

Перспективы длительной терапии азитромицином при хронической обструктивной болезни легких

С.Н. Авдеев

Значение воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на воздействие повреждающих частиц или газов [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [3]. Сегодня ХОБЛ представляет собой значительную экономическую и социальную проблему и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [4, 5].

Табачный дым и другие ингаляционные раздражители инициируют развитие воспалительного ответа в дыхательных путях и легочной паренхиме. Воспаление у “здоровых” курильщиков по составу клеточных элементов, медиаторов и протеаз очень похоже на таковое у больных ХОБЛ, но менее выражено, поэтому полагают, что воспаление в дыхательных путях и легочной паренхиме при ХОБЛ представляет собой усиленный хронический воспалительный ответ на воздействие раздражителей (таких как табачный дым) [6–8]. Механизм такого усиления, или амплификации, пока остается не до конца изученным, но может детерминироваться генетическими факторами, латентными вирусными инфекциями и нарушением активности деацетилазы гистонов [9–12].

Основное место локализации характерной для ХОБЛ бронхиальной обструкции – это мелкие бронхи и бронхиолы (диаметром менее 2 мм). Однако картина воспалительного инфильтрата в крупных и малых дыхательных путях, а также в легочной паренхиме и стенке легочных сосудов в целом довольно сходная [8]. Это воспаление может разрешаться или приводить к фиброзу, протеолизу и ремоделированию. В исследовании J.C. Nogg выявлено, что по мере возрастания тяжести ХОБЛ происходит прогрессирующее утолщение стенки бронхов, вызванное аккумуляцией клеток воспаления, а также избыточное скопление слизи в про-

свете бронхов [7]. Воспалительный инфильтрат состоит из нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺).

Одну из ведущих ролей в воспалении при ХОБЛ играют нейтрофилы. Пока точно не установлено, почему у больных ХОБЛ наблюдается повышенное содержание нейтрофилов в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, но в слизистой оболочке бронхов их относительно немного, по крайней мере в субэпителиальном слое [13–19]. Возможно, это связано с быстрым транзитом нейтрофилов через дыхательные пути и паренхиму легких. В некоторых исследованиях было выявлено тесное взаимодействие нейтрофилов с поверхностным эпителием и муцинпродуцирующими железами [20]. Интересно, что повышенное содержание нейтрофилов в мокроте у курильщиков ассоциировано с быстрым снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [21]. При анализе бронхиальных биоптатов и индуцированной мокроты у бросающих курить обнаруживают схожий воспалительный процесс, что позволяет предположить персистенцию воспаления даже после прекращения воздействия ингаляционных раздражителей (курения) [22, 23]. Повышенное содержание нейтрофилов связано с гиперпродукцией бронхиального секрета при хроническом бронхите, а число нейтрофилов в мокроте и бронхиальных биоптатах коррелирует с тяжестью заболевания [24].

В многочисленных исследованиях было выявлено, что у больных ХОБЛ развивается бактериальная колонизация дистальных дыхательных путей [25]. Бактериальная колонизация дыхательных путей, вероятнее всего, отражает состояние, при котором нарушенные факторы защиты все-таки способны сдерживать увеличение числа бактерий, но не могут осуществлять их полную эрадикацию [26]. Бактерии способны связываться с бронхиальным секретом и усиливать бронхиальное воспаление, что подтверждается наличием повреждения эпителиальных клеток, выраженной нейтрофильной реакции и повышенной продукции провоспалительных цитокинов [27, 28]. R. Zalacain et al. установили, что независимыми предикторами бактериальной колонизации являются стаж курения (отношение шансов (ОШ) 3,17) и степень снижения ОФВ₁ (ОШ 5,11). Оба фактора – и курение, и выраженность бронхиальной обструкции – вызывают повреждение системы мукоцилиарного транспорта, что, по всей видимости, и является основной причиной колонизации патогенными микроорганизмами при ХОБЛ

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

[29]. Наиболее частыми возбудителями, колонизирующими дыхательные пути у больных ХОБЛ, являются нетипируемая *Haemophilus influenzae* (NTHi), *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Pseudomonas aeruginosa* [30]. Хроническая инфекция *Chlamydia pneumoniae* вносит вклад в развитие бронхиального воспаления, вызванного табачным дымом и другими патогенными факторами внешней среды, с последующим формированием необратимых патологических изменений бронхов и развитием бронхиальной обструкции. Частота выявления *S. pneumoniae* различными методами у больных с обострениями ХОБЛ колеблется в широких пределах – от 4–5 до 30% и более [31–33]. Среди возможных механизмов персистенции микроорганизмов в дыхательных путях у больных ХОБЛ отмечается формирование биопленок.

Несмотря на то что ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) очень эффективны для подавления воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, они не так эффективно влияют на воспаление дыхательных путей при ХОБЛ, что было установлено при изучении индуцированной мокроты и бронхиальных биоптатов [34–36]. Новые перспективы противовоспалительной терапии ХОБЛ связывают с препаратами из класса ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) и с новыми макролидами [37, 38].

Противовоспалительные эффекты макролидов

В настоящее время накапливается всё больше данных (причем не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях) о том, что макролидные антибиотики обладают важными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, которые могут быть использованы для контроля воспаления при хронических заболеваниях дыхательных путей [39]. Самые первые данные о пользе длительной терапии макролидами были получены еще в 1980-х годах, когда японские исследователи применили эритромицин для лечения диффузного панбронхиолита – тяжелого идиопатического воспалительного заболевания, поражающего преимущественно респираторные бронхиолы [40]. Эти работы послужили основой для дальнейшего изучения возможности использования макролидов и при других, более часто встречающихся заболеваниях, в том числе при ХОБЛ.

Противовоспалительные свойства макролидов тесно связаны с их структурным строением: иммуномодулирующая активность была выявлена только у 14- и 15-членных макролидов (азитромицин, кларитромицин) и отсутствует у 16-членных представителей этого класса (спирамицин, джозамицин) (табл. 1) [41].

Сегодня в клинической практике для терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний используются преимущественно макролиды нового поколения – азитромицин или кларитромицин [42]. Несмотря на их приблизительно сходные иммуномодулирующие и про-

Таблица 1. Структурные различия современных макролидов

Структура	Препараты
14-членное кольцо	Эритромицин, кларитромицин ^{*,**} , рокситромицин
15-членное кольцо	Азитромицин ^{**,***}
16-членное кольцо	Спирамицин, джозамицин, мидекамицин
Кетолиды #	Телитромицин

* Кларитромицин отличается от эритромицина метилированием гидроксильной группы в лактонном кольце.

** Данная модификация в структуре приводит к лучшей переносимости препарата со стороны желудочно-кишечного тракта, лучшей пенетрации в ткани, увеличению периода полувыведения и снижению риска взаимодействия с другими препаратами, метаболизируемыми системой цитохрома P450.

*** Азитромицин является азитидом и отличается от эритромицина добавлением атома азота в лактонное кольцо. Фармакокинетические параметры азитромицина выгодно отличают препарат от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию кислой среды желудочного сока, не оказывает ингибирующего влияния на микросомальную систему цитохрома P450 (что характерно для 14-членных макролидов) и, следовательно, имеет низкую вероятность лекарственных взаимодействий. Уникальными свойствами препарата являются длительный период полувыведения и возможность создавать высокие и стойкие концентрации в очаге инфекции.

Кетолиды – новый класс полусинтетических дериватов эритромицина, характеризуются наличием в лактонном кольце кетогруппы вместо сахара кладинозы. Такая модификация привела к более широкому спектру антимикробной активности кетолидов по сравнению с макролидами и к их повышенной активности по отношению к макролидорезистентным бактериям благодаря способности связываться с двумя сайтами бактериальной рибосомы.

тивовоспалительные свойства, предпочтение чаще всего отдают азитромицину [43]. Связано это с тем, что азитромицин в отличие от кларитромицина практически не подавляет Р-гликопротеин и оксидазную систему CYP3A4 (форма цитохрома P450), которые участвуют в абсорбции, распределении и элиминации многих лекарств [44]. Эритромицин и кларитромицин оказывают сильное ингибирующее влияние на Р-гликопротеин и CYP3A4, что приводит к повышению концентрации лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с этими ферментными системами (таких, например, как циклоспорин или такролимус), и выраженным побочным эффектам сопутствующей иммуносупрессивной терапии [45].

Еще одним аргументом в пользу назначения азитромицина является его уникальная способность к тканевой аккумуляции: внутриклеточная концентрация препарата превышает внеклеточную в 226 раз, а концентрационный градиент азитромицина (внутриклеточный/внеклеточный) в макрофагах в 26 раз выше, чем у эритромицина [46]. Такая тканевая направленность азитромицина объясняет оптимизацию доставки препарата к месту воспаления. Несмотря на то что антибактериальное действие у всех макролидов одинаковое и является бактериостатическим, азитромицин (Сумамед) за счет создания высоких концентраций в тканях проявляет бактерицидные свойства в отношении целого ряда возбудителей и демонстрирует значительно более высокую, чем другие макролиды, активность в отно-

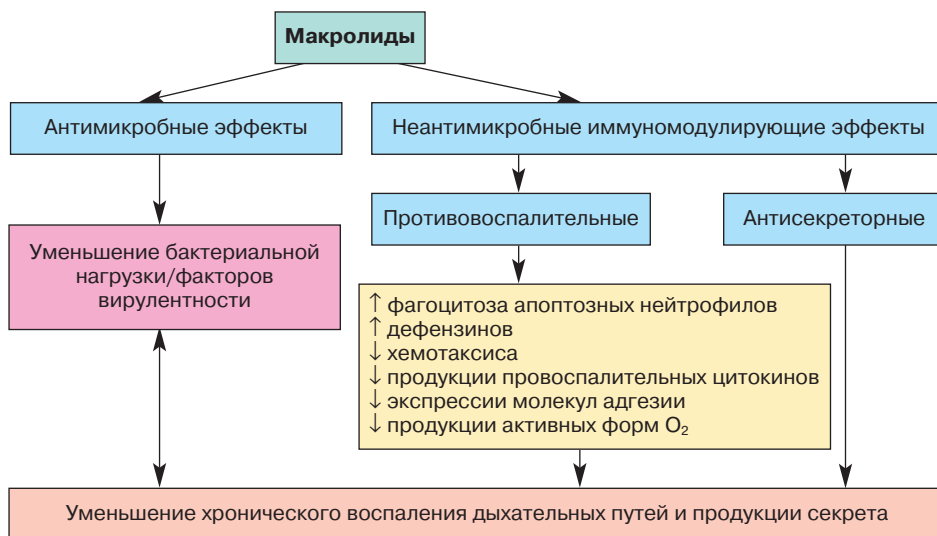


Рис. 1. Потенциальные механизмы действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях.

шении микроорганизмов, вызывающих инфекции нижних дыхательных путей: *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы), *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [47, 48].

Потенциальными механизмами действия макролидов при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях могут быть: ингибиторное воздействие на продукцию секрета и на аккумуляцию нейтрофилов и лимфоцитов в дыхательных путях; модуляция бактериальной вирулентности; антипролиферативное воздействие на активно делящиеся клетки [41, 49–51] (рис. 1).

Уменьшение выработки бронхиального секрета

Повышенная продукция бронхиального секрета – важное звено патогенеза ХОБЛ [52]. По данным J.C. Hogg et al., морфологическим параметром, связанным с прогнозом ХОБЛ, является степень окклюзии малых дыхательных путей экссудатом, содержащим муцин [53]. Избыточное

скопление секрета в малых дыхательных путях может быть обусловлено либо его чрезмерной продукцией бокаловидными клетками вследствие стимуляции нейтрофильной эластазой или свободными радикалами, либо недостаточной его эвакуацией вследствие нарушенного мукоцилиарного клиренса [53]. Таким образом, воспаление приводит к гиперпродукции секрета, цилиарной дисфункции и изменению состава и биофизических свойств секрета дыхательных путей [54].

T. Shimizu, S. Shimizu в недавно опубликованном исследовании продемонстрировали влияние азитромицина на секрецию слизи клетками эпителия дыхательных путей [55].

В исследовании *in vivo* азитромицин существенно подавлял продукцию слизи эпителиальными клетками крыс, стимулированными овальбумином и липополисахаридом. Кроме того, азитромицин подавлял секрецию слизи, индуцированную фактором некроза опухоли α , в культуре клеток мукоэпидермоидного рака и клетках назального эпителия человека. Азитромицин также существенно снижал экспрессию мРНК муцина MUC5AC в культуре клеток назального эпителия.

Уменьшение нейтрофильного воспаления

Эффективность терапии макролидами воспалительных заболеваний малых дыхательных путей, уже продемонстрированная во многих исследованиях, может быть связана со способностью этой группы препаратов подавлять нейтрофильное воспаление [56, 57]. Антинейтрофильные эф-

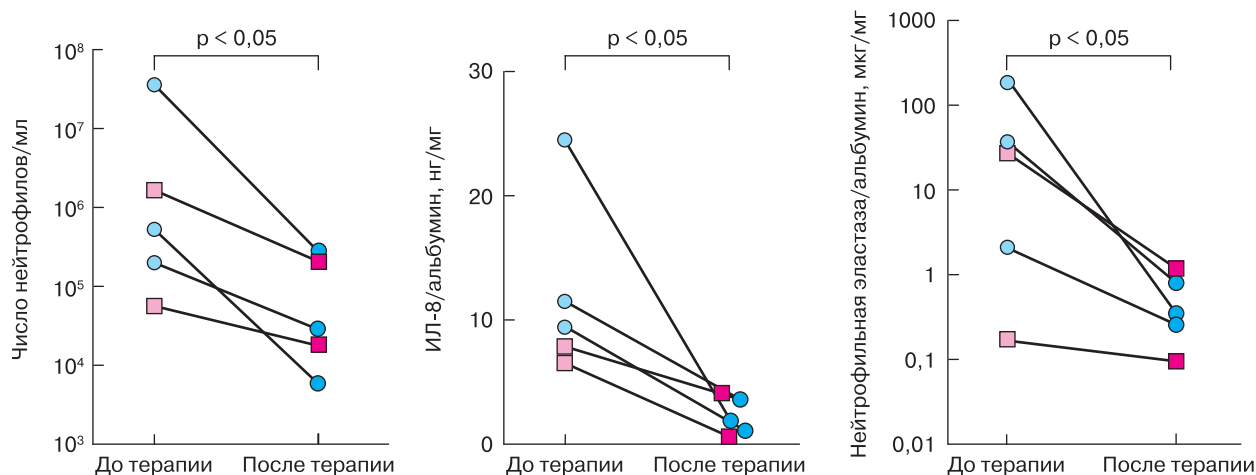


Рис. 2. Снижение нейтрофильного воспаления при приеме макролидов у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей при наличии (кружки) и в отсутствие (квадраты) инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (по [58]).

фекты макролидов очень важны, особенно с учетом того, что ГКС практически не снижают и даже могут еще больше усиливать продукцию интерлейкина-8 (ИЛ-8), индуцированную ИЛ-17 [43]. Принципиальным различием между терапией ГКС/иммуносупрессантами и терапией макролидами является ингибирование различных митоген-активированных протеинкиназ, таких как p38 MAPK, экстрацеллюлярно регулируемая киназа и Janus-N-концевая киназа, а также уменьшение окислительного стресса макролидами в отличие от ГКС/иммуносупрессантов [57]. K. Oishi et al. продемонстрировали способность макролидов уменьшать число нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также снижать концентрации ИЛ-8 и нейтрофильной эластазы у больных с хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей (рис. 2) [58].

Все эти данные позволяют предположить, что макролиды могут уменьшать выраженность воспаления путем ингибирования компонентов активации врожденной иммунной системы, в то время как ГКС/иммуносупрессивные препараты подавляют активность лимфоцитов – основных участников адаптивной иммунной системы, но не оказывают никакого эффекта на продолжающееся нейтрофильное воспаление.

Модуляция бактериальной вирулентности и формирования биопленок

Возможным механизмом положительного влияния макролидов на воспалительный процесс при патологии дыхательных путей является их способность модулировать бактериальную вирулентность [50]. Макролиды, в том числе азитромицин, способны уменьшать адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к эпителию слизистых оболочек и коллагену базальной мембраны [59]. Макролиды также положительно влияют на факторы вирулентности *P. aeruginosa*: снижают экспрессию флагеллина, основного компонента филаментов, и уменьшают подвижность бактерий *P. aeruginosa* [60].

Кроме того, макролиды способны уменьшать формирование биопленок [61]. T.D. Starner et al. изучали влияние азитромицина в субингибиторных концентрациях на формирование биопленок, образуемых NTHi. Были использованы лабораторные штаммы NTHi, экспрессирующие зеленый флюоресцентный протеин и нечувствительные к азитромицину. Изучали влияние различных доз азитромицина и гентамицина на формирование и персистенцию биопленок. Субингибиторные концентрации азитромицина значительно уменьшали биомассу и максимальную толщину как формирующихся, так и устойчивых NTHi-биопленок. Формирование биопленок высокорезистентными штаммами NTHi (минимальная ингибирующая концентрация азитромицина >64 мкг/мл) также подавлялось при воздействии азитромицином в субингибиторных концентрациях. В противоположность этому, гентамицин в субингибиторных концентрациях не оказывал никакого влияния на формирование биопленок [62].

X. Mulet et al. установили, что азитромицин также обладает бактерицидной активностью в отношении биопленок *P. aeruginosa* in vitro. Гиперпродукция альгинатов существенно не изменяла эту активность, хотя снижение бактериальной нагрузки было менее выражено в штаммах *mucA*, т.е. было показано, что альгинаты в некоторой степени могут защищать биопленки *P. aeruginosa* от действия азитромицина. Наибольшие различия в динамике бактериальной популяции биопленок под влиянием азитромицина были выявлены между гипермутабельными и негипермутабельными штаммами [63].

Антипролиферативные эффекты

В исследовании R. Stamatou et al. азитромицин в дозозависимом режиме снижал пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей в среде, содержащей 10% фосфатный буфер, что позволяет предположить антипролиферативное воздействие азитромицина на активно делящиеся клетки [51]. Обработка клеток азитромицином приводила к образованию вакуолей и сморщиванию ядра, т.е. проявлениям аутофагии, которая служит основным механизмом неапоптотической программируемой клеточной смерти. Это подтверждалось и таким фактором, как увеличение числа лизосом в клетках, обработанных азитромицином. Вероятный механизм включает способность азитромицина связывать фосфолипиды и изменять свойства биологических мембран, поскольку регуляторами аутофагии являются сфинголипиды.

Клинические исследования, посвященные длительной терапии макролидами при ХОБЛ

Принимая во внимание важность воспалительной реакции и бактериальной инфекции в патогенезе ХОБЛ и ее обострений, можно предположить, что макролиды являются препаратами, способными модифицировать течение заболевания, и действительно, в ряде долгосрочных исследований такой эффект макролидов, особенно азитромицина, был доказан (табл. 2).

J. Gomez et al. наблюдали за 54 пациентами с длительным анамнезом хронического бронхита (>10 лет), частыми обострениями (>5 эпизодов в год) и как минимум двумя госпитализациями за последний год [64]. Пациенты получали терапию азитромицином (500 мг/сут 3 дня подряд каждый 21 день) в период с сентября по май. Сравнение проводили с ретроспективной группой больных со сходными характеристиками. Несмотря на то что до начала терапии не было различий между пациентами групп терапии и сравнения, лечение макролидами привело к существенному снижению числа обострений (187 против 249, $p < 0,001$) и госпитализаций (22 против 45, $p < 0,05$). Несмотря на неоптимальный дизайн исследования, его результаты свидетельствуют о благоприятном эффекте макролидов у больных ХОБЛ.

T.A.R. Seemungal et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в

Таблица 2. Долгосрочные (≥ 6 мес) исследования, в которых изучалась эффективность терапии азитромицином у больных ХОБЛ

Исследование	Дизайн	Режим терапии	Число больных, абс.	Длительность терапии, мес	Эффекты	Побочные реакции
J. Gomez et al., 2000 [64]	Проспективное открытое	Азитромицин 500 мг/сут подряд 3 дня каждый 21 день	54 (с частыми обострениями (>5 в год) и ≥ 2 госпитализациями за год)	8	Уменьшение числа обострений (187 против 249, $p < 0,001$) и госпитализаций (22 против 45, $p < 0,05$)	Не изучались
F. Blasi et al., 2010 [66]	Проспективное открытое	Азитромицин 500 мг каждые первые 3 дня недели	22 (с трахеостомой, у 50% колонизация <i>P. aeruginosa</i>)	6 (с последующим наблюдением в течение еще 6 мес)	Уменьшение числа обострений (2 против 12, $p = 0,001$), госпитализаций (0 против 4, $p = 0,02$), увеличение времени до очередного обострения (логранговый критерий 12,14, $p < 0,001$) и очередной госпитализации (логранговый критерий 4,09, $p = 0,04$), повышение качества жизни	Нет
L.H. Mygind et al., 2010 [67]	Рандомизированное контролируемое	Азитромицин 500 мг 1 раз в день в первые 3 дня каждого месяца	575 (средний ОФВ ₁ 38,4% от должного)	36	Нет различий по летальности, динамике ОФВ ₁ и качеству жизни. Уменьшение длительности обострений (медиана 93 против 111 дней, $p = 0,04$), курсов антибиотиков ($p = 0,02$) и системных ГКС ($p = 0,045$)	Увеличилось число нежелательных желудочно-кишечных явлений (513 против 185, $p = 0,006$)
R.K. Albert et al., 2011 [68]	Рандомизированное контролируемое	Азитромицин 250 мг 1 раз в день ежедневно	1142 (средний ОФВ ₁ 40% от должного)	12	Уменьшение частоты обострений (относительный риск 0,73, 95% доверительный интервал 0,63–0,84), увеличение времени до очередного обострения (266 против 174 дней, $p < 0,001$). Нет различий по числу госпитализаций. Уменьшение числа незапланированных визитов (2,46 против 2,57 на 1 пациента в год, $p = 0,048$), повышение качества жизни (общий балл по SGRQ $2,8 \pm 12,8$ против $0,6 \pm 11,4$, $p = 0,004$)	Увеличение частоты случаев снижения слуха (25 против 20%, $p = 0,04$) и развития резистентности бактерий носоглотки к макролидам (81 против 41%, $p < 0,001$)
X. Pomares et al., 2011 [69]	Проспективное открытое	Азитромицин 500 мг/сут 3 раза в неделю	24 (с ≥ 4 обострениями за предшествующий год или с хронической колонизацией <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	12	Уменьшение количества обострений на 58,9%, госпитализаций – на 61,2%, длительности госпитализаций – на 18,7 дня в год. Эрадикация микроорганизмов во время обострений у 9 из 20 больных	Нет

Обозначения: SGRQ – респираторный вопросник клиники святого Георгия.

котором изучали эффективность терапии эритромицином (250 мг дважды в сутки) в течение 12 мес у 109 амбулаторных больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 50% от должного) [65]. У 35% включенных в исследование больных было ≥ 3 обострений в предшествующий год. Первичной конечной точкой исследования являлось количество среднетяжелых и тяжелых обострений (т.е. потребовавших терапии ГКС, антибиотиками или госпитализации). В ходе исследования было зафиксировано 206 обострений ХОБЛ, из них 125 в группе плацебо. Отношение частоты обострений в группах эритромицина и плацебо составило 0,648 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,489–0,859; $p = 0,003$). Кроме того, в группе эритромицина время до первого обострения оказалось более продолжительным, чем в группе плацебо

(271 против 89 дней, $p = 0,020$) (рис. 3). Не выявлены различия между группами по функциональным показателям, бактериальной флоре и биомаркерам в мокроте (ИЛ-6, ИЛ-8, миелопероксидаза) и в сыворотке крови (С-реактивный белок, ИЛ-6), а также по динамике этих показателей через год терапии по сравнению с исходными данными. Таким образом, длительная терапия макролидами привела к значительному снижению количества обострений у больных ХОБЛ по сравнению с показателем группы плацебо.

Больные ХОБЛ с трахеостомой находятся в группе высокого риска по развитию таких событий, как обострения ХОБЛ и госпитализации. Так как ранее было установлено, что применение макролидов позволяет снижать число обострений у пациентов с легким и среднетяжелым течением

нием ХОБЛ, F. Blasi et al. выдвинули гипотезу, что такая терапия может быть полезной и у больных тяжелой ХОБЛ. Ими было проведено многоцентровое рандомизированное пилотное исследование, в котором сравнивались эффективность и безопасность терапии азитромицином в дозе 500 мг/сут в первые 3 дня каждой недели на протяжении 6 мес и стандартной терапии у амбулаторных больных тяжелой ХОБЛ с трахеостомой. Больных наблюдали в период лечения (6 мес) и еще в течение 6 мес после завершения курса терапии. Первичной конечной точкой исследования являлось снижение числа обострений и госпитализаций. Всего в исследование было включено 22 пациента (по 11 в группы азитромицина и стандартной терапии; колонизация *Pseudomonas aeruginosa* выявлена у 50% пациентов). У больных, получавших азитромицин, уже в первые 3 мес от начала лечения было отмечено значительное снижение числа обострений по сравнению с показателем в группе стандартной терапии (2 против 12, $p = 0,001$), а также снижение числа госпитализаций (0 против 4, $p = 0,02$). По данным анализа Каплана–Мейера, время до развития очередного обострения было существенно больше у больных группы азитромицина (логарифмический ранговый критерий 12,14, $p < 0,001$), как и время до очередной госпитализации (4,09, $p = 0,04$). Кроме того, применение азитромицина способствовало значительному улучшению качества жизни у больных ХОБЛ. При длительном использовании макролидного антибиотика не было отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов [66]. Таким образом, длительная терапия азитромицином оказалась безопасной и эффективной у больных тяжелой ХОБЛ с трахеостомой.

Крупное исследование L.H. Mygind et al. имело рандомизированный двойной слепой контролируемый дизайн и включало 575 больных ХОБЛ (296 мужчин, средний возраст 71 год, средний ОФВ₁ 0,9 л, или 38,4% от должного); 287 больных основной группы принимали азитромицин в течение 36 мес по 500 мг 1 раз в сутки в первые 3 дня каждого месяца, 288 пациентов контрольной группы – плацебо. Первичными конечными точками исследования являлись динамика функции внешнего дыхания, частота и продолжительность обострений, число госпитализаций, качество жизни и летальность. Закончили 3-годичное исследование 55% больных (155 и 163 пациента в группах азитромицина и плацебо соответственно). За период наблюдения умерли 74 больных, принимавших азитромицин, и 81 пациент из группы плацебо (различия не достоверны). Также не было отмечено различий по динамике функциональных показателей (в конце исследования медиана изменения ОФВ₁ составила 0,8 и 0,8 л (34,8 и 36,0%) соответственно) и качеству жизни пациентов ($p > 0,05$). Однако у больных группы азитромицина наблюдалось меньшее число дней с обострениями (медиана 93 против 111 дней в группе плацебо, $p = 0,04$) (рис. 4), особенно в домашних условиях (медиана 31 против 42,5 дня в группе плацебо, $p = 0,008$), и они реже использовали антибиотики и системные ГКС ($p = 0,02$ и $p = 0,045$ соответственно). Число нежелательных явлений

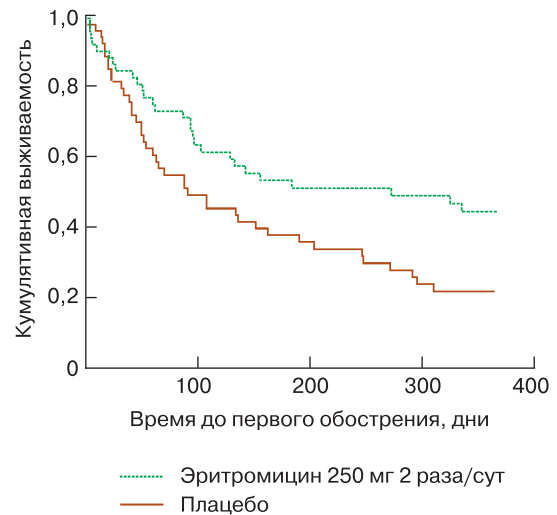


Рис. 3. Влияние длительной терапии эритромицином у больных ХОБЛ на время до первого обострения (271 против 89 дней в группе плацебо; $p = 0,02$) (по [65]).

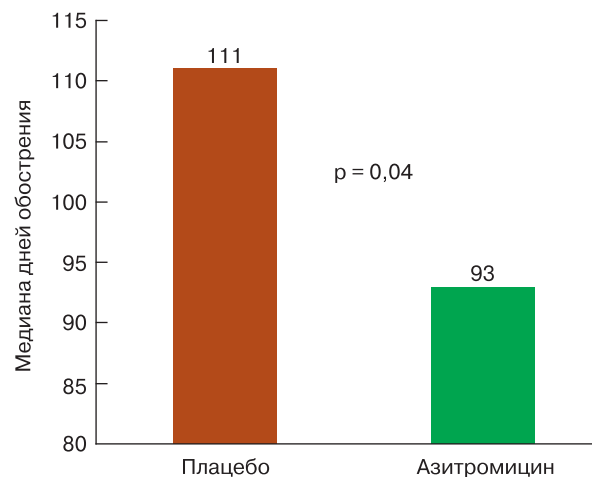


Рис. 4. Общее число дней с обострениями у больных ХОБЛ при терапии азитромицином и плацебо (по [67]).

со стороны желудочно-кишечного тракта было достоверно больше у больных, принимавших азитромицин (513 по сравнению со 185 в группе плацебо, $p = 0,006$) [67]. Таким образом, профилактический прием азитромицина способствовал значительному сокращению длительности обострений по сравнению с показателем группы плацебо, но не улучшал функциональные показатели, качество жизни и не уменьшал летальность больных ХОБЛ.

Относительно недавно было опубликовано самое масштабное на сегодняшний день исследование, посвященное влиянию длительной терапии азитромицином на развитие обострений ХОБЛ [68]. В исследование было включено 1142 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ $40 \pm 16\%$ от должного), которые в течение 1 года принимали либо азитромицин в дозе 250 мг/сут ежедневно (570 пациентов), либо плацебо (572 пациента). Число обострений ХОБЛ оказалось существенно ниже в группе азитромицина – 741 против 900 в груп-

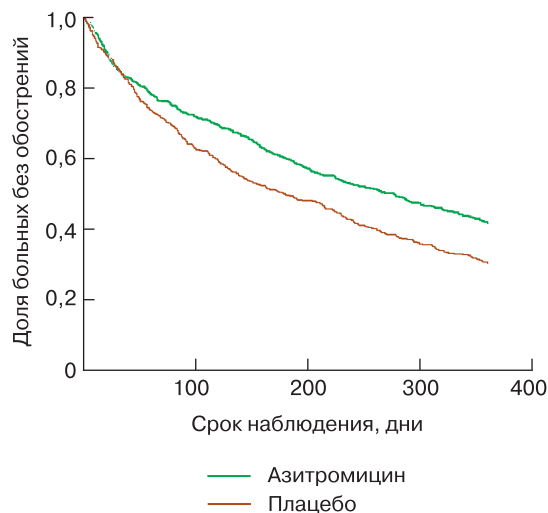


Рис. 5. Развитие обострений ХОБЛ при терапии азитромицином и плацебо; $p < 0,001$ по логранговому методу и методу Вилкоксона (по [68]).

не плацебо, т.е. риск развития обострений составил 0,73 (95% ДИ 0,63–0,84, $p < 0,001$). Число обострений на 1 человека в год составило 1,48 и 1,83, а среднее время до следующего обострения – 266 против 174 дней ($p < 0,001$) в группах азитромицина и плацебо соответственно (рис. 5). Не было отмечено различий между группами по количеству госпитализаций, однако число незапланированных визитов к врачу оказалось меньше в группе азитромицина, чем в группе плацебо, – 2,46 против 2,57 на 1 пациента в год ($p = 0,048$). Качество жизни, связанное со здоровьем, также было достоверно выше на фоне активной терапии: снижение общего балла по респираторному вопросу клиники святого Георгия составило $2,8 \pm 12,8$ против $0,6 \pm 11,4$ в группе плацебо ($p = 0,004$). Среди побочных эффектов терапии необходимо отметить снижение слуха (по данным аудиографии) – у 142 пациентов (25%) в группе азитромицина и у 110 пациентов (20%) в группе плацебо ($p = 0,04$), а также развитие резистентности микроорганизмов, колонизирующих носоглотку, к макролидам – 81 и 41% случаев соответственно ($p < 0,001$). При проведении анализа в подгруппах было установлено, что лучшие результаты терапии макролидами наблюдались у более пожилых пациентов (старше 65 лет, $p = 0,012$), а худшие – у больных, принимавших ингаляционные ГКС ($p = 0,032$), и у активных курильщиков ($p = 0,012$). Таким образом, длительная терапия относительно высокими дозами азитромицина (250 мг ежедневно в течение года) приводила к достоверному снижению числа обострений (на 27%), улучшению качества жизни больных, но сопровождалась развитием ряда побочных эффектов.

В исследовании X. Pomares et al. оценивалась эффективность длительной терапии азитромицином у 24 больных ХОБЛ с частыми обострениями (не менее 4 за предшествующий год) или с хронической колонизацией *Pseudomonas aeruginosa* [69]. Азитромицин назначали в дозе 500 мг 3 ра-

за в неделю в течение 12 мес. Длительная терапия азитромицином способствовала достоверному уменьшению числа обострений – на 58,9%, а госпитализаций – на 61,2% (по сравнению с данными предшествующего года). Длительность госпитализаций, связанных с респираторной патологией, сократилась на 18,7 дня в год. На фоне терапии азитромицином микроорганизмы во время обострений перестали высеваться у 9 из 20 больных. До начала терапии все выявленные штаммы *H. influenzae* были резистентны к эритромицину и 30% – к кларитромицину, но ни один не был устойчив к азитромицину. К концу лечения не выявлено резистентных к азитромицину штаммов *M. catarrhalis*, был выделен один резистентный штамм *H. influenzae* и 4 резистентных штамма *S. pneumoniae* без достоверных различий с результатами за предшествующий лечению год. Таким образом, терапия азитромицином в течение 1 года привела к снижению количества обострений и госпитализаций у тяжелых больных ХОБЛ более чем в 2 раза, при этом такой режим терапии хорошо переносился пациентами.

Потенциальные нежелательные реакции при длительном приеме макролидов

Несмотря на полученные обнадеживающие данные о возможности использования макролидов у больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких, нельзя не обсудить проблему безопасности длительной терапии указанными препаратами. Продолжительная терапия макролидами может приводить к селекции штаммов микроорганизмов, резистентных к этому классу антибиотиков, что особенно актуально для *S. pneumoniae* [70, 71]. Повышение доли штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к макролидам, было отмечено при длительной терапии эритромицином, кларитромицином и азитромицином [64, 68, 72, 73]. Кроме того, известны случаи, когда терапия макролидами приводила к развитию побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиотоксичным (нарушение внутрисердечной проводимости) и ототоксичным эффектам [68, 74–80].

Частота и тяжесть этих побочных эффектов зависят от выбора макролидного препарата, его дозы и длительности терапии. По мнению P.A.J. Crosbie et al., наиболее благоприятным профилем безопасности обладает азитромицин [42]. Потенциальный риск развития указанных нежелательных реакций и высокая вероятность наличия сопутствующей патологии у больных ХОБЛ диктуют необходимость тщательного мониторинга за состоянием пациентов при начале длительной терапии макролидами.

Заключение

Таким образом, макролидные антибиотики обладают важными иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами и могут использоваться для контроля воспаления при ХОБЛ. В настоящее время в клинической практике для терапии хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний среди других макролидов

используется преимущественно азитромицин (Сумамед), поскольку он имеет наименьшие взаимодействия с другими лекарственными средствами, обладает уникальной способностью к тканевой аккумуляции, максимальной антигемофильной активностью. Потенциальные механизмы действия азитромицина при хронических воспалительных бронхолегочных заболеваниях – подавление продукции секрета и нейтрофильного воспаления в дыхательных путях, модуляция бактериальной вирулентности и антипролиферативное воздействие на активно делящиеся клетки. В ряде крупных исследований продемонстрировано, что длительная терапия азитромицином приводит к снижению количества обострений и госпитализаций у тяжелых больных ХОБЛ. Для того чтобы судить об эффективности и безопасности имеющихся на рынке многочисленных аналогов оригинального азитромицина (Сумамеда), необходимо проводить соответствующие клинические исследования, поскольку биоэквивалентность может не совпадать с терапевтической эффективностью и, что особенно важно, безопасностью оригинального препарата.

Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011 // www.goldcopd.org/
- Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 932.
- Buist A.S. et al. // *Lancet.* 2007. V. 370. P. 741.
- Mannino D.M. et al. // *MMWR Surveill. Summ.* 2002. V. 51. P. 1.
- Murray C.J., Lopez A.D. // *Lancet.* 1997. V. 349. P. 1498.
- Barnes P.J. et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 22. P. 672.
- Hogg J.C. // *Lancet.* 2004. V. 364. P. 709.
- Barnes P.J. // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 269.
- Barnes P.J. // *Thorax.* 1999. V. 54. P. 245.
- Meshi B. et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002. V. 26. P. 52.
- Gilmour P.S. et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001. V. 281. P. L598.
- Ito K. et al. // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. P. 6891.
- Thompson A.B. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989. V. 140. P. 1527.
- Keatings V.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. V. 153. P. 530.
- Lacoste J.Y. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993. V. 92. P. 537.
- Keatings V.M., Barnes P.J. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 155. P. 449.
- Peleman R.A. et al. // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 13. P. 839.
- Finkelstein R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 152. P. 1666.
- O'Shaughnessy T.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 155. P. 852.
- Saetta M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 156. P. 1633.
- Stanescu D. et al. // *Thorax.* 1996. V. 51. P. 267.
- Turato G. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 152. P. 1262.
- Rutgers S.R. et al. // *Thorax.* 2000. V. 55. P. 12.
- Di Stefano A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. V. 149. P. 803.
- Gump D.W. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976. V. 113. P. 465.
- Wilson R. // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 13. P. 233.
- Murphy T.F. et al. // *J. Infect. Dis.* 1999. V. 180. P. 404.
- Soler N. et al. // *Eur. Respir. J.* 1998. V. 12. Suppl. 28. P. 230s.
- Zalacain R. et al. // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 13. P. 343.
- Sethi S., Murphy T.F. // *Clin. Microb. Rev.* 2001. V. 14. P. 336.
- Blasi F. // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 24. P. 171.
- Blasi F. // *Thorax.* 2002. V. 57. P. 672.
- Erkan L. et al. // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 24. Suppl. 48. P. 3200.
- Keatings V.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 155. P. 542.
- Bourbeau J. et al. // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 938.
- Lapperre T.S. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2009. V. 151. P. 517.
- Antoniou S.A. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. V. 6. P. 147.
- Yamaya M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2012. V. 40. P. 485.
- Parnham M.J. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2005. V. 18. P. 125.
- Kudoh S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 157. P. 1829.
- Takizawa H. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 156. P. 266.
- Crosbie P.A.J., Woodhead M.A. // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 33. P. 171.
- Vanaudenaerde B.M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. V. 32. P. 832.
- Saeki T. et al. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 6077.
- Yee G.C., McGuire T.R. // *Clin. Pharmacokinet.* 1990. V. 19. P. 319.
- Gladue R.P. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989. V. 33. P. 277.
- Строчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск, 1998.
- Bauernfeind A. // *J. Antimicrob. Chemother.* 1993. V. 31. Suppl. P. 39.
- Tamaoki J. et al. // *Am. J. Med.* 2004. V. 117. Suppl. 9A. P. 5S.
- Cazzola M. et al. // *Clin. Pulm. Med.* 2006. V. 13. P. 274.
- Stamatiou R. et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 34. P. 721.
- Rogers D.F. // *Respir. Care.* 2007. V. 52. P. 1176.
- Hogg J.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 176. P. 454.
- Rogers D.F., Barnes P.J. // *Ann. Med.* 2006. V. 38. P. 116.
- Shimizu T., Shimizu S. // *Mediators Inflamm.* 2012. ID 265714. doi:10.1155/2012/265714.
- Murphy D.M. et al. // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 834.
- Vanaudenaerde B.M. et al. // *Am. J. Transplant.* 2007. V. 7. P. 76.
- Oishi K. et al. // *Infect. Immun.* 1994. V. 62. P. 4145.
- Baumann U. et al. // *Infection.* 2001. V. 29. P. 7.
- Kawamura-Sato K. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. V. 44. P. 2869.
- Mitsuya Y. et al. // *J. Infect. Chemother.* 2000. V. 6. P. 45.
- Starner T.D. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. V. 52. P. 137.
- Mulet X. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. V. 53. P. 1552.
- Gomez J. et al. // *Rev. Esp. Quimioterap.* 2000. V. 13. P. 379.
- Seemungal T.A.R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 178. P. 1139.
- Blasi F. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. V. 23. P. 200.
- Mygind L.H. et al. // *Eur. Respir. J.* 2010. V. 36. Suppl. 54. P. 1018s.
- Albert R.K. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. P. 689.
- Pomares X. et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. V. 6. P. 449.
- Klugman K.P., Lonks J.R. // *Emerg. Infect. Dis.* 2005. V. 11. P. 802.
- Vanderkooi O.G. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2005. V. 40. P. 1288.
- Aberg J.A. et al. // *HIV Clin. Trials.* 2001. V. 2. P. 453.
- Kasahara K. et al. // *J. Infect. Chemother.* 2005. V. 11. P. 112.
- Cymbala A.A. et al. // *Treat. Respir. Med.* 2005. V. 4. P. 117.
- Iannini P.B. // *Expert Opin. Drug Saf.* 2002. V. 1. P. 121.
- Milberg P. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. V. 303. P. 218.
- Ray W.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 366. P. 1881.
- Haydon R.C. et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1984. V. 92. P. 678.
- Swanson D.J. et al. // *Am. J. Med.* 1992. V. 92. P. 61.
- Wallace M.R. et al. // *Lancet.* 1994. V. 343. P. 241.