



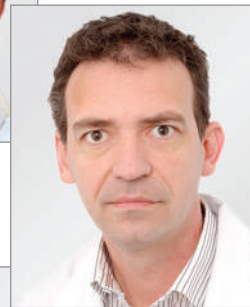
І. Гіселінк, В. Янссенс, П. Вергам, Р. Вос, Клініка Університету Левена, дослідницька група BREATHE, Бельгія

# Застосування азитроміцину при COVID-19: механістичне обґрунтування та докази користі

**Брак часу на розроблення та випробування нових специфічних ліків від коронавірусної хвороби (COVID-19) зумовлює інтерес до вже добре вивчених і запроваджених у практику препаратів. У контексті сучасних відомостей про патогенез COVID-19 науковців і клініцистів насамперед цікавлять засоби з противірусними та протизапальними властивостями, що могли би зменшувати вірусне навантаження, вгамовувати цитокіновий шторм або обмежувати запальне ураження легень. Прикладом добре відомого препарату, що становить особливий інтерес в умовах пандемії, є азитроміцин\*. Цей макролідний антибіотик характеризується широким спектром активності проти грампозитивних і грамнегативних бактеріальних збудників, а також добре задокументованими протизапальними й імунорегуляторними ефектами [1].**



В. Янссенс



П. Вергам



Р. Вос

Існують переконливі докази ефективності азитроміцину в лікуванні хронічних запальних процесів, як-от дифузний бронхіоліт, бронхіоліт після трансплантації, неозинофільна астма. Застосування азитроміцину також асоціюється з поліпшенням клінічних наслідків при інших вірусних пневмоніях, зокрема грипозній [2] і риновірусній [3], а також у пацієнтів із гострим ураженням легень іншої етіології, котрі лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії [4]. Інтерес до препарату підсилювався повідомленнями про активність азитроміцину *in vitro* проти SARS-CoV-2; це зумовило те, що в деяких клініках азитроміцин почали призначати для лікування COVID-19 на початку пандемії. Згодом повідомлялося про його користь у неконтрольованих серіях випадків і перших клінічних дослідженнях.

## Фармакологічний профіль

Молекула азитроміцину являє собою 15-членний кільцевий макролід класу азалідів. Цей антибіотик зарекомендував себе як досить безпечний і, крім легких побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, зазвичай добре переноситься [5]. Препарат швидко всмоктується після прийому всередину та має тривалий період напіввиведення; його великий об'єм розподілу зумовлений високим внутрішньоклітинним накопиченням, причому в тканинах досягається в 100 разів вища концентрація, ніж у плазмі крові [6]. В особливо великих кількостях азитроміцин захоплюють лейкоцити, а також епітеліальні клітини та фібробласти. Накопичення в лейкоцитах забезпечує ефективну доставку до місць зараження та запалення [7]. Азитроміцин також перетинає гематоенцефалічний бар'єр і концентрується в тканинах центральної нервової системи. Ця властивість також привертає до себе увагу під час пандемії, оскільки зростає обізнаність про неврологічні ускладнення COVID-19 унаслідок інфільтрації й активації резидентних запальних клітин і, можливо, прямої тропності вірусу SARS-CoV-2 до нервових клітин [8].

Нещодавно було узагальнено дані експериментів *in vitro* щодо інгібувальних концентрацій азитроміцину проти SARS-CoV-2 й інших вірусів [9]. *In vivo* в гомогенатах легеневої тканини азитроміцин досягає концентрацій, які значно перевищують 90% ефективної концентрації, через 3 дні пероральної терапії дозою 500 мг [6]. У когортних дослідженнях, які оцінювали ефект азитроміцину в госпіталізованих пацієнтів із грипозною пневмонією [2] чи з гострим ураженням легень іншої етіології в умовах відділення інтенсивної терапії [4], пацієнти потребували дещо довших курсів лікування тривалістю 5 або 8 днів.

\* На українському фармацевтичному ринку представлений препарат азитроміцину Зиромин (компанія «Уорлд Медісін»). – Прим. ред.

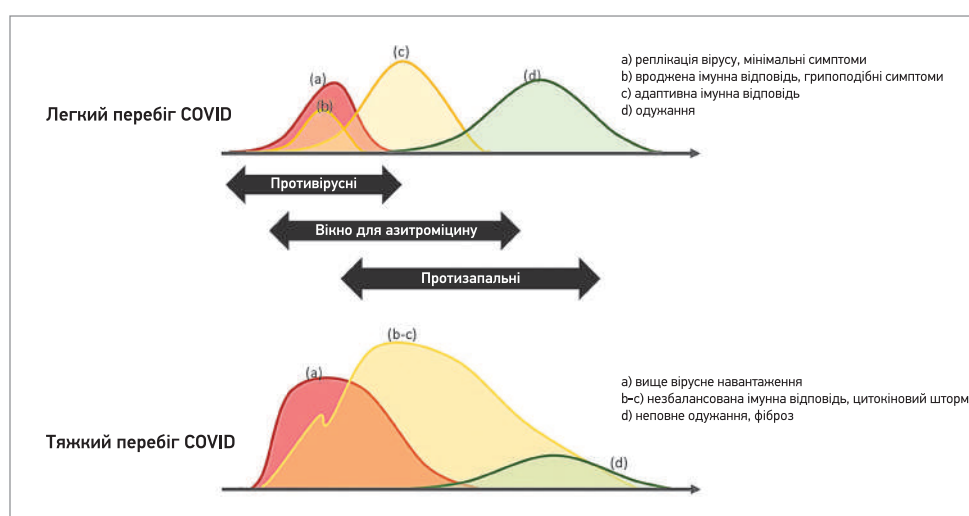


Рис. Хронологія стадій перебігу COVID-19 і вікно можливостей для азитроміцину. Адаптовано з [1]

## Противірусні ефекти

Азитроміцин має пряму та непряму противірусну активність у бронхіальних епітеліальних клітинах та інших клітинах організму хазяїна [1]. Крім SARS-CoV-2, це також було показано для грипу, риновірусу, лихоманки денге, еболавірусу, парогрипу, вірусу Зіка й ентеровірусу [9]. Обговорюється декілька механізмів противірусного ефекту азитроміцину. Вірус SARS-CoV-2 за допомогою шипового білка прикріплюється до ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), що є першим етапом проникнення до клітин організму хазяїна. Віртуалізовані методи механічного моделювання продемонстрували, що азитроміцин може перешкоджати цьому процесу через його спорідненість із точкою зв'язування шипового білка й АПФ-2. Також азитроміцин може конкурентно пригнічувати взаємодію вірусів із клітинами через його вражаючу молекулярну схожість із гангліозидом клітин хазяїна GM1, який зв'язується з відповідною ділянкою молекули шипового білка [10].

Після зв'язування з рецепторами вірус потрапляє до клітин або шляхом злиття мембран, або через опосередкований рецепторами ендоситоз. У разі останнього закиснення ендосом спричиняє вивільнення нуклеокапсиду з генетичним матеріалом вірусу. Азитроміцин втручається на цьому рівні, оскільки хімічно є слабкою основою, що накопичується внутрішньоклітинно та присутня всередині ендосом [9].

На подальших етапах вірусного циклу віруси використовують внутрішньоклітинні антиапоптотичні сигнальні шляхи для власного виживання й реплікації [11]. Саме тому, наприклад, блокування сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR пригнічує реплікацію MERS-CoV [12]. Рапаміцин (сиролімус) – відомий інгібітор mTOR макролідної структури, проте азитроміцин також виявив здатність впливати на mTOR-сигналювання [12, 13]. Крім того, азитроміцин чинить непрямі

противірусні ефекти, стимулює внутрішньоклітинну mPNC-експресію противірусних генів, а також генів, які стимулюють продукцію інтерферону в інфікованих клітинах. Це може підсилити противірусну дію, опосередковану інтерфероновим шляхом, і допомагає підтримувати баланс ранньої відповіді вродженого імунітету [14, 15].

## Протизапальний ефект і модуляція функції макрофагів

Азитроміцин має добре задокументовані імуномодуляторні властивості, що можуть впливати на перебіг COVID-19. По-перше, на моделях *in vitro* з клітинами респіраторного епітелію азитроміцин зменшував продукцію слизу та збільшував товщину епітеліального бар'єра [16], а також пригнічував активність матриксної металопротеази (MMP) на моделі зараження клітин бактеріальними ліпополісахаридами. Внаслідок цього зменшується прозапальна сигналізація, що допомагає зберегти цілісність клітин та епітеліальну бар'єрну функцію. По-друге, азитроміцин є потужним модулятором реакції моноцитів і макрофагів на цитокіни; він може збалансувати імунну відповідь при COVID-19, пригнічуючи сигналізацію NF-κB [17] та зменшуючи вивільнення класичних маркерів диференціації активованих M1-макрофагів, зокрема IL-8, IL-6, TNF і фактора, що стимулює колонії гранулоцитів-макрофагів [18]. Азитроміцин сприяє поляризації макрофагів від фенотипу M1 до M2, тим самим збільшуючи їхню фагоцитарну здатність [19].

Крім того, азитроміцин впливає на функцію нейтрофілів, пригнічує хемоаттрактанти та молекули адгезії в активованих клітинах судинного ендотелію, обмежує активацію нейтрофілів, утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NET) [18, 20]. NET являють собою сітку позаклітинних волокон, які складаються здебільшого з ДНК нейтрофілів і захоплюють патогени для подальшого

знищення. Нейтрофілія та NETоз роблять внесок у розвиток таких патологічних станів, як гіперзапалення та гіперкоагуляція за тяжкого перебігу COVID-19, а також можуть з'являтися вторинно внаслідок бактеріальної коінфекції.

Нарешті, азитроміцин впливає на TGF-β-індуковану диференціацію міофібробластів, секретію колагену фібробластами та ремоделювання позаклітинного матриксу; це відбувається за рахунок пригнічення продукції MMP [21] і фактора ендотеліального росту [22]. Зрештою ці ефекти азитроміцину обмежують руйнівні наслідки запалення, формування фіброзу та ремоделювання судин.

## Клінічне застосування азитроміцину при COVID-19

Позитивні повідомлення про ефекти азитроміцину при інших респіраторних вірусних захворюваннях спонукали до швидкого початку інтервенційних досліджень для оцінки його ефективності при COVID-19. На момент написання огляду в базі даних клінічних випробувань clinicaltrials.gov за ключовими словами azithromycin, COVID знайдено 121 дослідження на різних стадіях виконання. На початку пандемії, за прикладом ранніх нерандомізованих серій спостережень французької групи в Марселі [23, 24], азитроміцин найчастіше призначався як допоміжний засіб до гідроксихлорохіну. Наразі від використання гідроксихлорохіну здебільшого відмовляються, але описані ефекти азитроміцину переважно встановлені в пацієнтів, які отримували комбінацію гідроксихлорохін-азитроміцин (порівняно з одним гідроксихлорохіном). Декілька опублікованих досліджень оцінювали монотерапію азитроміцином. За дизайном більшість досліджень були ретроспективними.

У дослідженнях, які вивчали монотерапію азитроміцином проти стандартної медичної допомоги госпіталізованим пацієнтам, повідомлялося про широкий діапазон ефектів – від зниження скорегованого відношення шансів (ВШ) для смертності (ВШ 0,60; 95% ДІ 0,42-0,85) у ретроспективній когорті Albani та співавт. [25] до недостовірного підвищення ВШ до 1,30 (95% ДІ 0,65-2,64) за даними Kuderer і співавт. [26]. Ще більша відмінність результатів простежується в дослідженнях, які оцінювали ефекти додавання азитроміцину до гідроксихлорохіну: від покращення виживаності (скорегований відносний ризик 0,294; 95% ДІ 0,218-0,396) у роботі Arshad і співавт. [27] до суттєвого підвищення 30-денної смертності (скореговане ВШ 2,93; 95% ДІ 1,79-4,79) за даними Kuderer і співавт. [26]. У групі амбулаторних пацієнтів Guérin і співавт. [28] повідомляти про статистично значуще прискорення клінічного одужання пацієнтів, які отримували азитроміцин: 12,9 проти 25,8 дня в контрольній групі (p<0,0001).

Дані щодо підвищеної смертності в групах азитроміцину потребують окремого аналізу. Підвищена смертність у групах комбінованої терапії азитроміцином і гідроксихлорохіном у поєднанні з даними про збільшення частоти побічних ефектів у деяких дослідженнях може свідчити про небажану взаємодію ліків з ефектом пролонгації інтервалу QT [26, 29, 30]. Проте ці дані були отримані в ретроспективних дослідженнях із високим ступенем упередженості, тому причинно-наслідковий зв'язок є сумнівним. Цікаво, що в групах монотерапії азитроміцином не повідомлялося про підвищений ризик побічних ефектів. Cavalcanti та співавт. [29] не виявили підвищення частоти побічних ефектів, тоді як у групі гідроксихлорохіну спостерігали пролонгацію інтервалу QTc і підвищення рівня трансаміназ. Аналогічно Rosenberg і співавт. [30] відзначали підвищену частоту випадків зупинки серця в групі комбінованої терапії гідроксихлорохіном та азитроміцином (скореговане ВШ 2,13; 95% ДІ 1,12-4,05) і під час порівняння гідроксихлорохіну з азитроміцином (ВШ 2,97; 95% ДІ 1,56-5,64), але не виявили небажаного впливу в групі монотерапії азитроміцином під час порівняння з іншими препаратами (ВШ 0,64; 95% ДІ 0,27-1,56).

Ретроспективний характер більшості досліджень накладає певні обмеження на інтерпретацію результатів. Взаємодії між ліками можуть підвищувати госпітальну смертність; з іншого боку, при нетривалому спостереженні неможливо виявити довготривалі переваги терапії азитроміцином, як-от сповільнення прогресування фіброзу. Слід урахувати упередженість при включенні пацієнтів, яка завжди притаманна ретроспективним дослідженням. Оскільки рішення про призначення того чи іншого лікування не було визначено заздалегідь протоколом дослідження, пацієнти з легшим перебігом захворювання мали вищу ймовірність отримати призначення азитроміцину в монотерапії чи не отримати взагалі жодного з препаратів. Натомість пацієнтам, які перебували в тяжкому стані, лікарі здебільшого призначали комбіновану терапію. Крім того, на вибір тієї чи іншої терапії впливали численні фактори, крім початкових характеристик і тяжкості захворювання, зокрема доступність ліків і локальні клінічні протоколи [1].

застосування антибіотиків. Незважаючи на те що азитроміцин може покращити результати в обмежених випадках суперінфекції, антибактеріальна профілактика не є вагомим аргументом для його систематичного застосування; її варто зважувати з ризиком резистентності збудників [1].

### Вікно можливостей для застосування азитроміцину

Більшість втручань мають оптимальний часовий інтервал для застосування. З механістичного погляду початок терапії азитроміцином до чи під час ранньої фази запалення є найраціональнішим (рис.). На цьому ранньому етапі противірусний ефект усе ще може бути актуальним. Однак залишається незрозумілим, чи суттєво азитроміцин пригнічує реплікацію вірусів *in vivo*. Наявні докази [1]

краще підтверджують імуномодуляторну дію азитроміцину на запальні шляхи, що є ключовими в прогресуванні тяжкої COVID-19. Ефекти азитроміцину здатні збалансувати адаптивну імунну відповідь, стимулювати клітинний імунітет і запобігти подальшому цитокіновому шторму. Незабаром очікуються результати великих рандомізованих контрольованих досліджень азитроміцину за участю госпіталізованих пацієнтів, зокрема RECOVERY [34].

Отже, сприятливий профіль безпеки, доступність і плейотропні механізми азитроміцину зумовили значний інтерес до цього препарату як можливої терапії COVID-19. Його вплив на ранню фазу запалення найкраще підтверджується результатами досліджень і має особливе значення за появи перших симптомів, а також тоді, коли пацієнт звертається по медичну допомогу. Перед

початком лікування азитроміцином необхідна комплексна оцінка можливих взаємодій з іншими лікарськими засобами, котрі впливають на інтервал QT, а також серцево-судинних факторів ризику, особливо тоді, коли пропонується використання в першій лінії терапії. Клінічні докази ефективності залишаються неоднозначними, але через масштаб нинішньої пандемії навіть незначний ефект лікування може реалізуватися в значуще абсолютне зниження захворюваності та смертності від COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Gyselinck L., Janssens W., Verhamme P., Vos P. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *BMJ Open Respiratory Research* 2021; 8: e000806.

Адаптований переклад з англ.  
Ігоря Петренка

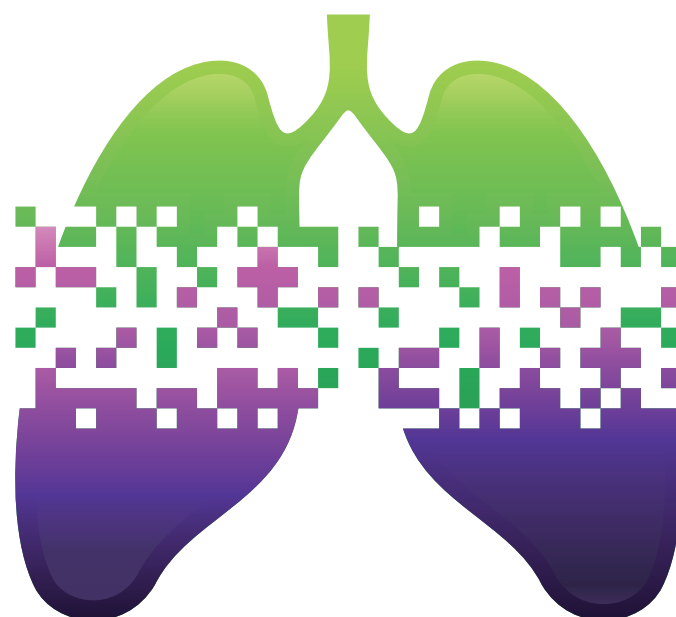


# Зиромин

500  
мг

## Азитроміцин

ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ  
та ПРОТИЗАПАЛЬНІ  
ВЛАСТИВОСТІ<sup>1</sup>



### ДОВІДКА «ЗУ»

Існують обмежені докази клінічної користі азитроміцину в лікуванні COVID-19. Монотерапія азитроміцином безпечна та може спричинити прискорене одужання амбулаторних пацієнтів; натомість вплив на виживаність госпіталізованих пацієнтів є сумнівним. Дані щодо впливу на інтервал QT обґрунтовують ретельне моніторування ЕКГ під час застосування азитроміцину, особливо в разі призначення в комбінації з іншими ліками, що пролонгують інтервал QT, а також у пацієнтів із факторами ризику. Розпочинати терапію азитроміцином можна тоді, коли тривалість QTc <450 мс; її слід припинити, якщо інтервал перевищує 500 мс або якщо він підвищився більш ніж на 60 мс після початку терапії [31, 32].

### Профілактика бактеріальної суперінфекції

Частота емпіричних призначень антибіотиків пацієнтам із COVID-19, особливо в стаціонарі, дуже висока [33]. Лікарів до цього спонукають труднощі диференційної діагностики з атиповими пневмоніями та страх перед бактеріальною суперінфекцією. Рання бактеріальна коінфекція дійсно була важливим чинником тяжкого перебігу та смертності при історичних пандеміях грипу. Проте при COVID-19 сукупні дані свідчать про набагато менший ризик бактеріальної коінфекції та не підтримують рутинне

## АЗИТРОМИЦИН

- ◆ Антибактеріальна дія широкого спектру
- ◆ Імуномодулююча та протизапальна активність
- ◆ Сприятливий вплив на перебіг важких хронічних бронхо-легеневих процесів



<sup>1</sup> Рвачева А.В., Стецюк О.У., Андреева И.В. Иммуномодулирующие свойства азитромицина: от экспериментальных данных к клиническому применению при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. – CON-SILIUM MEDICUM. – ТОМ 14. – №3 / www.consilium-medicum.com

**Зиромин. Показання.** Лікування таких інфекцій, спричинених одним або кількома чутливими мікроорганізмами: броніт; негоспітальна пневмонія; синусит; фарингіт/тонзиліт; середній отит; інфекції шкіри та м'яких тканин; неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до азитроміцину, еритромицину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, а також до інших компонентів препарату. **Особливості застосування.** Діти. Препарат не застосовувати дітям з масою тіла менше 45 кг. **Побічні реакції.** Анорексія; запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія; зорові розлади; глухота; діарея, біль у животі, нудота, метеоризм; часто – блювання, диспепсія; висипання, свербіж; артралгія; втома. **Лабораторні показники:** часто – знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату в плазмі крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біофарма Іпач Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина; УОРЛД МЕДІЦИНІАЛ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИНІАЛ ЛІМІТЕД, Велика Британія. Затверджено Наказ МОЗ України №906 від 19.03.2018 р., РІТН/УА/12748/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадгляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmacosafzor@bionline.ua



Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

[www.worldmedicine.ua](http://www.worldmedicine.ua)