

Азитромицин в современной пульмонологической практике

Одним из наиболее значимых достижений XX в. является открытие антибиотиков, которое позволило значительно снизить смертность от бактериальных инфекций, расширить возможности хирургического лечения и повысить эффективность медицинской помощи в целом. Вместе с тем многие исследователи указывают на вероятность как положительного, так и отрицательного влияния антибактериальных препаратов на иммунную систему человека.



На базе ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (г. Киев) 17 апреля состоялась III научно-практическая конференция «Актуальные проблемы лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких». В рамках мероприятия доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук Сергей Сергеевич Симонов представил доклад, посвященный мифам и реалиям в отношении эффектов азитромицина в целом и их влияния на иммунную систему в частности. Было отмечено, что применение макролидов прежде всего ассоциируется с уменьшением объема мокроты и улучшением ее реологических свойств. J. Tamaoki и соавт. (1995) было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, целью которого было установить влияние макролидов на количество и физические свойства мокроты у пациентов с хроническим бронхитом, бронхоэктазами и диффузным панбронхиолитом (ДП). Было показано, что после применения представителя класса макролидов в течение 8 нед наблюдалось снижение продукции бронхиального секрета с 51 ± 6 до 24 ± 3 г/день, тогда как в группе плацебо этот показатель не изменялся.

Помимо этого, макролиды оказывают положительное влияние на иммунную систему человека. Во-первых, применение 14- и 15-членных представителей этой группы антимикробных препаратов способствует фагоцитозу апоптотных нейтрофилов альвеолярными макрофагами, что предупреждает высвобождение протеаз нейтрофилов в дыхательные пути (T. Yamaguchi, 2003). Во-вторых, в исследованиях *in vitro* и на животных была показана способность макролидов ингибировать продуцирование микробной клеткой токсинов, факторов вирулентности, в т. ч. пневмолизина, бактериальных адгезинов, и формирование биопленок (M.J. Schultz, 2004). Поскольку макролидные антибиотики оказывают бактериостатическое действие, сохраняется целостность клеточной стенки бактерий и, следовательно, не происходит разрушения микробной клетки с последующим выделением токсинов и компонентов клеточной стенки, которые активируют систему комплемента и инициируют

воспалительный ответ (A. Jaffe, 1998; M.I. Anstead, 2000).

Докладчик обратил внимание слушателей на то, что одним из механизмов резистентности микроорганизмов является образование биопленки, которая препятствует проникновению антибактериального препарата, а также факторов клеточного и гуморального иммунитета. В таком случае лечение оказывается неэффективным, несмотря на то что возбудитель чувствителен к антибактериальному препарату. Вместе с тем доказана способность азитромицина разрушать биопленки, образуемые микробными клетками, причем даже теми, которые не чувствительны к азитромицину, например синегнойной палочкой. Этот эффект азитромицина используется у пациентов с ДП – хроническим заболеванием дыхательных путей неизвестной этиологии, которое встречается исключительно у взрослых жителей Японии. У больных ДП отмечается воспаление дыхательных путей с прогрессирующим разрушением паренхимы легких. Установлено, что при этом заболевании дыхательные пути изначально колонизируются пневмококком, золотистым стафилококком и гемофильной палочкой. В дальнейшем у 70% пациентов присоединяется синегнойная палочка, в отсутствие лечения 5-летняя выживаемость больных составляет всего 8%. Применение макролидов у пациентов с ДП позволило существенно сократить смертность и повысить 5-летнюю выживаемость до 92%.

О долгосрочной эффективности азитромицина у детей, больных муковисцидозом, свидетельствуют результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), выполненного A. Clement и соавт. (2006). В исследование были включены 82 пациента, средний возраст которых составил 11 лет, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 85% от должного. У 19 участников была установлена колонизация дыхательных путей синегнойной палочкой. Пациенты основной группы (n=40) принимали азитромицин в дозе 250 или 500 мг 3 р/нед в течение 12 мес. Первичной конечной точкой было изменение ОФВ₁. Согласно результатам исследования, динамика значений ОФВ₁ существенно не отличалась в обеих группах, но в группе азитромицина были отмечены значимое уменьшение количества обострений, дополнительных курсов антибактериальной терапии, а также увеличение времени до возникновения обострения. Также следует отметить, что при длительном приеме азитромицина не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов.

Вместе с тем в исследовании L. Saiman и соавт. (2003) было показано улучшение функции легких у инфицированных синегнойной палочкой больных муковисцидозом, которые принимали азитромицин в дозе 250 или 500 мг 3 р/нед в течение 168 дней. По окончании исследования у пациентов из группы азитромицина отмечалось увеличение ОФВ₁ в среднем на 0,097 л, тогда как у участников в группе плацебо – на 0,003 л (p=0,009). В этом испытании также было показано снижение риска обострений у пациентов, леченных азитромицином (ОР 0,65; 95% ДИ 0,44-0,95; p=0,03).

Иммуномодулирующий эффект макролидов изучали у пациентов с бронхиальной астмой (БА). Целью исследования G.L. Piacentini и соавт. (2007) было оценить влияние азитромицина на функцию легких, гиперреактивность бронхов и воспаление дыхательных путей у детей с БА. В ходе исследования 16 детей принимали азитромицин или плацебо в течение 8 нед. Гиперреактивность бронхов оценивали путем измерения ОФВ₁ до и после ингаляции гипертонического солевого раствора. Также проводили анализ индуцированной мокроты до начала лечения и после его завершения. Авторы работы пришли к выводу, что у детей с БА прием азитромицина ассоциируется с уменьшением инфильтрации нейтрофилами дыхательных путей, а также со снижением уровня гиперреактивности бронхов.

Одной из наиболее актуальных проблем современной пульмонологии является терапия хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Поскольку у пациентов с ХОЗЛ каждое последующее обострение приводит к снижению функции легких, исследователи активно изучают влияние антибактериальных препаратов на течение этого заболевания. T.A. Seemungal и соавт. (2008) провели РКИ, в котором приняли участие 109 амбулаторных пациентов. Почти половина из них были курильщиками, у трети участников в течение года до включения в исследование отмечались 3 и более обострений. Пациенты основной группы принимали эритромицин в дозе 250 мг 2 р/день в течение 12 мес. В целом было отмечено 206 обострений, из них 125 – в группе плацебо, что свидетельствует о снижении частоты обострений ХОЗЛ при применении эритромицина.

В исследовании M.J. Parnham и соавт. (2005) приняли участие пациенты с тяжелым и средней тяжести ХОЗЛ, которые принимали азитромицин (500 мг, n=16) или плацебо (n=8) один раз в день в течение 3 дней. Исследователи

сравнивали маркеры воспаления этих пациентов с таковыми здоровых добровольцев. Согласно результатам исследования, применение азитромицина ассоциируется с противовоспалительным эффектом.

Установлено, что применение макролидов сопровождается снижением концентрации цитокинов (интерлейкина-8, фактора некроза опухоли) в плазме крови и мокроте, интенсивности окислительных процессов в нейтрофилах и их дегрануляции, увеличением фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и предупреждением апоптоза эпителиальных клеток бронхов (S. Hodge и соавт., 2008).

Оригинальный азитромицин на украинском фармацевтическом рынке представлен препаратом Сумамед («Тева»). Как свидетельствуют результаты большого количества исследований, препарат обладает высокой антибактериальной активностью в отношении таких возбудителей инфекций дыхательных путей, как *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, а также хорошим профилем безопасности, о чем свидетельствуют данные о низкой частоте обращений за неотложной медицинской помощью по причине нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии азитромицином – 4,5 случая побочных эффектов на 1 тыс. назначений (для сравнения: при применении фторхинолонов этот показатель составляет 9,2, ванкомицина или линезолида – 24,1; O.A. Овчинников, 2010; N. Shehab, 2008). Азитромицин имеет длительный период полувыведения (63 ч), что позволяет применять его 1 р/сут, а также использовать короткие курсы лечения – от 1 до 5 дней; при этом терапевтический эффект сохраняется в течение 5-7 дней после прекращения приема препарата.

Следует отметить, что макролиды оказывают незначительное влияние на нормальную микрофлору кишечника, поэтому риск развития дисбактериоза при приеме препаратов этой группы характеризуется как очень низкий. Возникновение диареи на фоне терапии препаратами этого класса обусловлено прежде всего особенностями химической структуры молекулы макролидов, и назначение пробиотиков в данном случае является необоснованным.

Сумамед – эффективный и безопасный антибиотик, который, помимо антибактериального эффекта, оказывает иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие, что позволяет повысить результативность лечения пациентов с патологией дыхательной системы, включая БА, ХОЗЛ, менее распространенные заболевания, в частности муковисцидоз и бронхоэктатическую болезнь, и редкое тяжелое нарушение – ДП.

Подготовила Елена Молчанова