Місце азитроміцину в лікуванні негоспітальної пневмонії в умовах сьогодення: за і проти

У рамках робочої програми міжнародного конгресу «COVID-19: досвід, досягнення, перспективи», організованого за підтримки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), обговорювалися проблеми, пов'язані із SARS-CoV-2-інфекцією. Одним зі спікерів конгресу був провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик, який розповів про значення азитроміцину в лікуванні пацієнтів із негоспітальними пневмоніями (НП), у тому числі SARS-CoV-2-етіології.

Ключові слова: *COVID-19, пневмонія, макроліди, антибіотики, азитроміцин*

Я.О. Дзюблик

На сьогодні накопичено безліч питань щодо застосування азитроміцину в умовах пандемії COVID-19. Передусім варто зауважити, що нерідко цей антибіотик (АБ) призначають необґрунтовано. Азитроміцин, як і інші медикаментозні препарати, має свої показання до застосування, і особливо це стосується лікування пневмоній.

У чому ж причина такої масової популярності азитроміцину під час пандемії COVID-19, навіть незважаючи на те, що лікарям добре відомо, що збудником інфекції є вірус? Частково це пов'язано з неантибактеріальними ефектами макролідів.

Неантибактеріальні ефекти макролідів

1. Пригнічення активності вільнорадикального окислення (гальмування окислювального вибуху та утворення NO).
2. Пригнічення синтезу прозапальних цитокінів [інтерлейкінів (IL)-1,-6,-8, фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-α)].
3. Посилення експресії протизапальних цитокінів (IL-2,-4,-10).
4. Моделювальний вплив на нейтрофіли (посилюють фагоцитоз, хемотаксис, кілінг, апоптоз).
5. Зменшення продукції і поліпшення реологічних властивостей бронхіального секрету.
6. Гальмування експресії чинників вірулентності *Pseudomonas aeruginosa* і *Proteus mirabilis*, а також запобігання їх адгезії до слизової оболонки дихальних шляхів, що знижує колонізацію бронхіального дерева цими мікроорганізмами.
7. Стимулювання моторики шлунково-кишкового тракту шляхом впливу на мотилінові рецептори (Kanoh S., 2010).

У 2020 р. було запропоновано використовувати азитроміцин у лікуванні SARS-CoV-2-інфекції (Damle B. et al., 2020). Проте і донині відсутні результати досліджень, які вказували б на переваги його застосування в пацієнтів із коронавірусною інфекцією без супутнього приєднання бактеріальної мікрофлори. Організації охорони здоров'я, регуляторні органи з питань контролю лікарських засобів і наукові товариства не рекомендують азитроміцин для лікування COVID-19 (Sultana J. et al., 2020).

Нераціональне призначення АБ, у тому числі азитроміцину, призводить до появи резистентних до АБ мікроорганізмів (Kow K.E. et al., 2020). Ще до пандемії COVID-19 було відомо про зменшення рівнів чутливості до азитроміцину (Torubkuney D. et al., 2020). Усе це потребує обережного і виваженого ставлення до призначення названого АБ у пацієнтів із пульмонологічною патологією.

Азитроміцин – унікальний АБ, адже він є чи не єдиною розробкою східноєвропейської фармацевтики, яка знайшла широке використання в усьому світі.

Група хорватських дослідників на чолі з доктором Слободаном Докічем 1980 року розробила препарат шляхом модифікації молекули еритроміцину. Азитроміцин зареєстрований і добре відомий в Україні ще з 1994 року і понад 30 років з успіхом застосовується в багатьох країнах. ВООЗ включила його до переліку основних лікарських засобів.

Азитроміцин належить до групи макролідів. Бактерицидна дія препарату зумовлена порушенням синтезу білка рибосомами мікробної клітини. Препарат діє на Грам (+), Грам (-) бактерії, а також на таких представників атипової флори, як мікоплазми, хламідії і легіонели. Азитроміцин має високу біодоступність, створює високі концентрації в тканинах, погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, метаболізується в печінці (цитохромом P450) і виводиться із жовчю.

Азитроміцин у достатній кількості накопичується в тканинах, завдяки чому в легенях і мигдаликах рівень препарату значуще перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (MIK) для пневмокока, піогенного стрептокока, мікоплазми і деяких інших збудників. Прийом азитроміцину впродовж 3 діб забезпечує 10 днів лікування (File, Tan, 2003).

У легеневій тканині концентрація азитроміцину в 100 разів вища, ніж у сироватці крові, унаслідок чого цей АБ належить до так званих тканинних.

Ще однією властивістю азитроміцину є здатність транспортуватися імунокомпетентними клітинами безпосередньо у вогнище запалення.

Ефективність лікування НП в амбулаторних умовах наведена на рисунку. Антибактеріальна терапія НП в амбулаторних умовах і в умовах стаціонару добре відома з адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика» 2019 р.

Безпека азитроміцину

Небажані явища на тлі прийому азитроміцину виникають у 8,7% пацієнтів. Найчастішими з таких явищ є біль і дискомфорт у животі, нудота, блювання чи діарея, зумовлені прокінетичною активністю препарату і не пов'язані з дисбактеріозом. Частота відміни АБ при лікуванні негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів в амбулаторних умовах наведена в таблиці.

Прийом азитроміцину:

- Не призводить до підвищення рівня трансаміназ і розвитку холестазу.
- Не впливає на мікросомальну систему цитохрому P-450 (Treadway G., 1996).
- Не чинить значущого впливу на серцево-судинну систему і суттєво не подовжує інтервал QT у пацієнтів без факторів кардіоваскулярного ризику (Svanstrom H. et al., 2013).

Азитроміцин – єдиний напівсинтетичний макролід, який дозволено для застосування вагітним.

За класифікацією FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США) азитроміцин віднесено до категорії B (Синопальников А.И., 2009).

Дуже часто лікареві доводиться робити вибір – генерик або оригінальний препарат? Понад 80% призначень АБ у світі – це генерики (Finch R., 2010).

Генеричний азитроміцин – **Азакс®** від фармацевтичної компанії Nobel (Туреччина) доволі давно наявний на ринку України і вже встиг здобути заслужену популярність у лікарів і пацієнтів. Головною перевагою препарату **Азакс®** є його біоеквівалентність з оригінальним препаратом, яка була доведена в численних дослідженнях. Використання біоеквівалентного АБ – це запорука його ефективності.

Показаннями до застосування препарату **Азакс®** є інфекції, спричинені чутливими до азитроміцину мікроорганізмами, зокрема: верхніх дихальних шляхів (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, отит); нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, НП); шкіри і м'яких тканин (мігруюча еритема (I стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго і вторинна піодермія); генітальні інфекції (неускладнений уретрит/цервіцит, спричинені *Chlamidia trachomatis*).

Висновки

1. Азитроміцин – один із найбільш прийнятних АБ для лікування хворих із нетяжкими амбулаторними інфекціями як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.
2. Азитроміцин має унікальну фармакокінетику, яка дає можливість проводити короткі триденні курси терапії в пацієнтів із нетяжкими амбулаторними інфекціями нижніх дихальних шляхів.
3. Азитроміцин – ефективний і безпечний препарат для терапії хворих із нетяжкими амбулаторними інфекціями нижніх дихальних шляхів.
4. Азитроміцин вирізняє високий комплаєнс у пацієнтів із нетяжкими амбулаторними інфекціями нижніх дихальних шляхів.
5. Азитроміцин не має використовуватися для лікування пацієнтів із COVID-19, крім випадків приєднання опортуністичних бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими збудниками.

Підготував ***Валерій Палько***

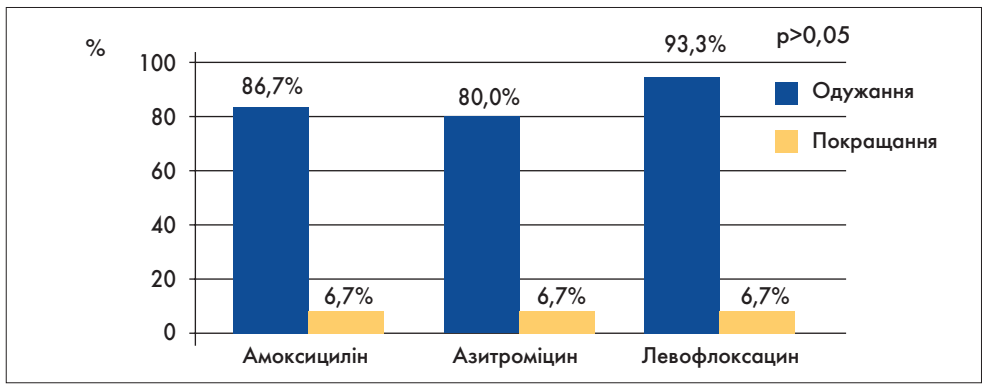

Рис. Ефективність лікування хворих на НП в амбулаторних умовах (Дзюблик Я.О., 2015)

Таблиця. **Частота відміни АБ через небажані явища при лікуванні негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів**
(за результатами метааналізу D. Contopuolos-Ioanidis та співавт., 2001)

Антибіотик	Частота відміни, %
Азитроміцин	0,7
Амоксицилін/клавуланат	4,0
Еритроміцин	2,2
Цефаклор	2,8
Кларитроміцин	0,9