



# Антибактеріальна терапія при SARS-CoV-2-асоційованому ураженні легень: роль і місце азитроміцину

Поява та швидке розповсюдження нового патогенного коронавірусу (SARS-CoV-2), пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стали причинами швидкого пошуку ефективних методів лікування тяжкої патології. Оскільки однією з провідних клінічних ознак COVID-19 є пневмонія з тяжким гострим респіраторним синдромом (ГРС) або без нього, багато вчених ретельно аналізували доцільність використання макролідного антибіотика азитроміцину.

## Азитроміцин

Азитроміцин є відомим бактериостатичним засобом, який широко використовується в клінічній практиці проти багатьох грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), грамнегативних (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) й атипичних (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) видів бактерій, які зазвичай асоціюються з інфекційним ураженням різноманітних відділів дихальних шляхів, у т. ч. легень. Наукові дослідження переконливо доводять наявність у цього макроліда, крім антибактеріальної активності, додаткової імуномодулювальної, протизапальної дії та противірусних властивостей.

## Експериментальні дані щодо противірусної активності

Противірусна активність макролідного антибіотика зафіксована в лабораторних дослідженнях: в умовах *in vitro* в різноманітних культурах клітин (Vero, Huh7, A549, U87, Hela) азитроміцин виявляв активність щодо вірусів Зіка, Ебола, риновірусу, ентеровірусу, грипу (Tran D. et al., 2019; Iannetta M. et al., 2017; Li C. et al., 2019; Echeverría-Esnal D. et al., 2020). Залежно від дизайну дослідження вчені констатували інгібування реплікації зазначених вірусів або створення азитроміцином ефективних концентрацій EC50. Отримані дані дали науковцям змогу припустити, що

цей макролідний антибіотик може бути активним щодо SARS-CoV-2.

Згодом теоретичні припущення щодо наявності в азитроміцину протикоронавірусних властивостей отримали наукове підтвердження. Спочатку з'явилися дані щодо можливої прямої противірусної дії азитроміцину проти SARS-CoV-2 шляхом перешкодження зв'язування патогена з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), розташованими на поверхні деяких клітин організму людини. На думку J. Poschet і співавт. (2020), внутрішньоклітинне накопичення азитроміцину спричиняє збільшення рН, що асоціюється з порушенням функціонування апарату Гольджі, зміною глікозилювання АПФ-2 й інших білків, яке зрештою заважає зв'язуванню шипоподібного S-білка SARS-CoV-2 з клітинами організму-хазяїна. Існує думка щодо наявності в азитроміцину додаткового механізму прямої протикоронавірусної дії завдяки здатності макроліда перешкоджати прикріпленню S-білка SARS-CoV-2 до гангліозиду GM1, розташованого на поверхні плазматичної мембрани клітин людини (Gautret P. et al., 2020). Сьогодні немає консолідованої рекомендації щодо призначення азитроміцину як противірусної терапії в разі COVID-19. Представлені дані становлять виключно науковий інтерес і потребують подальшого вивчення.

## Імуномодулювальні та протизапальні властивості

Наразі переконливо доведено, що тяжкість перебігу COVID-19, імовірний розвиток різноманітних ускладнень, ризик летальних випадків зумовлені здебільшого т. зв. цитокиновим штормом (розвиток надмірної запальної реакції з гіперпродукцією цитокинів). Результати лабораторних досліджень довели здатність азитроміцину впливати на різні стадії запального процесу, модулювати функції клітин і сигнальні шляхи. В умовах *in vitro* зафіксоване зниження гіперсекреції прозапальних цитокинів і хемокинів пояснюють безпосереднім впливом цього макроліда на такі запальні клітини, як моноцити, макрофаги, фібробласти: внесення азитроміцину в культуру тканин сприяє зниженню концентрацій інтерлейкінів (ІЛ) 1β, 4, 5, 6, 8, 12, інтерферону-γ, фактора некрозу пухлини – ФНП (Andreani J. et al., 2020; Kanoh S. et al., 2010). У поодиноких дослідженнях отримано дані щодо здатності азитроміцину зменшувати активацію CD4<sup>+</sup>-Т-клітин (Ratzinger F. et al., 2014) та підвищувати рівень протизапальних цитокинів (ІЛ-10), що сприяє відновленню uszkodжених тканин (Echeverría-Esnal D. et al., 2020).

Окрім гіперпродукції цитокинів, перебіг COVID-19 ускладнюється активацією фіброгенезу, розвитком фіброзної тканини в легенях, що асоціюється зі значною дихальною недостатністю. Опубліковано результати лабораторних досліджень, які розкривають антифібротичні властивості азитроміцину: цей макролідний антибіотик в умовах *in vitro* інгібує проліферацію фібробластів і продукцію колагену, знижує концентрацію трансформувального фактора росту, пригнічує активність фіброгенезу та запобігає появі рестриктивних змін у легенях (Krempaska K. et al., 2020; Wuyts W. et al., 2010).

Установлено, що макроліди підтримують цілісність епітеліальних клітин дихальних шляхів, стабілізують їхню клітинну мембрану (Zimmermann P. et al., 2018) та знижують гіперсекрецію слизу, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу (Shimizu T. et al., 2012).

## Антибактеріальна терапія при COVID-19

Медична спільнота добре пам'ятає перші спроби лікування COVID-19 *ex juvantibus*, перші невдачі та розчарування, часті зміни схем лікування, проте прискіпливий аналіз властивостей патогена, особливостей перебігу захворювання та дії різноманітних ліків дав змогу досягти певного прогресу.

Наразі існує принципова позиція щодо розмежування SARS-CoV-2-асоційованого uszkodження легень (вірусної пневмонії) та вторинної бактеріальної пневмонії. Згідно з цією концепцією вірусна пневмонія може мати різний ступінь (навіть досягти гострого респіраторного дистрес-синдрому), але водночас не потребує призначення масивної антибактеріальної терапії. Приєднання вторинної бактеріальної пневмонії потребує негайного призначення антибіотиків з урахуванням можливих збудників (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, чутливі та резистентні до метициліну штами *Staphylococcus aureus*). На сьогодні не існує єдиного критерію, за допомогою якого можна розмежувати SARS-CoV-2-асоційоване uszkodження легень і вторинну бактеріальну пневмонію. Нині необхідність призначення антибактеріальної терапії визначають на підставі комплексного аналізу результатів клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень (комп'ютерної томографії). Велике значення надають зростанню абсолютної кількості лейкоцитів, підвищенню рівня нейтрофілів, паличкоядерному зсуву >10% і нейтрофільно-лімфоцитарному співвідношенню >20. На значну ймовірність приєднання

бактеріальної інфекції вказують високий рівень С-реактивного білка (за концентрації >100 мг імовірність бактеріальної пневмонії перевищує 90%), наростання концентрації прокальцитоніну протягом 48-72 год.

У сучасних рекомендаціях щодо лікування вторинної бактеріальної пневмонії у хворих на COVID-19 / за підозри на COVID-19 передбачено призначення раціональної антибактеріальної терапії з урахуванням імовірного спектра збудників, стратифікації наявності факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками. За умови віднесення пацієнта до 1 типу (позалікарняна пневмонія, відсутність звернень по медичну допомогу протягом останніх 3 міс, відсутність прийому антибіотиків протягом 90 днів і тяжкої коморбідної патології), незалежно від того, до якого відділення (терапевтичного профілю чи реанімації й інтенсивної терапії) госпіталізовано хворого, як альтернативний препарат стартової антибіотикотерапії може бути обраний азитроміцин. У разі задовільного стану хворого цей макролід призначається пероральною дозою 500 мг 1 р/добу, при перебуванні у відділенні інтенсивної терапії – внутрішньовенно дозою 500 мг 1 р/добу («Алгоритм призначення антибактеріальної терапії при SARS-CoV-2-асоційованому пошкодженні легких у пацієнтів з COVID-19», 2020).

Зазначені рекомендації сформовані з огляду на дані доказової медицини: в багаточетровому дослідженні, під час якого спостерігали за хворими з гострим ураженням легень на тлі пневмонії (n=235), констатовано, що призначення макролідів асоційоване зі зменшенням часу до успішного завершення штучної вентиляції легень – ШВЛ (відношення шансів (ВШ) 1,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,18-3,17) і зниженням показників 180-денної смертності (ВШ 0,46; 95% ДІ 0,23-0,92) на відміну від фторхінолонів і цефалоспоринов (Walkey A. et al., 2012). Схожі дані отримали K. Kawamura та співавт. (2018): призначення азитроміцину хворим на гострий респіраторний дистрес-синдром на тлі пневмонії, сепсису (n=124) сприяло зменшенню часу до успішного припинення ШВЛ (ВШ 1,74; 95% ДІ 1,07-2,81) і зменшенню 90-денної смертності (ВШ 0,49; 95% ДІ 0,27-0,87). Вчені вважають, що ці переваги можуть бути екстрапольовані на пацієнтів із COVID-19, оскільки цитокиновий профіль (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-18, ФНП) у хворих на COVID-19 достовірно не відрізняється від зазначених показників у хворих на ГРС, сепсис (Wilson J. et al., 2020).

## Азитро Сандоз

Завдяки вищезазначеним властивостям азитроміцин широко застосовується в клінічній практиці. Серед багатьох генеричних препаратів азитроміцину слід виокремити Азитро Сандоз. Компанія Sandoz – світовий лідер із виробництва високоякісних генериків із застосуванням інноваційних підходів. Застосування інноваційних технологій, сучасне обладнання, відповідність міжнародним нормам є тими факторами, котрі високо оцінили FDA та його європейський аналог EDQM, схваливши заводи компанії. Азитро Сандоз, який виробляється відповідно до положень cGMP, уже добре відомий спеціалістам і хворим завдяки значній ефективності, хорошій переносимості, економічній доступності. Азитро Сандоз має пероральну форму випуску з різноманітними дозуваннями (250 і 500 мг), що дає змогу призначати його амбулаторним і стаціонарним хворим.

Антибіотикотерапія SARS-CoV-2-асоційованого ураження легень у хворих на COVID-19 потребує ретельного та зваженого підходу; за наявності показань для призначення антибіотиків препаратом стартової терапії може бути макролідний антибіотик (Азитро Сандоз).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Тетяна Можина**

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.  
4-19-АЗД-РЕЦ-0321

# АЗИТРО САНДОЗ®

## АЗИТРОМИЦИН

**АЗИТРОМИЦИН – ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЯХ, ВИКЛИКАНИХ АТИПОВИМИ ЗБУДНИКАМИ\***



1. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах \*Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика\* Київ 2019

**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРО САНДОЗ® (AZITHRO SANDOZ®)**  
**Діюча речовина:** азитроміцин; 1 таблетка містить азитроміцину 250 мг або 500 мг у формі азитроміцину дигідрату; 5 мл суспензії містять азитроміцин 100 мг або 200 мг у формі азитроміцину моногідрату.  
**Лікарська форма.** Порошок для оральної суспензії; таблетки, вкриті плівковою оболонкою.  
**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограми. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.  
**Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешка, імпетиго, вторинні піодерматози, акне вульгаріс (вугрі звичайні) середнього ступеня тяжкості; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.  
**Діти.** Препарат у дозуванні 100 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла від 5 до 15 кг. Препарат у дозуванні 200 мг/5 мл застосовувати дітям з масою тіла більше 15 кг та дорослим пацієнтам. Препарат у лікарській формі таблеток, вкриті плівковою оболонкою застосовувати дітям з масою тіла > 45 кг.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.  
**РП №** UA/4764/02/01; UA/4764/02/02; UA/11332/01/01; UA/11332/01/02.  
**\*Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника зв'язника: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінка згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs\_safety@ukraine.novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28А (ліг. 1).**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

4-06-АЗД-АИГ-0220

**SANDOZ** A Novartis Division