

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛАРИТРОМИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

*Днепропетровская государственная медицинская академия*

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является серьезной медицинской и социальной проблемой современного общества. В ряде ведущих индустриальных стран ХОЗЛ занимает 4 место по смертности, приводя к гибели ежегодно в мире около 3 миллионов человек (по данным ВОЗ). При этом в настоящее время ХОЗЛ является единственной нозологической формой, летальность от которой постоянно увеличивается и по прогнозам ряда специалистов к 2020 году выйдет на 3 место в мире. В США только прямые расходы на лечение больных ХОЗЛ составляют более 18 миллиардов долларов, а общие затраты, связанные с этим заболеванием — более 32 миллиардов.

Хорошо известно, что в течении ХОЗЛ важную роль играют обострения заболевания. Они приводят к повышению смертности, ускоренному снижению показателей бронхиальной проходимости у пациентов, снижению качества жизни, увеличению экономических затрат на лечение (Soler-Cataluna J. J. et al., 2005). Много разночтений было в трактовке понятия «обострения» при ХОЗЛ. Именно из-за этих различий иногда сложно сравнивать результаты, изложенные в медицинских работах, посвященных изучению патогенеза и лечению обострений ХОЗЛ. Действительно, как отличить обычную переменчивость симптомов ХОЗЛ у пациента, который имеет хронический кашель, отхождение мокроты и жалобы на одышку от обострения болезни, когда необходимо принимать меры по его купированию? В настоящее время, согласно руководству GOLD (2010), под обострением ХОЗЛ понимаем «острое значимое изменение обычной для пациента одышки, кашля и/или количества и характера мокроты, отличающееся от обычной переменчивости симптомов, которое является основанием для изменения плановой терапии».

Современная терапия обострений хронического обструктивного заболевания легких предусматривает применение бронхолитических препаратов (продолжительных и короткодействующих м-холинолитиков, β-агонистов, метилксантинов), глюкокортикостероидов (ГКС), при необходимости — кислородотерапию и др. Как известно, генез обострений может быть инфекционным и неинфекционным. Респираторные инфекции (как вирусные, так и бактериальные) участвуют в патогенезе ХОЗЛ, а бактериальная колонизация ассоциирована с воспалительным процессом в воздухоносных путях (Sethi S. et al., 2006), играя большую роль в развитии обострений. Учитывая это, одним из самых важных аспектов лечения обострения ХОЗЛ является антибактериальная терапия.

Важным является тот факт, что большое значение в развитии бактериальных обострений имеют *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, а также и атипичные внутриклеточные патогены — *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, что и определяет спектр применяемых антибактериальных препаратов.

### *Антибактериальная терапия обострений ХОЗЛ*

При развитии обострения у пациента с ХОЗЛ в каждом случае врачу приходится решать вопрос о назначении антибиотикотерапии. В практической деятельности необходимость применения антибактериальных препаратов определяется

критериями Anthonisen (1987). При этом учитывается:

- 1) увеличение количества мокроты;
- 2) увеличение степени гнойности мокроты (либо появление гнойной мокроты);
- 3) появление (усиление) одышки.

В настоящее время считается, что при наличии как минимум двух из трех вышеперечисленных критериев показано назначение антибиотиков. Антибактериальные препараты, безусловно, необходимы и пациентам с тяжелым обострением ХОЗЛ при необходимости инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (Чучалин А. Г., 2007). После выяснения необходимости этиотропной терапии следующий вопрос, который необходимо решить клиницисту, заключается в том, а какой именно препарат следует применять?

При обострении ХОЗЛ, учитывая спектр возможных патогенов, широко применяют β-лактамы антибиотиков, макролидные препараты и фторхинолоны. Как известно, применение того или иного антибиотика определяется его активностью против потенциальных возбудителей, хорошим профилем безопасности, высокой концентрацией в месте инфекционного процесса (бронхиальном секрете и слизистой бронхов). Учитывая эти факторы, в последнее время большое внимание при лечении нетяжелых обострений без сопутствующих факторов риска неблагоприятного исхода, при которых основными бактериальными возбудителями являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и атипичные возбудители — *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, уделяется современным макролидам — кларитромицину, азитромицину.

*Кларитромицин* обладает высокой активностью против *S. pneumoniae*, а также *M. catarrhalis*. При этом, учитывая его особенность — наличие активного в микробиологическом плане метаболита — 14-гидроксикларитромицина, его действие на *H. influenzae* клинически значимо и *in vivo* гораздо выше, чем *in vitro*, учитывая синергизм самого кларитромицина и его метаболита (Peters D. H., Clissold S. P., 1992). Рядом исследователей показано, что хроническая колонизация *S. pneumoniae* ассоциирована с более высокой частотой обострений хронического бронхита (Blasi F. et al., 2002). Поэтому важно, что кларитромицин также высокоэффективен против атипичных возбудителей — *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. При этом необходимо учитывать, что внутриклеточная концентрация препарата в эпителии и альвеолярных макрофагах значительно превышает таковую в сыворотке крови (Honeybourne D. et al., 1994). В большом количестве исследований показано, что по клинической эффективности при ХОЗЛ современные макролиды не уступают β-лактамам (которые не активны против внутриклеточных возбудителей) и респираторным фторхинолонам. Так, несмотря на то, что левофлоксацин имел более высокий уровень микробиологической эффективности при обострениях ХОЗЛ, при применении кларитромицина продемонстрирован одинаковый интервал времени с левофлоксацином до начала следующего обострения (Lode H., 2004). Аналогичные данные по клинической эквивалентности при обострении хронического бронхита были получены при сравнении 5-дневного курса моксифлоксацина с 7-дневным курсом кларитромицина (Wilson R. et al., 1999).

### *Неантибактериальные свойства макролидных препаратов*

Сейчас не вызывает сомнений, что 14- и 15-членные макролидные препараты помимо антибактериальных обладают важными с клинической точки зрения дополнительными свойствами. Подробно описаны мукорегуляторный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. Более того, при ряде заболеваний эти свойства по важности выходят на первое место. В качестве одного из наиболее ярких примеров можно привести диффузный панбронхиолит (тяжелое заболевание, распространенное в странах Юго-Восточной Азии, характеризующееся неуклонным нарастанием дыхательной недостаточности, рекуррентными респираторными инфекциями). Было показано, что у пациентов с диффузным панбронхиолитом 10-летняя выживаемость при колонизации *Pseudomonas aeruginosa* составляет всего лишь 12 %. При этом назначение 14-членных макролидов (к которым относится и кларитромицин) привело к повышению 10-летней выживаемости с 12 % до 90 % (Kudoh S. et al., 1998). При этом необходимо учитывать, что непосредственно на синегнойную палочку макролиды не оказывают значимого влияния. Таким образом, высокая эффективность препарата при диффузном панбронхиолите обусловлена не антибактериальными, а дополнительными — противовоспалительными свойствами.

Продемонстрирована эффективность современных макролидов при бронхиальной астме. Кларитромицин при приеме в низких дозах в течение 8 недель продемонстрировал эффективность у пациентов, не получающих терапию глюкокортикостероидами, снижая гиперреактивность воздухоносных путей и эозинофильное воспаление (Amayasu H. et al., 2000). Терапия кларитромицином значимо снижала уровень IL-8, приток и активацию нейтрофилов в воздухоносные пути пациентов с рефрактерной бронхиальной астмой, из-за чего макролиды предлагается рассматривать как важный дополнительный фактор терапии неэозинофильного воспаления при астме (Simpson J. L. et al., 2008).

Ряд авторов продемонстрировали значимое улучшение функциональных показателей и качества жизни при астме у наиболее тяжелых — стероид-зависимых пациентов после 6-недельного курса кларитромицина. Описано, что стероид-зависимые пациенты с бронхиальной астмой смогли отказаться от постоянного приема системных глюкокортикостероидов после приема кларитромицина в течение 1 года (Garey K. W. et al., 2000).

Также положительное противовоспалительное действие кларитромицина отмечено при муковисцидозе, при котором по результатам ряда исследований происходит снижение провоспалительных цитокинов, улучшается клиническая картина и спирометрические показатели (Ordóñez C. L. et al., 2001). Назначение кларитромицина имеет также и мукорегуляторный эффект — отмечается снижение продукции мокроты у пациентов с ее гиперсекрецией. Кларитромицин не только значительно снижает уровень воспалительного ответа у пациентов с муковисцидозом, но и переключает воспалительный ответ лимфоцитов с Th2 на Th1 тип.

### *Применение макролидных препаратов при ХОЗЛ*

Таким образом, при многих воспалительных заболеваниях респираторной системы была продемонстрирована эффективность макролидных препаратов. Конечно, исследователи обращали большое внимание на ХОЗЛ, так как в этом случае есть возможность использовать как антибактериальную

эффективность препаратов, так и их неантибактериальные свойства. При ХОЗЛ, являющимся по своей сути хроническим воспалительным заболеванием с преобладанием нейтрофильного характера воспаления, можно ожидать, что применение 14- и 15-членных макролидных препаратов будет обеспечивать как микробиологическую активность, так и противовоспалительный эффект. Действительно, в настоящее время ведется большое количество работ в данном направлении. Так, назначение в течение 2 недель кларитромицина по 500 мг дважды в сутки приводило к достоверному повышению FEV<sub>1</sub> и улучшению клинической симптоматики у пациентов с ХОЗЛ (Nixon L. S. et al., 2004). Наиболее значимое улучшение зафиксировано в первую неделю лечения и продолжалось в течение второй недели. При пролонгировании терапии до 4 недель наблюдалось дальнейшее улучшение состояния, однако, статистически значимых отличий после второй недели получено не было [27]. Практически в это же время в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОЗЛ при назначении кларитромицина в течение 3 месяцев не было отличий между группой антибиотика и группой плацебо по уровню провоспалительных цитокинов и количеству клеток в мокроте (Banerjee D. et al., 2001). Опубликовано исследование, демонстрирующее, что уже при 2-недельном приеме кларитромицина у пациентов со стабильным ХОЗЛ отмечается значимое снижение TNF- $\alpha$ , IL-8, количества клеток в мокроте. Авторы связывают эти эффекты как с антибактериальной активностью препарата, так и с его противовоспалительным действием.

Приведенные данные показывают, что результаты работ, которые имеются в настоящее время, в некоторых аспектах противоречивы и остро необходимы исследования, демонстрирующие, в первую очередь, клиническую эффективность применения макролидных препаратов, (как коротких, так и длительных курсов) для лечения ХОЗЛ.

*Исследование по оценке влияния 2-месячной терапии кларитромицином (Фромилид®, KRKA, Словения) на течение часто рецидивирующего ХОЗЛ среднетяжелого течения*

Важно проведение исследований, которые позволят определить оптимальные схемы применения антибактериальной терапии при обострениях ХОЗЛ и сделать заключение о возможности применения пролонгированных курсов кларитромицина для лечения хронических воспалительных заболеваний респираторной системы. Одно из таких исследований проведено в НИИ пульмонологии Росздрава (г. Москва). В работе оценивалось влияние двухмесячной терапии кларитромицином (Фромилид®, KRKA, Словения) на течение часто рецидивирующего ХОЗЛ среднетяжелого течения.

Основными задачами исследования были:

- 1) изучение особенностей течения часто рецидивирующего обострения ХОЗЛ при длительном приеме малых доз кларитромицина;
- 2) оценка безопасности и переносимости длительной терапии кларитромицином;
- 3) оценка распространенности уровня IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* у больных ХОЗЛ II стадии с частыми рецидивами обострений.

В исследование был включен 51 пациент (32 мужчин и 19 женщин) с установленным диагнозом ХОЗЛ II стадии с обострением заболевания (согласно критериям GOLD). Пациенты с бронхиальной астмой, атопическими реакциями в анамнезе, принимающие системные ГКС, с вакцинацией против гриппа в

течение года или непереносимостью макролидов или  $\beta$ -лактамов не включались в исследование. Средний возраст больных —  $57 \pm 1,1$  года. Все пациенты имели 3 и более обострения ХОЗЛ в течение года. Анамнез курения —  $34,1 \pm 1,6$  пачко/лет. Постбронходилатационный  $FEV_1$  —  $50,2 \pm 1,8$  % от должного.

После рандомизации все пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (26 человек) получали кларитромицин (Фромилид®) по 500 мг дважды в сутки в течение 10 дней, затем — по 250 мг 1 раз в сутки в течение 50 дней. Пациенты контрольной группы (25 человек) получали стандартный курс амоксициллина/клавуланата по 625 мг три раза в сутки в течение 10 дней. Наблюдение за больными осуществлялось в течении 12 месяцев.

Результаты исследования. При использовании длительного курса кларитромицина не было зафиксировано увеличения частоты побочных явлений по сравнению с группой амоксициллина/клавуланата. Значимых изменений  $FEV_1$  за период наблюдения в группах не наблюдалось. Динамика одышки по шкале MRC, количества и гнойности мокроты между группами не отличалась (при этом в обеих группах зафиксированы значимые улучшения по этим показателям).

В группе амоксициллина/клавуланата за период наблюдения количество пациентов с положительными титрами IgG к *S. pneumoniae* увеличилось с 72 % (18 человек) до 76 % (19 человек). Так как  $\beta$ -лактамы антибиотики не действуют на атипичные микроорганизмы, то данную динамику можно рассматривать как естественное развитие хламидийной инфекции у пациентов с ХОЗЛ. При этом в группе кларитромицина количество серопозитивных пациентов снизилось с 69,2 % (18 человек) до 34,6 % (9 человек) через 12 месяцев наблюдения.

Важным фактором является количество обострений в течение года. При лечении кларитромицином количество обострений снизилось в среднем с  $4,3 \pm 0,2$  до  $1,4 \pm 0,2$  ( $p < 0,001$ ), а в группе амоксициллина/клавуланата — с  $4,5 \pm 0,3$  до  $2,4 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ).

Одним из самых важных показателей клинической эффективности является период времени до первого обострения после курса терапии. В группе кларитромицина он был досто-

верно больше —  $258,4 \pm 17,0$  дня, чем в группе амоксициллина/клавуланата ( $192,8 \pm 24,8$  дня) ( $p < 0,03$ ).

Учитывая полученные данные, исследователи сделали вывод о том, что:

1) длительный прием малых доз Фромилида® безопасен, при этом не наблюдается побочных эффектов, требующих отмены препарата;

2) динамика одышки,  $FEV_1$ , количества и степени гнойности мокроты в течение 12 месяцев наблюдения в группах Фромилида® и амоксициллина/клавуланата не отличались;

3) терапия кларитромицином приводит к достоверному снижению количества серопозитивных пациентов к *Chlamydo-philum pneumoniae*;

4) длительная терапия малыми дозами Фромилида® достоверно удлиняет период ремиссии у больных ХОЗЛ по сравнению со стандартным курсом амоксициллина/клавуланата.

В заключение необходимо отметить, что весь потенциал современных макролидных препаратов и, в частности, кларитромицина, еще не раскрыт. Их активность при лечении обострений ХОЗЛ определяется не только микробиологическим спектром действия препаратов, в том числе и активностью против внутриклеточных патогенов, которые играют важную роль в развитии обострений ХОЗЛ, но и дополнительными неантимикробными свойствами, которые еще только предстоит исследовать. Причем в настоящее время эти эффекты считаются уже настолько значимыми с клинической точки зрения, что создаются иммунотропные макролидные соединения (12-членные), совсем не проявляющие антимикробной активности, при этом обладающие противовоспалительной активностью. Это доказывает, что иммунотропный эффект макролидных препаратов не связан с их антимикробным действием. А в отношении кларитромицина (Фромилида®), нельзя не согласиться с мнением ряда авторов, что потенциал макролидов еще не исследован. Возможно, макролиды будут снижать смертность от ХОЗЛ не только из-за антибактериального, но и противовоспалительного эффекта, что диктует необходимость новых исследований в данном направлении.

*По материалам статьи К. А. Зыкова, А. В. Аверьянова  
«Кларитромицин в лечении обострений хронической  
обструктивной болезни легких».*

*Русский медицинский журнал, 2008, Т. 16, № 2.*