

А.В. ГОЛУБ, к.м.н., Р.С. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, НИИ антимикробной химиотерапии
 ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

МАКРОЛИДЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Инфекции нижних отделов дыхательных путей представляют серьезную проблему для современного здравоохранения. В ряду антибиотиков, рекомендуемых для терапии подобных состояний, макролиды занимают особое место благодаря не только высокой безопасности и эффективности, связанной с выраженной активностью по отношению к основным патогенам, но еще и наличию уникальных неантибиотических свойств, присущих данному классу препаратов.

В обзоре обсуждаются особенности применения современных макролидов при пневмонии и инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких/хронического бронхита в свете наличия у препаратов иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств.

Ключевые слова: внебольничные инфекции дыхательных путей, пневмония, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких/хронического бронхита, антимикробные препараты

Внебольничные инфекции дыхательных путей (ИДП) являются самой распространенной формой инфекционной патологии человека и по-прежнему актуальной социальной и экономической проблемой, занимая, по данным ВОЗ, третье место в ряду основных причин смерти. В развитых странах частота инфекций верхних отделов дыхательных путей составляет 200/1 000 населения в год, а нижних отделов – 74/1 000. Меньшая частота инфекций нижних отделов тем не менее «компенсируется» более тяжелым течением и количеством осложнений, а также отсутствием склонности к самоизлечению. Так, задержка с назначением адекватной антибактериальной терапии (АБТ) в течение всего нескольких часов сопровождается серьезным ростом летальности при пневмонии, а инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)/хронического бронхита имеет следствием прогрессирующее снижение качества жизни и длительную потерю трудоспособности социально активного слоя населения [1, 2].

Таким образом, залогом полного выздоровления при пневмонии или разрешения инфекционного обострения при ХОБЛ является своевременное назначение антимикробных препаратов (АМП), обладающих приемлемыми фармакодинамическими (активность в отношении возбудителей) и фармакокинетическими (главным образом создание и поддержание достаточных концентраций в фокусе инфекции) свойствами. Однако ИДП в нижних отделах обладают известной гетерогенностью в смысле отличий вовлечения тех или иных анатомических структур в процесс, тяжести воспаления и, как следствие, характеризуются достаточно широким спектром принципиально различных возбудителей, исключая формальный подход к выбору антибиотика для лечения.

Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин и др.) отличаются от своих предшественников более высокой активностью по отношению к «обычным» возбудителям ИДП (пневмококки) и т. н. «атипичным» их представителям (хламидиям, микоплазмам, легионеллам), а также лучшими фармакокинетическими характеристиками, влияющими на кратность назначения, а также на частоту и выраженность нежелательных лекарственных явлений. Кроме того, антимикробный спектр азитромицина включает клинически значимую активность в отно-

шении гемофил, что придает ему максимальный потенциал эрадикации и делает его выбор еще более обоснованным.

Известно, что лидером в этиологической структуре внебольничной пневмонии (ВП) следует считать *S. pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50% всех случаев заболевания. У лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии существенное значение имеют также «атипичные» возбудители, являющиеся этиологически значимыми еще в 8–30% случаев. У амбулаторных пациентов старше 60 лет и/или имеющих сопутствующую патологию немаловажную роль могут играть *H. influenzae*, *S. aureus* и в меньшей степени представители семейства *Enterobacteriaceae*. Последний круг возбудителей характерен и для пациентов с пневмонией нетяжелого течения, госпитализированных в отделения общего профиля. Тяжелое течение ВП, наряду с вышеуказанными патогенами, могут обуславливать легионеллы или синегнойная палочка [1].

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России ведется постоянное наблюдение за эпидемиологией устойчивости респираторных патогенов к АМП. Так, в проведенном нами исследовании ПеГАС установлено, что в 1999–2009 гг. устойчивость пневмококков в России к пенициллину составляла 8,1–14,5%, при сравнительно высокой активности аминопенициллинов. В последнем периоде исследования (2006–2009 гг.) показатель резистентности *S. pneumoniae* к макролидам незначительно превысил 7% для современных макролидов (азитромицин и др.), что является хорошим показателем на фоне динамики резистентности пневмококков к пенициллинам [3, 4]. Картина чувствительности *H. influenzae* к пенициллинам в России еще более неблагоприятна вследствие возможной продукции возбудителем β-лактамаз (резистентность к амоксицилину возбудителя, выделенного при синуситах в рамках исследования SSSR, составила 9,0%). Высокую активность в отношении гемофильной палочки, по нашим данным, продемонстрировали современные макролиды (азитро-

мицин), ингибиторозащищенные пенициллины, а также респираторные фторхинолоны [5].

С учетом вышесказанного и рекомендаций Российского респираторного общества назначение современных макролидов в качестве монотерапии показано пациентам с ВП в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний. Лицам с сопутствующими заболеваниями или старше 60 лет рекомендуется проведение комбинированной терапии, включающей ингибиторозащищенные пенициллины и макролиды [6].

■ Высокую активность в отношении гемофильной палочки, по нашим данным, продемонстрировали современные макролиды (азитромицин), ингибиторозащищенные пенициллины, а также респираторные фторхинолоны

Инфекционная природа обострений ХОБЛ наблюдается в 75–80% случаев и служит основной причиной обращений таких пациентов за медицинской помощью [7, 8]. Этиологическая структура при этом в некотором роде зависит от степени тяжести/стадии заболевания. К наиболее важным бактериальным возбудителям обострений ХОБЛ относятся *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, на долю которых может приходиться до 46, 26 и 20% обострений соответственно. Колонизация нижних отделов дыхательных путей гемофилами при этом ассоциируется с прогрессирующим ухудшением легочной функции и сокращением времени до следующего обострения. Отмечено, что снижение доли грамположительных кокков (пневмококки, *S. aureus*) и возрастание значимости грамотрицательных возбудителей (энтеробактерии и синегнойная палочка) также связаны с повышением тяжести заболевания, коррелирующим, в свою очередь, с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) [9–11]. Сообщается, что «атипичные» возбудители (хламидии, микоплазмы, легионеллы) также являются нередкой причиной обострений ХОБЛ [2].

Согласно вышеупомянутым данным чувствительности возбудителей ИДП обоснованным и этиологически направленным при неосложненном обострении ХОБЛ (пациенты до 65 лет без сопутствующих заболеваний с частотой обострений менее 4 в течение года и $ОФВ_1 > 50\%$) может считаться назначение макролидов с улучшенной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин) и аминопенициллинов (в т. ч. ингибиторозащищенных) [1, 2].

В целом современные макролиды (азитромицин, кларитромицин и др.) характеризуются высокой эффективностью при терапии ИДП. Согласно данным качественных клинических исследований прием азитромицина в дозе 0,5 г/сут однократно в течение 3 дней или новой лекарственной формы единожды (2 г) сопоставим по эффективности (90% и выше) с терапией нетяжелой ВП другими макролидами или респираторными фторхинолонами, при этом кратность и удобство дозирования, а также длительность лечения определяют фармакоэкономические преимущества первого. Ступенчатая монотерапия азитромицином ВП нетяжелого течения у пациентов, госпитализированных в отделения общего профиля, по эффективности также оказалась сопоставима с терапией цефалоспорины II–III поколения + эритромицин. Инфекционное обострение ХОБЛ характеризуется меньшей эффективностью АБТ и требует, как правило, более длительного приема АМП. Тем не менее клиническая эффективность трех- или пятидневного курса азитромицина оказалась достаточно высока (более 85%) и сравнима с таковой у ингибиторозащищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов [12–14].

Антиинфекционная защита легких представляет собой сложнейшую многофакторную систему, включающую в себя в т. ч. механизмы механического очищения (мукоцилиарный клиренс), клеточного и гуморального иммунитета. При этом воспаление играет важнейшую роль в этом процессе, приводя как к полному излечению, так и к, возможно, менее желательным последствиям в виде стойких нарушений физиологических функций при наличии совокупности неблагоприятных факторов и стечении обстоятельств. Происхождение таких хронических состояний, как ХОБЛ, диффузный панбронхиолит

или бронхоэктазия, может быть частично объяснено как раз дисрегуляцией воспалительно-иммунного ответа на воздействие инфекционных факторов или ингалируемых инородных частиц у восприимчивых лиц. Совершенно логично предположить, что ЛС, способные влиять на тонкие механизмы регуляции противoinфекционной защиты, будут иметь дополнительные преимущества в терапии инфекций. Именно такими свойствами и обладают макролидные антибиотики.

Положительное влияние макролидов на течение хронических воспалительных заболеваний легких впервые было отмечено в начале 1980-х гг, когда длительный прием низких доз эритромицина достоверно улучшал показатели выживаемости пациентов с диффузным панбронхиолитом даже на фоне персистенции возбудителей. Данный факт позволил предположить наличие у препарата неких противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств и послужил стимулом к началу изучения его неантибактериальной активности [15].

Большинство цитируемых исследований относятся к изучению неантибиотических свойств макролидов *in vitro* или при хронических воспалительных заболеваниях легких (преимущественно инфекционного характера), когда препараты в низких дозах принимались достаточно длительное время, в сравнении с которым терапия ВП или инфекционного обострения ХОБЛ занимает относительно короткие сроки [2]. Справедливы ли предположения, что столь непродолжительный прием макролидов достаточен для проявления иммуномодулирующих свойств и их весомых положительных последствий?

Как показало исследование на добровольцах, прием 0,5 г/сут азитромицина в течение 3 дней (обычный режим терапии ИДП) имел существенное воздействие на функцию иммунокомпетентных клеток (дегрануляция нейтрофилов, усиление кислородного взрыва) и воспалительные медиаторы уже с первой дозы, что сопровождалось положительными изменениями эндогенной защиты макроорганизма. Влияние внутриклеточного азитромицина наблюдалось и через 28 дней после окончания приема препарата, что выражалось в ингибировании активности нейтрофилов, включая усиление их апоптоза.

По мнению авторов, этот длительный процесс может сопровождаться уменьшением выраженности локального воспаления и способствовать снижению концентрации воспалительных медиаторов (IL-6, IL-8 и др.) после элиминации инфекции [16]. Последнее предположение находит свое подтверждение в свете открытия свойства азитромицина усиливать апоптоз нейтрофилов только в отсутствие инфекционного агента, например *S. pneumoniae*, в то время как его присутствие предотвращает подобное воздействие. Это означает, что иммуномодулирующий эффект проявляется в т. ч. и в предупреждении развития чрезмерного воспалительного ответа после эрадикации возбудителя [17]. Таким образом, для макролидов при ВП характерен т. н. двухфазный эффект воздействия на иммунную систему: в начале – активация защитных сил организма при наличии инфекционного агента, затем – ингибирование воспалительного ответа в отсутствие возбудителя [15].

■ Фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, наряду с высоким профилем безопасности, позволили макролидам прочно занять свое место в ряду препаратов выбора для терапии различных ИДП с неизменно высокими результатами терапии

Потенциальный противовоспалительный эффект обычного для терапии ИДП курса азитромицина был также достоверно продемонстрирован и у пациентов с ХОБЛ, при этом было отмечено усиление кислородного взрыва и пероксидазной активности в циркулирующих нейтрофилах на фоне длительного снижения количества лейкоцитов крови, снижения уровня острофазовых белков крови и воспалительных цитокинов [18]. Последнее позволяет в некотором роде рассматривать макролиды как противовоспалительные препараты независимо от их антибактериальных свойств [2].

Конечно, относительно небольшое количество исследований *in vivo* совершенно недостаточно для абсолютного точного описания механизмов иммуномодулирующего и противовоспалительного дей-

ствия макролидов вообще и азитромицина в частности. Дальнейшие исследования в этой области совершенно необходимы, тем не менее выводы о положительном влиянии этого класса АМП на острый инфекционно-воспалительный процесс в легких нашли свое отражение в результатах сравнительных клинических исследований. Так, целый ряд авторов указывает на то, что включающий макролиды режим АБТ госпитализированных с ВП пациентов имеет преимущества по отношению к другим моно- и комбинированным режимам при оценке смертности и длительности госпитализации [15].

В одном из исследований показано, что, несмотря на выделение эритромициноустойчивых пневмококков у пациентов с бактериемией, смертность в группе получавших макролид для терапии составляла 0%, в то время как в группе не получавших макролид она составила 18% [19]. Существенное снижение смертности в раннем периоде также отмечено для комбинированного режима «макролид + цефалоспорин II–III поколения» (8,4% ко 2-му дню терапии) в сравнении с монорежимом неантисинегнойными цефалоспорины III поколения (14,9%, $p < 0,05$). Подобное соотношение было справедливо и для монорежима фторхинолонами (10,6% к 7-му дню, $p < 0,05$) [20]. В следующем исследовании было достоверно ($p < 0,05$) показано, что смертность в группе пациентов, комбинированный режим терапии которых включал макролид, была на 40–70% ниже по сравнению с монорежимом β -лактамами или фторхинолонами [21].

Недостатком приведенных данных является отсутствие безупречного дизайна проспективного двойного слепого исследования, однако степень их доказательности также довольно высока.

Фармакодинамические и фармакокинетические характеристики, наряду с высоким профилем безопасности, позволили макролидам прочно занять свое место в ряду препаратов выбора для терапии различных ИДП с неизменно высокими результатами терапии. На этом фоне довольно давно замеченные, до конца не раскрытые и не переставаемые изучаться в настоящее время неантибиотические свойства данного класса антибиотиков вносят свой положительный вклад в течение инфекционно-вос-

палительных заболеваний легких, добавляя макролидам уникальное преимущество перед прочими антибиотиками. Полагаем, что, несмотря на относительно небольшой объем данных о механизмах и особенностях действия, краткосрочный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты макролидов могут и должны быть рассмотрены наряду с традиционными свойствами АМП в решении вопроса адекватного и рационального выбора при инфекциях нижних отделов дыхательных путей. Несмотря на известную универсальность

природы воспалительного ответа, в своем обзоре мы намеренно не касались вопросов длительного приема низких доз макролидов для профилактики обострений ХОБЛ (как и других хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний). Этот вопрос лежит уже в другой плоскости и представляется много более сложным в свете баланса возможной эффективности и риска развития резистентности возбудителей вследствие селективного давления и еще более непредсказуемого «параллельного ущерба».



ЛИТЕРАТУРА

1. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007.
2. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. №3. P. 331–50.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I и ПеГАС II // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006. №8. С. 33–47.
4. Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III). Смоленск, 2010.
5. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005. №7. С. 337–49.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006. №8. С. 54–86.
7. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // *Rev. Prat.* 2004. №54. P. 1408–1413.
8. Mapel D, Chen J.C., George D. et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care // *Manag. Care Interface.* 2004. №17. P. 61–66.
9. Anzueto A, Niederman M.S., Tilotson G.D. et al. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg BID vs clarithromycin 500 mg BID // *Clin. Ther.* 1998. №20. P. 885–900.
10. Chodosh S, Schreurs J.M., Siami G. et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // *Clin. Infect. Dis.* 1998. №27. P. 730–738.
11. Read R.C., Kuss A., Berrisoul F. et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis // *Respir. Med.* 1999. №93. P. 252–261.
12. Schonwald S., Barsic B., Klinar I. et al. Three-day azithromycin compared with ten-day roxithromycin treatment of atypical pneumonia // *Scand. J. Infect. Dis.* 1994. №26. P. 706–710.
13. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006. №8. С. 18–32.
14. Brysker A, Bergogne-Berezin E. Macrolides. Antibacterial and antifungal agents. Brysker A. ed. ASM-Press Washington, DC, 2005.
15. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. №55. P. 10–21.
16. Culic O., Erakovic V., Cepelak I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. №450. P. 277–289.
17. Koch C.C., Esteban D.J., Chin A.C. et al. Apoptosis, oxidative metabolism and interleukin-8 production in human neutrophils exposed to azithromycin: effects of *Streptococcus pneumoniae* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. №46. P. 19–26.
18. Parnham M.J., Culic O., Erakovic V. et al. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short-term azithromycin treatment // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. №517. P. 132–143.
19. Lonks J.R., Garau J., Gomez L. et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* // *Clin. Infect. Dis.* 2002. №35. P. 556–564.
20. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M. et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia // *Arch. Intern. Med.* 1999. №159. P. 2562–2572.
21. Brown R.B., Iannini P., Gross P. et al. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database // *Chest.* 2003. №123. P. 1503–1511.