

Роль макролидов в терапии хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей

 С.Н. Авдеев

НИИ пульмонологии ФМБА России

В обзоре анализируется место макролидных антибиотиков в терапии хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. Рассматриваются механизмы противовоспалительного и иммуномодулирующего действия макролидов. Приводятся данные о клинической эффективности макролидов при муковисцидозе, бронхоэктазиях, хронической обструктивной болезни легких, а также обсуждаются вопросы безопасности длительной терапии макролидами.

Ключевые слова: макролиды, неантибактериальные эффекты, хронические заболевания нижних дыхательных путей, муковисцидоз, бронхоэктазии, хроническая обструктивная болезнь легких.

Неантимикробные эффекты макролидов

Макролидные антибиотики широко используются в медицине, в том числе для терапии инфекций нижних дыхательных путей (ДП), таких как пневмония, обострение хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1, 2]. В последние годы большое внимание привлекают противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов [3, 4]. Впервые эти свойства макролидов были продемонстрированы у больных стероидозависимой бронхиальной астмой [5], а затем — у больных диффузным панбронхиолитом, муковисцидозом (МВ), бронхоэктазиями, ХОБЛ и облитерирующим бронхиолитом [4, 6].

Противовоспалительные свойства макролидов тесно связаны с их структурой — иммуномодулирующая активность была выявлена только у 14-членных (эритроми-

цин, кларитромицин и рокситромицин) и 15-членных (азитромицин) макролидов, но не у 16-членных макролидов (спирамицин, джозамицин) [7]. Сегодня в терапии хронических воспалительных заболеваний ДП (ВЗДП) используются преимущественно макролиды нового поколения — азитромицин или кларитромицин [8]. Несмотря на сходные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства предпочтение чаще всего отдают азитромицину [9]. Связано это с тем, что азитромицин в отличие от кларитромицина практически не подавляет Р-гликопротеин и оксидазную систему CYP3A4 (изоформа цитохрома P450), которые участвуют в абсорбции, распределении и элиминации многих лекарств [10]. Эритромицин и кларитромицин оказывают сильное ингибирующее влияние на Р-гликопротеин и CYP3A4, приводя к повышению концентрации лекарственных препаратов, метаболизм которых связан с этими ферментными системами (например, циклоспорина или такролимуса) [11].

Контактная информация: Авдеев Сергей Николаевич, serg_avdeev@list.ru



Еще одним аргументом в пользу назначения азитромицина является его уникальная способность к аккумуляции в тканях: внутриклеточная концентрация препарата превышает внеклеточную более чем в 200 раз, а концентрационный градиент азитромицина (внутри клетки/вне клетки) в макрофагах в 26 раз выше, чем у эритромицина [12]. Тканевая направленность азитромицина объясняет оптимизацию доставки препарата к месту воспаления.

Эффекты макролидов при хронических ВЗДП (рисунок) могут быть обусловлены ингибирующим действием на секрецию [3], на аккумуляцию нейтрофилов и лимфоцитов [7, 13, 14], а также модуляцией бактериального воспаления [4, 6]. Один из наиболее вероятных механизмов действия макролидов при хронических ВЗДП — их способность подавлять нейтрофильное воспаление [15, 16].

Влияние макролидов на факторы воспаления и ремоделирования изучали на модели бронхиальных эпителиальных клеток [15]. К культуре эпителиальных клеток на 48 ч добавляли различные концентрации азитромицина, после чего проводили анализ цитокинов в супернатанте. Азитроми-

цин вызывал выраженное снижение концентрации матриксных металлопротеиназ, интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Данные цитокины играют ведущую роль в притоке нейтрофилов и ремоделировании ДП при хронических ВЗДП [17].

Описанный антинейтрофильный эффект макролидов очень важен, особенно с учетом того, что глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуносупрессанты (азатиоприн, циклоспорин и др.) практически не снижают продукцию ИЛ-8 и даже могут усиливать продукцию ИЛ-8, индуцированную ИЛ-17 [9]. Принципиальным различием между ГКС/иммуносупрессантами и макролидами является то, что макролиды способны ингибировать различные митоген-активированные протеинкиназы, а также уменьшать оксидативный стресс [16].

Эти данные позволяют предположить, что макролиды могут уменьшать выраженность воспаления путем ингибирования компонентов активации врожденной иммунной системы, в то время как ГКС/иммуносупрессанты подавляют активность лимфоцитов, но не оказывают эффекта на

продолжающееся нейтрофильное воспаление. Более того, иммуносупрессанты могут даже усилить продукцию хемокинов, обладающих свойствами хемоаттрактантов для нейтрофилов.

В недавно проведенном экспериментальном исследовании было показано, что азитромицин приводит к обратимому подавлению пролиферации гладкомышечных клеток ДП [18]. Предполагается, что азитромицин оказывает такое действие только на активно делящиеся клетки, и оно обусловлено его способностью связывать фосфолипиды и менять свойства биологических мембран (сфинголипиды являются регуляторами аутофагии). Антипролиферативные эффекты макролидов могут играть важную роль при терапии хронических ВЗДП.

Возможным механизмом положительного влияния макролидов на воспаление при патологии ДП является их способность модулировать вирулентность бактерий [6]. Макролиды, в том числе и азитромицин, способны уменьшать адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к эпителию слизистых оболочек и коллагену базальной мембраны [19, 20]. При хронических ВЗДП грамотрицательные бактерии, такие как *Pseudomonas* spp., способны образовывать биопленки. После прикрепления к поверхности эпителия бактерии теряют пили и флагеллы и начинают продуцировать протеины, ответственные за “ощущение кворума”, и экзолипополисахарид (альгинат). Бактерии, которые находятся внутри биопленок, приобретают защиту от действия антибиотиков. Таким образом, антибиотики, активные в отношении выделенной культуры бактерий, становятся неэффективными против тех же бактерий в состоянии биопленок. Большинство грамотрицательных бактерий резистентны к макролидам. Однако в исследованиях *in vitro* терапия макролидами при хронической респираторной инфекции *P. aeruginosa* в состоянии биопленок приводила к уменьшению числа жизнеспособных бактерий [21]. Кроме то-

го, макролиды способны уменьшать формирование биопленок [22, 23].

Макролиды могут ослаблять факторы вирулентности *P. aeruginosa*, снижая экспрессию флагеллина (основного компонента филаментов) и уменьшая подвижность бактерий [24]. Кроме того, макролиды подавляют активность лектинов и синтез основного стрессорного белка GroEL в *P. aeruginosa* [25, 26].

Макролиды при муковисцидозе

К настоящему времени получены достаточно убедительные доказательства, что макролиды оказывают благоприятные эффекты при длительном назначении больным МВ [27–30]. Муковисцидоз характеризуется выраженной воспалительной реакцией со стороны ДП, причем высокий уровень воспаления в ДП у больных МВ присутствует уже в раннем детском возрасте, даже до появления бактериальной колонизации [31]. Данный воспалительный ответ может быть связан с особенностями у больных МВ эпителиальных клеток ДП, которые в присутствии *Pseudomonas* spp. высвобождают повышенные количества провоспалительных медиаторов [32].

Как и при других хронических ВЗДП, у большей части больных МВ развивается хроническая колонизация ДП условно-патогенными микроорганизмами. Наиболее частым патогеном служит *P. aeruginosa*, которая имеется к возрасту 18 лет у 80% пациентов с МВ [33]. Данная инфекция имеет прогностическое значение: выживаемость больных с колонизацией *P. aeruginosa* значительно ниже.

В серии работ подтверждена эффективность макролидов у больных МВ. В открытом исследовании, в ходе которого изучалась эффективность ежедневного приема азитромицина у детей с МВ, отмечено умеренное улучшение функции легких после терапии [32]. В другом исследовании 60 больных МВ (средний возраст 28 лет)

были рандомизированы в две группы: азитромицин (250 мг ежедневно) или плацебо в течение 3 мес [28]. У больных, принимавших азитромицин, было отмечено умеренное улучшение функции легких, уменьшение сывороточной концентрации С-реактивного белка, улучшение качества жизни и снижение потребности во внутривенной антибактериальной терапии.

В рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование был включен 41 больной МВ (возраст 8–18 лет) [27]. Пациенты получали азитромицин (при массе тела ≤ 40 кг – 250 мг/сут, при массе тела > 40 кг – 500 мг/сут) или плацебо на протяжении 6 мес. После 2 мес периода “вымывания” больные были переведены на альтернативный режим терапии на срок еще 6 мес. Терапия азитромицином привела к повышению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), однако не было отмечено динамики числа обострений, потребности в антибиотиках, параметров физической выносливости, качества жизни, бактериальной нагрузки, концентрации ИЛ-8 и уровня нейтрофильной эластазы в мокроте.

Самым крупным было многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое включили 185 больных МВ в возрасте старше 6 лет с хронической колонизацией *P. aeruginosa* и $ОФВ_1 > 30\%$ от должного [29]. Больные основной группы получали азитромицин (в зависимости от массы тела по 250 или 500 мг/сут 3 раза в неделю) на протяжении 24 нед. В результате терапии $ОФВ_1$ в группе азитромицина увеличился на 4,4%, а в группе плацебо снизился на 1,8% ($p = 0,001$). Кроме того, терапия азитромицином привела к снижению риска обострений (отношение рисков 0,65, $p = 0,03$). Апостериорный анализ показал, что положительные клинические изменения у боль-

ных МВ на фоне терапии макролидами не зависели от динамики $ОФВ_1$ [35].

Механизмы положительного действия макролидов у больных МВ широко дискутируются и, по всей видимости, являются многофакторными [36]. Обоснованной является гипотеза, согласно которой эффективность макролидов при МВ может быть связана с прямым действием препаратов на *P. aeruginosa* [37–39]. Предположительные механизмы включают:

- ингибирующее влияние макролидов на *P. aeruginosa* в стационарной фазе;
- снижение продукции факторов вирулентности;
- нарушение формирования биопленок;
- снижение адгезии бактерий к эпителиальным клеткам;
- ингибирование подвижности бактерий;
- синергизм эффекта при назначении с другими антибиотиками [36].

Также вероятно, что при МВ важны и прямые противовоспалительные эффекты макролидов [36–38].

Макролиды у больных бронхоэктазиями

В основе формирования бронхоэктазов лежит воспаление стенок бронхов и бронхиол, а ведущими симптомами заболевания служат кашель, хроническая продукция мокроты, одышка и свистящие хрипы [40]. Терапия бронхоэктазий включает раннее выявление и лечение обострений заболевания, снижение бактериальной нагрузки и уменьшение выраженности воспаления в ДП, обеспечение адекватного дренажа ДП, контроль бронхиальных кровотечений, хирургическую резекцию наиболее пораженных участков легочной ткани [40].

Согласно современным представлениям, при бронхоэктазиях развивается “порочный круг”, объединяющий процессы инфекции, воспаления и высвобождения провоспалительных медиаторов. В препаратах ДП обнаруживают воспалительный

инфильтрат, состоящий из мононуклеарных клеток ($CD4^+$ Т-лимфоцитов и макрофагов) и нейтрофилов, а также повышение экспрессии ИЛ-8 и других хемоаттрактантов — фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и лейкотриена B_4 [41–44]. У больных с колонизацией ДП потенциально патогенными микроорганизмами наблюдается еще более выраженный воспалительный ответ, при котором в жидкости бронхоальвеолярного лаважа увеличивается содержание нейтрофилов, эластазы, миелопероксидазы, ФНО- α и ИЛ-8 [41].

Наиболее выраженные нарушения легочной функции и максимальная продукция мокроты отмечаются у больных бронхоэктазиями с хронической колонизацией *P. aeruginosa* [45]. У таких больных обнаруживают самые высокие концентрации ФНО- α и лейкотриена B_4 в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа [44]. Таким образом, бронхоэктазии сопровождаются выраженной воспалительной реакцией со стороны ДП, что связано с бактериальной колонизацией и зависит от бактериальной нагрузки и вида микроорганизма.

В нескольких небольших исследованиях изучали эффекты длительной терапии макролидами у больных бронхоэктазиями. У детей с бронхоэктазами и бронхиальной гиперреактивностью терапия рокситромицином (4 мг/кг дважды в сутки в течение 12 нед) привела лишь к небольшим изменениям ОФВ₁, но способствовала заметно уменьшению степени “гнойности” мокроты и бронхиальной гиперреактивности [46]. В плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность терапии эритромицином (500 мг дважды в сутки) в течение 8 нед у 11 пациентов с бронхоэктазиями [47]. У 10 из них в начале исследования из мокроты была выделена *P. aeruginosa*, а у одного больного — *H. influenzae*. У больных, получавших терапию макролидами, были отмечены положительные изменения спирометрии и уменьшение суточ-

ного объема мокроты, однако не произошло снижения бактериальной нагрузки, лейкоцитоза мокроты и концентрации в ней ИЛ-1 α , ИЛ-8, ФНО- α и лейкотриена B_4 [47]. В другом исследовании у 11 пациентов с бронхоэктазиями и у 5 пациентов с хроническим бронхитом снизилась продукция мокроты при терапии кларитромицином (400 мг/сут) по сравнению с терапией амоксициллином или цефаклором [48].

Эффективность терапии азитромицином (250 мг 3 раза в неделю) изучали у 39 пациентов с бронхоэктазиями, частыми обострениями (>4 за последние 12 мес) и персистирующими симптомами [49]. Терапия макролидами привела к умеренному приросту функциональных легочных показателей, достоверному уменьшению числа обострений и улучшению симптомов, причем эти изменения не зависели от колонизации *P. aeruginosa*. В небольшом перекрестном исследовании у 30 больных бронхоэктазиями, получавших терапию азитромицином (500 мг 2 раза в неделю на протяжении 6 мес), отметили уменьшение числа обострений (5 против 16 случаев; $p = 0,019$) и снижение отделения мокроты на 15% ($p = 0,005$) [50]. Полученные данные могут представлять большой интерес и для терапии ХОБЛ с учетом довольно высокой распространенности бронхоэктазий у таких больных [51].

Макролиды у больных ХОБЛ

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что длительная терапия макролидами приводит к клиническому улучшению у пациентов с тяжелыми хроническими бронхолегочными заболеваниями, ассоциированными с бактериальной колонизацией и хронической инфекцией ДП. Это служит предпосылкой для проведения исследований по оценке роли макролидов при других, более частых ВЗДП, таких как ХОБЛ. Принимая во внимание важность воспалительной реакции и бактериальной инфекции в патогенезе ХОБЛ и ее обострений, можно

предположить, что макролиды способны модифицировать течение ХОБЛ [3, 4, 6, 8].

Возможность использования макролидов у больных ХОБЛ была проанализирована в нескольких клинических исследованиях. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивали эффективность моксифлоксацина и кларитромицина у больных с обострением ХОБЛ, терапия макролидом приводила к клиническому улучшению у 88% пациентов, хотя эрадикация патогена достигалась только у 49% больных [52]. Исследователи объяснили такую диспропорцию между клиническим и бактериологическим ответом на антибактериальную терапию иммуномодулирующими свойствами макролида [53].

В открытом проспективном рандомизированном исследовании проводили сравнение эффективности терапии эритромицином (200–400 мг/сут) и рибофлавином (10 мг/сут) в течение 12 мес у 109 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 1,4 л) [54]. У больных, принимавших макролиды, значительно уменьшилась частота обострений (11 против 56 случаев, $p = 0,007$). Несмотря на полученные обнадеживающие данные, необходимо помнить, что открытый дизайн исследования снижает силу его выводов.

J. Gomez et al. наблюдали за 54 пациентами с длительностью ХОБЛ >10 лет, частыми обострениями (>5 эпизодов в год) и как минимум двумя госпитализациями за последний год [55]. Пациенты получали терапию азитромицином (500 мг/сут в течение первых 3 дней каждые 3 нед) в период с сентября по май; ретроспективное сравнение проводили с группой больных ХОБЛ со сходными характеристиками. Терапия макролидами привела к существенному уменьшению числа обострений (187 против 249, $p < 0,001$) и госпитализаций (22 против 45, $p < 0,05$). Во время обострений у больных группы азитромицина были выявлены такие микроорганизмы, как *S. pneumoniae* ($n = 21$), *P. aeruginosa* ($n = 6$) и *K. pneumo-*

niae ($n = 3$). Среди обострений, развившихся в первые 15 дней профилактической терапии макролидами, 21 случай был вызван инфекцией *S. pneumoniae* с пониженной чувствительностью к макролидам и пенициллинам. В контрольной группе преобладающими возбудителями были *H. influenzae* ($n = 29$) и *S. pneumoniae* ($n = 9$; из них 2 штамма со сниженной чувствительностью к азитромицину). Несмотря на не очень строгий дизайн исследования, его результаты свидетельствуют о благоприятном эффекте макролидов у больных ХОБЛ.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании изучали влияние терапии кларитромицином (500 мг/сут в течение 14 дней) на маркеры воспаления у 30 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ 36% от должного) [56]. Терапия макролидом не оказала существенного эффекта на функциональные легочные показатели, но привела к снижению концентрации ИЛ-8 и ФНО- α в индуцированной мокроте ($p < 0,05$). В другом контролируемом исследовании 67 пациентов со среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ (средний ОФВ₁ 43% от должного) были рандомизированы в группы кларитромицина с замедленным высвобождением (500 мг/сут в течение 3 мес) или плацебо [57]. В отличие от предыдущего исследования все больные принимали ингаляционные ГКС. Терапия кларитромицином привела к заметному улучшению качества жизни больных, но не повлияла на функциональные показатели, пройденную за 6 мин дистанцию или сывороточный уровень С-реактивного белка. Во время исследования было зафиксировано 5 обострений ХОБЛ (3 в группе кларитромицина и 2 в группе плацебо). Терапия кларитромицином не привела к уменьшению бактериальной нагрузки или к снижению концентраций ИЛ-8, ФНО- α и лейкотриена В₄ в мокроте, но способствовала уменьшению общего числа нейтрофилов в мокроте.

Особое значение для доказательства роли макролидов в лечении больных ХОБЛ имеют три недавно опубликованных исследования. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали эффективность терапии эритромицином (250 мг дважды в сутки) в течение 12 мес у 109 амбулаторных больных ХОБЛ (средний ОФВ_1 50% от должного) [58]. Среди включенных в исследование больных 35% имели не менее трех обострений за предшествующий год. Первичной конечной точкой исследования являлось число среднетяжелых и тяжелых обострений (потребовавших терапии ГКС, антибиотиками или госпитализации в стационар). В ходе исследования было зафиксировано 206 обострений ХОБЛ, 125 из которых отмечены у больных группы плацебо. Относительный риск обострения в группе эритромицина составил 0,65 ($p = 0,003$), а время до развития первого обострения оказалось больше, чем в группе плацебо, — 89 против 271 дня ($p = 0,02$). Не выявлено различий между группами по динамике функциональных показателей, бактериальной флоры и биомаркеров (ИЛ-6, ИЛ-8, миелопероксидаза) в мокроте и сыворотке крови. Таким образом, длительная терапия макролидами привела к значительному уменьшению числа обострений у больных ХОБЛ по сравнению с плацебо.

Больные ХОБЛ с трахеостомой находятся в группе очень высокого риска по развитию обострений и госпитализациям в стационар. В многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность и безопасность терапии азитромицином (500 мг каждые первые 3 дня недели в течение 6 мес) и стандартной терапии у амбулаторных больных тяжелой ХОБЛ с трахеостомой [59]. В исследование было включено 22 пациента (по 11 в группы азитромицина и стандартной терапии), колонизация *P. aeruginosa* имела у половины из них. У больных, получавших ази-

тромицин, по сравнению с группой стандартной терапии отмечено значительное уменьшение числа обострений уже в первые 3 мес от начала терапии (2 против 12 случаев, $p = 0,001$), а также уменьшение числа госпитализаций (0 против 4, $p = 0,02$). Время до развития первого обострения и время до первой госпитализации было существенно больше у больных группы азитромицина. Кроме того, азитромицин способствовал значительному улучшению качества жизни. При длительном использовании макролидного антибиотика не было отмечено серьезных нежелательных эффектов. Таким образом, длительная терапия азитромицином оказалась безопасной и эффективной у больных тяжелой ХОБЛ с трахеостомой.

На XX конгрессе Европейского респираторного общества в Барселоне (2010) L.H. Murgind et al. представили результаты самого масштабного и длительного исследования, в котором изучалась эффективность интермиттирующей схемы назначения азитромицина больным ХОБЛ [60]. Это рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование включало 575 больных ХОБЛ (287 человек принимали азитромицин, 288 — плацебо). Средний возраст пациентов составлял 71 год, средний ОФВ_1 — 38% от должного. Больные основной группы принимали азитромицин в течение 36 мес (500 мг/сут первые 3 дня каждого месяца). Первичными конечными точками являлись изменения параметров спирометрии, качество жизни, частота и продолжительность обострений, число госпитализаций и летальность. Закончили трехгодичное исследование 55% больных (155 и 163 пациента в группах азитромицина и плацебо). За время наблюдения умерло 74 больных, принимавших азитромицин, и 81 пациент из группы плацебо (различия не достоверны). Не было также отмечено различий по динамике функциональных показателей и качеству жизни пациентов. Однако у больных группы азитромицина

была меньше средняя суммарная длительность обострений (93 против 111 дней, $p = 0,04$) и длительность обострений, не потребовавших госпитализации (31 против 42 дней, $p = 0,008$). Кроме того, они достоверно реже использовали антибиотики или системные ГКС. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта достоверно чаще наблюдались у больных, принимавших азитромицин (513 против 185 случаев, $p = 0,006$). Таким образом, профилактический прием азитромицина у больных ХОБЛ приводил к значительному снижению длительности обострений по сравнению с плацебо, но не приводил к улучшению функциональных показателей, качества жизни или выживаемости.

Безопасность длительной терапии макролидами

Несмотря на полученные обнадеживающие данные о возможности длительного использования макролидов у больных хроническими ВЗДП, нельзя не обсудить проблему безопасности такой терапии. Продолжительная терапия макролидами может привести к селекции штаммов микроорганизмов, резистентных к данному классу антибиотиков, что особенно актуально для *S. pneumoniae* [61, 62]. Повышение доли штаммов *S. pneumoniae*, нечувствительных к макролидам, было отмечено при длительной терапии эритромицином, кларитромицином и азитромицином [55, 63, 64]. Известны случаи, когда терапия макролидами приводила к развитию нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного

тракта, сердца (нарушение внутрисердечной проводимости) и к ототоксичности [29, 50, 56, 65–69].

Частота и тяжесть этих нежелательных эффектов зависят от конкретного макролидного препарата, его дозы и длительности терапии. По мнению P.A.J. Crosbie et al., наиболее благоприятным профилем безопасности (в том числе и сердечно-сосудистым) обладает азитромицин [8]. Риск развития нежелательных явлений при высокой частоте сопутствующей патологии у больных ХОБЛ диктует необходимость тщательно мониторировать состояние пациентов при длительной терапии макролидами.

Заключение

Макролидные антибиотики играют важную роль при лечении инфекций нижних ДП благодаря их широкому спектру действия и высокой безопасности. Кроме того, доказано, что макролиды оказывают дополнительные терапевтические эффекты, не зависящие от их антибактериальной активности. Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства макролидов могут быть востребованы при ведении больных хроническими воспалительными бронхолегочными заболеваниями. Противовоспалительные эффекты макролидов были продемонстрированы при МВ, бронхоэктазиях и ХОБЛ — хронических заболеваниях ДП, характеризующихся выраженной воспалительной реакцией, бактериальной колонизацией и частыми обострениями.

Список литературы

next page >>>>

Significance of Macrolides in Treatment of Chronic Inflammatory Diseases of Lower Respiratory Tract

S.N. Avdeev

Significance of macrolides in treatment of chronic inflammatory diseases of lower respiratory tract is reviewed. Mechanisms of anti-inflammatory and immunomodulatory actions of macrolides are shown. Data of clinical effectiveness of macrolides in cystic fibrosis, bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary diseases are presented. Safety of prolonged macrolides treatment are discussed.

Key words: macrolides, non-antibacterial effects, chronic inflammatory diseases of lower respiratory tract, cystic fibrosis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary diseases.

Список литературы

1. Gould IM. BTS guidelines on CAP. *Thorax* 2002; 57: 657
2. Anzueto A. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: antibiotic therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21: 97-106.
3. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med* 2004; 117: Suppl. 9A 5S-11S.
4. Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 125-131.
5. Itkin IH, Menzel ML. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *J Allergy* 1970; 45: 146-162.
6. Cazzola M, Blasi F, Tarsia P, et al. Role of macrolides as immunomodular agents. *Clin Pulm Med* 2006; 13: 274-281.
7. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 266-271.
8. Crosbie PAJ, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Eur Respir J* 2009; 33:171-181.
9. Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J* 2008; 32:832-842.
10. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem* 1993; 268: 6077-6080.
11. Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 319-332.
12. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 277-282.
13. Desaki M, Okazaki H, Sunazuka T, Omura S, Yamamoto K, Takizawa H. Molecular mechanisms of anti-inflammatory action of erythromycin in human bronchial epithelial cells: possible role in the signaling pathway that regulates nuclear factor- κ B activation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1581-1585.
14. Kusano S, Kadota J, Kohno S, et al. Effect of roxithromycin on peripheral neutrophil adhesion molecules in patients with chronic lower respiratory tract disease. *Respiration* 1995; 62: 217-222.
15. Murphy DM, Forrest IA, Ward C, et al. Effect of azithromycin on primary bronchial epithelial cells derived from stable lung allografts. *Thorax* 2007; 62: 834.
16. Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, Geudens N, et al. Macrolides inhibit IL17-induced IL8 and 8-isoprostane release from human airway smooth muscle cells. *Am J Transplant* 2007; 7: 76-81.
17. Dosanjh A, Robbins RC. Cytokines interleukin 5 and GM-CSF in the BAL fluid of lung transplant patients. *Chest* 1998; 114: 349.
18. Stamatiou R, Paraskeva E, Boukas K et al. Azithromycin has an antiproliferative and autophagic effect on airway smooth muscle cells. *Eur Respir J* 2009; 34: 721-730.
19. Baumann U, Fischer JJ, Gudowius P, et al. Buccal adherence of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis under long-term therapy with azithromycin. *Infection* 2001; 29: 7-11.
20. Tsang KW, Ng P, Ho PL, et al. Effects of erythromycin on *Pseudomonas aeruginosa* adherence to collagen and morphology in vitro. *Eur Respir J* 2003; 21: 401-406.
21. Yanagihara K, Tomono K, Imamura Y, et al. Effect of clarithromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 867-870.
22. Mitsuya Y, Kawai S, Kobayashi H. Influence of macrolides on guanosine diphospho-D-mannose dehydrogenase activity in *Pseudomonas* biofilm. *J Infect Chemother* 2000; 6: 45-50.
23. Wozniak DJ, Keyser R. Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125: 62S-69S.

24. Kawamura-Sato K, Iinuma Y, Hasegawa T, et al. Effect of subinhibitory concentrations of macrolides on expression of flagellin in *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2869–2872.
25. Sofer D, Gilboa-Garber N, Belz A, et al. “Subinhibitory” erythromycin represses production of *Pseudomonas aeruginosa* lectins, autoinducer and virulence factors. *Chemotherapy* 1999; 45: 335–341.
26. Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, et al. Potential of macrolide antibiotics to inhibit protein synthesis of *Pseudomonas aeruginosa*: suppression of virulence factors and stress response. *J Infect Chemother* 2000; 6: 1–7.
27. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 978–84.
28. Wolter J, Seeney S, Bell S, et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax* 2002; 57: 212–6.
29. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749–56.
30. Southern KW, Barker PM, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4.
31. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1075–82.
32. DiMango E, Ratner AJ, Bryan R, et al. Activation of NF-kappa B by adherent *Pseudomonas aeruginosa* in normal and cystic fibrosis respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2598–605.
33. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth official adult lung and heart-lung transplant report – 2003. *J Heart Lung Trans* 2003; 22: 625–35.
34. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, et al. Long-term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1998; 351: 420.
35. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, et al. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1008–12.
36. Martinez FJ, Simon RH. Clinical implications of macrolide therapy in chronic sinopulmonary diseases. *Curr Pharm Des* 2004; 10.
37. Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatric Pulmonology* 2001; 31: 464–73.
38. Nguyen T, Louie SG, Beringer PM, et al. Potential role of macrolide antibiotics in the management of cystic fibrosis lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 521–8.
39. Wagner T, Soong S, Sokol S, et al. Effects of azithromycin on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *Chest* 2005; 128: 216–20.
40. Barker AF. Bronchiectasis. *New Eng J Med* 2003; 346: 1383–93.
41. Angrill J, Agusti C, De Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1628–32.
42. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, et al. Increases in CD4+ T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; 53: 685–91.
43. Richman-Eisenstat JBY, Jorens PG, Hebert CA, et al. Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases. *Am J Physiol* 1993; 264: L413–18.
44. Tsang KW, Chan KN, Ho PL, et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest* 2000; 117: 420–6.
45. Ho PL, Chan KN, Ip MSM, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998; 114: 1594–8.
46. Koh YY, Lee MH, Sun YH, et al. Effect of roxithromycin on airway responsiveness in children with bronchiectasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1997; 10: 994–9.

47. Tsang KWT, Ho PI, Chan KN, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Resp J* 1999; 13: 361–4.
48. Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M, et al. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002; 122: 213–18.
49. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* 2004; 59: 540–1.
50. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005; 4: 117–22.
51. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635–42.
52. Wilson R, Kubin R, Ballin I, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 501–13.
53. Wilson R. Treatment of COPD exacerbations: antibiotics. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 32–8.
54. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest*, 2001; 120: 730–3.
55. Gomez J, Bacos V, Simarro E, et al. Estudio prospectivo y comparativo (1994–1998) sobre la influencia del tratamiento corto profilactico con azitromicina en pacientes con EPOC evolucionada. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13: 379–83.
56. Basyigit I, Yildiz F, Ozkara SK, et al. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary data. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 783–92.
57. Banerjee D, Honeybourne D, Khair OA. The effect of oral clarithromycin on bronchial airway inflammation in moderate-to severe stable COPD: a randomized controlled trial. *Treat Respir Med* 2004; 3: 59–65.
58. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1139–1147.
59. Blasi F, Bonardi D, Aliberti S, et al. Long-term azithromycin use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and tracheostomy. *Pulmon Pharmacol Therap* 2010; 23: 200–207.
60. Mygind LH, Pedersen C, Vestbo J, et al. A randomized, placebo-controlled 3 years study of prophylactic azithromycin in 575 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2010; 36 (Suppl 54): 1018s.
61. Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 802–7.
62. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1288–97.
63. Aberg JA, Wong MK, Flamm R, et al. Presence of macrolide resistance in respiratory flora of HIV-infected patients receiving either clarithromycin or azithromycin for Mycobacterium avium complex prophylaxis. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 453–9.
64. Kasahara K, Kita E, Maeda K, et al. Macrolide resistance of Streptococcus pneumoniae isolated during long-term macrolide therapy: difference between erythromycin and clarithromycin. *J Infect Chemother* 2005; 11: 112–4.
65. Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 121–8.
66. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Therapeut* 2002; 303: 218–25.
67. Haydon RC, Thelin JW, Davis WE. Erythromycin ototoxicity: analysis and conclusions based on 22 case reports. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 92: 678–84.
68. Swanson DJ, Sung RJ, Fine MJ, et al. Erythromycin ototoxicity: prospective assessment with serum concentrations and audiograms in a study of patients with pneumonia. *Am J Med* 1992; 92: 61–8.
69. Wallace MR, Miller LK, Nguyen MT, et al. Ototoxicity with azithromycin. *Lancet* 1994; 343: 241.