

Неантибактериальные свойства макролидов: какие преимущества они дают при лечении хронических заболеваний нижних дыхательных путей?

В последнее время появляется все больше данных в пользу того, что высокая эффективность макролидов при многих инфекционных и ряде неинфекционных заболеваний связана не только с наличием у них противомикробного эффекта, но и с выраженными и клинически значимыми неантибактериальными свойствами. О том, какими неантибактериальными эффектами обладают макролиды и какое их практическое значение при ведении пациентов с хроническими заболеваниями легких (ХОЗЛ), рассказал ведущий научный сотрудник ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук Сергей Иванович Лещенко, доклад которого прозвучал на научно-практической конференции «ХОЗЛ – пути оптимизации профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», состоявшейся весной текущего года в г. Киеве.



Первый антибиотик класса макролидов эритромицин был выделен из почвенного актиномицета *Streptomyces erythreus* в 1952 г. За более чем полувековую историю клинического применения этого класса анти-

биотиков врачи убедились не только в их высокой эффективности, но и беспрецедентной безопасности. Поэтому неудивительно, что сегодня макролиды – одни из наиболее часто назначаемых противомикробных средств, в том числе при инфекциях дыхательных путей, вызванных грамположительными, грамотрицательными микроорганизмами, многими анаэробами и атипичными возбудителями.

В основе химической структуры макролидов лежит макроциклическое лактонное кольцо с одним или несколькими углеводными остатками. В зависимости от количества атомов углерода в лактонном кольце макролиды подразделяют на 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, мидекамицин, спирамицин). Многие авторы относят азитромицин к отдельному химическому классу азалидов. В зависимости от происхождения выделяют также природные и полусинтетические макролиды.

Следует подчеркнуть, что именно из-за различий в структуре лактонного кольца и углеводных остатков макролиды обладают разными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, в том числе они отличаются способностью создавать высокие концентрации в тканях и клетках, длительностью постантибиотического эффекта, наличием и выраженностью неантибактериальных свойств и др.

Одним из важных свойств макролидов является их способность создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации в очаге воспаления и внутри клеток. Так, соотношение концентрации эритромицина в крови и макрофагах, которые доставляют антибиотик прицельно в очаг воспаления, составляет 1:15, спирамицина (Ровамицин®) – 1:33, кларитромицина и азитромицина – 1:80, в то время как у β-лактамов приблизительно 1:1 (A. Wildfeuer et al., 1987; R. Wise et al., 1994; D.R. Baldwin et al., 1990).

В отличие от эритромицина новые макролиды, а также Ровамицин® характеризуются достаточно длительным периодом полувыведения, что позволяет применять эти препараты всего 1-2 раза в сутки.

Напомним, что антибактериальные свойства макролидов обусловлены нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки (их основная точка приложения – 50S-субъединица рибосом).

Антибиотики этого класса оказывают в основном бактериостатическое действие, однако в высокой концентрации они обладают бактерицидным эффектом. Немаловажно, что макролиды проявляют также длительный постантибиотический эффект в отношении многих микроорганизмов, что повышает их клиническую эффективность.

Постантибиотическим эффектом называют персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом. В его основе лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, следствием чего является стойкий блок транслкации.

Таким образом, постантибиотический эффект усиливает антибактериальное действие препарата и пролонгирует его на срок, необходимый для синтеза новых функциональных белков микробной клетки. Среди макролидов наиболее длительным постантибиотическим эффектом обладает Ровамицин®, превосходя по этому показателю представителей нового поколения этого класса антибиотиков.

Из-за уникальных свойств препарата Ровамицин® около 30 лет тому назад впервые заговорили о парадоксе макролидов. Феномен несоответствия умеренной активности спирамицина в отношении некоторых возбудителей *in vitro* и его высокой клинической эффективности привлек внимание ученых и впоследствии был объяснен его особой фармакокинетикой (высокие тканевые и клеточные концентрации, накопление в нейтрофилах и макрофагах, постантибиотический и суб-МПК-эффект (МПК – минимальная подавляющая концентрация), повышение активности в присутствии сыворотки крови и др.) и наличием у него неантибактериальных свойств, в первую очередь иммуномодулирующих.

О том, что представляет собой постантибиотический эффект макролидов, речь шла выше, а что же такое суб-МПК-эффект? В субингибирующих концентрациях, то есть, в концентрациях ниже МПК в 2 и более раз, макролиды не обладают бактерицидным или бактериостатическим действием, однако они способны изменять морфологию и подавлять функциональную активность бактериальных клеток, в результате чего уменьшается вирулентность микроорганизмов и увеличивается фагоцитарная и бактерицидная способность нейтрофилов и макрофагов.

Сегодня предполагается, что одним из механизмов действия субподавляющих концентраций макролидов является их воздействие на биопленку, которую способны образовывать многие микроорганизмы. Приблизительно 65% возбудителей бактериальных инфекций человека синтезируют биопленку, что приводит к снижению эффективности антибактериальной

терапии в результате многократного возрастания резистентности микроорганизмов. В свою очередь, 14- и 15-членные макролиды блокируют фермент гуанозин-D-манноза-дегидрогеназу, тем самым подавляя образование бактериями альгината биопленок.

Известно, что хроническая бактериальная инфекция и обструкция дыхательных путей слизью при ХОЗЛ поддерживают друг друга. Так, наличие большого количества вязкой слизи способствует размножению микроорганизмов и задерживает санацию бронхиального дерева, а инфекционное воспаление в свою очередь стимулирует образование слизи. Установлено, что синегнойной палочке, которую нередко выделяют у больных ХОЗЛ даже не во время инфекционного обострения, присущ так называемый феномен кооперативной чувствительности, или кворум-сенсинг (механизм, который регулирует плотность клеток бактериальной популяции и отвечает за контроль продукции многих внеклеточных факторов патогенности, что обеспечивает бактериям преодоление защитных сил макроорганизма при инфекции). Одна из сигнальных молекул кворум-сенсинга – 3O-C12-HSL – не только регулирует вирулентность бактерий в колонии и подавляет иммунный ответ макроорганизма, но и стимулирует продукцию основного белка слизи – MUS5AC. Разорвать порочный круг в данной клинической ситуации позволяет назначение азитромицина, который способен угнетать продукцию бронхиальной слизи за счет подавления системы кворум-сенсинга синегнойной палочки (Y. Imamura et al., 2004).

Наличие противовоспалительного действия у макролидов в экспериментальных моделях доказано давно. Так, эритромицин при местном применении предупреждал развитие острой воспалительной реакции у мышей при нанесении крогового масла, кантаридина и других веществ (J.P. Tagayte et al., 1987), а также ослаблял выраженность воспаления при экспериментальном перитоните, вызванном зимозаном (K. Misaka et al., 1992). Еще более выраженными и клинически значимыми оказались противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства новых макролидов, прежде всего азитромицина.

В эксперименте на здоровых добровольцах, принимавших азитромицин в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней, было продемонстрировано уникальное двухфазное иммуномодулирующее действие препарата. Первая фаза 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 интерлейкина (ИЛ) 8 и стимуляцией

апоптоза нейтрофилов, что обеспечивает уменьшение выраженности воспалительной реакции.

В более позднем клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с ХОЗЛ, были отмечены аналогичные изменения иммунологических параметров. На третий день лечения у пациентов с ХОЗЛ, получавших 500 мг азитромицина в сутки, было выявлено транзитное повышение концентрации нитритов и нитратов в сыворотке крови и тенденция к усилению окислительного взрыва. В последующем при длительном применении низких доз азитромицина было отмечено уменьшение количества циркулирующих лейкоцитов и концентрации острофазовых белков (С-реактивного белка, растворимого Е-селектина и лактоферрина) и уровня ИЛ-8 по сравнению с плацебо (M.J. Parnham et al., 2005).

Другие исследователи также связывали хороший клинический эффект азитромицина при ХОЗЛ не только с его антибактериальными свойствами, но и с достаточно выраженным иммуномодулирующим эффектом, а также способностью подавлять факторы вирулентности бактерий. В исследовании S. Hodge et al. (2008) после применения азитромицина (в дозе 250 мг в первые 5 дней ежедневно, а затем на протяжении 12 нед 2 раза в неделю) у больных ХОЗЛ достоверно уменьшился апоптоз клеток бронхиального эпителия, снижались уровни маркеров воспаления в периферической крови, увеличивалась экспрессия рецепторов маннозы и способность альвеолярных макрофагов к фагоцитозу.

Установлено, что благодаря способности проникать внутрь нейтрофилов и создавать в них высокую концентрацию азитромицин модифицирует функцию данных клеток, влияя на активность хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга и др. (S.F. Idris et al., 2008). Во второй фазе действия азитромицин вызывает достоверное уменьшение секреции провоспалительных и повышенные продукции противовоспалительных цитокинов, снижение активности двух ключевых провоспалительных факторов транскрипции – ядерного фактора каппа В (NF-κB) и белка-активатора 1 (AP-1), подавляет продукцию лейкотриена В4. Среди возможных механизмов противовоспалительного действия азитромицина также выделяют подавление экспрессии провоспалительных генов и увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов.

Хронический или рецидивирующий воспалительный процесс, который наблюдается при ХОЗЛ, бронхиальной астме (БА) и многих других заболеваниях легких, приводит к ремоделированию дыхательных путей, так как способствует клеточной пролиферации, гипертрофии и гиперплазии мышечной ткани, отложению коллагена под базальной мембраной альвеол. В исследовании R. Stamatou et al. (2009) на модели трахеальных гладкомышечных клеток было показано, что азитромицин стимулирует аутофагию (переваривание материала внутриклеточных компонентов) и оказывает антипролиферативный эффект.

Доказано также, что азитромицин способствует поддержанию целостности эпителиального барьера дыхательных путей.

Продолжение на стр. 36.

Неантибактериальные свойства макролидов: какие преимущества они дают при лечении хронических заболеваний нижних дыхательных путей?

Продолжение. Начало на стр. 35.

Это свойство препарата не связано с его антимикробной активностью, а обусловлено повышением электрического сопротивления бронхиального эпителия, что препятствует более глубокой инвазии бактерий и распространению инфекционного процесса. Подобный эффект не выявлен у пенициллина и эритромицина (V. Asgrimsson et al., 2006; S. Halldorsson et al., 2010).

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, накапливаясь в высокой концентрации в альвеолярных макрофагах, азитромицин усиливает их способность к фагоцитозу нежизнеспособных клеток бронхиального эпителия и нейтрофилов и в то же время уменьшает апоптоз клеток бронхиального эпителия (S. Hodge et al., 2006; 2008).

Наконец, азитромицин вызывает снижение активности глутатион-S-трансферазы, что позволяет предположить наличие у него антиоксидантных свойств (G. Bergamini et al., 2009).

Многие публикации посвящены результатам клинических исследований, в которых изучалась возможность практического применения неантибактериальных

эффектов макролидов при ряде заболеваний – БА, муковисцидозе, облитерирующем бронхите, диффузном панбронхиолите, саркоидозе, сепсисе, ишемической болезни сердца, атеросклерозе, онкопатологии.

Открытие иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств макролидов послужило толчком к назначению этих препаратов при диффузном панбронхиолите в начале 80-х годов в Японии. Длительное применение эритромицина в малых дозах позволило достичь положительного клинического эффекта у данной категории больных. Впоследствии было установлено, что высокая эффективность 14- и 15-членных макролидов при диффузном панбронхиолите обусловлена рядом эффектов этого класса препаратов. Среди них уменьшение бронхиальной секреции вследствие блокады транспортных каналов ионов хлора и водорода, влияние на секрецию гемокинов и цитокинов, в частности супрессия ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α , снижение концентрации иммунных комплексов в сыворотке крови, индукция апоптоза нейтрофилов, подавление выработки микроорганизмами альгинатов, ослабление реакции антиген-антитело, индуцируемой альгинатом, как *in vitro*, так и *in vivo*. В настоящее время макролиды рассматривают как препараты первой линии в лечении диффузного панбронхиолита с длительностью курса терапии от 6 мес до 2 лет. Клинический

ответ обычно появляется к третьему месяцу лечения, а нежелательные реакции при длительном приеме развиваются редко, выражены незначительно и обычно не требуют отмены препарата.

В ряде исследований была показана эффективность макролидов при БА, в частности увеличение форсированной жизненной емкости легких, увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду, уменьшение выраженности дискомфорта в области грудной клетки и одышки в ночное время, а также потребности в системных кортикостероидах (M.H. Gottfried et al., 1999).

В исследовании M. Sakamoto et al. (1998) макролиды назначали в качестве дополнительной терапии пациентам с немелкоклеточным раком легкого, что приводило к уменьшению выраженности кахексии, повышению противоопухолевой устойчивости, увеличению экспрессии мРНК ИЛ-12 в мононуклеарных клетках периферической крови и, что самое важное, увеличению продолжительности жизни пациентов. У пациентов с неоперабельным раком легкого применение макролидного антибиотика приводило к статистически значимому существенному увеличению активности естественных киллеров.

Немаловажным фактором при выборе антибиотика, в частности из группы макролидов, является спектр межлекарственных взаимодействий. Врачам хорошо известно, что макролиды не рекомендуются сочетать с терфенадином, астемизолом и цизапридом ввиду риска развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала QT. Макролиды могут увеличивать биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления инактивации последнего кишечной микрофлорой. Эти антибиотики ингибируют метаболизм не-прямых антикоагулянтов, теофиллина,

карбамазепина, вальпроевой кислоты, диэтилопирамиды, препаратов спорыньи, циклоспорина. Рифампицин усиливает метаболизм макролидов в печени и понижает их концентрации в крови. Антациды уменьшают всасывание макролидов в желудочно-кишечном тракте. Макролиды не следует сочетать с линкозамидами ввиду сходного механизма действия и возможной конкуренции. Эритромицин усиливает всасывание алкоголя и повышает его концентрацию в крови.

! Многие из указанных взаимодействий обусловлены влиянием препаратов на активность системы цитохрома P450. Поэтому при выборе лекарственного средства следует отдавать предпочтение тем из них, которые в наименьшей степени влияют на эту систему.

По выраженности ингибирования цитохрома P450 макролиды можно расположить в следующем порядке (по убыванию): кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. То есть наименьшим потенциалом межлекарственных взаимодействий характеризуются спирамицин (Ровамицин®) и азитромицин.

Таким образом, представленные выше данные убедительно показывают, что макролиды являются больше, чем антибиотиками. Они обладают рядом неантибактериальных эффектов, которые представляют не только научный, но и значительный практический интерес. В частности, неантибактериальные свойства этого класса препаратов могут быть с успехом использованы в лечении пациентов с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Анкета читателя

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медицина газета «Здоров'я України», ул. Народного Ополчения, 1, г. Киев, 03151.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология»

Фамилия, имя, отчество

.....

.....

Специальность, место работы

.....

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология»?

.....

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

.....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология»?

.....

На какую тему?

.....

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?

.....