыхательных путях больных бронхиальной астмой. Отличительным свойством *Chlamydia* является способность вызывать затяжные, часто бессимптомные инфекции. Во многих исследованиях значительное внимание стало уделяться роли этих инфекционных агентов в протекании воспалительных заболеваний и, в частности, БА. Однако пока неизвестно, продолжали ли атипичные бактерии существовать после заражения или присутствовали до развития астмы. Существуют данные, подтверждающие обе возможности, учитывая тот факт, что *M. pneumoniae* сохранялись в дыхательных путях подопытных животных до 160 дней [15]. Несмотря на это, нет клинических данных об острой инфекции, вызванной *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*, по меньшей мере на протяжении 3 месяцев до начала исследования. Очевидно, данные микроорганизмы присутствовали с самого начала и привели к развитию астмы, а при

назначении антимикробной терапии, направленной против этих патогенов значительно улучшались лёгочные функции и уменьшались симптомы астмы. Авторы [13] отмечают, что воздействие инфекции, вызванное *M. pneumoniae*, может длиться несколько месяцев, в результате чего понижается объёмная скорость выдоха и повышается гиперчувствительность дыхательных путей у здоровых людей. Однако некоторые исследователи считают, что инфицирование *Chlamydia pneumoniae* практически не влияет на течение уже имеющейся БА [15].

Не вызывает сомнений определённую роль действия макролидов на астматический синдром. При БА применение кларитромицина в течение 8 недель в сравнении с плацебо приводило к значительному уменьшению числа эозинофилов в крови и тканях, вязкости бронхиальной слизи, а также к снижению числа приступов удушья, продолжительности удушья в ночное время, а также к улучшению показателей функции внешнего дыхания [20]. Было отмечено несколько случаев, когда две трети гормонозависимых пациентов с БА, принимающих кларитромицин в течение одного года, прекратили приём преднизолона [23].

Способность макролидов модулировать воспалительную реакцию необходимо учитывать при подборе антибактериальных препаратов в лечении инфекционно-обострения БА. Назначая антибактериальную терапию больному, необходимо тщательно собрать аллергологический анамнез. Чаще всего аллергические реакции развиваются на антибиотики пенициллинового ряда (в том числе и защищённые аминопенициллины), цефалоспорины (особенно I поколения), карбапенемы, сульфаниламиды (ко-тримоксазол). С этой точки зрения, применение макролидов представляется целесообразным и оправданным [5], поскольку, во-первых, макролиды в значительно меньшей степени вызывают аллергические реакции, а во-вторых, у них выявлен противовоспалительный эффект, действие которого особенно хорошо сказывается на течение БА.

Таким образом, современные макролиды рекомендованы отечественными и международными согласительными документами по лечению инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Отличительной особенностью макролидов является их способность проникать в слизистую оболочку бронхов, в жидкость, образующуюся в лёгких при инфекционном поражении дыхательных путей, а также в альвеолярные макрофаги и паренхиму лёгких.

В отличие от других АБ макролиды оказывают не только антибактериальное действие, но и обладают целым рядом неантибактериальных эффектов, среди которых наиболее изучены в эксперименте и доказаны в клинических условиях противовоспалительные, иммуномодулирующие и антиоксидантные свойства, что обеспечивает:

- защиту мерцательного эпителия дыхательных путей;
- увеличение мукоцилиарного клиренса;
- уменьшение секреции бокаловидных клеток;
- ослабление спазма бронхов [14, 29].

Благодаря иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам макролиды следует считать антибактериальными препаратами I ряда в лечении обострений инфекционно-зависимой БА, а также при обострении или появлении сопутствующей лёгочной патологии (хронический бронхит, внегоспитальная пневмония и т.д.) у

больных БА. Вполне возможно, что лечение 14- и 15-членными макролидами в малых дозах в течение длительного времени дополнит арсенал средств лечения БА. Благоприятный эффект этих препаратов вероятнее всего имеет отношение к их выраженным иммуномодулирующим свойствам, хотя подавление хронической инфекции дыхательных путей *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов, страдающих БА, также играет свою роль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова М. А., Яковлев С. В. Роль макролидов в лечении внебольничной пневмонии // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 27. — С. 1832–1837.
2. Галінська В., Мостовой Ю. Вплив інфікування Chlamydia pneumoniae на перебіг бронхіальної астми // Ліки України. 2005. — № 11. — С. 104–105.
3. Дворецкий Л. И. Место макролидов в лечении обострений хронического бронхита // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 6, № 10.
4. Карпов О. И. Кларитромицин замедленного высвобождения: фармакоэпидемиологическая парадигма // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 10. — С. 844–848.
5. Мостовой Ю. М. Роль бактеріальної інфекції і вибір антибіотиків при інфекційно-залежних загостреннях бронхіальної астми // Астма та алергія. — 2002. — № 2. — С. 35–39.
6. Синопальников А. И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей // Рос. Мед. Вестник. — 2004. — Т. 9, № 2. — С. 16–22.
7. Amsden G. W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community — acquired respiratory tract infections and chronic pulmonary conditions? // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2004. — DOI: 10. 1093/jac/dkh 519.
8. Bosnar M., Kelneric Z., Munic V. et al. Cellular uptake and efflux of azithromycin, erythromycin, clarithromycin, telithromycin and ceftiofuran // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 6. — P. 2372–2377.
9. Brunton S., Carmichael B. P., Colgan R. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline // Am. J. Manag. Care. — 2004. — Vol. 10, № 10. — P. 689–696.
10. Crezimak B. J., Sarma V., Pierson C. L. Protective effects of C5a blockade in sepsis // Nat. Med. — 1999. — Vol. 5. — P. 788–792.
11. Ekici A., Ekisi M., Erdemoglu A. K. Effect of azytromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma // J. Asthma. — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 81–85.
12. Fink M. P., Heard S. O. Laboratory models of sepsis and septic shock // J. Surg. Res. — 1990. — Vol. 49. — P. 186–196.
13. Gottfried M. H. Jr., Messick C., Rubinstein I. R. Placebo — controlled trial evaluating the efficacy of clarithromycin in subjects with corticosteroid dependent asthma // Birmingham, UK: 21 st international Congress of chemotherapy, 1999.
14. Hammerschlag M. R. Advances in the management of Chlamydia pneumoniae infections // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2003. — № 1. — P. 493–503.
15. von Hertzen L. C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumoniae // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 19. — P. 546–556.
16. Huber-Lang M. S., Rjedeman N. S., Sarma J. V. Protection of innate immunity by C5aR antagonist in septic mice // FASEB J. — 2002. — Vol. 16. — P. 1567–1574.
17. Khamitov R. V., Palmova L. I. Significance of antibacterial therapy of Chlamydia pneumoniae infection in patients with bronchial asthma // Ter. Arch. — 2004. — Vol. 76, № 10. — P. 91–94.
18. Kurdowska A., Noble J. M., Griffith D. E. The effect of azithromycin on ex vivo interleukin-8 (IL-8) release from whole blood and IL-8 production by human alveolar macrophages // J. Antimicrob. Chemotherapy. — 2001. — Vol. 47. — P. 867–870.
19. Labro M. T. Antibiotics as anti-inflammatory drugs // Curr. Opin. Investig. Drugs. — 2002. — Vol. 3. — P. 61–68.
20. Labro M. T. Interaction of antibacterial agents with host respiratory defenses // Eur. Respir. Monogr. — 2004. — Vol. 9, № 28 — P. 45–63.
21. Landry D. W., Oliver J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock // N. Engl. Med. — 2001 — Vol. 345 — P. 588–595.
22. Monica Kraft, Gail H. Cassel, Juno Pak et al. // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P. 1782–1788.
23. Morikawa K. et al. International Journal of antimicrobial agents. — 2002. — Vol. 191. — P. 53–59.
24. Parnham M. J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 18. — P. 125–131.
25. Remick D. G., Newcomb D. E., Bolgos G. L. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture // Shock. — 2000. — Vol. 13. — P. 110–116.
26. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1368–1377.
27. Rubin B. K., Druce H., Ramirez O. E. et al: Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and inpatients with purulent rhinitis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997. — Vol. 155. — P. 2018–2023.
28. Shrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis // Ann. Intern. Med. — 1990 — Vol. 113 — P. 155–159.
29. Tamaoki J. The effect of macrolides on inflammatory cells // Chest. — 2004. — Vol. 125. — P. 41–51.
30. Umur Hatipoglu and Israel Rubinstein Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. <http://www.clinicalmolecularallergy.com/content/2/1/4>.