

М.М. Островський, д.м.н., професор, О.І. Варунків, к.м.н., кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Стратегія використання азитроміцину та кларитроміцину в пульмонологічній практиці

Минуло 75 років з моменту використання в клінічній практиці препаратів, дія яких спрямована на боротьбу зі збудниками інфекцій, названих Зельманом Ваксманом (відкривачем стрептоміцину та еритроміцину) антибіотиками. Антибіотики здійснили переворот у природному перебігу багатьох захворювань, викликаних мікроорганізмами, і продовжують рятувати життя мільйонам людей. Велике значення серед антибіотиків завдяки високій антимікробній активності, особливо проти внутрішньоклітинних мікроорганізмів, хорошій переносимості та оптимальним фармакологічним характеристикам мають макроліди. Згідно з даними Європейського товариства антимікробної хіміотерапії, ця група препаратів посідає 2-ге місце за обсягом використання серед антибіотиків, які застосовуються в амбулаторній практиці.

Першим серед макролідів, упровадженням у клінічну практику, став еритроміцин, отриманий у 1952 р. з ґрунтового грибка *Streptomyces erythreus*. Період створення сучасних макролідів співпав із визначенням ролі у виникненні захворювань таких внутрішньоклітинних збудників, як *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydothyla spp.*, *Campylobacter spp.*, тому доречними виявилися здатність нових макролідів накопичуватися всередині клітини та їх активність проти перерахованих патогенів.

У 1970-1980-х роках були розроблені макроліди наступного покоління, найбільш ефективними представниками яких виявилися кларитроміцин та азитроміцин. Ці препарати відрізняються від еритроміцину значно кращою фармакокінетикою, нижчою частотою побічних ефектів, вищою активністю проти низки значущих збудників, низьким ризиком взаємодії з іншими препаратами.

Основу всіх макролідів становить макроциклічне лактонне кільце, зв'язане з одним або декількома вуглеводними залишками. Залежно від кількості атомів вуглецю макролідні антибіотики поділяються на 14-членні (природні – еритроміцин, олеандоміцин; напівсинтетичні – кларитроміцин, рокситроміцин, диритроміцин), 15-членні (азаліди) – азитроміцин (напівсинтетичний препарат) і 16-членні (природні – спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин; напівсинтетичні – рокітаміцин, мідекаміцину ацетат) (рис.).

Характер антимікробної дії макролідів зазвичай є бактеріостатичним. Проте певною мірою він залежить

від концентрації антибіотика у вогнищі інфекції, виду мікроорганізму, фази його розвитку і кількості збудника. У високих концентраціях (що у 2-4 рази перевищують мінімальну пригнічуючу концентрацію) і відносно мікроорганізмів, які знаходяться у фазі росту, макроліди можуть виявляти й бактерицидну дію. Антимікробний ефект реалізується порушенням синтезу білка на етапі трансляції в клітинах чутливих мікроорганізмів. Молекула антибіотика здатна зворотно зв'язуватися з каталітичним пептидилтрансферазним центром (P-site) рибосомальної 50S-субодиниці і викликати відщеплення комплексу пептидил-тРНК від рибосоми. У результаті припиняється процес формування та нарощування пептидного ланцюга.

У 1981 р. дослідницька група на чолі з S. Dokic шляхом включення атома азоту в 14-членне лактонне кільце еритроміцину між 9-м і 10-м атомами вуглецю синтезувала новий антибіотик – азитроміцин. Він належить до групи напівсинтетичних 15-членних макролідних антибіотиків (азалідів) і до сьогодні залишається єдиним її представником. Ця структурна перебудова сприяла значному підвищенню кислотостійкості препарату – в 300 разів порівняно з еритроміцином. Його важливою відмінністю є значно вища активність проти *H. influenzae* (включаючи штами, які продукують β-лактамази, завдяки здатності утворювати в організмі 15-гідроксизитроміцин), *M. pneumoniae*, пневмококів, мораксел, хламідій.

Восени 2014 р. компанія KRKA представила в Україні азитроміцин власного виробництва під назвою



М.М. Островський

Азибіот® у формі таблеток по 500 мг № 3. Серед майже 30 подібних препаратів Азибіот® привертає увагу європейською якістю та доступною ціною порівняно з іншими європейськими генериками азитроміцину.

У 1991 р. розроблено новий напівсинтетичний 14-членний макролід – кларитроміцин, що є похідним еритроміцину А. Наявність метоксигрупи в позиції 6 лактонного кільця забезпечує його підвищену кислотостійкість і покращені антибактеріальні та фармакокінетичні властивості порівняно з еритроміцином. Стійкість кларитроміцину до дії соляної кислоти дещо нижча, ніж в азитроміцину, проте в 100 разів перевищує таку еритроміцину; максимальний антибактеріальний ефект препарат виявляє в лужному середовищі. Важливою особливістю кларитроміцину є утворення в організмі активного метаболіту – 14-гідроксикларитроміцину, який також має антибактеріальну активність (проти *H. influenzae* він активніший, ніж кларитроміцин, як in vitro, так і in vivo) [1]. Кларитроміцин є одним із найактивніших макролідних антибіотиків in vitro відносно основних збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів: гемофільної палички, стрептококів, пневмококів, золотистого стафілокока, легіонел, хламідій, мікоплазми та *Moraxella catarrhalis*.

На сучасному фармацевтичному ринку наявна революційна лікарська форма кларитроміцину, що має захисну кислотостійку оболонку, яку розроблено за найсучаснішою фармацевтичною технологією prolonged release (препарат Фромілід® уно, KRKA), яка забезпечує повільне вивільнення активної речовини у тонкому кишечнику, зменшення коливань концентрації препарату в організмі, його постійне всмоктування. Фромілід® уно зручний у застосуванні, характеризується хорошою переносимістю та низьким ризиком виникнення побічних явищ.

Велика кількість макролідів мають постантибіотичний ефект, тобто спостерігається персистуюче інгібування життєдіяльності бактерій після їх короткочасного контакту з антибактеріальним препаратом [2]. За рахунок цього антибактеріальна дія препарату пролонгується, зберігаючись протягом терміну, необхідного для ресинтезу нових функціональних білків мікробної клітини [3]. Заслугує уваги той факт, що тривалість постантибіотичного ефекту азитроміцину проти гемофільної палички та *L. pneumophila* більша за таку кларитроміцину, тоді як останній за цим показником перевершує β-лактамі антибіотики (пеніциліни).

Кларитроміцин добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність при пероральному застосуванні кларитроміцину становить 55%, азитроміцину – 37%.

Унікальними властивостями азитроміцину є тривалий період напіввиведення (у середньому 68 год), що дає можливість застосовувати його 1 р/добу [4]. Максимальні концентрації препарату реєструються в легеневої тканині. Слід зазначити, що істотних відмінностей у фармакокінетиці антибіотика (накопичення у макрофагах, тканинні і клітинні концентрації) при використанні 3- і 5-денних курсів лікування не виявлено. У зв'язку з цим найкращим як з клінічної, так і з економічної точки зору є 3-денне застосування азитроміцину.

Продовження на стор. 26.



Рис. Класифікація макролідів за хімічною будовою та способом отримання

М.М. Островський, д.м.н., професор, О.І. Варунків, к.м.н., кафедра фізіотрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Стратегія використання азитроміцину та кларитроміцину в пульмонологічній практиці

Продовження. Початок на стор. 25.

Макроліди мають здатність накопичуватися в фібробластах, альвеолярних макрофагах і поліморфноядерних лейкоцитах, створюючи в них концентрації, які багаторазово перевищують такі у сироватці крові; це важливо при лікуванні захворювань, спричинених внутрішньоклітинними патогенами. Доведено, що фагоцити під час міграції транспортують азитроміцин у вогнище запалення, безпосередньо до місця локалізації бактерій. Концентрації азитроміцину у фагоцитуючих клітинах (макрофагах, моноцитах, поліморфноядерних лейкоцитах) у сотні разів перевищують такі у сироватці крові. Потенційно такий розподіл може зумовити підвищений ризик несприятливого результату при тяжких легневих інфекціях, що супроводжуються бактеріємією. У цьому сенсі позитивною характеристикою кларитроміцину є підтримання його відносно високого рівня в плазмі/сироватці крові [5]. Для кларитроміцину співвідношення внутрішньоклітинної та позаклітинної концентрації становить 64 і 36% відповідно, що свідчить про його високу активність проти патогенів, які мають як позаклітинну, так і внутрішньоклітинну локалізацію.

На противагу більшості антибіотиків макроліди володіють імуномодуючими і протизапальними властивостями, накопичуючись у нейтрофілах, моноцитах і макрофагах, посилюють їх міграцію у вогнище запалення, підвищують фагоцитарну активність клітин, стимулюють секрецію інтерлейкінів (IL-1, IL-2, IL-4). Препарати цього класу впливають на окислювальні реакції в фагоцитах (підвищують продукцію супероксиду нейтрофілами) і сприяють їх дегрануляції, посилюють активність Т-кілерів, що особливо актуально при лікуванні змішаних бактеріально-вірусних інфекцій (Н. Takeda et al., 1990). Більш виражений вплив на імунозапальні механізми, опосередковані нейтрофілами, має молекула азитроміцину, що дає можливість розглядати її як потенційний середник при веденні хворих з неозинофільною бронхіальною астмою [13].

Після санації вогнища інфекції макроліди підвищують продукцію протизапального цитокіну (IL-10) моноцитами, інгібують синтез прозапальних цитокінів (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF) моноцитами і лімфоцитами, пригнічують вивільнення високоактивних з'єднань кисню і медіаторів запалення (простагландинів, лейкотрієнів та тромбосанів). Крім того, макроліди прискорюють апоптоз нейтрофілів після ліквідації патогену.

Протизапальна дія спостерігається навіть при субтерапевтичних концентраціях макролідів, що подібне до ефекту нестероїдних протизапальних засобів. Під дією макролідів, зокрема кларитроміцину, знижується гіперреактивність дихальних шляхів, що часто супроводжує бронхолегеневі інфекції [6]; за рахунок інгібування продукції ацетилхоліну зменшуються генералізоване нейрогенне вагусопосередковане звуження бронхів та гіперсекреція слизу.

У хворих із респіраторними інфекціями кларитроміцин, як і інші макроліди, пригнічує окислювальний вибух, у результаті чого зменшується утворення високоактивних сполук кисню, здатних ушкоджувати власні тканини організму. Таким чином, препарат виявляє протекторний вплив на респіраторний війчастий епітелій.

Крім того, макроліди здатні зменшувати продукцію мокротиння та знижувати його в'язкість у пацієнтів з надмірною секрецією, що характерно для таких захворювань, як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхоекстатична хвороба та риносинусит. Так, у дослідженні J. Tamaoki та співавт. (1995) було показано, що у пацієнтів із гіперпродукцією слизу на тлі дифузного панбронхіоліту, хронічного бронхіту і бронхоектазів тривале застосування кларитроміцину (по 100 мг 2 р/добу протягом 8 тиж) супроводжувалося достовірним зменшенням кількості мокротиння на 6-му тижні терапії і нормалізацією його в'язкості порівняно з групою плацебо.

Важливою є здатність азитроміцину збільшувати електричний опір респіраторного епітелію за рахунок регуляції транспорту іонів і розчинів через міжклітинний простір. Регулюючи стан міжклітинних контактів епітелію, препарат забезпечує цілісність епітеліальної тканини, що розглядається як один із компонентів структурного та функціонального захисту епітелію дихальних шляхів. Цими властивостями інші антибіотики не володіють. Нещодавно було доведено здатність азитроміцину зменшувати рівень колагену IV типу під час негоспітальної пневмонії, що, безумовно, позитивно впливатиме на регуляцію продукції колагену та сповільнення прогресування пневмосклерозу під час загострення ХОЗЛ [7].

Особливу цінність при лікуванні хронічної інфекційної патології органів дихання в умовах епідемій та пандемій грипу має здатність кларитроміцину інгібувати реплікацію вірусу грипу А (H1N1, H2N2) та підвищувати концентрацію глюкокортикоїдів у плазмі крові внаслідок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (S. Hori et al., 1996),

завдяки чому він може розглядатися як препарат вибору для лікування вторинної інфекції при вірусних ураженнях верхніх дихальних шляхів, гострих та хронічних трахеїтах і бронхітах, ХОЗЛ, бронхіальній астмі.

Широкий спектр терапевтичних властивостей макролідів сприяє прискоренню ерадикації збудника та більш швидкому усуненню симптомів інфекційного захворювання.

Накопичення досвіду застосування макролідів, результати проведених клінічних досліджень, розширення уявлення щодо плейотропності їх ефектів дозволяє більш прицільно обирати між двома дієвими та безпечними молекулами (табл.).

В останні роки значно підвищилася резистентність респіраторних збудників до макролідів. У деяких країнах частота виявлення стійких штамів досягає 15-18% [8]. Варто зазначити, що всі макроліди неефективні щодо мікроорганізмів, які мають природну резистентність до еритроміцину [9], однак при формуванні набутої резистентності до макролідів після припинення контакту з антибіотиком з часом чутливість до нього відновлюється. Поширеність *S. pneumoniae*, резистентного до еритроміцину, в країнах Західної Європи становить у середньому 31,5% (1-4% у Швеції і Нідерландах, 12,2% — у Великій Британії, 36,6% — в Іспанії, 58,1% — у Франції) [10]. У Гонконгу та Сінгапурі вона досягає 80%.

В Україні, де частота прийому макролідів не була такою високою, ситуація з чутливістю збудників інфекцій дихальних шляхів до антибіотиків цього класу значно краща. За даними дослідження ПАРУС (2008-2010 рр.), в якому оцінювався рівень стійкості пневмокока до антибіотиків, які найчастіше призначаються при інфекціях дихальних шляхів, резистентність *S. pneumoniae* до кларитроміцину не перевищує 4,0%, до азитроміцину — 2,0% (Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, 2010). Відповідно до наведених вище даних, не існує обмежень щодо їх використання в якості емпіричної терапії респіраторних захворювань в Україні.

Варто зауважити, що резистентність до азитроміцину може розвиватися швидше, ніж до кларитроміцину. Перш за все це пов'язано зі здатністю азитроміцину тривалий час перебувати в організмі в низьких концентраціях. Так, після закінчення курсу лікування азитроміцин, що має тривалий (50-100 год) період напіввиведення, протягом 4-6 тиж виявляється у тканинах у концентраціях, які нижчі за мінімальну інгібуючу та вищі за мінімальну активну. Теоретично створюються сприятливі умови для селекції резистентних штамів. На відміну від азитроміцину рівень кларитроміцину після закінчення лікування швидко (протягом декількох годин) знижується, дія препарату на мікрофлору припиняється [11].

Практичний лікар повинен пам'ятати, що не можна повторно застосовувати антимікробний препарат, який був прийнятий упродовж останніх 90 днів в об'ємі двох добових доз.

Макроліди — одні з найбезпечніших класів антибіотиків. Азитроміцин належить до найменш токсичних антибіотиків, на відміну від кларитроміцину він метаболізується без участі цитохрому P450 [12], тому використання цього засобу можливе у пацієнтів з ураженням гепатобіліарної системи. Загальна частота розвитку побічних ефектів на тлі терапії азитроміцином — близько 9%, кларитроміцином — 6%. Частота побічних ефектів, що потребують відміни препарату, не перевищує 1%.

Таким чином, широкий спектр властивостей сучасних макролідів — протимікробний, протизапальний, імунний, бронхолітичний та бронхопротекторний ефекти — забезпечує можливість їх емпіричного використання при лікуванні захворювань органів дихання за умови дотримання існуючих стандартів антибіотикотерапії, своєчасної оцінки її дієвості та достатності.

Обираючи цей клас препаратів, клініцист може бути впевнений, що слідує основному постулату медицини — клятві Гіппократа, яка сповідує принцип «Не нашкодь!».

Список літератури знаходиться в редакції.

