

Макролиды: известное и малоизвестное

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 был внедрен в медицинскую практику более 50 лет тому назад. 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 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 (микоплазм, хламидий, легионелл) в развитии многих заболеваний человека.

Спектр макролидов в Украине представлен азитромицином, кларитромицином, спирамицином, мидекамицином, рокситромицином, джозамицином, эритромицином, причем первые три препарата составляют более 80% потребления макролидов. И врачи, и пациенты в полной мере ощутили высокую эффективность этих лекарств.

Анализ применения макролидов в динамике за 4 года (2007-2010 гг.) показал, что произошло уменьшение использования этих препаратов на 12,9% (табл. 2). Однако потребление азитромицина возросло более чем в 2 раза. Использование кларитромицина также увеличилось на

Таблица 1. Спектр антибактериального действия макролидов

Грамположительные бактерии	<i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (кроме метициллинрезистентных), <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Грамотрицательные бактерии	<i>H. influenzae</i> (азитромицин, кларитромицин), <i>M. catarrhalis</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>H. pylori</i> , <i>Listeria spp.</i> , <i>T. pallidum</i>
Атипичные возбудители	<i>Legionella spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i>

Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* имеют природную устойчивость к макролидам

Таблица 2. Динамика потребления макролидов в Украине, DDD/1000/день

Название препарата	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Азитромицин	0,3004	0,3956	0,5259	0,6417
Кларитромицин	0,2157	0,2467	0,258	0,2977
Мидекамицин	0,3771	0,2441	0,1402	0,1009
Рокситромицин	0,3543	0,3403	0,2847	0,0482
Спирамицин	0,1698	0,1633	0,1479	0,127
Джозамицин	0,0139	0,0165	0,0147	0,0162
Эритромицин	0,0612	0,042	0,0412	0,0001

Макролиды входят в стандарты лечения инфекций дыхательных путей, начиная от синуситов, тонзиллитов и заканчивая обострением ХОЗЛ и пневмонией. В сочетании с другими препаратами они используются для лечения инфекций мочеполовой системы.

Наличие парентеральной и высоко эффективной пероральной форм «новых» макролидов, возможности приема препарата 2 раза в день, а некоторых форм один раз, низкая частота побочных эффектов обуславливают возрастающую популярность этих препаратов как среди врачей, так и среди пациентов в Украине и странах Европы.

По данным последнего Европейского обзора по потреблению антибиотиков (ESAC), макролиды находятся в тройке лидеров среди самых употребляемых антимикробных препаратов [1]. В большинстве стран Южной Европы (Франция, Греция, Италия, Португалия) они занимают второе место, после пенициллинов. В других странах макролиды уступают пенициллинам и фторхинолонам или тетрациклинам. В Украине уровень потребления антибиотиков один из самых низких в Европе. Макролиды занимают третью позицию по частоте применения, уступая пенициллинам и фторхинолонам.

37,8%. Это подтверждает высокую эффективность и популярность данных антибиотиков. Применение мидекамицина снизилось более чем в 3 раза, рокситромицина — в 7,4 раза, спирамицина — на 25,2%. Потребление джозамицина находится на стабильно низком уровне с небольшими колебаниями. Использование эритромицина резко сократилось в 2010 г.

В целом в потреблении макролидов наблюдаются позитивные тенденции в сторону увеличения приема современных эффективных препаратов и снижения применения антибиотиков с низкой клинической эффективностью и большим риском возникновения побочных эффектов.

Одним из факторов, которые могут влиять на уровень потребления того или иного препарата, является наличие генерических форм. Украина относится к одной из тех стран, где количество генерических копий действующих молекул антибиотиков огромно — более 400 препаратов. Макролиды относятся к наиболее часто копируемым антибиотикам. Лидирующее место по количеству генериков занимает азитромицин. Он представлен 31 копией. У кларитромицина зарегистрировано 22 генерика (табл. 3).

Таблица 3. Антибактериальные молекулы, имеющие наибольшее количество генериков в Украине

Азитромицин	31
Ципрофлоксацин	24
Кларитромицин	22
Левифлоксацин	21
Цефтриаксон	21
Цефуроским	21
Амоксициллин/клавуланат	18
Цефепим	16
Офлоксацин	15
Цефтазидим	13

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%.

Американская ассоциация врачей рекомендует использовать препараты категории А, терапевтическая эквивалентность которых сходна с оригинальными препаратами. Препараты, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам, относят к категории В и не рекомендуют для применения. Перечень препаратов категории А и В изложен в «Оранжевой книге» FDA.

В нашей стране подобного документа пока не существует. Однако в современном мире, используя поисковые возможности Интернета, можно получить необходимую информацию об одобрении эквивалентности генерика FDA и с уверенностью назначить соответствующий препарат.

Азитро САНДОЗ® (SANDOZ) имеет соответствующее подтверждение биоэквивалентности FDA.

Таким образом, если генерический препарат по большинству изучаемых биоэквивалентных параметров соответствует оригинальному, то на него можно экстраполировать ряд эффектов, типичных для оригинального препарата.

Об антибактериальных эффектах азитромицина рассказывается во многих публикациях, и мы считаем, что большинство врачей нашей страны достаточно об этом информированы.

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.

Азитромицин: противовоспалительные, иммуномодулирующие и бронходилатационные эффекты

Впервые о противовоспалительных свойствах макролидных антибиотиков заговорили



Ю.М. Мостовой

в конце 80-х годов после сенсационной публикации японских исследователей об успешном лечении диффузного панбронхиолита низкими дозами эритромицина, который назначался длительно [2]. Эффективность лечения связали не с антибактериальной активностью препарата, так как применяемые дозировки не создавали бактерицидные концентрации в дыхательных путях, а с неизвестными на то время 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 [3].

Исследования противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств азитромицина были проведены в начале XXI века [4-7] и включали как эксперименты *ex vivo*, так и клинические исследования. Следует отметить, что указанные свойства азитромицина в полной мере характерны и для Азитро САНДОЗ® как эквивалентного оригинальному препарату антибиотика.

В эксперименте на здоровых добровольцах, которые принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение трех дней, было продемонстрировано уникальное двухфазное действие препарата [4]. Первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина заключается в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и усилении окислительного взрыва, что оптимизирует защитные функции иммунной системы. Вторая фаза действия азитромицина начинается по мере эрадикации бактерий и сопровождается уменьшением продукции ИЛ-8 и стимуляцией апоптоза нейтрофилов, что обеспечивает уменьшение выраженности воспалительной реакции.

У пациентов с ХОЗЛ, получавших азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение трех дней, отмечено аналогичное изменение определенных иммунологических параметров [8]. На третий день лечения у пациентов, получавших азитромицин, выявлено транзитное повышение концентрации нитритов и нитратов в сыворотке крови и тенденция к усилению окислительного взрыва. В последующем отмечено снижение числа циркулирующих лейкоцитов и концентрация острофазовых белков (СРБ, растворимого Е-селектина и лактоферрина) и уровня ИЛ-8 по сравнению с плацебо [8]. Выявленные изменения иммунологических параметров

Продолжение на стр. 22.



SANDOZ

Макролиды: известное и малоизвестное

Продолжение. Начало на стр. 21.

служат дополнительным подтверждением наличия у азитромицина собственной противовоспалительной активности. Азитромицин вызывает достоверное ($p < 0,05$) уменьшение секреции ФНО α на 45% [9], приводит к уменьшению экспрессии провоспалительного цитокина интерлейкина ИЛ-8 на 40% [9] и к достоверному снижению активности двух ключевых провоспалительных факторов транскрипции NF κ B и AP-1 на 50% ($p = 0,01$) и 70% ($p = 0,0017$) соответственно [9]. Таким образом, одним из возможных механизмов противовоспалительного действия азитромицина является подавление экспрессии провоспалительных генов. Азитромицин вызывает снижение активности глутатион-S-трансферазы (на 25-40%), что позволяет предположить наличие у данного макролида антиоксидантных свойств [10].

У больных ХОЗЛ азитромицин способствует поддержанию целостности эпителиального барьера дыхательных путей [11, 12]. Это свойство азитромицина не связано с его антимикробной активностью, а обусловлено повышением электрического сопротивления бронхиального эпителия, что препятствует более глубокой инвазии бактерий и распространению инфекционного процесса [11, 12]. Подобный эффект не был выявлен у пенициллина и эритромицина [11].

Кроме того, при ХОЗЛ отмечается усиление апоптоза клеток эпителия дыхательных путей в сочетании с нарушенным фагоцитозом альвеолярными макрофагами. Указанные нарушения способствуют поддержанию воспалительного процесса и прогрессированию заболевания. Оказалось, что азитромицин, достигая высоких концентраций в альвеолярных макрофагах, усиливает их способность к фагоцитозу нежизнеспособных клеток бронхиального эпителия и нейтрофилов на 68% и 38% соответственно [13]. Отмечена способность азитромицина уменьшать проявления апоптоза клеток бронхиального эпителия [14].

Таким образом, азитромицин способствует усилению уничтожения бактерий в острую фазу бактериальных инфекций дыхательных путей за счет стимуляции нейтрофилов. При длительном применении препарат проявляет противовоспалительное действие и оказывает целый ряд других благоприятных патогенетических эффектов при хронической воспалительной и инфекционной легочной патологии, что улучшает течение заболевания и качество жизни пациентов, несмотря на отсутствие эрадикации патогенов.

Перспективы клинического применения азитромицина при лечении пациентов с ХОЗЛ и влияния данной терапии на течение и прогноз заболевания требуют дальнейшего изучения [15].

У больных с муковисцидозом применение азитромицина, кроме противовоспалительного эффекта, ведет к статистически значимому улучшению функции внешнего дыхания (по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю

секунду и форсированной жизненной емкости легких) [16]. Необходимым условием получения клинического эффекта является длительное назначение азитромицина [17].

Еще одно перспективное направление для изучения иммуномодулирующих эффектов азитромицина открывают результаты исследований на моделях септического шока у животных [18], которые продемонстрировали достоверное улучшение показателей маркеров воспаления и уменьшение летальности в группе, получившей азитромицин. Не исключено, что противовоспалительные эффекты азитромицина могут оказаться полезными при лечении бактериального сепсиса.

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, макролид подавляет активность нейтрофилов, усиливает нейтрофильный апоптоз, что способствует высвобождению противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β) [4].

Макролиды 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, в том числе и азитромицин, разрушают и предотвращают образование биопленки *P. aeruginosa* за счет снижения в мембранах бактерий количества альгинатов, гексозы и полисахаридов. Благодаря этому повышается проницаемость мембран бактерий для антипсевдомонадных антибиотиков, бактерии становятся доступными для фагоцитов [16, 17].

Азитромицин может вызывать угнетение продукции факторов вирулентности у *P. aeruginosa*. Он способен подавлять у синегнойной палочки межклеточную сигнальную систему кворум-сенсинга — механизма, который следит за плотностью клеток бактериальной популяции и отвечает за контроль продукции многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции [22, 23]. В результате подавления кворум-сенсинга снижалась продукция факторов вирулентности бактерий, кроме того, ухудшалась ответная реакция микроорганизмов на оксидативный стресс. Под воздействием азитромицина уменьшалась подвижность *P. aeruginosa*, что приводило к нарушению формирования биопленки, отмеченному в более ранних исследованиях [23].

Характерными факторами патогенеза хронических заболеваний легких

(хронический бронхит, диффузный панбронхиолит, бронхоэктатическая болезнь) являются хроническая бактериальная инфекция и обструкция дыхательных путей слизью. *P. aeruginosa* является одним из наиболее частых возбудителей хронической легочной инфекции, и система кворум-сенсинга синегнойной палочки вносит существенный вклад в патогенез указанных заболеваний. Одна из 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 [24]. В исследовании японских авторов [24] отмечено, что азитромицин способен уменьшать продукцию слизи за счет подавления системы кворум-сенсинга синегнойной палочки.

Клинически влияние макролидов на *P. aeruginosa* используют, назначая этот препарат в сочетании с антибиотиками, обладающими антисинегнойной активностью (тобрамицин, цефтазидим). При назначении аминогликозидов в сочетании с макролидом 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 [25, 26].

Азитромицин и потенцирование антибактериального действия

Благодаря наличию, кроме антибактериальной активности против большинства возбудителей респираторных инфекций, хорошо выраженных противовоспалительных, иммуномодулирующих, муко-регулирующих свойств, азитромицин 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 цефалоспорином II и III генерации. Такая комбинация является наиболее эффективной как для молодых, так и пожилых пациентов. По данным Gleason P.P. et al. (1999), именно сочетание макролидов и цефалоспоринов II и III генерации значительно повышает эффективность лечения и выживаемость пациентов пожилого возраста с тяжелой негоспитальной пневмонией [27].

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 № 128 МЗ Украины от 19.03.2007 года.

Выбор антибиотика для лечения пациента с заболеванием бактериальной природы основывается на учете не только клинической эффективности и безопасности препарата, но и его стоимости, что немаловажно в некоторых ситуациях. В условиях сложной социально-экономической обстановки в нашей стране большинство пациентов не могут себе позволить лечиться дорогостоящими, высокоэффективными, брендовыми препаратами. Выбор антибиотиков ограничивается их ценой. Одним из достойных вариантов вариантов азитромицина является Азитро САНДОЗ®, признанный

западными контролирующими организациями как эквивалент брендовому препарату, при этом его стоимость ниже.

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 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.

Препарат Азитро САНДОЗ® будучи высококачественным генериком по параметрам цена-качество, цена-эффективность, является одним из наиболее приемлемых для украинского потребителя.

Литература

1. ESAC Final Management Report 2009-2010 // European Surveillance of Antimicrobial Consumption. — 2010. — 153 p.
2. Kudoh S., Uetake T., Hagiwara M. et al. Jpn J Thorac Dis. 1987; 25: 632-634.
3. Goswami S.K., Kivity S. Am.R. Resp. Dis. 1990; 141: 72-8.
4. Culic O. et al. Eur J Pharm. 2002; 450: 277-289.
5. Equi A., et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. Lancet. 2002; 360: 978-84.
6. Wolter J., Seeney S., Bell S. et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax. 2002; 57: 212-6.
7. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association. 2003; 290: 1749-56.
8. Parnham M.J., Culi? O., Erakovi? V. et al. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short-term azithromycin treatment. Eur J Pharmacol. 2005; 517 (1-2): 132-43.
9. Legssyer R., Huaux F., Lebacqz J. et al. Azithromycin reduces spontaneous and induced inflammation in DeltaF508 cystic fibrosis mice. Respir Res. 2006; 7:134.
10. Cigana C., Nicolis E., Pasetto M. et al. Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006; 350 (4): 977-82.
11. Bergamini G., Cigana C., Sorio C. et al. Effects of azithromycin on glutathione S-transferases in cystic fibrosis airway cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2009; 41 (2): 199-206.
12. Asgrimsson V., Gudjonsson T., Gudmundsson G.H., Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 1805-1812.
13. Halldorsson S., Gudjonsson T., Gottfredsson M. et al. Azithromycin maintains airway epithelial integrity during *Pseudomonas aeruginosa* infection. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010; 42 (1): 62-8.
14. Hodge S., Hodge G., Brozyna S. et al. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. Eur Respir J. 2006; 28: 486-495.
15. Hodge S., Hodge G., Jersmann H. et al. Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178 (2): 139-48.
16. Parnham M.J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2005 Apr; 18 (2): 125-31.
17. Southern K.W., Barker P.M., Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 2: CD002203.
18. Carr R.R., Nahata M.C. Azithromycin for improving pulmonary function in cystic fibrosis. Ann Pharmacother. 2004; 38 (9): 1520-1524.
19. Ivetic Tkalcevic V., Bosnjak B., Hrvacic B. et al. Anti-inflammatory activity of azithromycin attenuates the effects of lipopolysaccharide administration in mice. Eur J Pharmacol. 2006; 539 (1-2): 131-8.
20. Gottfried M.H. et al. J. Antimicrob. Chemother. 1999; 44 (suppl. A): 100.
21. Hower R.A. & Spencer R., J. Antimic. Chem. 1997; 40: 153-155.
22. Hoffmann N., Lee B., Hentzer M. et al. Azithromycin blocks quorum sensing and alginate polymer formation and increases the sensitivity to serum and stationary-growth-phase killing of *Pseudomonas aeruginosa* and attenuates chronic *P. aeruginosa* lung infection in Cfr(-/-) mice. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 (10): 3677-87.
23. Nalca Y., Jansch L., Bredenbruch F. et al. Quorum-sensing antagonistic activities of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: a global approach. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (5): 1680-8.
24. Imamura Y., Yanagihara K., Mizuta Y. et al. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 3457-3461.
25. Kobayashi H., Inter. J. Antimic. Agen., 2001; 17: 351-356.
26. Dubouix A. et al. CMI, 2004; 10 (suppl 3).
27. Jian Wu et al. Eur respire J., 2005; 26 (suppl 49): 187.

4-20-АЗД-РЕЦ-0312



SANDOZ

Здорові рішення